



Κλινικές Δοκιμές Αρ.Πιστ. 822

Genekor Ιατρική Ανώνυμη Εταιρεία | Λεωφ. Σπάτων 52, 15344, Γέρακας, Αττική  
 email: info@genekor.com, www.genekor.com | Τηλ. (+30) 210 6032138 Fax. (+30) 210 6032148  
 Επιστημονικός Διευθυντής: Γεώργιος Νασιούλας, PhD

## ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΕΞΕΤΑΖΟΜΕΝΟΥ

Εξεταζόμενος :	XXX	Ημερ. Παραλαβής :	XXX
ΑΜΚΑ :	XXX	Ημερ. Αποτελέσματος :	XXX
Ημερ. Γέννησης :	XXX	Παραπέμπων Ιατρός :	XXX
Τόπος Διαμονής :	XXX	Barcode :	XXX
Τύπος Δείγματος :	XXX	Καταλληλότητα Δειγμ. :	XXX

Ανίχνευση σημειακών μεταλλαγών (SNV) και μεγάλων γενωμικών αναδιατάξεων (LGR) των γονιδίων *BRCA1* και *BRCA2* με αλληλούχηση επόμενης γενιάς και MLPA

## Αποτέλεσμα

***BRCA1*** - Ανιχνεύθηκε το κλινικά σημαντικό εύρημα **NM\_007294:c.181T>G, p.(Cys61Gly)** στο γονίδιο ***BRCA1***, σε Ετεροζυγωτία.

Πρόκειται για μία σημειακή μεταλλαγή που αντικαθιστά την Κυστεΐνη με Γλυκίνη στη θέση 61 της πρωτεΐνης *BRCA1* (p.Cys61Gly). Η συγκεκριμένη κυστεΐνη είναι αυστηρά συντηρημένη στην λειτουργική περιοχή της πρωτεΐνης «N-terminal RING domain» ([PMID: 22843421](#)) και υπάρχει μεγάλη φυσιοχημική διαφορά μεταξύ κυστεΐνης και γλυκίνης (Grantham Score 159). Το συγκεκριμένο εύρημα έχει περιγραφεί στη διεθνή βιβλιογραφία σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού και ωοθηκών ([PMID: 20345474, 20507347, 20569256, 19594371](#)). Η συγκεκριμένη μεταλλαγή έχει περιγραφεί στις βάσεις πληθυσμιακών δεδομένων (rs28897672, <0.01%) και στη βάση περιγεγραμμένων μεταλλαγών αναφέρεται ως παθογόνος ([Variation ID: 17661](#)). Εκτεταμένη βιβλιογραφία βασισμένη σε αναλύσεις της λειτουργικότητας της μεταλλαγμένης *BRCA1* πρωτεΐνης έχουν δείξει ότι η συγκεκριμένη μεταλλαγή έχει επίπτωση στη φυσιολογική της λειτουργία ([PMID: 11278247, 9525870, 22172724, 23161852, 23867111](#)). Για τους παραπάνω λόγους η συγκεκριμένη μεταλλαγή χαρακτηρίζεται ως παθογόνος. Βάσει της διεθνούς βιβλιογραφίας, συστήνεται έλεγχος στους συγγενείς του εξεταζόμενου για τη συγκεκριμένη μεταλλαγή.

***BRCA2*** - Δεν εντοπίστηκε γνωστή παθογόνος μεταλλαγή ή αναδιάταξη





Κλινικές Δοκιμές Αρ.Πιστ. 822

Genekor Ιατρική Ανώνυμη Εταιρεία | Λεωφ. Σπάτων 52, 15344, Γέρακας, Αττική  
 email: info@genekor.com, www.genekor.com | Τηλ. (+30) 210 6032138 Fax. (+30) 210 6032148  
 Επιστημονικός Διευθυντής: Γεώργιος Νασσιούλας, PhD

Εξεταζόμενος: XXX

Barcode: XXX

Τόπος Διαμ.: -

## Επεξήγηση

Το γονίδιο *BRCA1* ανήκει στα γονίδια του ομόλογου ανασυνδυασμού (Homologous Recombination, HR) και σχετίζεται με το αυτοσωμικά επικρατές σύνδρομο του κληρονομούμενου καρκίνου του μαστού και των ωθηκών (HBOC). Το σύνδρομο HBOC χαρακτηρίζεται από αυξημένη προδιάθεση για εμφάνιση καρκίνου του μαστού, αμφοτερόπλευρου καρκίνου του μαστού, ανδρικού καρκίνου του μαστού, καρκίνου των ωθηκών, του προστάτη, του παγκρέατος καθώς και άλλων οργάνων (PMID: [12237281](#)). Ο κίνδυνος εμφάνισης καρκίνου του μαστού κατά τη διάρκεια της ζωής σε γυναίκες φορείς παθογόνων μεταλλαγών στο γονίδιο *BRCA1* είναι 40- 87% (PMID: [10498392](#)), ενώ ο κίνδυνος εμφάνισης καρκίνου των ωθηκών ανέρχεται σε 16-44% (PMID: [9145676](#), [23628597](#)). Ο κίνδυνος επανεμφάνισης της νόσου είναι 43% μέσα σε 10 χρόνια από την πρώτη διάγνωση (PMID: [15197194](#)). Ο κίνδυνος εμφάνισης καρκίνου του μαστού σε άρρνες φορείς μεταλλαγών στο γονίδιο *BRCA1* είναι 1.2% (PMID: [18042939](#)). Κατευθυντήριες οδηγίες για την κλινική διαχείριση ασθενών με παθογόνα ευρήματα στο γονίδιο *BRCA1* μπορούν να βρεθούν στο [www.nccn.org](#).

Το γονίδιο *BRCA2* ανήκει στα γονίδια του ομόλογου ανασυνδυασμού (Homologous Recombination, HR) και έχει συσχετισθεί με το επικρατές σύνδρομο κληρονομούμενου καρκίνου του μαστού και/ή των ωθηκών (hereditary breast and ovarian cancer (HBOC) syndrome) σε φορείς μίας κλινικά σημαντικής μεταλλαγής και με την υπολειπόμενη νόσο Fanconi anemia. Μελέτες σε οικογένειες με παθογόνες μεταλλαγές δείχνουν ότι γυναίκες με κληρονομούμενες μεταλλαγές στο γονίδιο *BRCA2* έχουν 40-85% κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού, ενώ ο κίνδυνος επανεμφάνισης της νόσου είναι 23% σε 5 χρόνια μετά την πρώτη διάγνωση (PMID: [24764694](#), [14576434](#), [10498392](#)). Επιπλέον, υπάρχει 16-27% κίνδυνος εμφάνισης καρκίνου των ωθηκών (PMID: [9497246](#), [9145676](#)). Επίσης, παθογόνες μεταλλαγές στο γονίδιο *BRCA2* προσδίδουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού σε άρρνες φορείς (7-8%) (PMID: [27144062](#)), καθώς και καρκίνου άλλων οργάνων, όπως μελάνωμα, καρκίνο του προστάτη (20%), και καρκίνο του παγκρέατος (2-3%) (PMID: [10433620](#)).

Ασθενείς με κληρονομούμενες μεταλλαγές στα HR γονίδια έχουν αυξημένες πιθανότητες ανταπόκρισης σε θεραπείες με βάση την πλατίνα (PMID: [20406929](#)) καθώς και με PARP αναστολές (PMID: [31218365](#)).





Κλινικές Δοκιμές Αρ.Πιστ. 822

GeneKor Ιατρική Ανώνυμη Εταιρεία | Λεωφ. Σπάτων 52, 15344, Γέρακας, Αττική  
 email: info@genekor.com, www.genekor.com | Τηλ. (+30) 210 6032138 Fax. (+30) 210 6032148  
 Επιστημονικός Διευθυντής: Γεώργιος Νασσιούλας, PhD

Εξεταζόμενος: XXX

Barcode: XXX

Τόπος Διαμ.: -

## Μεθοδολογία

Έγινε απομόνωση γενωμικού DNA από το εξεταζόμενο δείγμα. Το DNA αναλύθηκε με μια μέθοδο εμπλουτισμού γενωμικών περιοχών σε υγρή φάση (διάλυμα), χρησιμοποιώντας ένα προσαρμοσμένο προϊόν εμπλουτισμού γενωμικών στόχων που περιέχει τα γονίδια *BRCA1* και *BRCA2* (KAPA HyperExplore Max 3Mb T1, NimbleGen, Roche). Η αλληλούχιση των εμπλουτισμένων στόχων έγινε με τεχνολογία Illumina. Η στοίχιση των διαβασμάτων έγινε στην αλληλουχία αναφοράς GRCh37 και οι πολυμορφισμοί της αλληλουχίας εντοπίστηκαν και αναλύθηκαν ως προς ένα μοναδικό και κλινικά σχετιζόμενο μετάγραφο, ανά γονίδιο. Όλα τα κλινικά σημαντικά ευρήματα επιβεβαιώθηκαν με αλληλούχιση κατά Sanger. Εκτός και αν αναφέρεται διαφορετικά, όλοι οι εμπλουτισμένοι στόχοι διαβάστηκαν/αλληλουχήθηκαν σε βάθος μεγαλύτερο ή ίσο από 20X. Οι στόχοι των ανωτέρω μεταγράφων που εμπλουτίζει αυτή η εξέταση αφορούν όλες τις κωδικές τους περιοχές καθώς και 20bp των εκάστοτε, εκατέρωθεν εσωνικών περιοχών.

Η παρουσία μεγάλων γενωμικών αναδιατάξεων που απενεργοποιούν τα γονίδια ελέγχθηκε υπολογιστικά με τη χρήση των προγραμμάτων SeqPilot Version 4.4 Build 505 (JSI Medical System) και το πρόγραμμα panelcn.MOPS ([PMID: 28449315](#)). Η ανίχνευσή τους επιβεβαιώθηκε με τη μέθοδο MLPA\* (Multiplex Ligationdependent Probe Amplification, *BRCA1*: P002, *BRCA2*: P045, MRC Holland; [PMID:12060695](#)).

### \*Σημείωση:

Η μέθοδος που εφαρμόστηκε δε μπορεί να εξακριβώσει την ύπαρξη προβλημάτων στην ωρίμανση του μηνύματος RNA δηλ. υπάρχει πιθανότητα να υπάρχουν βλάβες στα γονίδια *BRCA1*, *BRCA2* οι οποίες δεν ανιχνεύτηκαν με την παραπάνω μεθοδολογία. Επίσης, δεν αποκλείεται η ύπαρξη μεταλλαγών σε άλλα γονίδια όπως *PALB2*, *BARD1*, *CDH1* και *RAD51C*.

Η μέθοδος που χρησιμοποιήθηκε δεν μπορεί να ανιχνεύσει μωσαϊκισμό χαμηλού επιπέδου (κάλυψη <25%). Με την μέθοδο που χρησιμοποιήθηκε επιτυγχάνεται 99% ευαισθησία και ειδικότητα στην ανίχνευση σημειακών νουκλεοτιδικών αλλαγών, διπλασιασμών και ελλείψεων <15bp. Η ευαισθησία της μεθόδου να ανιχνεύει γενωμικές αναδιατάξεις μεγαλύτερες των 15bp αλλά μικρότερες από το μέγεθος ενός εξωνίου ενδέχεται να είναι μειωμένη. Η συγκεκριμένη μέθοδος δεν μπορεί να ανιχνεύσει ισοζυγισμένες αναδιατάξεις.

Κάθε μοριακή ανάλυση έχει εσωτερική πιθανότητα λάθους 0,5-1%. Αυτό οφείλεται σε σπάνια μοριακά γεγονότα και παράγοντες που εμπλέκονται στη παρασκευή και ανάλυση των δειγμάτων.

Η ανάλυση των γονιδίων *BRCA1* και *BRCA2* με MLPA είναι διαπιστευμένη.

Το κλινικό εργαστήριο της GeneKor είναι διαπιστευμένο κατά ISO15189:2012 (Cert.no 822) και πιστοποιημένο από την CAP (College of American Pathologists) και EMQN (European Molecular Genetics Quality Network) για την ανάλυση των γονιδίων *BRCA1* και *BRCA2* τόσο με αλληλούχιση κατά Sanger και αλληλούχιση επόμενης γενιάς με Devyser ή Nimblegen, Roche.



Υπογεγραμμένο ηλεκτρονικά από - Κωνσταντίνος Αγιαννιτόπουλος, PhD Μοριακός Βιολόγος, ΑΜΚΑ:16058503091

- Γιώργος Νασσιούλας, PhD Μοριακός Βιολόγος, Επιστημονικός Διευθυντής, ΑΜΚΑ:26025301255

GeneKor Ιατρική Α.Ε. | Μια εταιρεία πιστοποιημένη με EN ISO 9001:2015 (Αρ.πιστοποιητικού: 041150049) και διαπιστευμένη για αριθμό εξετάσεων με EL0T EN ISO 15189:2012 (Αρ. Πιστοποιητικού: 822)

# BRC Agermline

Genekor Ιατρική Ανώνυμη Εταιρεία | Λεωφ. Σπάτων 52, 15344, Γέρακας, Αττική

email: info@genekor.com, www.genekor.com | Τηλ. (+30) 210 6032138 Fax. (+30) 210 6032148

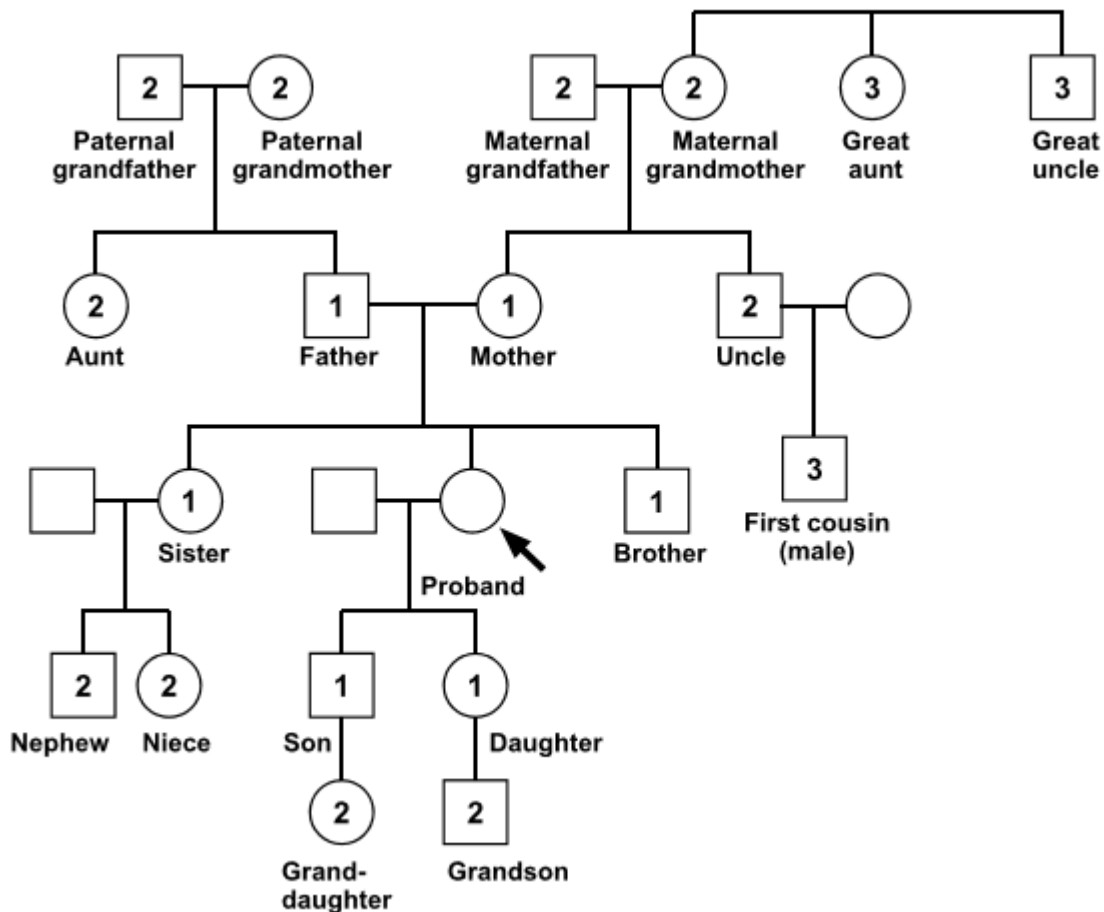
Επιστημονικός Διευθυντής: Γεώργιος Νασσιούλας, PhD

Εξεταζόμενος: **XXX**

Barcode: **XXX**

Τόπος Διαμ.: -

## Γενεαλογικό Δέντρο Εξεταζόμενου



Σημείωση: Οι πληροφορίες που αναγράφονται στο γενεαλογικό δέντρο προέρχονται από αναφορές του εξεταζόμενου και όχι από ιατρικά δεδομένα



Υπογεγραμμένο ηλεκτρονικά από

- Κωνσταντίνος Αγιαννιτόπουλος, PhD Μοριακός Βιολόγος, ΑΜΚΑ:16058503091

- Γιώργος Νασσιούλας, PhD Μοριακός Βιολόγος, Επιστημονικός Διευθυντής, ΑΜΚΑ:26025301255

Genekor Ιατρική Α.Ε. | Μια εταιρεία πιστοποιημένη με EN ISO 9001:2015 (Αρ.πιστοποιητικού: 041150049) και διαπιστευμένη για αριθμό εξετάσεων με ELOT EN ISO 15189:2012 (Αρ. Πιστοποιητικού: 822)



# BRCAGermline

Genekor Ιατρική Ανώνυμη Εταιρεία | Λεωφ. Σπάτων 52, 15344, Γέρακας, Αττική  
 email: info@genekor.com, www.genekor.com | Τηλ. (+30) 210 6032138 Fax. (+30) 210 6032148  
 Επιστημονικός Διευθυντής: Γεώργιος Νασιούλας, PhD

Εξεταζόμενος: **XXX**Barcode: **XXX**

Τόπος Διαμ.: -

## Βιβλιογραφία

1. Apeessos A, Papadopoulou E, Metaxa-Mariatou V, Murray S, Nasioulas G. (2013) **Different genomic rearrangements account for 14% of BRCA1/2 mutations in Greece.** In: Proceedings of the 13th St. Gallen International Breast Cancer Conference 2013: The Breast 22S1 (2013) S20-S70: Abstract P17
2. Apeessos A, Tsoulos N, Eirini Papadopoulou E, Vasiliki Metaxa-Mariatou V, Agiannitopoulos K, Tansan S, Irgil C, Gokmen E, Cakmakci M, Basaran C, Atasoy A, Basaran G, Nasioulas G. (2015) **Mutation analysis of the BRCA1 and BRCA2 genes in Turkish patients with breast cancer.** In: Proceedings of the 2015 ASCO Annual Meeting: Journal of Clinical Oncology 33(15\_suppl):e12536-e12536
3. Apeessos A, Papadopoulou E, Metaxa-Mariatou V, Agiannitopoulos K, Markopoulos C, Venizelos V, Xepapadakis G, Vasilaki-Antonatou M, Keramopoulos A, Bredakis N, Tsiftoglou A, Kesisis G, Kakolyris S, Touroutoglou N, Natsiopoulos I, Papazisis K, Nasioulas G. (2015) **Different genomic rearrangements account for 17% of BRCA1/2 mutations in Greece.** In: Proceedings of the Thirty-Seventh Annual CTCRC-AACR San Antonio Breast Cancer Symposium: 2014 Dec 9-13; San Antonio, TX. Philadelphia (PA): AACR; Cancer Res 2015;75(9 Suppl):Abstract nr P1-03-08.
4. Agiannitopoulos K., Apeessos A., Pepe G., Tsaousis G.N., Papadopoulou E., Metaxa-Mariatou V., Nasioulas G. (2016) **Use of NGS for the analysis of BRCA1 and BRCA2 genes.** 10th Conference Hellenic Society of Bioscientists, Biosciences in the 21st century, Athens.
5. Tsoulos N, Apeessos A, Agiannitopoulos K, Pepe G, Tsaousis G, Kambouri S, Eniu DT, Ungureanu A, Banu E, Ciule L, Blidaru A, Chiorean A, Stanculeanu DL, Mateescu D, Nasioulas G. (2017) **Analysis of hereditary cancer syndromes by use of a panel of genes: More answers than questions.** 2017 Dec 5-9; San Antonio, TX. Philadelphia (PA): AACR; Cancer Res 2018;78(4 Suppl):Abstract nr P3-03-03.
6. Apeessos A., Agiannitopoulos K., Pepe G., Tsaousis G.N., Papadopoulou E., Mariatou-Metaxa V., Tsirigoti A., Efstathiadou C., Markopoulos C., Xepapadakis G., Venizelos V., Tsiftoglou A., Natsiopoulos I., Nasioulas G. (2018) **Comprehensive BRCA mutation analysis in the Greek population. Experience from a single clinical diagnostic center.** Cancer Genet. 220 1-12 doi:10.1016/j.cancergen.2017.10.002 (PMID: [29310832](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29310832/))
7. Tsaousis G.N., Papadopoulou E, Apeessos A, Agiannitopoulos K, Pepe G, Kambouri S, Diamantopoulos N, Floros T, Iosifidou R, Katopodi O, Koumariou A, Markopoulos C, Papazisis K, Venizelos V, Xanthakis I, Xepapadakis G, Banu E, Eniu DT, Negru S, Stanculeanu DL, Ungureanu A, Ozmen V, Tansan S, Tekinel M, Yalcin S, Nasioulas G. (2019) **Analysis of hereditary cancer syndromes by using a panel of genes: Novel and multiple pathogenic mutations.** BMC Cancer. 2019 Jun 3;19(1):535. (PMID: [31159747](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31159747/))
8. Tsaousis GN, Tsoulos, E. Papadopoulou, K. Agiannitopoulos, G. Pepe, N. Diamantopoulos, T. Floros, R. Iosifidou, C. Markopoulos7 K. Papazisis, V. Venizelos, G. Xepapadakis, E. Banu, D.T. Eniu, D. Stanculeanu, A. Ungureanu, S. Tansan, M. Tekinel, S. Yalcin, G. Nasioulas. (2019) **Multigene panel testing results for hereditary breast cancer in 1325 individuals: implications for gene selection and considerations for guidelines.** In: ESMO 2019 Congress: Annals of Oncology (2019) 30 (suppl\_5): v25-v54. 10.1093/annonc/mdz239
9. K Agiannitopoulos, G Pepe, E Papadopoulou, G Tsaousis, S Kampouri, S Maravelaki, A Fassas, C Christodoulou, R Iosifidou, S Karageorgopoulou, C Markopoulos, I Natsiopoulos, K Papazisis, M Vasilaki-Antonatou, V Venizelos, V Ozmen, S Tansan, K Kaban, Dan Tudor Eniu, A Chiorean, G Nasioulas (2020) **Splicing variants in hereditary cancer genes: clinical utility of functional RNA analysis** In: European Human Genetics Virtual Conference ESHG 2020.2 P12.158.A
10. Towler WI et al. **Analysis of BRCA1 variants in double-strand break repair by homologous recombination and single-strand annealing.** Hum Mutat. 2013 Mar;34(3):439-45. doi: 10.1002/humu.22251. (PMID: [23161852](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23161852/))



Υπογεγραμμένο ηλεκτρονικά από - Κωνσταντίνος Αγιαννιτόπουλος, PhD Μοριακός Βιολόγος, ΑΜΚΑ:16058503091

- Γιώργος Νασιούλας, PhD Μοριακός Βιολόγος, Επιστημονικός Διευθυντής, ΑΜΚΑ:26025301255

Genekor Ιατρική Α.Ε. | Μια εταιρεία πιστοποιημένη με EN ISO 9001:2015 (Αρ.πιστοποιητικού: 041150049) και διαπιστευμένη για αριθμό εξετάσεων με ELOT EN ISO 15189:2012 (Αρ. Πιστοποιητικού: 822)



# BRCAgermline

Genekor Ιατρική Ανώνυμη Εταιρεία | Λεωφ. Σπάτων 52, 15344, Γέρακας, Αττική  
 email: info@genekor.com, www.genekor.com | Τηλ. (+30) 210 6032138 Fax. (+30) 210 6032148  
 Επιστημονικός Διευθυντής: Γεώργιος Νασιούλας, PhD

Εξεταζόμενος: **XXX** Barcode: **XXX** Τόπος Διαμ.: -

11. Towler WI et al. **Analysis of BRCA1 variants in double-strand break repair by homologous recombination and single-strand annealing.** Hum Mutat. 2013 Mar;34(3):439-45. doi: 10.1002/humu.22251. ([PMID: 2584917923628597](#))
12. Bouwman P et al. **A high-throughput functional complementation assay for classification of BRCA1 missense variants.** Cancer Discov. 2013 Oct;3(10):1142-55. doi: 10.1158/2159-8290.CD-13-0094. ([PMID: 23867111](#))
13. Drost R et al. **BRCA1 RING function is essential for tumor suppression but dispensable for therapy resistance.** Cancer Cell. 2011 Dec 13;20(6):797-809. doi: 10.1016/j.ccr.2011.11.014. ([PMID: 22172724](#))
14. Hashizume R et al. **The RING heterodimer BRCA1-BARD1 is a ubiquitin ligase inactivated by a breast cancer-derived mutation.** J Biol Chem. 2001 May 4;276(18):14537-40. doi: 10.1074/jbc.C000881200. ([PMID: 11278247](#))
15. Nelson HD et al. **Risk Assessment, Genetic Counseling, and Genetic Testing for BRCA-Related Cancer in Women: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services JAMA.** 2019 Aug 20;322(7):666-685. doi: 10.1001/jama.2019.8430. ([PMID: 31429902](#))
16. Silver DP et al. **Mechanisms of BRCA1 tumor suppression.** Cancer Discov. 2012 Aug;2(8):679-84. doi: 10.1158/2159-8290.CD-12-0221. ([PMID: 22843421](#))
17. Kuchenbaecker KB et al. **Risks of Breast, Ovarian, and Contralateral Breast Cancer for BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers.** JAMA. 2017 Jun 20;317(23):2402-2416. doi: 10.1001/jama.2017.7112. ([PMID: 28632866](#))
18. Chen S et al. **Meta-analysis of BRCA1 and BRCA2 penetrance.** J Clin Oncol. 2007 Apr 10;25(11):1329-33. doi: 10.1200/JCO.2006.09.1066. ([PMID: 17416853](#))
19. Kaufman B et al. **Haplotype of the C61G BRCA1 mutation in Polish and Jewish individuals.** Genet Test Mol Biomarkers. 2009 Aug;13(4):465-9. doi: 10.1089/gtmb.2009.0001. ([PMID: 19594371](#))
20. Mavaddat N et al. **Cancer risks for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: results from prospective analysis of EMBRACE.** J Natl Cancer Inst. 2013 Jun 5;105(11):812-22. doi: 10.1093/jnci/djt095. ([PMID: 23628597](#))
21. Uglanitsa N et al. **The contribution of founder mutations in BRCA1 to breast cancer in Belarus.** Clin Genet. 2010 Oct;78(4):377-80. doi: 10.1111/j.1399-0004.2010.01439.x. ([PMID: 20507347](#))
22. Brzovic PS et al. **The cancer-predisposing mutation C61G disrupts homodimer formation in the NH2-terminal BRCA1 RING finger domain.** J Biol Chem. 1998 Apr 3;273(14):7795-9. doi: 10.1074/jbc.273.14.7795. ([PMID: 9525870](#))
23. Thompson D et al. **Cancer Incidence in BRCA1 mutation carriers.** J Natl Cancer Inst. 2002 Sep 18;94(18):1358-65. doi: 10.1093/jnci/94.18.1358. ([PMID: 12237281](#))
24. Elsakov P et al. **The contribution of founder mutations in BRCA1 to breast and ovarian cancer in Lithuania.** Clin Genet. 2010 Oct;78(4):373-6. doi: 10.1111/j.1399-0004.2010.01404.x. ([PMID: 20345474](#))
25. Bogdanova NV et al. **High frequency and allele-specific differences of BRCA1 founder mutations in breast cancer and ovarian cancer patients from Belarus.** Clin Genet. 2010 Oct;78(4):364-72. doi: 10.1111/j.1399-0004.2010.01473.x. ([PMID: 20569256](#))
26. van den Broek AJ et al. **Impact of Age at Primary Breast Cancer on Contralateral Breast Cancer Risk in BRCA1/2 Mutation Carriers.** J Clin Oncol. 2016 Feb 10;34(5):409-18. doi: 10.1200/JCO.2015.62.3942. ([PMID: 26700119](#))



Υπογεγραμμένο ηλεκτρονικά από - Κωνσταντίνος Αγιαννιτόπουλος, PhD Μοριακός Βιολόγος, ΑΜΚΑ:16058503091

- Γιώργος Νασιούλας, PhD Μοριακός Βιολόγος, Επιστημονικός Διευθυντής, ΑΜΚΑ:26025301255

Genekor Ιατρική Α.Ε. | Μια εταιρεία πιστοποιημένη με EN ISO 9001:2015 (Αρ.πιστοποιητικού: 041150049) και διαπιστευμένη για αριθμό εξετάσεων με ELOT EN ISO 15189:2012 (Αρ. Πιστοποιητικού: 822)