



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Hereditary breast cancer and the clinical significance of variants in the BRCA1 and BRCA2 genes

Moghadasi, S.

Citation

Moghadasi, S. (2017, November 30). *Hereditary breast cancer and the clinical significance of variants in the BRCA1 and BRCA2 genes*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/57786>

Version: Not Applicable (or Unknown)

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/57786>

Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <http://hdl.handle.net/1887/57786> holds various files of this Leiden University dissertation

Author: Moghadasi, Setareh

Title: Hereditary breast cancer and the clinical significance of variants in the BRCA1 and BRCA2 genes

Date: 2017-11-30

Appendix



SUMMARY

Sequencing of the high-risk cancer predisposition genes *BRCA1* (MIM* 113705) and *BRCA2* (MIM* 600185) is increasingly offered to families with multiple breast and/or ovarian cancer cases when a genetic cause is suspected or when the mutation detection chance is around 10%. (www.oncoline.nl)

In case a pathogenic variant in either of these genes is found, intensive surveillance and risk reducing surgeries can be offered to the carriers. Furthermore in some cases proven carriers can benefit from personalized treatments with platinum salts (carboplatin and cisplatin) or poly ADP-ribose polymerase (PARP)-inhibitors.

However, the ongoing development of sequencing-based technologies in DNA diagnostic laboratories is resulting in the detection of an increasing number of variants in the *BRCA1* and *BRCA2* genes for which the clinical significance is unknown. These changes are called variants of uncertain clinical significance (VUS) and include missense changes, in-frame deletions or insertions, synonymous nucleotide substitutions, as well as alterations in non-coding sequences or in untranslated regions. In the Netherlands there were in 2012 around 293 unique variants identified in *BRCA1* and 492 in *BRCA2*. ClinVar is a freely accessible, public archive of reports of the relationships among human variations and phenotypes, with supporting evidence. ClinVar search in 2017 resulted in about 1700 unique VUS in *BRCA1* and 2800 unique VUS in *BRCA2*.

Classifying VUS is a great challenge for tailoring genetic counselling and disease prevention strategies. Patients in which a VUS is identified experience considerable psychological distress, not only due to the possibility that they may have a cancer risk as high as that for known pathogenic variants, but also due to the uncertainty of this cancer risk. Not only the persons who are carrying the VUS, but also their relatives can benefit from classification of the VUS. In case a variant is classified as pathogenic, then the family members will be offered cascade screening. They can be tested for the presence of the pathogenic variant. Carriers can enter screening programs for early cancer detection or consider prophylactic surgery. (www.oncoline.nl)

The development of a multifactorial likelihood model (MLM) for *BRCA1* and *BRCA2* variants was a major breakthrough in the study of the VUS. The MLM combines complementary sources of data (i.e. in silico data, family history, cosegregation of the variant with disease in a family, histopathological characteristics of the tumours and co-occurrence of the variant with a pathogenic *BRCA1* or *BRCA2* variant in trans) to determine the probability that a given variant has a cancer risk equivalent to known high-risk pathogenic (predominantly truncating) variants. The probability of pathogenicity based on each source of data, is calculated in the form of likelihood ratio (LR). LR is a measure of accuracy of a diagnostic test. The LR of a clinical finding is the probability of that finding when a condition is present divided by the probability of the same finding when the condition is absent.



AIM OF THIS THESIS

This thesis is aimed at improving the classification of the variants of uncertain clinical significance in the *BRCA1/2* genes. Furthermore, it describes the optimization and standardisation of guidelines for communication of the VUS with the counselees in clinical practice.

In this thesis, an introduction to hereditary breast cancer, *BRCA1* and *BRCA2* genes, variants of uncertain significance and different classification methods and guidelines is given in **chapter 1**.

In **chapter 2** the results of the classification of VUS based on only in silico characteristics was studied and compared to the results of classification when additional information was used. Of the 46 VUS assigned to class II by in silico analysis alone, nearly half were eventually re-categorised as class I and 10% as class III when additional information was included. As in silico analysis alone is not always sufficient to unambiguously assign VUS to either class II or class III, the possibility of obtaining additional information from a family should be taken into account during the decision process preceding the communication of a VUS test result.

The paper in **chapter 3** describes the cancer risks associated with the missense variant c.5096G>A, p.Arg1699Gln (R1699Q) in *BRCA1* in a large group of families ascertained internationally. The results showed that the risks associated with this variant, breast cancer: 20% and ovarian cancer: 6%, are lower than for the average truncating *BRCA1* variants and that this variant can be classified as an intermediate risk variant. Furthermore, cancer risks in families with this intermediate risk variant are likely to be influenced by additional genetic factors. Based on these risks recommendations for clinical management for female carriers were proposed.

In **chapter 4** mutation prediction performance of BOADICEA, BRCAPRO and Myriad *BRCA* risk calculator was tested in a large cohort of Dutch male breast cancer patients. The numbers of observed versus predicted mutation carriers were compared and the area under the receiver operating characteristic (ROC) curve (AUC) for each model was assessed. The results support the use of both BRCAPRO and BOADICEA for determining the probability of carrying a *BRCA1* or *BRCA2* pathogenic variants in MBC patients. Freely available, reliable prediction models such as BOADICEA and BRCAPRO play an important role in improving clinical care, especially in countries with limited health care resources. Furthermore, the proven prediction accuracy of both BOADICEA and BRCAPRO for *BRCA* carriership in males underlines the reliability of other function of these models which is the prediction of overall breast cancer risk.

Information on array-CGH in addition to other data based on different lines of evidence was used to (re)classify some of the most common *BRCA1* variants in the Netherlands. For the classification of the variants mainly in silico data, cosegregation of the variant and disease within families and histopathological characteristics of the tumour were used. Where available the results of classification based on the MLM were compared

with functional analysis which is performed by our colleagues in the Netherlands Cancer Institute in Amsterdam (NKI). Comparing functional analysis with our study, 7 out of 8 variants for the results matched. Results from this study have direct implications for genetic counselling and medical management of the carriers. Furthermore, this analysis adds more variants to the currently limited number of classified pathogenic missense variants in *BRCA1* that can be used as a calibration set for future studies incorporating functional assays into the multifactorial model. (Chapter 5)

To improve the clinical utility of the current five-tier IARC classification system, a pragmatic adaptation to clinical practice was suggested in chapter 6. The suggestion is that the laboratory specialists divide VUS class 3 into two subgroups: class 3A with a posterior probability of 0.05 to 0.499 and class 3B with a posterior probability of 0.5-0.949. The counsellors could then consider to communicate and test family members when the posterior probability of pathogenicity of a VUS is higher than 0.5 (i.e. category 3B) but not communicate variants in class 3A unless there is clinical benefit for counselee or for research. The purpose of the recommendations is to improve the clinical management of the counselees by a more precise classification of the variants without causing unnecessary stress for the counselees or additional costs for the health care system, while minimizing the risk of missing pathogenic variants in clinical practice.



NEDERLANDSE SAMENVATTING

DNA-onderzoek van de 'hoog risico' genen *BRCA1* (MIM* 113705) en *BRCA2* (MIM* 600185) wordt steeds vaker aangeboden indien er sprake is van een verdenking op een erfelijke vorm van borst- en/of eierstokkanker. Het gaat dan om situaties met meerdere gevallen van deze aandoening(en) binnen een familie of bij één patiënte. Dit wordt aangeboden wanneer de mutatiedetectiekans ongeveer 10% is. (www.oncoline.nl)

De uitslag van het DNA-onderzoek naar mutaties in de *BRCA1*-en *BRCA2*-genen kan worden onderverdeeld in drie categorieën:

- "Positief", d.w.z. er is een verandering in het DNA aangetroffen waarvan wordt aangenomen dat het een pathogene variant betreft (d.w.z. het *BRCA1*- of *BRCA2*- eiwit wordt erdoor geïnactiveerd).
- "Negatief", d.w.z. er is geen verandering in het DNA gevonden, dan wel er is een verandering gevonden waarvan wordt aangenomen dat het géén effect heeft op de functie van het *BRCA1*- of *BRCA2*-eiwit (zgn. DNA-polymorfismen).
- "Variant of Uncertain Significance" oftewel "VUS"; deze verandering in het DNA is nog niet in te classificeren als "positief" of "negatief". Het pathogene effect van deze mutatie is (nog) niet bekend.

Pathogene varianten in de *BRCA1*- en *BRCA2*-genen veroorzaken hoge risico's op het krijgen van borst- en/of eierstokkanker. In het geval dat er een pathogene variant in één van deze genen wordt gevonden, komen de draagsters in aanmerking voor deelname aan intensieve screeningprogramma's van de borsten vanaf een jonge leeftijd of kunnen ze overwegen om de borst en/of eierstokken preventief te laten verwijderen. Bovendien kunnen draagsters die een behandeling nodig hebben voor borst- of eierstokkanker in een aantal situaties profiteren van gepersonaliseerde therapieën met platinum (carboplatine en cisplatine) of poly-ADP-ribose polymerase (PARP)-remmers.

De voortdurende ontwikkeling van sequencing technologie in DNA-diagnostische laboratoria resulteert echter ook in het detecteren van een toenemend aantal varianten in de *BRCA1*- en *BRCA2*-genen waarvoor het klinische significantie onbekend is. Deze varianten worden Variants of Uncertain Significance (VUS) genoemd. Het zijn missense varianten, in-frame deleties of inserties, synonieme nucleotide substituties, evenals veranderingen in niet-coderende sequenties of in niet-getransleerde regio's. Deze uitslag kan hoge risico's voor het ontwikkelen van borst- en of eierstokkanker inhouden of kan helemaal geen klinische significantie hebben. Zowel *BRCA1* als *BRCA2* zijn grote multifunctionele eiwitten. Het is daarom te verwachten dat sommige van deze varianten de normale cellulaire eiwitfunctie beïnvloeden of inactiveren. Andere veranderingen zullen echter neutraal zijn.

Bij de start van dit onderzoek evenaarde het percentage VUS-uitslagen het aantal pathogene mutaties. In 10-15% van de families werd een VUS gevonden. In Nederland waren er in 2012 ongeveer 293 unieke varianten geïdentificeerd in *BRCA1* en 492 in *BRCA2*. Op basis van ClinVar, een vrij toegankelijke site voor informatie over humane

genoom varianten en fenotypen, werden in 2017 ruim 1700 unieke VUS in *BRCA1* en ruim 2800 unieke VUS in *BRCA2* geregistreerd. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar>)

Het classificeren van de VUS is een grote uitdaging voor de genetische counseling. Patiënten bij wie een VUS is geïdentificeerd, ervaren aanzienlijke psychologische stress, niet alleen door de mogelijkheid op een hoge kans op kanker, maar ook door de onzekerheid over dit kankerrisico. Naast de personen die een VUS dragen, kunnen ook hun familieleden profiteren als de varianten een duidelijke classificatie hebben. Als een variant als pathogeen wordt geclassificeerd, dan wordt genetisch onderzoek ook aan de familieleden aangeboden. Ze kunnen getest worden op de aanwezigheid van de pathogene variant. Draggers komen ook in aanmerking voor screeningsprogramma's voor vroegtijdige detectie van kanker of kunnen overwegen om profylactische operaties te ondergaan. Tevens kunnen ze profiteren van de specifieke chemotherapieën zoals hierboven genoemd.

Multifactorial likelihood model

Het ontwikkelen van het multifactorial likelihood model (MLM) voor *BRCA1*- en *BRCA2*-varianten was een belangrijke doorbraak in de studie van de VUS. De bouwstenen in het MLM zijn de Likelihood Ratio's (LR). LR is een maat voor het berekenen van de nauwkeurigheid van een diagnostische test. De LR van een klinische bevinding is de kans op die bevinding wanneer een conditie aanwezig is, gedeeld door de kans op dezelfde bevinding wanneer de conditie afwezig is. LR wordt berekend voor verschillende soorten van data (zoals *in silico*, familiegeschiedenis, co-segregatie van de variant met de ziekte in een familie, histopathologische kenmerken van de tumor en segregatie van de variant met een pathogene *BRCA1*- of *BRCA2*-variant in trans). Het MLM combineert deze LRs om de "probability" van de pathogeniciteit van een variant te bepalen.



DOEL VAN HET ONDERZOEK

Het doel van dit proefschrift was het verbeteren en optimaliseren van de bestaande methoden om de klinische relevantie van verschillende VUS te analyseren. In dit proefschrift werd in **hoofdstuk 1** erfelijke borstkanker, *BRCA1*- en *BRCA2*-genen, VUS en verschillende classificatiemethoden en richtlijnen beschreven.

In **hoofdstuk 2** werden een aantal VUS op basis van alleen *in silico*-eigenschappen geclassificeerd en deze classificatie werd vergeleken met de resultaten van classificatie wanneer aanvullende informatie werd gebruikt. Van de 46 VUS die aanvankelijk in klasse II waren geclassificeerd op basis van alleen *in silico*-analyse, werden uiteindelijk bijna de helft geclassificeerd als klasse I en 10% als klasse III wanneer er extra informatie werd gebruikt. Op basis van dit hoofdstuk werd geconcludeerd dat een variant niet altijd met zekerheid geclassificeerd kan worden naar klasse II of III alleen op basis van de *in silico* data.

Hoofdstuk 3 beschrijft de borst- en eierstokkankerrisico's van de missense variant c.5096G>A, p.Arg1699Gln (R1699Q) in *BRCA1*. Voor dit onderzoek werden meerdere

families internationaal geïnccludeerd die drager zijn van deze variant. De resultaten toonden aan dat de risico's verbonden aan deze variant, borst kanker: 20% en eierstokkanker: 6%, lager zijn dan voor de gemiddelde truncerende *BRCA1*-varianten en dat deze variant een "intermediate risico" geeft op borst- en/of eierstokkanker voor een vrouwelijke draagster van deze variant. Daarnaast werd in deze studie aangetoond dat de kankerrisico's in deze families waarschijnlijk mede beïnvloed worden door aanvullende genetische factoren. Op grond van deze risico's werden klinische aanbevelingen voor vrouwelijke dragers voorgesteld.

BOADICEA, BRCAPRO en de Myriad Pro-calculator zijn drie modellen die veel gebruikt worden om de kans op het vinden van een *BRCA* mutatie te kunnen vaststellen. Het aantal met een DNA-test aangetoonde *BRCA1/BRCA2* mutatiedragers werd vergeleken met het aantal voorspelde mutatiedragers op basis van de modellen, binnen een groot cohort mannelijke borstkankerpatiënten (MBC) (hoofdstuk 4). Sensitiviteit en specificiteit van deze modellen werden met elkaar vergeleken. Hiertoe werd gebruik gemaakt van de "area under the receiver operating characteristic (ROC) curve (AUC)". De resultaten laten zien dat zowel BRCAPRO als BOADICEA betrouwbare modellen zijn voor het voorspellen van de kans op het dragerschap van een *BRCA1*- of *BRCA2*-pathogene variant in MBC-patiënten. Vrij beschikbare en betrouwbare algoritmes voor het vaststellen van de kans om een mutatie aan te tonen zoals BOADICEA en BRCAPRO spelen een belangrijke rol bij het verbeteren van de klinische zorg. Dit geldt met name voor landen met een beperkt gezondheidszorgsysteem en beperkte financiële middelen. Voorts benadrukt de bewezen voorspellingsnauwkeurigheid van zowel BOADICEA als BRCAPRO voor *BRCA* dragerschap in mannen de betrouwbaarheid van andere functie van deze modellen; het voorspellen van het risico op borstkanker.

Een aantal van de meest voorkomende Nederlandse *BRCA1*-VUS werden geanalyseerd met behulp van het multifactorial likelihood model (MLM) (hoofdstuk 5). Voor de classificatie van deze varianten werd voornamelijk data op basis van in silico analyse, co-segregatie van de variant met de ziekte binnen de families en histopathologische kenmerken van de tumor gebruikt. Deze data zijn in het MLM gecombineerd om de posterior probability van pathogeniciteit te berekenen. Voor het eerst zijn de resultaten van de array-Comparative Genomic Hybridization (array-CGH) geïncorporeerd in het MLM en werd het in combinatie met andere data gebruikt voor de classificatie van de varianten. Onze collega's in het Nederlands Kanker Instituut (NKI) te Amsterdam hebben in 2013 een aantal veelvoorkomende *BRCA1*-varianten met behulp van functionele analyses geïnclassificeerd. Wanneer deze functionele data beschikbaar waren voor een te onderzoeken variant, werd de resultaten van de classificatie op basis van MLM vergeleken met de resultaten van de functionele analyse. Voor 7 van de 8 varianten waarvoor functionele data beschikbaar was, is de classificatie op basis van MLM consistent met de resultaten van functionele analyse. Deze analyse zal de zorg verbeteren voor de dragers van deze varianten. Er zijn momenteel een beperkt aantal missense varianten in *BRCA1* die als pathogeen zijn geïnclassificeerd.

Deze studie voegt meer varianten toe aan deze set pathogene varianten. Deze varianten kunnen worden gebruikt als kalibratie set in de toekomstige studies waarin de resultaten van de functionele analyses van de varianten in het MLM model worden geïncorporeerd.

In **hoofdstuk 6** werd een pragmatische aanpassing van het huidige IARC classificatiesysteem voorgesteld dat bestaat uit vijf categorieën voor classificatie. Het voorstel is dat de laboratoriumspecialisten VUS klasse 3 verdelen in twee subgroepen: klasse 3A met de kans van 0,05 tot 0,499 en klasse 3B met de kans van 0,5-0,949. Binnen de Klinische Genetica valt te overwegen om de identificatie van de VUS aan de adviesvrager te communiceren wanneer de kans op pathogeniciteit van een VUS hoger is dan 0,5 (dat wil zeggen categorie 3B), maar de varianten in klasse 3A niet te communiceren, tenzij er een klinisch voordeel is voor de adviesvrager of voor onderzoek. Het doel van deze aanbevelingen is om de zorg voor de adviesvragers te verbeteren door een nauwkeurige indeling van de varianten zonder onnodige stress voor de dragers of extra kosten voor het gezondheidszorgsysteem, terwijl het risico op het missen van de pathogene varianten in de klinische praktijk wordt geminimaliseerd.



CURRICULUM VITAE

Setareh Moghadasi is born on 6th September, 1979 in Tehran, Iran where she completed her secondary school education. Since 2000 she lives in the Netherlands. She started studying Biology and Medical Laboratory Research at the University of Applied Sciences in Leiden in 2001. After gaining her propaedeutic diploma, she started studying Biomedical Sciences at the Leiden University Medical Centre (LUMC) in 2002. For her Bachelor of Science graduation assignment (2005) she took part in a research project to study the role of Transferrin receptor mutation in the MMTV- (Mouse mammary tumour virus) linked human breast cancer (dr. A. Pasternak and prof. dr. P. Devilee) at the department of Human Genetics at the LUMC. Setareh continued her Master of Science in Biomedical Sciences and performed two more research projects namely "Introduction of apoptosis via different signalling pathways in colorectal cancer cell lines" at the department of surgical oncology (dr. P.J.K. Kuppen) and "Down regulation of vertebrate Tel (ETV6) and Drosophila Yan is facilitated by an evolutionarily conserved mechanism of F-box-mediated ubiquitination" (dr. D.A. Baker), both at the LUMC. During her master she additionally followed a four-months course in Science and Research Based Business (SBB) in the faculty of science in Leiden University. She started studying Medicine in 2006 (alongside master in Biomedical Sciences). In 2011 she graduated in both Master of Science in Biomedical Sciences and Medicine. She started working as a resident (ANIOS) in the department of Clinical Genetics at the LUMC in 2011 and at the same year she received the Mosaic research fund from the Netherlands Organisation for Scientific Research (NWO) for her PhD project. She started her PhD in October 2011 at the department of Clinical Genetics at the LUMC. During her PhD-period, from 2012 to 2014, Setareh also obtained her Master of Science degree in Genetic Epidemiology at the Netherlands Institute for Health Sciences in Rotterdam, the Netherlands. In October 2015 she started as Clinical Geneticist in training (AIOS) at the Leiden University Medical Centre. She is married to Farshid Alemdehy, post-doctoral fellow in the Dutch Cancer Institute (NKI) and is mother of Ryan. Together they live happily in Nootdorp.



LIST OF PUBLICATIONS

S. Moghadasi, L.A.M. Janssen, P. Bouwman, P.M. Nederlof, M. Rodríguez-Gironde, C.M. Kets, A.R. Mensenkamp, M.G. Ausems, R.B. van der Luijt, C.M. Aalfs, L.E. van de Kolk, F.B.L. Hogervorst, M.A. Adank, J.J.P. Gille, E.B. Gomez Garcia, M.J. Blok, J.C. Oosterwijk, A.H. van der Hout, R. van Eijk, G.R. Vink, J.T. Wijnen, P. Devilee, M.P.G. Vreeswijk, C.J. van Asperen

Clinical significance of common Dutch *BRCA1* variants; application of the multifactorial likelihood model and correlation with functional data.

Manuscript in preparation

Moghadasi S, Grundeken V, Janssen LAM, Dijkstra NH, Rodríguez-Gironde M, van Zelst-Stams WAG, Oosterwijk JC, Ausems MGEM, Oldenburg RA, Adank MA, Blom EW, Ruijs MWG, van Os TAM, van Deurzen CHM, Martens JWM, Schroder CP, Wijnen JT, Vreeswijk MPG, van Asperen CJ

Performance of *BRCA1/2* mutation prediction models in male breast cancer patients.

Clin Genet. 2017 Jun 6. [Epub ahead of print]

Moghadasi S, Meeks HD, Vreeswijk MP, Janssen LA, Borg Å, Ehrencrona H, Paulsson-Karlsson Y, Wappenschmidt B, Engel C, Gehrig A, Arnold N, Hansen TVO, Thomassen M, Jensen UB, Kruse TA, Ejlersen B, Gerdes AM, Pedersen IS, Caputo SM, Couch F, Hallberg EJ, van den Ouweland AM, Collée MJ, Teugels E, Adank MA, van der Luijt RB, Mensenkamp AR, Oosterwijk JC, Blok MJ, Janin N, Claes KB, Tucker K, Viassolo V, Toland AE, Eccles DE, Devilee P, Van Asperen CJ, Spurdle AB, Goldgar DE, García EG.

The *BRCA1* c.5096G>A p.Arg1699Gln (R1699Q) intermediate risk variant: breast and ovarian cancer risk estimation and recommendations for clinical management.

J Med Genet. 2017 May 10. [Epub ahead of print]

Shimelis H, Mesman RLS, Von Nicolai C, Ehlen A, Guidugli L, Martin C, Calléja FMGR, Meeks H, Hallberg E, Hinton J, Lilyquist J, Hu C, Aalfs CM, Aittomäki K, Andrulis I, Anton-Culver H, Arndt V, Beckmann MW, Benitez J, Bogdanova NV, Bojesen SE, Bolla MK, Borresen-Dale AL, Brauch H, Brennan P, Brenner H, Broeks A, Brouwers B, Brüning T, Burwinkel B, Chang-Claude J, Chenevix-Trench G, Cheng CY, Choi JY, Collée JM, Cox A, Cross SS, Czene K, Darabi H, Dennis J, Dörk T, Dos-Santos-Silva I, Dunning AM, Fasching PA, Figueroa J, Flyger H, García-Closas M, Giles GG, Glendon G, Guénel P, Haiman CA, Hall P, Hamann U, Hartman M, Hogervorst FB, Hollestelle A, Hopper JL, Ito H, Jakubowska A, Kang D, Kosma VM, Kristensen V, Lai KN, Lambrechts D, Marchand LL, Li J, Lindblom A, Lophatananon A, Lubinski J, Machackova E, Mannermaa A, Margolin S, Marme F, Matsuo K, Miao H, Michailidou K, Milne RL, Muir K, Neuhausen SL, Nevanlinna H, Olson JE, Olswood C, Oosterwijk JJC, Osorio A, Peterlongo P, Peto J, Pharoah PDP, Pykäs K, Radice P, Rashid MU, Rhenius V, Rudolph A, Sangrajrang S, Sawyer EJ, Schmidt MK, Schoemaker



MJ, Seynaeve C, Shah M, Shen CY, Shrubsole M, Shu XO, Slager S, Southey MC, Stram DO, Swerdlow A, Teo SH, Tomlinson I, Torres D, Truong T, van Asperen CJ, van der Kolk LE, Wang Q, Winqvist R, Wu AH, Yu JC, Zheng W, Zheng Y, Leary J, Walker L, Foretova L, Fostira F, Claes KBM, Varesco L, **Moghadasi S**, Easton DF, Spurdle A, Devilee P, Vrieling H, Monteiro ANA, Goldgar DE, Carreira A, Vreeswijk MPG, Couch FJ; for kConFab/AOCS Investigators; for NBCS Collaborators.

BRCA2 hypomorphic missense variants confer moderate risks of breast cancer.

Cancer Res. 2017 Mar 10. [Epub ahead of print]

Moghadasi S, Eccles DM, Devilee P, Vreeswijk MP, van Asperen CJ.

Classification and Clinical Management of Variants of Uncertain Significance in High Penetrance Cancer Predisposition Genes.

Hum Mutat. 2016 Apr;37(4):331-6.

Moghadasi S, van Haeringen A, Langendonck L, Gijsbers AC, Ruivenkamp CA.

A terminal 3p26.3 deletion is not associated with dysmorphic features and intellectual disability in a four-generation family.

Am J Med Genet A. 2014 Nov;164A(11):2863-8.

Moghadasi S, Hofland N, Wouts JN, Hogervorst FB, Wijnen JT, Vreeswijk MP, van Asperen CJ.

Variants of uncertain significance in BRCA1 and BRCA2 assessment of in silico analysis and a proposal for communication in genetic counselling.

J Med Genet. 2013 Feb;50(2):74-9.

Roukens MG, Alloul-Ramdhani M, **Moghadasi S**, Op den Brouw M, Baker DA.

Downregulation of vertebrate Tel (ETV6) and Drosophila Yan is facilitated by an evolutionarily conserved mechanism of F-box-mediated ubiquitination.

Mol Cell Biol. 2008 Jul;28(13):4394-406.

ACKNOWLEDGMENTS

This thesis could not be written without the assistance of many people to whom I am grateful. I would like to thank Prof. dr. Christi van Asperen, Prof. dr. Peter Devilee and dr. Maaïke Vreeswijk for supervising this thesis. Dear Christi, thank you for giving me the chance to apply for the NWO Mosaic grant and for your confidence in me. Thank you for supporting me in every step of my career in the Clinical Genetics. Dear Maaïke, I admire your kindness, patience and your precision. Thank you for your excellent supervision of my project. Dear Peter, thank you for our weekly discussions and your great research ideas.

I would like to express my gratitude to the Clinical Geneticists and lab specialists in the Netherlands and Belgium who gave me access to their patient data. I would also like to acknowledge Linda Janssen who helped me enormously with data collection.

I thank the staff members of the department of Clinical Genetics in the LUMC for giving me the opportunity to start my training as Clinical Geneticist. I would like to thank the "(staf) secretariaat" for their continuous assistance, and my friends in the 'kantoortuin' and in the 'assistentenkamers' for our cheerful professional, but also non work-related discussions. Dear paranymphs, Maartje and Sanne, thank you for your help and your friendship.

Ma and Pa, without your encouragement and support I could have never come so far. Thank you for taking care of Ryan when Farshid and I were at work till late evenings or in the weekends. Marie and Ali, thank you for your love and support. I am happy that you finally get to see the results of the hard work from the last years.

My loveliest, Ryan, words can't express the happiness you brought to my life. Your presence is an unlimited source of energy and love for me. My dearest Farshid, my love for science started with my love for you. Thank you for being there in the last 20 years, through all the best and most tough moments of my life. Thank you for your love, support, patience, our scientific discussions during dinners and of course for preparing the figures for my manuscripts. I look forward to spending a lifetime with you.

