



ACIBADEM MEHMET ALİ AYDINLAR ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**MEME KANSERİNDE MOLEKÜLER BELİRTEÇLERİN ANALİZİ VE
HASTALIK BİYOLOJİSİNE ETKİSİ**

HİLAL KESKİN KARAKOYUN
DOKTORA TEZİ

BİYOKİMYA VE MOLEKÜLER BİYOLOJİ
ANA BİLİM DALI

DANIŞMAN

Doç. Dr. Cemaliye Akyerli Boylu

İKİNCİ TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Mustafa Cengiz Yakıcıer

İSTANBUL-2023



ACIBADEM MEHMET ALİ AYDINLAR ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**MEME KANSERİNDE MOLEKÜLER BELİRTEÇLERİN
ANALİZİ VE HASTALIK BİYOLJİSİNE ETKİSİ**

HİLAL KESKİN KARAKOYUN
DOKTORA TEZİ

BİYOKİMYA VE MOLEKÜLER BİYOLJİ
ANA BİLİM DALI

DANIŞMAN

Doç. Dr. Cemaliye Akyerli Boylu

İKİNCİ TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Mustafa Cengiz Yakıcıer

İSTANBUL-2023

Anabilim Dalı:	Biyokimya ve Moleküler Biyoloji Anabilim Dalı
Program:	Doktora Programı
Tez Başlığı:	Meme Kanseriinde Moleküler Belirteçlerin Analizi ve Hastalık Biyolojisine Etkisi
Öğrencinin Adı-Soyadı:	Hilal Keskin Karakoyun
Savunma Sınavı Tarihi:	27/01/2023

Bu tez çalışması jürimiz tarafından doktora tezi olarak kabul edilmiştir.

Üye (Jüri Başkanı)	Prof. Dr. Burçak Vural İstanbul Üniversitesi
Üye (Tez Danışmanı)	Doç Dr. Cemaliye Akyerli Boylu Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi
Üye (İkinci Tez Danışmanı)	Prof. Dr. Mustafa Cengiz Yakıcıer Acıbadem Patoloji
Üye	Doç. Dr. Kanay Yazarbaş T.C. Demiroğlu Bilim Üniversitesi
Üye	Dr. Öğr. Üyesi Zeynep Tokcaer Keskin Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi
Üye	Doç. Dr. Emel Timuçin Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün aşamalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığı beyan ederim.

27.01.2023

Hilal Keskin Karakoyun

ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR

Bu tez çalışmasında Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi ve Acıbadem Labgen Genetik Değerlendirme Merkezi olanakları kullanılmıştır.

Öncelikle, hayatımın çok zor bir döneminde bana yardım ederek hayat çizgimi değiştiren, engin sabrı, bilgisi ve kocaman gönlüyle bana yol gösteren, bu tezin tamamlanmasında belki de benden daha fazla emek harcayan, yılmadan tüm zorlukların üstesinden gelmemi sağlayan sevgili danışmanım Doç. Dr. Cemaliye AKYERLİ BOYLU'ya çok teşekkür ederim.

Başta Prof. Dr. Aysel ÖZPINAR olmak üzere doktora eğitim sürecinde desteklerini ve bilgilerini esirgemeyen Sağlık Bilimleri Enstitüsü “Biyokimya ve Moleküler Biyoloji Doktora Programı”nda görev alan tüm öğretim üyelerine teşekkür ederim.

Değerli yol göstericilikleri, yorumları ve bu uzun yolda bana gösterdikleri sabır ve anlayış için tez izleme komitemde bulunan Dr. Öğr. Üyesi Zeynep TOKCAER KESKİN ve Doç. Dr. Emel TİMUÇİN'e çok teşekkür ederim. Ayrıca Prof. Dr. Burçak Vural'a tez jürim olmayı kabul ettiği için teşekkür ederim.

Moleküler biyolog olarak çalışma hayatımın ilk durağı olan, kişisel ve profesyonel anlamda bana çok şey öğreten ve tez çalışmamda hasta örneklerini sağlayan Acıbadem Labgen Genetik Değerlendirme Merkezi'ndeki yöneticilerime ve çalışma arkadaşlarıma teşekkür ederim. Özellikle süreçte göstermiş oldukları yardımlardan dolayı direktör Doç. Dr. Ahmet YEŞİLYURT'a ve laboratuvar müdürü Sait TÜMER'e ve eski ekip arkadaşım Selin EKİZ'e teşekkür ederim.

İstatiksel veri analizleri, protein yapısı ve kararlılığı üzerine yaptığımız çalışmalarda desteklerini esirgemeyen Doç. Dr. Emel TİMUÇİN ve sevgili ekibi İlayda AMANOĞLU ve Lara NASERİKHojasteH'e katkılarından dolayı teşekkür ederim.

Tez serüvenim boyunca yaptığı yönlendirmeler ve verdiği fikirlerle tezime büyük katkı sağlayan, ayrıca istatistiksel analizler ve verilerin değerlendirmesi konusunda bana destek olan Şirin YÜKSEL KILIÇTURGAY'a teşekkür ederim.

Moleküler biyolog olarak yola devam etmemde büyük katkısı olan, doktora macerama başlamamı sağlayan, bu süreçte ilerlemem için her türlü desteği gösteren Prof. Dr. Mustafa Cengiz YAKICIER'e çok teşekkür ederim.

Yol göstericiliğiyle beni her zaman daha iyisi olmaya ve araştırmaya yönlendiren, akademik anlamda gelişmemde büyük emeği olan Doç. Dr. Kanay YARARBAŞ'a çok teşekkür ederim.

Ayrıca tez yazım aşamasında geçirmiş olduğum zorlu dönemde desteklerini esirgemeyen, bana her zaman moral veren yöneticilerim Dr. Ceyhan SAYAR ve Dr. Deniz DEHNİ başta olmak üzere Sapiens Genetik Hastalıklar Değerlendirme Merkezi'ndeki sevgili ekip arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Motivasyonumu her daim yüksek tutmamı sağlayan, bana olan inanç ve sevgileriyle ilerlememde katkıları olan sevgili dostlarım Pınar KIRALI, Betül TUNÇ ve Vildan KARATAŞ KILIÇASLAN'a çok teşekkür ederim.

Son olarak, iyi ki varsınız dediğim, sevgi ve desteklerini her zaman hissettiğim KARAKOYUN ailesine, hayatımın her noktasında yanımda olan engin sevgi, sabır ve destekleriyle her türlü zorlukların üstesinden gelmemi sağlayan, hayallerime ulaşmam için ellerinden geleni yapan, beni bugünlere getiren canım aileme; zor süreçlerimi en kolay şekilde atlatmam için elinden geleni yapan, sonsuz özveri gösteren, hayatımı güzelleştiren sevgili eşime ve bu süreçte dünyaya gelen, hayatımın anlamını değiştiren güzel kızım, ışığım Defne'me sonsuz teşekkürler ederim.

İÇİNDEKİLER

BEYAN.....	iii
ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR.....	iv
İÇİNDEKİLER	vi
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	xi
TABLolar LİSTESİ.....	xii
ÖZET.....	1
ABSTRACT	2
1 GİRİŞ VE AMAÇ	3
2 GENEL BİLGİLER	6
2.1 Kanser.....	6
2.1.1 Meme kanseri	6
2.1.1.1 Epidemiyoloji	8
2.1.1.2 Sınıflandırma	8
2.1.1.2.1 Tümör-Nod-Metastaz sınıflandırması	10
2.1.1.3 Etiyoloji, klinik özellikler ve prognoz	14
2.1.1.4 Genetik parametreler	18
2.1.1.4.1 Genetik değişikliklerin sınıflandırılması	20
2.2 Protein Yapısı ve Kararlılığı.....	23
2.2.1 Protein yapısının belirlenmesi	23
2.2.1.1 AlphaFold2 tahmin aracı	23
2.2.2 Protein kararlılığı	24
3 GEREÇ VE YÖNTEM	26
3.1 Gereç	26
3.1.1 Hasta örnekleri.....	26
3.1.2 Cihazlar	26
3.1.3 Kimyasallar ve kitler	27
3.1.4 Cam ve plastik malzemeler	28
3.1.5 Standart solüsyon ve tampon çözeltiler	28
3.1.5.1 PZR'ye uygun steril distile su.....	28
3.2 Yöntem.....	29
3.2.1 Periferik kandan genomik DNA izolasyonu.....	29
3.2.2 Yeni nesil dizileme analizi	29
3.2.2.1 Birinci PZR işlemi	30
3.2.2.2 Agaroz jel elektroforezi.....	31

3.2.2.3	Birinci PZR sonrası pürifikasyon işlemi	31
3.2.2.4	İkinci PZR işlemi	32
3.2.2.5	İkinci PZR sonrası pürifikasyon işlemi	33
3.2.2.6	Amplikonların konsantrasyon ölçümü	33
3.2.2.7	Amplikon kütüphanesinin hazırlanması ve cihaza yüklenmesi	33
3.2.2.8	Yeni nesil dizi analizi veri incelemesi.....	34
3.2.2.9	İstatistiksel analiz	34
3.2.3	ClinVar veri tabanı yanlış anlamlı (missense) varyantlar	35
3.2.4	AlphaFold2 tahmin analizi.....	35
3.2.5	Protein kararlılığı tahmin analizi.....	36
3.3	Sınırlılıklar	37
4	BULGULAR	38
4.1	Yeni Nesil Dizi Analizi.....	38
4.1.1	Örneklerin genel bilgileri	38
4.1.2	Hedef genlerin amplifikasyonu.....	39
4.1.3	Verilerin değerlendirilmesi	40
4.1.3.1	Hedef genlerde saptanan varyant sayıları.....	40
4.1.4	Verilerin istatistiksel analizi	44
4.1.4.1	Analiz sonuçlarının belirli parametrelerle karşılaştırılması	44
4.1.5	ClinVar veri tabanından toplanan verilerin değerlendirilmesi.....	45
4.1.6	AlphaFold2 tahmin aracı analizlerinin değerlendirilmesi.....	46
4.1.7	Protein kararlılığı tahmin analizlerinin değerlendirilmesi.....	50
5	TARTIŞMA.....	54
5.1	Tartışma	54
5.1.1	Yeni nesil dizi analizi	55
5.1.2	ClinVar verilerinin değerlendirilmesi.....	60
5.1.3	AlphaFold2 tahmin aracı analizlerinin değerlendirilmesi.....	61
5.1.4	Protein kararlılığı tahmin analizlerinin değerlendirilmesi.....	62
6	SONUÇ	65
6.1	Çalışmanın Gelecek Planları	66
7	KAYNAKLAR.....	68
8	EKLER	75
EK 1:	Hasta aydınlatılmış onam formu	75
EK 2:	Etik kurul karar	77
EK 3 :	Hastaların genel bilgisi	78
EK 4 :	ClinVar veri tabanı meme kanseri tüm varyant listesi	88
EK 5:	Makale.....	107
9	ÖZGEÇMİŞ	121

KISALTMA VE SİMGELER LİSTESİ

ABRAXAS1	Abraxas 1, BRCA1 kompleks subunit
ACMG	The American College of Medical Genetics and Genomics
AF2	AlphaFold2
AF2 DB	AlphaFold2 Database
AİK/ROC	Alıcı işletim karakteristiği
AJCC	Amerikan Kanser Ortak Komisyonu
AMP	The Association for Molecular Pathology
ATM	Ataksi-telanjiyektazi mutasyon geni
BARD1	BRCA1 ilişkili halka domain 1
bç	Baz çifti
BLM	BLM RecQ benzeri helikaz
BRCA1	Meme kanseri 1
BRCA2	Meme kanseri 2
BRIP1	BRCA1 ilişkili protein C-terminal helikaz-1
CDH1	Kaderin-1
CHEK2	Kontrol noktası kinaz 2
ΔΔG	Delta delta G
DKIS	Duktal karsinoma in situ
DNA	Deoksiribo nükleik asit
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
E	Erkek
EAA/AUC	Eğri altındaki alan
EDTA	Etilendiamin tetraasetik asit
EPCAM	Epitel hücre adezyon molekülü
ER	Östrojen reseptörü
EtOH	Etanol
gEYA/rASA	Göreceli erişilebilir yüzey alanı
HER2	İnsan epidermal büyüme faktörü reseptörü 2
HR	Homolog rekombinasyon
K	Kadın

kb	Kilobaz
LKIS	Lobüler karsinoma in situ
MAF	Minör allel frekansı
MEN1	Menin1
MLH1	DNA yanlış eşleşme tamir protein MLH1
mm	Milimetre
MP/LP	Muhtemel patojenik
MRE11	MRE11 homolog, çift zincir kırıkları tamiri nükleaz
MSH2	MutS homolog 2
MSH6	MutS homolog 6
MUTYH	MutY DNA glikozilaz
MZ/LB	Muhtemel zararsız
NaOH	Sodyum hidroksit
NBN	Nibrin
ÖBV/VUS	Önemi belirsiz varyant
P	Patojenik
PALB2	Partner ve lokalize BRCA2
PDB	Protein Data Bank
pLDDT	Tahmin edilen yerel fark uzaklığı testi
PR	Progesteron reseptörü
PMS2	PMS1 homolog 2
PTEN	Fosfataz ve tensin homolog
PZR	Polimeraz zincir reaksiyonu
RAD50	RAD50 çift zincir kırıkları tamir proteini
RAD51C	Rad51 paralog C
RAD51D	RAD51 paralog D
OKYD/RMSD	Ortalama karekök yer değişimi
TAE	Tris asetat EDTA
TNM	Tümör-Nod-Metastaz
TP53	Tümör proteini 53
STK11	Serin / treonin kinaz 11
UniProt	Universal Protein Resource

3B	Üç boyutlu
ÜNMK	Üçlü negatif meme kanseri
XRCC2	X-Ray Onarım Çapraz Tamamlayıcı 2
YZ	Yapay Zeka
Z/B	Zararsız



ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Kanserin oluşumunda yer alan evreler.....	6
Şekil 2. Memenin fizyolojik yapısı	7
Şekil 3. Meme kanserinde histolojik sınıflandırma.....	9
Şekil 4. Meme kanserine ait moleküler ve immünohistokimyasal sınıflandırma	10
Şekil 5. Yeni nesil dizi analizi deney akış şeması.....	30
Şekil 6. Multiplicom Hereditary BRCA Cancer MASTR Plus kiti ile PZR.....	40
Şekil 7. Varyant özelliklerinin dağılımı	41
Şekil 8. Varyantlardaki tek nükleotid değişimlerinin dağılımı	42
Şekil 9. Tüm genlerdeki varyant sınıflarının dağılımı	42
Şekil 10. Varyant sayılarının ve frekanslarının genlere göre dağılımı.....	43
Şekil 11. İmmünohistokimyasal sınıflandırma ile varyant sayılarının dağılımı	43
Şekil 12. Yaş gruplarına göre patojenik varyantların dağılımı.	44
Şekil 13. ClinVar veri tabanındaki yanlış anlamlı varyantların dağılımı.....	46
Şekil 14. Tam uzunluktaki protein yapılarının AF2 tahminleri	49
Şekil 15. Protein kararlılığı araçlarının ve AF2 yapılarına ait iki özelliğin patojenite tahmin performansı	50
Şekil 16. Toplam veri seti ve yüksek güvenilirliğe sahip bölgeler (pLDDT yüksek) için kararlılık araçlarının çapraz korelasyonu	52
Şekil 17. AF2 yapılarına ait iki özelliğin değerlendirilmesi	53

TABLÖLER LİSTESİ

Tablo 1. Tümör-Nod-Metastaz alt sınıflandırması	10
Tablo 2. Tümör evreleri	13
Tablo 3. Değiştirilebilir ve değiştirilemez meme kanseri risk faktörleri	15
Tablo 4. Meme kanserinin alt tiplerinin hastalık prognozu ile ilişkisi.....	17
Tablo 5. Meme kanseri riski ile ilişkili başlıca genler	19
Tablo 6. ACMG varyant sınıflandırma kodları.....	22
Tablo 7. Kimyasal ve kitlerin temin edildiği firmalar.....	27
Tablo 8. Birinci PZR koşulları	31
Tablo 9. PZR karışımı bileşenleri ve oranları	32
Tablo 10. İkinci PZR koşulları.....	33
Tablo 11. Protein kararlılığı tahmin araçları	37
Tablo 12. Yeni nesil dizileme yapılan hastaların genel bilgileri.....	39
Tablo 13. Belirli genlerdeki toplam ve patojenite durumuna göre sınıflandırılmış varyant sayılarının istatistiksel analizi	45
Tablo 14. 26 genin deneysel ve AF2 yapılarının özeti.....	47
Tablo 15. ROC eğrisi altında kalan protein kararlılığı tahmin araçları ve iki AF2 yapısının performans değerlendirmesi	51

ÖZET

Meme Kanserinde Moleküler Belirteçlerin Analizi ve Hastalık Biyolojisine Etkisi

Meme kanseri en sık tanı konulan kanserdir ve hastalığın karmaşık yapısından dolayı araştırmaların geniş kapsamlı genleri içerecek şekilde yapılması oldukça önemlidir. Bu çalışmanın amacı, DNA hasar tamiri ve hücre döngüsü yolaklarında görev alan genlerdeki varyantların meme kanseri biyolojisi üzerine etkisinin araştırılmasıdır. Öncelikle, 355 meme kanseri hastasında 26 genin yeni nesil dizi analizi gerçekleştirilmiş ve varyantların patojenite sınıflandırması yapılmıştır. Önemi belirsiz varyant (ÖBV/VUS) sayısının (%51,8), patojenik (%16) ve zararsız (%32,2) varyant sayısından daha fazla olduğu tespit edilmiştir. Varyant değişimlerinin %74'ünün yanlış anlamlı, %26'sının ise güdük varyantlardan meydana geldiği saptanmıştır. Tanı yaşı ve varyasyon sayıları; hastaların aile öyküsü, tümörlerin immünohistokimyasal sınıflandırması ve belirli genlerdeki (*BRCA1/BRCA2*, *ATM*, *CHEK2*, *MLH1/MSH2* /*MSH6/MUTY* /*PMS2*) varyasyon durumları için istatistik hesapları yapılmıştır. Tanı yaşı analizlerinde sadece aile öyküsü ($p=0,04$), 50 yaş altı / 50 ve üstü gruplandırma yapıldığında ise VUS sayısı ($p=0,035$) anlamlı bulunmuştur. Analiz edilen genlerde toplam varyant sayıları ve VUS varyantlar istatistiksel olarak ($<0,001$) anlamlıdır. *BRCA1/BRCA2* ve *CHEK2* genlerinde ise patojenik varyantlar ($<0,001$) anlamlı olarak saptanmıştır. Çalışmanın ikinci basamağında, veri seti ClinVar veri tabanı kullanılarak genişletilmiştir. Yanlış anlamlı varyantların protein kararlılığına etkisini anlamak için hem dizi (SAAF2EC ve MUpro) hem de yapı tabanlı (Maestro, mCSM, CUPSAT) beş farklı tahmin aracı kullanılmıştır. Protein yapıları AlphaFold2 (AF2) tahmin aracı ile oluşturulmuştur. AF2 yapıları ile yapılan kararlılık tahminleri orta derecede tutarlı bulunmuştur. AF2'nin güven skorlarının varyant patojenitesini belirlemede güçlü bir tahmin aracı olduğu tespit edilmiştir. Sonuç olarak, bu çalışmada 26 kalıtsal kanser geninin ilk yapısal analizi gösterilmiştir.

Anahtar Sözcükler: Meme kanseri, moleküler belirteç, yeni nesil dizi analizi, varyant sınıflandırması, protein kararlılığı

ABSTRACT

Analysis of Molecular Biomarkers in Breast Cancer and Their Effect on Disease Biology

Breast cancer is the most frequently diagnosed cancer, and due to the complex nature of the disease, it is very important to conduct research to include comprehensive genes. The aim of this study is to investigate the effects of variants in genes involved in DNA damage repair and cell cycle pathways on breast cancer biology. First, next-generation sequencing of 26 genes in 355 breast cancer patients was performed and then detected variants were classified for pathogenicity. The number of VUS (51,8%) was found higher than the number of pathogenic (16%) and benign (32,2%) variants. 74% of the detected variants were missense while 26% of them were truncating. The age of diagnosis and total variant numbers were analyzed statistically with family history, immunohistochemical classification of tumors, and the variation in certain genes (*BRCA1/BRCA2*, *ATM*, *CHEK2*, *MLH1/MSH2/MSH6/MUTYH/ PMS2*). Only the total number of VUS ($p=0,035$) when grouping below 50 years of age/50 and above, and family history ($p=0,04$) at the age of diagnosis were found to be significant. The total number of variants and VUS variants in the analyzed genes were statistically significant (<0.001). Pathogenic variants (<0.001) were significant in *BRCA1/ BRCA2* and *CHEK2* genes. In the second step of the study, the data set was expanded using the ClinVar database. Five different prediction tools, both sequence (SAAF2EC and MUpro) and structure-based (Maestro, mCSM, CUPSAT) were used to understand the effect of missense variants on protein stability. Protein structures were constructed with the AlphaFold2 (AF2) prediction tool. This study represents the first structural analysis of the 26 hereditary cancer genes underscoring the thermodynamic stability predicted from AF2 structures as a moderate and the confidence score of AF2 as a strong descriptor for variant pathogenicity.

Keywords: Breast cancer, biomarker, next generation sequencing, variant classification, protein stability

1 GİRİŞ VE AMAÇ

Meme kanseri, yaklaşık 2,3 milyon yeni vaka ile dünya genelinde en sık tanı konulan kanserdir. Kanser kaynaklı ölümler incelendiğinde meme kanseri %6,9 ölüm oranı ile beşinci sırada yer almaktadır (1). Metastaza uğramamış erken safhadaki meme kanseri çoğunlukla tedavi edilebilir (2). Bu yüzden oluşum mekanizmasının anlaşılması ve hastalık ilerlemeden tanısının konulması önemlidir.

Meme kanseri hem çevresel hem de genetik risk faktörlerinin birleşimi sonucu meydana gelir (3). Meme ve yumurtalık kanserlerinin %10-20'si ailesel kümelenme göstermesine rağmen, vakaların sadece %5-10'unun kansere yatkınlık genlerinde bulunan kalıtsal patojenik eşey hattı varyantlarıyla ilişkilidir (4). Kalıtsal meme kanserinin en yaygın nedeni, meme kanseri 1 (*BRCA1*) ve meme kanseri 2 (*BRCA2*) genlerindeki varyantlardır. Otozomal dominant kalıtım gösteren her iki gen de tümör baskılayıcıdır (5). Ayrıca, sıklıkla mutasyona uğrayan genler arasında ataksi-telanjiektazi mutasyon geni (*ATM*), tümör proteini 53 (*TP53*), kontrol noktası kinaz 2 (*CHEK2*), fosfataz ve tensin homolog (*PTEN*), kaderin-1 (*CDH1*), serin / treonin kinaz 11 (*STK11*), RAD51 paralog D (*RAD51D*), *BRCA1* ilişkili halka domain 1 (*BARD1*) ve partner ve lokalize *BRCA2* (*PALB2*) yer almaktadır (6).

Son yıllarda, yeni nesil dizileme tekniklerindeki gelişmeler genetik kökenli rahatsızlıklara sahip olduğu düşünülen hastalar için birçok genin analizinde daha düşük maliyet ve moleküler testlere daha rahat erişim avantajı sağlamıştır. Bu karmaşık senaryoda, asıl sorunlardan biri de kansere yatkınlık şüphesi olan hastalarda test edilecek genlerin sayısının ve bu genlerin hangilerinin olacağının tanımlanmasıdır. Yakın zamanda moleküler teknolojilerin ilerlemesi, özellikle yeni nesil dizileme yöntemi, meme ve/veya yumurtalık kanserine yatkınlıkla ilişkili farklı penetranslara sahip birçok genin tanımlanmasına olanak sağlamıştır (4). *BRCA1*, *BRCA2*, *TP53*, *PTEN*, *STK11* ve *CDH1* genleri meme ve/veya yumurtalık kanseri için yüksek penetranslı genler olarak tanımlanırken, *PALB2*, *BRCA1* ilişkili protein C-terminal helikaz-1 (*BRIP1*), *ATM*, *CHEK2*, *BARD1*, nibrin (*NBN*), RAD51 paralog C

(*RAD51C*), *RAD51D* ve yanlış eşleşme (mismatch) tamir genleri orta ve düşük penetranslı genler olarak tanımlanmıştır (6).

Çalışmamızda seçilen yirmi altı gen, DNA tamir mekanizması ve hücre döngüsü yollarında görevlidirler. Söz konusu genlerin büyük çoğunluğu *BRCA* genleri ile beraber homolog rekombinasyon yolağında görev alırlar. Homolog rekombinasyon yetersizliğine sebep olan en büyük etken tamir yolağındaki gen varyantlarıdır (7). Mutasyonlar bireysel özellikleri temsil eden eşey hattında ya da tümör özelliklerini temsil eden somatik hücrelerde meydana gelebilir (8). *BRCA* genlerinin yanı sıra diğer tümör baskılayıcı genlerde (*CHEK2*, menin 1 (*MEN1*), *PTEN*, *STK11* ve *TP53* gibi), tümör baskılayıcı genlerin etkinliğini artıran düzenleyici genlerde (Abraxas 1, *BRCA1* kompleks subunit (*ABRAXAS1*), *ATM*, *BARD1*, *BRIP1* ve *PALB2* gibi), deoksiribonükleik asit (DNA) replikasyonu, bölünmesi ve tamirinde görevli genlerde [BLM RecQ benzeri helikaz (*BLM*), *CDH1*, *MRE11* homolog, çift zincir kırıkları tamiri nükleaz (*MRE11*), MutY DNA glikozilaz (*MUTYH*), *NBN*, *RAD50* çift zincir kırıkları tamir protein (*RAD50*), *RAD51C*, *RAD51D* ve X-Ray Onarım Çapraz Tamamlayıcı 2 (*XRCC2*)] ve yanlış eşleşme tamir genlerinde (epitel hücre adezyon molekülü (*EPCAM*), DNA yanlış eşleşme tamir protein *MLH1*(*MLH1*), MutS homolog 2 (*MSH2*), MutS homolog 6 (*MSH6*) ve *PMS1* homolog 2 (*PMS2*) gibi) meydana gelen eşey hattı varyantları DNA tamir yollarının işleyişinin bozulmasına sebep olurlar (9, 10).

Tamir edilmeyen DNA hasarı, mutasyonların birikmesine ve kontrolsüz hücre bölünmesine yol açabilir ve kanser yollarının tetiklenmesine sebep olabilir (11). Bu yüzden, söz konusu genlerin kapsamlı yüksek çözünürlüklü analizinin yapılması, kalıtsal yatkınlıkların altında yatan risk ve sebepleri anlamamıza önemli ölçüde yardımcı olacaktır.

Çalışmanın amacı, herediter meme kanserlerinde risk oluşturan moleküler belirteçlerin, eşey hattında analiz edilerek tüm varyantların belirlenmesi ve hastalık biyolojisi ile ilişkisinin araştırılmasıdır. Moleküler hedeflerimiz arasında hastalıkla ilişkisi bilinen tümör baskılayıcı ve DNA tamir mekanizmasında görevli 26

(*ABRAXAS1, ATM, BARD1, BLM, BRCA1, BRCA2, BRIP1, CDH1, CHEK2, EPCAM, MEN1, MLH1, MRE11, MSH2, MSH6, MUTYH, NBN, PALB2, PMS2, PTEN, RAD50, RAD51C, RAD51D, STK11, TP53* ve *XRCC2*) gen yer almaktadır. Söz konusu genler literatürde herediter meme kanseri başta olmak üzere diğer kanser tipleri ile de ilişkilendirilmiştir (7, 9). Çalışma sonucunda, hastalığın oluşumundaki moleküler belirteçlerin tanımlanması, tanı, prognoz, tedavi yöntemleri ve sağ kalımla ilişkisinin araştırılması hedeflenmiştir. Araştırmanın hedefleri maddeler halinde aşağıda belirtilmiştir:

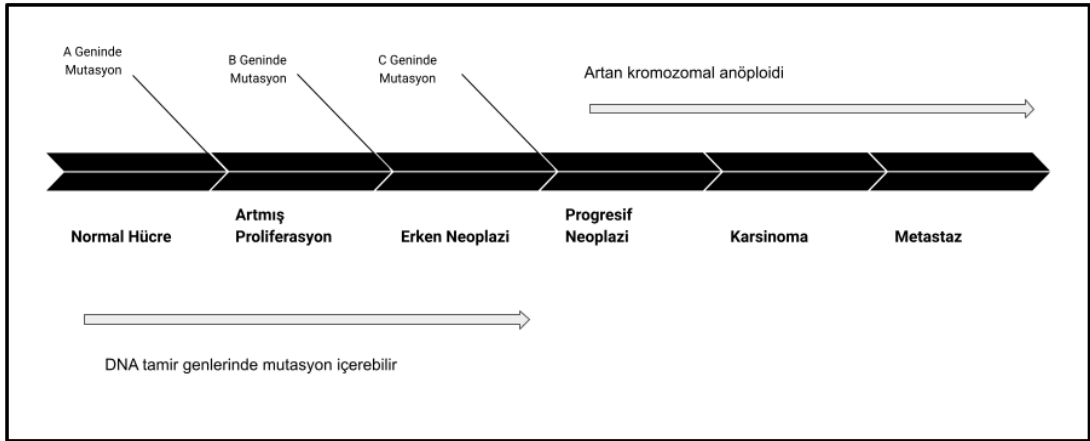
1. Meme kanseri ile ilişkisi bilinen hücre döngüsü ve DNA tamir yollarında görevli 26 genin meme kanseri tanısı almış örneklerde yeni nesil dizileme yöntemi ile dizilenmesi;
2. Dizileme sonucu ilgili genlerdeki tek nükleotid değişimlerin (yanlış anlamlı, anlamsız), insersiyon-delesyon, kırılma (splice) ve çerçeve kayması gibi tüm varyantların tespit edilmesi;
3. Hasta örneklerinde genomda meydana gelen varyasyonların meme kanseri biyolojisini yansıtan belirli değişkenlerle ilişkisinin istatistiksel analizi [yaş, cinsiyet, aile öyküsü gibi demografik özellikler, histopatoloji (hormon reseptör varlığı), klinik önemi olan varyant sınıflaması, tümör evreleri, hastalık prognozu (sağkalım), farklı tedavi araçlarına (kemoterapi/radyoterapi) yanıt gibi];
4. Analiz sonucu yatkınlık genlerinin tespit edilmesi, bireylere özel prognostik ve prediktif belirteçlerin tanımlanması ve tespit edilen varyantların tedavi yöntemleri ile ilişkisinin belirlenmesi;
5. Elde edilen varyantların, tahmin araçları kullanılarak protein yapısına ve kararlılığına etkilerinin araştırılması ve bu araçların varyantların patojenite belirlemedeki performanslarının karşılaştırılması hedeflenmiştir.

Tüm bilgiler ışığında, hastalıkla ilişkili olduğu düşünülen bu genlerin her biri özellikli moleküler belirteçlerdir ve tanımlanmaları son derece önemlidir. Elde edilecek bulguların, hastalık biyolojisine etkisi ve tedavi yöntemlerine yön vermesi açısından aydınlatıcı olacağını ön görmekteyiz. Ayrıca, risk altında olan hasta yakınlarının da daha pratik moleküler tekniklerle taranması söz konusu olacaktır.

2 GENEL BİLGİLER

2.1 Kanser

Kanser, kitle ya da tümör oluşumuna yol açan kontrolsüz hücre proliferasyonu ve anormal hücre çoğalması olarak da bilinen neoplazminin malign özellikler göstermesi sonucu meydana gelmektedir (Şekil 1). Malign özellikler, hücrenin kontrolsüz büyümesi, komşu dokuları istila edebilmesi veya yakın-uzak mesafelere yayılabilmesi yani metastaz yapabilmesi ile karakterize edilmektedir. Kanser, ilk meydana geldiği dokunun ismine göre adlandırılmaktadır ve genel olarak altı tipi vardır. Bunlar karsinomlar, sarkomlar, lösemiler, lenfomalar, miyelomlar ve gliomlar olarak sınıflandırılmaktadır. (12).



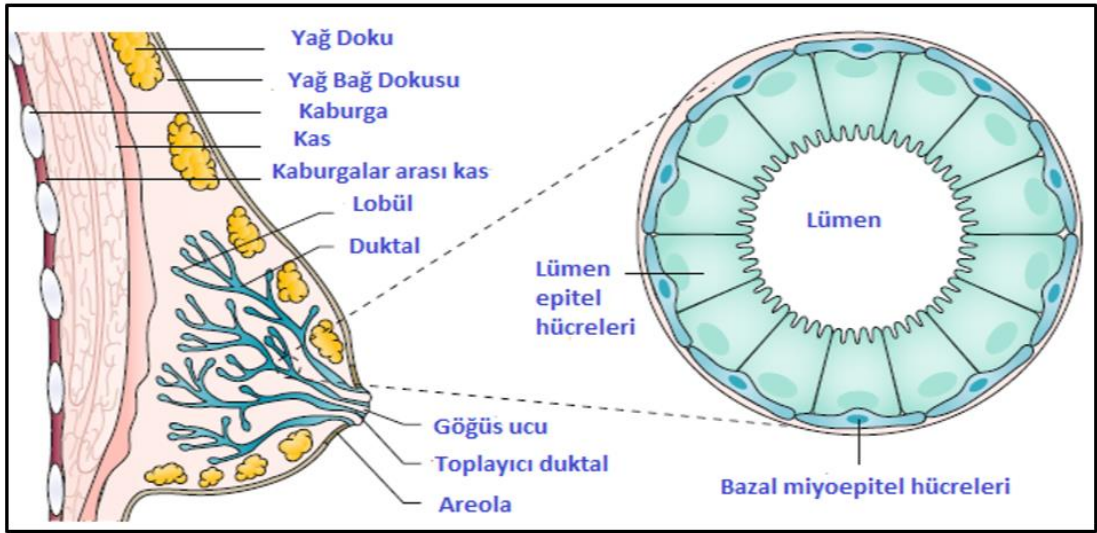
Şekil 1. Kanserin oluşumunda yer alan evreler (12)

2.1.1 Meme kanseri

Meme kanseri, tanımlanan en eski kanser türlerinden biridir ve Antik Mısır'dan günümüze devam eden bir araştırma alanı olmuştur. Roma döneminde yaşamış Galen'in teorileri uzun yıllar tıp alanında kullanılmıştır. Bu durum, 16. yüzyılda, Ambroise Pare'nin tümör cerrahisini yaygınlaştırmasıyla değişmiştir. 19. yüzyılda, Alfred Velpeau meme kanserini ilk defa karsinom olarak tanımlamıştır (13).

Meme kanseri meme dokusunda bulunan hücrelerin kontrolsüz bir şekilde çoğalıp, büyümesi sonucu oluşmaktadır. Meme, glandüler dokular ve destekleyici dokular olmak üzere iki ana doku tipinden meydana gelmektedir. Glandüler dokular süt üreten bezleri (lobüller) ve kanalları barındırırken, destekleyici dokular memenin yağlı ve bağ dokularını kapsamaktadır. Meme ayrıca hücrel sıvıları ve atıkları uzaklaştıran lenfatik dokuları da içermektedir (Şekil 2) (14).

Meme kanseri, kanserli hücrelerin bulunduğu meme dokularına göre duktal ve lobüler kanserler olmak üzere başlıca iki kısma ayrılmaktadır (15). Bununla birlikte, memede kanallarla sınırlı olan ve memenin çevresindeki yağ ve bağ dokularını istila etmeyen kanser hücreleri invaziv olmayan olarak adlandırılmaktadır (16, 17). Duktal karsinoma in situ (DKIS), invaziv olmayan meme kanserinin en yaygın şeklidir (%90). Lobüler karsinoma in situ (LKIS) ise invaziv olmayan meme kanserinin daha az yaygın tipidir ve artmış meme kanseri riskinin bir belirtisi olarak kabul edilmektedir (18). Kanal ve lobüler duvarı aşan ve memenin çevresindeki yağ ve bağ dokularını istila eden kanser hücreleri ise invaziv olarak adlandırılmaktadırlar. Kanser, lenf düğümlerine veya diğer organlara metastaz yapmadan da invaziv olabilmektedir (19).



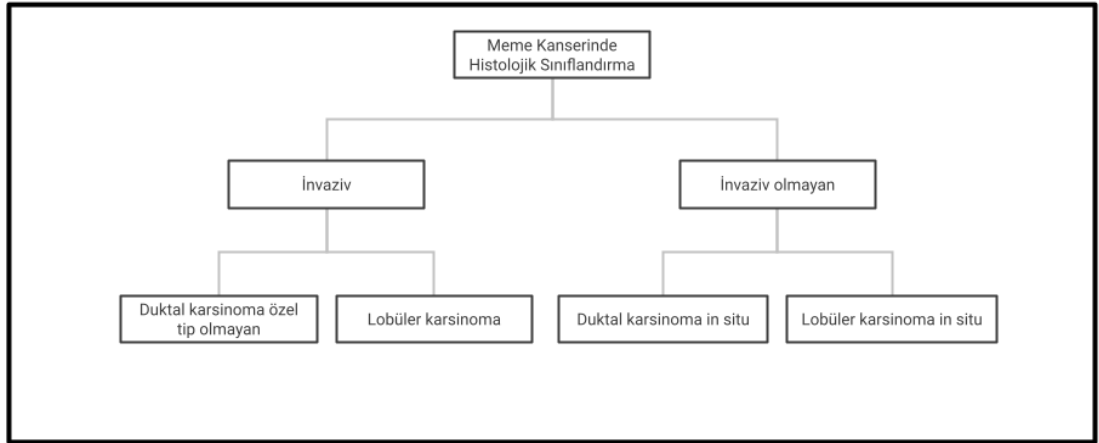
Şekil 2. Memenin fizyolojik yapısı (15)

2.1.1.1 Epidemiyoloji

Dünya genelinde, 2020 yılında, 2261419 yeni meme kanseri vakası tespit edilmiştir (1). Meme kanseri, tüm kanserlerin %11,7'sini oluşturmaktadır. Tüm kanserler içerisinde insidansı (11,7:2261419) birinci sırada, mortalitesi (6,9:684996) değerlendirildiğinde ise beşinci sırada yer almaktadır (20). Meme kanseri insidansı Hispanik olmayan beyaz soya ait kadınlarda, diğer soylara göre daha fazladır (21, 22). Buna karşılık, mortalite oranı siyah soya ait kadınlarda daha yüksektir ve bu grubun en düşük hayatta kalma oranına sahip olduğu bildirilmiştir. Olguların %80'den fazlasını 50 yaş üstü bireyler oluşturmaktadır. Bununla birlikte, üçlü negatif meme kanseri (ÜNМК) insidansı 40 yaş altı bireylerde daha yüksek, luminal A tipli meme kanseri insidansı ise 70 yaş ve üzeri bireylerde daha yüksek gözlenmektedir (23-25).

2.1.1.2 Sınıflandırma

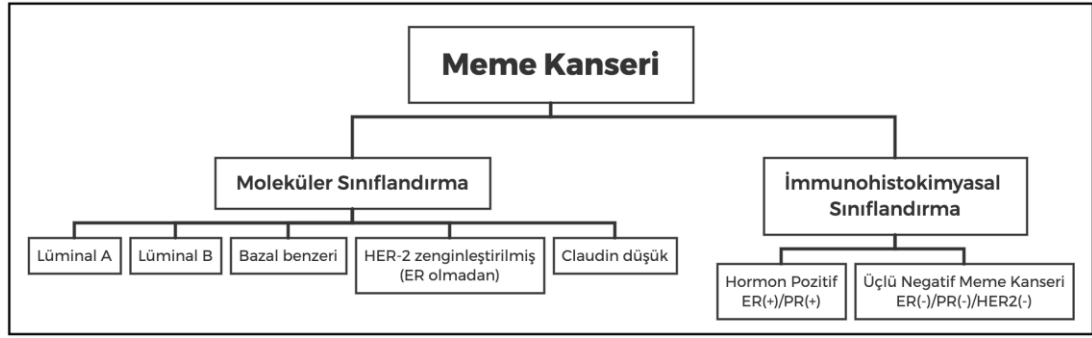
Dünya Sağlık Örgütü'ne (DSÖ) göre meme karsinomları, özel tip olmayan invaziv karsinomlar (%70-75; aynı zamanda duktal karsinoma olarak da bilinen karsinomlar), lobüler karsinomlar (%10-14) ve diğer özel tip karsinomlar (17 farklı nadir histotip ve bunların alt grupları dahil) olmak üzere 19 farklı ana alt tipe ayrılmaktadır (Şekil 3) (15, 20, 26). Meme kanserinde histolojik sınıflandırmanın yanı sıra moleküler özellikler de tedavi açısından önemlidir. Bu nedenle, bir alt sınıflandırma basamağı olarak moleküler özellikler de kullanılmaktadır (27).



Şekil 3. Meme kanserinde histolojik sınıflandırma

2000 yılında bildirilen Perou ve Sorlie'nin intrinsik sınıflandırması, meme kanserinin dört alt tipini ayırmaktadır: Lüminal A ve Lüminal B [östrojen reseptörü (ER) ifade eden], bazal benzeri ve insan epidermal büyüme faktörü reseptörü 2 (HER2)-zenginleştirilmiş (ER ifadesi olmadan) (28). Bu sınıflandırma, meme kanserinin klinik olarak değerlendirmesini tümör yüküne dayalı olmaktan çıkartıp biyoloji merkezli yaklaşımlara kaydırmaktadır. Son yıllarda yapılan çalışmalar sonucunda intrinsik sınıflandırmasının içerisine Claudin-düşük alt tipi de eklenmiş olup, klinik uygulamalarda bu beşli sınıflandırma kullanılmaya başlanmıştır (29).

Meme kanserinin moleküler karakterizasyonunun yanı sıra immünohistokimyasal olarak sınıflandırılması da klinik açıdan önemli hale gelmiştir. İmmünohistokimyasal sınıflandırmada, ER ve progesteron reseptörü (PR) ifade eden tümörler, hormon reseptörü pozitif meme kanserleri olarak kabul edilirken, ER, PR ve HER2 ifade etmeyen tümörler, üçlü negatif meme kanseri olarak kabul edilmektedir (15). Moleküler ve immünohistokimyasal sınıflandırma Şekil 4'te özetlenmiştir.



Şekil 4. Meme kanserine ait moleküler ve immünohistokimyasal sınıflandırma (15)

2.1.1.2.1 Tümör-Nod-Metastaz sınıflandırması

Tümör-Nod-Metastaz (TNM) evreleme sistemi ilk olarak 1959 yılında Amerikan Kanser Ortak Komisyonu (AJCC) tarafından yayınlanmıştır (30). Bu sistem, kanserin anatomik yayılımını tanımlamak ve evresini belirlemek için dünya çapında kullanılan ortak bir dil haline gelmiştir (31). Sistemin amacı; klinisyenlere tedavi planlamasında yardımcı olmak, prognoz hakkında fikir vermek, tedavi sonuçlarının değerlendirilmesine ve karşılaştırılmasına yardımcı olmak, farklı tedavi merkezleri arasında bilgi alışverişini kolaylaştırmak, kötü huylu tümörlerin devam eden araştırmalarına katkıda bulunmak ve kanser kontrol faaliyetlerini desteklemektir (32, 33). TNM alt sınıflandırması Tablo 1’de özetlenmiştir.

Tablo 1. Tümör-Nod-Metastaz alt sınıflandırması (34)

T (Primer tümörün çapı)*			
Tx	Primer tümör değerlendirilemiyor	T2	Tümör >20 mm, Tümör ≤ 50 mm
T0	Primer tümör bulgusu yok	T3	Tümör >50 mm
Tis	Karsinoma in situ	T4	Göğüs duvarı veya meme cildi içine büyüyen her boyuttaki tümör. Buna inflamatuvar göğüs kanseri dahildir.

Tablo 1. Tümör-Nod-Metastaz alt sınıflandırması (devam)

Tis (DKIS)	Duktal karsinoma in situ	T4a	Göğüs (toraks) duvarı invazyonu. Toraks duvarından kasıt kaburgalar ve interkostal kaslardır. Sadece pectoral kaslara invazyon sayılmaz.
Tis (LKIS)	Lobüler karsinoma in situ	T4b	Meme cildinde ülserasyon veya satellit nodüller veya bölgesel peau d'orange.
Tis (Paget's)	Memenin Paget hastalığı (Altta yatan kitle olmaksızın)	T4c	T4a ve T4b'nin beraber bulunduğu tümörler
T1	Tümör ≤ 20 mm	T4d	İnflamatuvar meme karsinomu
T1mic	Tümör ≤ 1 mm		
T1a	Tümör >1 mm, Tümör ≤ 5 mm		
T1b	Tümör >5 mm, Tümör ≤ 10 mm		
T1c	>10 mm, ≤ 20 mm		
N (Lenf nodu tutulumu)			
Klinik N		Patolojik N	
NX	Primer tümör değerlendirilemiyor (örneğin daha önce alınmış)	pNX	Primer tümör değerlendirilemiyor (örneğin daha önce alınmış)
N0	Lenf nodu metastazı yok	pN0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok
N1	Hareketli ipsilateral, level I-II lenf nodu (nodları)	pN0(i+)	Histolojik lenf nodu tutulumu yok, pozitif immunhistokimya
N2	Fikse ya da konglomere level I-II lenf nodu (nodları) veya internal mammarian lenf nodları	pN0(mol+)	Histolojik lenf nodu tutulumu yok, pozitif ters transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu
N2a	Fikse ya da konglomere level I-II lenf nodu (nodları)	pN1	1-3 aksiller lenf nodu tutulumu veya internal mammarian lenf nodunda mikroskopik tutulum. (klinik olarak benign görünümlü).

Tablo 1. Tümör-Nod-Metastaz alt sınıflandırması (devam)

N2b	İnternal mammarian lenf nodları (aksillada metastaz yok)	pN1mi	Mikrometastaz (0,2-2 mm)
N3	İpsilateral infraklavikular lenf nodu (level3) veya internal mammarian lenf nodu + level I-II aksiller lenf nodu veya, supraklavikular lenf nodu tutulumu	pN1a	1-3 aksiller lenf noduna metastaz
N3a	İpsilateral infraklavikular lenf nodu (level3) metastazı	pN1b	İnternal mammarian lenf nodunda mikroskopik metastaz (klinik olarak benign görünümlü).
N3b	İnternal mammarian lenf nodu + level I-II aksiller lenf nodu metastazı	pN1c	1-3 aksiller lenf nodu metastazı ve internal mammarian lenf nodunda mikroskopik metastaz
N3c	Supraklavikular lenf nodu tutulumu	pN2	4-9 aksiller lenf nodu tutulumu veya internal mammarian lenf nodunda klinik tutulum.
		pN2a	4-9 aksiller lenf nodu tutulumu
		pN2b	İnternal mammarian lenf nodunda klinik tutulum.
		pN3	10 ya da daha fazla aksiller lenf nodu tutulumu veya infraklaviküler lenf nodu (level III), veya klinik internal mammarian lenf nodu tutulumu + aksiller lenf nodu tutulumu (levelI-II), veya 3den fazla aksilla lenf nodu+internal mammarian arter mikrometastazı veya ipsilateral supraklaviküler lenf nodları

Tablo 1. Tümör-Nod-Metastaz alt sınıflandırması (devam)

		pN3a	10 ya da daha fazla aksiller lenf nodu tutulumu veya infraklaviküler lenf nodu (level III)
		pN3b	Klinik internal mammarian lenf nodu tutulumu + aksiller lenf nodu tutulumu (levelI-II), veya 3den fazla aksilla lenf nodu+internal mammarian arter mikrometastazı
		pN3c	İpsilateral supraklaviküler lenf nodları
Metastaz			
M0	Uzak metastaz yok	pM1	
cM1	Klinik ve radyografik olarak tespit edilen uzak metastazlar		
*mm:milimetre			

Tümör evrelendirme kriterleri Tablo 2’de belirtilmiştir.

Tablo 2. Tümör evreleri (34)

Evre 0	Tis	N0	M0	Evre IIIA	T1	N2	M0
Evre IA	T1	N0	M0		T2	N2	M0
Evre IB	T0	N1mi	M0		T3	N1	M0
	T1	N1mi	M0		T3	N2	M0
Evre IIA	T0	N1	M0	Evre IIIB	T4	N0	M0
	T1	N1	M0		T4	N1	M0
	T2	N0	M0		T4	N2	M0
Evre IIB	T2	N1	M0	Evre IIIC	Her T	N3	M0
	T3	N0	M0	Evre IV	Her T	Her N	M1
Evre IIIA	T0	N2	M0				

2.1.1.3 Etiyoloji, klinik özellikler ve prognoz

Meme kanserinin oluşum mekanizması tam olarak bilinmemekle beraber, moleküler kökenini karakterize ederek nasıl oluştuğunu ve ilerlediğini anlamak için birçok teori öne sürülmüş ve çalışma yapılmıştır. Bu teorilerden bir tanesi hücre düzeyinde, klonal evrim modelidir. Bu modelde mutasyonların biriktiği, tümör hücrelerinde epigenetik değişikliklerin meydana geldiği ve ‘en uygun’ hücrenin hayatta kaldığı düşünülmektedir (35). Diğer bir teori ise kanser kök hücre modelidir. Bu modelde ise sadece öncül kanser hücrelerinin ilerlemeyi başlattığı ve sürdürdüğü görüşü ön plandadır (36). Aslında her iki model de birbiri ile ilişkilidir ve kanser kök hücrelerinin klonal bir tarzda gelişebileceği gerçeğiyle durum daha da karmaşık bir hal almaktadır (37).

Morfolojik düzeyde, normal bezlerden kansere kadar bir dizi lezyon ve genetik modifikasyon mevcuttur. Moleküler düzeyde, meme kanserinin evriminin esas olarak ER ifadesi, tümör derecesi ve proliferasyon ile ilişkili iki farklı moleküler gelişim yolu üzerinden gerçekleştiğine dair kanıtlar vardır. Ayrıca, meme kanseri yatkınlık genlerinin tanımlanması hem sporadik hem de kalıtsal meme kanseri patogenezinin bazı yönlerine ışık tutmuştur (15, 35).

Düşük dereceli benzeri yolak olarak da adlandırılan ilk moleküler yolak; 1q kazanımı, 16q kaybı, 17q12'nin seyrek amplifikasyonu ve çoğunluğu ER fenotipi, diploid veya diploide yakın karyotiplerle ve düşük tümör derecesi ile ilişkili genlerin, gen ifadesi imzası ile karakterize edilmektedir. Luminal A grubu ve bir dereceye kadar luminal B alt sınıfı bu yolak içerisinde yer almaktadır. Yüksek dereceli benzeri yolak olarak da adlandırılan ikinci yolak ise; 13q kaybı, kromozomal bölge 11q13'ün kazanımı, 17q12'nin amplifikasyonu (*ERBB2* genini içeren) ve hücre döngüsü ve hücresel proliferasyonda yer alan genlerin, gen ifadesi imzası ile karakterize edilmektedir (38). HER2-pozitif tümörler ve ÜNМК dahil olmak üzere orta ile yüksek dereceli tümörler bu yolak içerisinde yer almaktadır (39).

Meme kanseri risk faktörleri değiştirilemeyen faktörler ve değiştirilebilir faktörler olarak iki gruba ayrılmaktadır. Değiştirilemeyen risk grubunda cinsiyet, yaş, aile öyküsü, soy ve etnik köken gibi faktörler yer alırken, değiştirilebilir risk grubunda beslenme, alkol kullanımı, hormon tedavisi, obezite, fiziksel aktivite ve sigara kullanımı gibi faktörler yer almaktadır (Tablo 3).

Tablo 3. Değiştirilebilir ve değiştirilemez meme kanseri risk faktörleri (25)

Değiştirilemez Faktörler	Değiştirilebilir Faktörler
Cinsiyet	Hormon replasman tedavisi
İleri yaş	Dietilstilbestrol kullanımı
Aile öyküsü (meme ya da yumurtalık kanseri)	Fiziksel aktivite
Genetik mutasyonlar	Fazla kilo / obezite
Soy / Etnik köken	Alkol kullanımı
Hamilelik ve emzirme	Sigara kullanımı
Menstrual döngü ve menapoz	Yetersiz vitamin takviyesi
Meme dokusunun yoğunluğu	Yapay ışığa aşırı maruz kalma
Meme kanseri öyküsü	İşlenmiş gıda tüketimi
Kanserli olmayan meme hastalıkları	Kimyasallara maruz kalma
Radyasyon tedavisi öyküsü	Aşırı ilaç kullanımı

Kadınlarda, artmış hormonal stimülasyon nedeniyle meme kanseri riski erkeklere göre daha yüksektir. Erkeklerdeki çok düşük östrojen seviyesinin aksine, kadınlarda görülen hormon (özellikle östrojen ve progesteron) seviyelerindeki yükseklik, onları bu hormonlara ve hormon dengelerindeki herhangi bir bozulmaya karşı çok hassas kılmaktadır. Bu yüzden, dolaşımdaki östrojen ve androjen hormonları, artan meme kanseri riski ile pozitif olarak ilişkilendirilmektedir (40). Ayrıca, cinsiyet hormonlarının dolaşımdaki seviyelerindeki değişimler, menopoz öncesi ve menopoz sonrası kadınlarda meme kanseri riskinin artmasına neden olduğu bildirilmiştir (41-43).

Meme kanserine yakalanma riskinin ilerleyen yaşla beraber artış gösterdiği ve risk artışının 40 yaşında %1,5, 50 yaşında %3 ve 70 yaşında ise %4'ün üzerinde olduğu bildirilmiştir (44). Bu durum bazı meme kanseri alt sınıflarında (ÜNMK) değişkenlik

gösterse de genel olarak, çok sayıda hücrel değişimin birikmesi ve potansiyel karsinojenlere maruz kalma, zamanla karsinogenezin artmasına neden olduğu için ileri yaşlarda kanser görülmesi sadece meme kanseri ile sınırlı kalmamaktadır.

Cinsiyet, hormon ve yaş faktörlerinin yanı sıra meme kanseri riskinde artışa neden olan bir diğer faktör ise ailede meme kanseri öyküsü olmasıdır. Kadınlarda birinci derece akrabasında meme kanseri olmasının, hastalığa yakalanma riskini 2-3 kat artırdığı bildirilmiştir (45, 46). Meme kanserlerinin yaklaşık %10-15'inin kalıtsal olduğu düşünülmektedir, ancak kalıtsal meme kanseri olanların sadece yaklaşık %30'unda bilinen bir patojenik varyant tanımlanmaktadır (47). Meme kanserinin %5-10'unun, *BRCA1* ve *BRCA2* genleri de dahil olmak üzere, yüksek penetranslı genlerde meydana gelen mutasyonlar sonucu olduğu tahmin edilmektedir (48, 49).

Meme kanserinin genel olarak ilk belirtileri, memede şişlik veya yumru (kitle), koltuk altında şişlik (lenf düğümleri), meme başı akıntısı (berrak veya kanlı), meme ucunda ağrı, meme ucunun içe dönük (geri çekilmiş), pullu veya pul pul olması, meme ucunda çukurlaşmış cilt, memede sürekli hassasiyet ve olağandışı göğüs ağrısı veya rahatsızlığı olarak sıralanabilir. Hastalığın ileri (metastatik) evrelerinde koltuk altı lenf düğümleri, kemik ağrısı (kemik metastazı), nefes darlığı (akciğer metastazı), iştahsızlık (karaciğer metastazı), istemsiz kilo kaybı (karaciğer metastazı), baş ağrısı, nörolojik ağrı veya zayıflık görülmektedir (14).

Meme kanseri risk kriterlerine göre ailede *BRCA1* ya da *BRCA2* gen mutasyonları taşıyan bireylerin olması, aile soy ağacında aynı tarafta meme ya da yumurtalık kanseri olan üç bireyin varlığı, aile soy ağacında aynı tarafta birinci derece akrabalarda (ebeveynler, kardeşler ve çocuk)/ ikinci derece akrabalarda (teyze, hala, amca, dayı, kuzenler ve büyükanne ve büyükbabalar) 50 yaşın altında meme kanseri ya da herhangi bir yaşta yumurtalık kanseri olan iki bireyin varlığı, birinci derece / ikinci derece akrabası 35 yaş altında meme kanseri, 50 yaşından önce bilateral meme kanseri, erkek meme kanseri, yumurtalık kanseri olan bir birey olması ya da birinci derece /ikinci derece akrabası Yahudi (Jewish) kökenli 50 yaşın altından meme kanseri olan bir bireyin varlığı, kalıtsal meme kanseri için yüksek risk grubunda

değerlendirilmektedir. Yüksek risk grubundaki hiçbir kriteri karşılamayıp, birinci derece / ikinci derece akrabası soy ağacının aynı tarafında 70 yaşın altında meme kanseri ya da birinci derece / ikinci derece akrabası 35-49 yaşları arasında meme kanseri olan birey varsa orta dereceli risk grubu, yüksek ya da orta dereceli risk grubundaki hiçbir kriteri karşılamayan bireyler ise düşük risk grubu olarak sınıflandırılmaktadır (50).

Klasik prognostik faktörler yaş, evre, tümör derecesi, tümör tipi ve lenfovasküler durumunu içermektedir. Otuz beş yaşından önce meme kanseri gelişimi nadirdir (hastaların <%5'i), potansiyel olarak daha agresiftir ve sıklıkla kalıtsal meme kanseri ile ilişkilendirilmektedir. İleri yaş (>75 yaş) meme kanseri hastaları, genç hastalara göre %17 daha yüksek mortaliteye sahiptirler (51). Üçlü negatif meme kanserleri ve HER2-pozitif meme kanserleri için, tümör infiltre eden lenfositlerin varlığı iyi prognoz ile ilişkilendirilmektedir (52). Ayrıca, meme kanserinin dört alt tipi klinik değerlendirme ve farklı tedavi yaklaşımları için önemli bir rol oynamaktadır (53, 54). Tablo 4'te alt tiplerin hastalık prognozu ile ilişkisi özetlenmiştir.

Tablo 4. Meme kanserinin alt tiplerinin hastalık prognozu ile ilişkisi (55)

Alt tipler	Sınıflandırma	Meme kanseri (%)	Tümör Derecesi	Proliferasyon	Prognoz
Luminal A	ER+/PR+/HER2-	%50	Düşük	Düşük	İyi
Luminal B	1.ER+/HER2- /PR- 2.ER+/HER2+ ve PR-	%20	Lüminal A'dan yüksek	Düşük, ama Lüminal A'dan yüksek	İyi, ancak LüminalA'dan biraz düşük
HER2-zengileştirilmiş	ER-/PR-/HER2+	%15	Yüksek	Yüksek	Orta seviye
Normal benzeri	ER-/PR-/HER2-	%15	Yüksek	Yüksek	Orta seviye, ama diğer alt tiplerden daha kötü

Metastazsız erken meme kanserlerinde, öncelikli tedavi tümörü ameliyat edilebilir kabul edilen kişilerde cerrahi müdahaledir. Bununla birlikte, çoğu hastanın bir tür sistemik tedaviye de ihtiyacı vardır. Tümör yükünün azaltılmasının tercih edildiği büyük tümörlü hastalarda cerrahi öncesi (neoadjuvan) sistemik tedavi (kemoterapi, hormonal terapi, hedefe yönelik/akıllı ilaçlar ve immünoterapi) uygulanabilmektedir. Ayrıca, cerrahi sonuç veya biyobelirteçler nüks riskinin arttığını gösteriyorsa,

ameliyattan sonra (adjuvan) sistemik tedavi verilebilmektedir. ER-pozitif ve/veya PR-pozitif meme kanserli tüm hastalar, HER2 durumundan bağımsız olarak, ER aktivitesini bloke etmek için endokrin tedavi almaktadır. Cerrahi tedavinin yanı sıra kemoterapi, radyoterapi, nano teknolojik yaklaşımlar, gen terapisi gibi birçok yöntem uygulanabilir tedaviler arasındadır (15, 25, 27).

2.1.1.4 Genetik parametreler

Birçok gendeki varyant değişiminin meme kanseri riskinin artmasıyla yüksek oranda ilişkili olduğu bildirilmiştir. Bu genlerin başında öncelikli olarak yüksek penetranslı *BRCA1* ve *BRCA2* genleri yer almaktadır (56). Her iki gen de otozomal dominant kalıtım göstermektedir. Bu genlerde eşey hattı mutasyonlarının yanı sıra, somatik mutasyonlar da sıklıkla gözlenmektedir. Diğer yüksek penetranslı meme kanseri genlerine *TP53*, *CDH1*, *PTEN*, ve *STK11* dahildir (57-61). Bu genlerde patojenik varyant taşıyan bireyler meme kanserinde risk artışının yanı sıra, yumurtalık kanserine de yatkınlık göstermektedirler. *BRCA1* ve *BRCA2* genlerine kıyasla daha düşük penetrans (orta derece) ile karakterize edilen *ATM*, *PALB2*, *BRIP1* ve *CHEK2* genleri dahil olmak üzere *BRCA* genleri ile etkileşime girebilen önemli sayıda DNA onarım geninin meme karsinogenezinin indüklenmesinde yer aldığı rapor edilmiştir (Tablo 5) (56, 62-65). Son zamanlarda yapılan bir çalışmaya göre *XRCC2* genindeki mutasyonlar ayrıca potansiyel olarak artan meme kanseri riski ile ilişkilendirilmektedir (66).

Tablo 5. Meme kanseri riski ile ilişkili başlıca genler*

Penetrans	Gen	Kromozomal Lokasyonu	İlişkili Sendrom/Hastalık	Ana İşlevi	Meme Kanseri Riski
Yüksek	<i>BRCA1</i>	17q21.31	Meme kanseri Yumurtalık kanseri Pankreas kanseri Fanconi anemi	DNA tamiri Hücre döngüsü kontrolü	%60 ve üzeri
	<i>BRCA2</i>	13q13.1	Meme kanseri Yumurtalık kanseri Pankreas kanseri Prostat kanseri Melanoma Fanconi anemi Glioblastoma	DNA tamiri Hücre döngüsü kontrolü	%60 ve üzeri
	<i>TP53</i>	17p13.1	Meme kanseri Kolorektal kanser Hepatosellüler karsinoma Pankreas kanseri Li-Fraumeni sendromu Osteosarkoma	DNA tamiri Hücre döngüsü kontrolü Apoptozis Senesense	%60 ve üzeri
	<i>CDH1</i>	16q22.1	Meme kanseri Yumurtalık kanseri Endometrial karsinoma Gastrik kanser Prostat kanseri	Hücrel adezyonların düzenlenmesi Epitel hücrelerin kontrolü	%41-60
	<i>PTEN</i>	10q23.31	Meme kanseri Prostat kanseri Cowden sendromu ¹	Hücre döngüsü kontrolü	%40-60
	<i>STK11</i>	19p13.3	Meme kanseri Pankreas kanseri Melanoma Peutz-Jeghers sendromu	Hücre döngüsü kontrolü ve Enerji homeostazının sürdürülmesi	%32-54
*Meme kanseri risk değerleri NCCN Genetik/Ailesel Yüksek Risk Değerlendirmesi Kılavuzu'ndan alınmıştır (67)					

Tablo 5. Meme kanseri riski ile ilişkili başlıca genler* (devam)

Penetrans	Gen	Kromozomal Lokasyonu	İlişkili Sendrom/Hastalık	Ana İşlevi	Meme Kanseri Riski
Orta derece	<i>ATM</i>	11q22.3	Meme kanseri Lenfoma Ataksi-teleanjiyektazi	DNA tamiri Hücre döngüsü kontrolü	%20-40
	<i>PALB2</i>	16p12.2	Meme kanseri Pankreas kanseri Fanconi anemi	DNA tamiri	%41-60
	<i>BRIP1</i>	17q23.2	Meme kanseri Fanconi anemi	DNA tamiri	-
	<i>CHEK2</i>	22q12.1	Meme kanseri Li-Fraumeni sendromu Prostat kanseri Osteosarkoma	Hücre döngüsü kontrolü	%20-40
	<i>XRCC2</i>	7q36.1	Fanconi anemi Erken yumurtalık yetmezliği Spermatojenik başarısızlık	DNA tamiri	%32-54
*Meme kanseri risk değerleri NCCN Genetik/Ailesel Yüksek Risk Değerlendirmesi Kılavuzu'ndan alınmıştır (67).					

MLH1, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2* ve *EPCAM* genleri, DNA replikasyonu ve rekombinasyonu sırasında meydana gelen yanlış eşleşme hatalarının tespit ve tamirinde görev alan proteinleri kodlamaktadırlar (68). Bu genlerdeki patojenik varyantlar, otozomal dominant kalıtım gösteren ve başta kolorektal ve endometrial kanser olmak üzere birçok kanser türüne yatkınlık ile ilişkilendirilmiş olan Lynch Sendromu'na sebep olmaktadır (69, 70). Son yıllarda yapılan birçok araştırma meme kanseri ve Lynch Sendromu arasında bir bağlantı olabileceğini işaret etmektedir (4, 71, 72).

2.1.1.4.1 Genetik değişikliklerin sınıflandırılması

Yeni nesil dizi analizi yönteminin yaygınlaşmasıyla beraber birçok geni içeriğinde barındıran paneller ile çok kısa sürede sonuç elde etmek oldukça kolaylaşmıştır. Ancak, bu durum bir veri kirliliğine yol açmış ve tespit edilen varyantların klinik açıdan değerlendirilip, sınıflandırması büyük önem kazanmıştır (73).

Varyant sınıflandırmasındaki bu karmaşanın ortadan kaldırılıp, ortak bir dil oluşturulması için “American College of Medical Genetics and Genomics and The

Association for Molecular Pathology (ACMG/AMP)” 2015 yılında bir kılavuz yayınlamıştır (74). Popülasyon verileri, hesaba dayalı ve tahmin verileri, fonksiyonel veriler, segregasyon verilerini de kapsayan bir derecelendirme sistemi temel alınmıştır. Kılavuz varyantları patojenik (P), muhtemel patojenik (MP/LP), önemi belirsiz (ÖBV/VUS), muhtemel zararsız (MZ/LB) ve zararsız (Z/B) olmak üzere beş sınıfa ayırmaktadır. Sınıflandırma için güç düzeyleri; tek başına, çok güçlü, güçlü, orta veya destekleyici olarak değişebilen toplamda 28 kod kullanılmaktadır (75). Tablo 6’da kılavuzda kullanılan kodlar gösterilmektedir.



Tablo 6. ACMG varyant sınıflandırma kodları (74)

	ZARARSIZ		PATOJENİK			
	Güçlü	Destekleyici	Destekleyici	Orta Düzey	Güçlü	Çok Güçlü
Populasyon verisi	Populasyon frekansı veri tabanlarında MAF > %5 (BA1), MAF hastalık oluşturma açısından çok yüksek (BS1) ya da sağlıklı bireylerde tespit edildiği için hastalık penetransı ile uyumsuz (BS2)			Populasyon frekansı veri tabanlarında varyant bulunmuyor (PM2)	Etkilenmiş bireylerde sağlıklı kontrollere göre artmış prevalans(PS4)	
In-siliko patojenik tahmin araçları		Birçok in siliko araç, varyantın gen ve gen ürününde etkisi olmadığı göstermekte (BP4) Yalnız güdük varyant görülen bölgede yanlış anlamlı (missense) varyant görülmesi (BP1) Kırılmada etkisiz olduğu düşünülen sessiz varyant (BP7) Etkisi bilinmeyen tekrarlı çerçeve içindeki (in-frame) varyanlar (BP3)	Gen ürününün etkilendiğine dair çok sayıda <i>in-siliko</i> kanıt(PP3)	Daha önce patojenik varyant gösterilen bölgede tespit edilen yanlış anlamlı (missense) varyant(PM5) Protein uzunluğunda değişime yol açan varyantlar (PM4)	Daha önce patojenik olduğu bilinen aminoasit değişimine yol açan varyant(PS1)	Bilinen hastalık mekanizması fonksiyon kaybı olan gende fonksiyon kaybına neden olan bir varyant tespit edilmesi PVS1
Fonksiyonel veri	Patojenik etki olmadığına dair çok sayıda fonksiyonel kanıt (BS3)		Patojenik yanlış anlamlı (missense) sayısı çok, zararsız yanlış anlamlı (missense) varyantların az görüldüğü gende yanlış anlamlı (missense) varyant tespit edildiği durumda (PP2)	Mutasyonel hotspot ya da zararsız varyant yer almayan iyi çalışılmış fonksiyonel protein domainde varyantın tespit edilmesi (PM1)	Patojenik etki olduğuna dair çok sayıda fonksiyonel kanıt(PS3)	
Aile içi dağılım	Hastalıkla ilgili segregasyon yok (BS4)		Birden fazla etkilenmiş aile bireyinde varyantın hastalıkla birlikte segregasyonu (PP1)			
De novo verisi				De-novo (paternal & maternal konfirmasyon bulunmuyor) (PM6)	De-novo(paternal & maternal konfirme edilmiş varyant)(PS2)	
Allelik veri		Dominant bir varyantla trans halde görülmesi(BP2) Patojenik bir varyantla cis halde görülmesi(BP2)		Resesif bir fenotipte patojenik varyantla trans halde görülmesi (PM3)		
Diğer veri tabanları		Kabul görmüş kaynakların varyantı zararsız olarak bildirmesi (BP6)	Kabul görmüş kaynakların varyantı patojenik olarak bildirmesi (PP5)			
Diğer veri		Hastalık yapıcı başka bir varyant ile beraber bulunması (BP5)	Hastanın fenotipinin ya da aile öyküsünün o gen için spesifik olması (PP4)			

2.2 Protein Yapısı ve Kararlılığı

2.2.1 Protein yapısının belirlenmesi

Proteinler, hayati biyolojik işlevleri olan makromoleküllerdir. Bu nedenle bulaşıcı hastalıklarla mücadeleden çevre kirliliğiyle mücadeleye kadar çok çeşitli araştırma faaliyetlerinde, tıbbi ve biyoteknolojik uygulamalarda yer almaktadırlar (76, 77). Bir proteinin atomlarının üç boyutlu (3B) dizisi, proteinin işlevinin temelinde yatan mekanizmaları anlamak için önemli ipuçları verebilmektedir (78, 79). Bununla birlikte, “Universal Protein Resource (UniProt)” yaklaşık 220 milyon benzersiz protein dizisini arşivlerken, “Protein Data Bank (PDB)” 55.000'den fazla farklı protein için yalnızca 180.000 civarında 3B yapısını bünyesinde bulundurmaktadır. Bu durum, biyomoleküler araştırmalar için protein dizilerinin kullanımını ciddi şekilde sınırlandırmaktadır (80-82).

Deneyssel olarak elde edilmiş protein yapıları ile protein dizilerini kapsamlı bir şekilde elde etmek oldukça zorlu ve yorucu bir süreçtir. Elektron kriyomikroskopi alanındaki son gelişmeler ve yapı belirleme için hibrit ve bütünleyici yöntemler protein yapısının belirlenme hızını artırmış olsa da, bilinen protein dizileri ile deneyssel protein yapıları arasındaki boşluk genişlemeye devam etmektedir (81, 83). Bu açığı kapatmanın bir yolu, milyonlarca proteinin yapısını tahmin etmekten geçmektedir. Araştırmacılar, bir proteinin yapısını sadece amino asit dizisinden hesaplamalı olarak tahmin etmek için AlphaFold2 (AF2) gibi Yapay Zeka (YZ) tekniklerini giderek daha fazla kullanmaya başlamışlardır (84, 85).

2.2.1.1 AlphaFold2 tahmin aracı

AF2, DeepMind tarafından geliştirilen ve amino asit dizilerinden protein yapılarının son teknoloji tahminlerini yapan bir YZ sistemidir (86). AF2'nin benzeri görülmemiş doğruluğu ve hızı, büyük ölçekte kapsamlı bir yapı tahminleme veri tabanının oluşturulmasına olanak sağlamıştır. Biyoloji alanında hemen hemen her protein dizisi için yapısal modeller elde edilmesini kolaylaştırmıştır (87). Deneyssel

Çalışmaların aksine, AF2 yapıları, herhangi bir ampirik veri tarafından desteklenmeyen tahmin modellerini temsil etmektedir (88). AF2, tahminlerinin güvenilirliğini değerlendirmek için birden fazla ölçüm yapmaktadır. Bu ölçümler, her bir amino asit için hesaplanır ve dolayısıyla belirli bir amino asit pozisyonu için AF2 tahmininin güvenilirliğini yansıtmaktadır. Bu ölçümlerin güven skoru, tahmin edilen yerel fark uzaklığı testi (pLDDT) skoru olarak adlandırılır ve bir modelin tüm atomları arasındaki yerel uyumu değerlendirmek için üst üste bindirmeden bağımsız bir ölçü olan IDDT metriğinden türetilmektedir (89). pLDDT skoru, tahminin mevcut PDB verileri ve çoklu dizi hizalamaları ile ne kadar iyi eşleştini ölçmektedir (86). Bu güven skorları, belirli bir varyant için hesaplanan yapının kalitesini değerlendirerek, AF2 yapılarının yanlış anlamlı varyant araştırmalarında kullanılması için olanak sağlamıştır.

AF2'nin, yüksek doğrulukta ve hızlı bir şekilde protein yapılarını tahmin edebilmesi sayesinde protein yapılarının ayrıntılı ve atomik seviyedeki modelleri, insan proteomundaki protein dizilerinin çoğu için kullanılabilir hale gelmiştir (78). Bu durum, birçok kalıtsal hastalıkla ilişkili olarak bildirilmiş tek nükleotid polimorfizm varyantlarının proteinler üzerindeki etkilerinin araştırılmasında da yeni kapılar açmıştır (90).

2.2.2 Protein kararlılığı

Bir proteinin amino asit dizisi, onun ikincil ve üçüncül yapısını, dinamiklerini ve nihayetinde işlevini belirleyen en önemli faktördür. Protein kararlılığını belirleyen mekanizmaların anlaşılması, proteomik ve transkriptomikdeki en büyük zorluklardan birisidir, çünkü tek bir amino asit değişimi bile yıkıcı bir hastalığa sebep olabilmektedir (91). Belirli amino asit değişimlerinin etkisini anlamak için yapılan birçok deneyde spesifik mutasyonlara sahip proteinler tasarlanıp, kullanılmıştır (92). Delta delta G ($\Delta\Delta G$) değeri, bir nokta mutasyonu meydana geldiğinde, o proteinin katlanmış ve katlanmamış durumları arasındaki Gibbs serbest enerjisindeki değişikliğin ölçüsüdür. Diğer bir değişle, tek noktalı bir mutasyonun proteini nasıl etkileyeceğini tahmin etmeye yönelik bir ölçümdür. Oluşan mutasyonun etkisi $\Delta\Delta G$

ile değerlendirilmektedir (93). Bu değerlendirme, protein kararlılığı açısından bir nokta mutasyonunun tolere edilebilir olup olmadığının göstergesi haline gelmiştir (94).

Mutagenез deneyleri pahalı ve zaman alıcı olduğundan, mevcut deneysel veriler oldukça sınırlıdır (95). Bu nedenle, yabani tıpe kıyasla bir mutant proteinde gözlenen kararlılık değişikliklerini tahmin etmek için hesaplama yöntemlerinin kullanılması önem kazanmıştır (96-98). Hesaplamalı yöntemler; fiziksel potansiyele dayalı yöntemler, istatistiksel potansiyele dayalı yöntemler, ampirik potansiyele dayalı yöntemler, kombinasyonel ve katılığa dayalı yöntemler ve makine öğrenimi yaklaşımları olmak üzere beş ana gruba ayrılmaktadır (99, 100). Son yıllarda teknolojinin gelişmesiyle beraber makine öğrenimi temelli YZ sistemlerinin protein kararlılığının belirlenmesinde kullanımı oldukça artmış ve yaygınlaşmıştır (101-105).

3 GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Gereç

3.1.1 Hasta örnekleri

Bu çalışmaya, Acıbadem Labgen laboratuvarına meme kanseri tanısıyla genetik test başvurusunda bulunan 355 gönüllü birey dahil edilmiştir. Bu hastalardan aydınlatılmış onam formu alındıktan sonra (EK 1), EDTA'lı tüplere alınan periferik kan örneklerinden DNA izolasyonu yapılmış ve +2-8°C'de saklanmıştır. Çalışmamız Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi Etik Kurulu ATADEK (karar no: 2020/2021) tarafından uygun bulunmuştur (EK 2).

3.1.2 Cihazlar

DNA izolasyon cihazı: QIAcube – Qiagen, Almanya

Elektroforez güç kaynağı: Power-Pac-Basic – Bio-rad, ABD

Elektroforez tankı: Horizon 11.14 – Whatman-Biometra, Almanya

Florametrik kantitasyon: Qubit Florometer - Thermo Fisher Scientific, ABD

Hassas terazi: Adventurer Pro – Ohaus, ABD

Jel görüntüleme sistemi: ORTE Görüntüleme Cihazı – Solubris, ABD

Manyetik plaka: Invitrogen - Thermo Fisher Scientific, ABD

Mikropipet seti: Axygen (P10, P20, P200, P1000) – Axygen, ABD

Santrifüj: Biofuge fresco – Heraeus, Almanya

Spektrofotometre: Nanodrop One - Thermo Fisher Scientific, ABD

Termal döngü cihazı: Veriti™ 96 Well Thermal Cycler - Applied biosystems, ABD

Vorteks: Multi-Vortex V-32 – Biosan, Letonya

Yeni nesil dizileme cihazı: Miseq – Illumina, ABD

3.1.3 Kimyasallar ve kitler

Bu çalışmada kullanılan kimyasallar ve kitler aşağıda belirtilen üretici firmalardan temin edilmiştir (Tablo 7):

Tablo 7. Kimyasal ve kitlerin temin edildiği firmalar

KİMYASAL / KİT	ÜRETİCİ FİRMA
DNA izolasyonu	
Etanol (EtOH)	Merck, Almanya
QIAMP DNA Mini Kit	Qiagen, Almanya
Agaroz jel	
Agaroz	Wisent, Kanada
Etilendiamin tetraasetik asit (EDTA)	Applchem, Almanya
Generuler 100 bp DNA ladder	Thermo Fisher Scientific, ABD
Generuler 50bp DNA ladder	Thermo Fisher Scientific, ABD
Orange G	Sigma-Aldrich, ABD
Tris – Base	Sigma-Aldrich, ABD
Yükleme boyası(TiboGold)	İnovatif Biyoteknoloji, Türkiye
Yeni nesil dizileme analizi	
Agencourt AMPure XP Beads	Beckman Coulter Life Sciences, ABD
Multiplicom BRCA Hereditary Cancer MASTR Plus	Agilent, ABD
Miseq Reagent Kit V3	Illumina, ABD
Sodyum hidroksit (NaOH)	Merck, Almanya
Qubit dsDNA HS Assay Kit	Thermo Fisher Scientific, ABD

3.1.4 Cam ve plastik malzemeler

Solüsyon ve tampon çözeltilerin hazırlanmasında kullanılan cam şişeler (100, 250, 500 ve 1000 ml) Isolab (Almanya) firmasından, plastik tüpler (200, 600, 1500 ve 2000 mikrolitre) ise Eppendorf (Almanya) firmasından alınmıştır. Plastik plaklar (yeni nesil dizi analizi için) ve pipet uçları (10, 20, 200 ve 1000 mikrolitre) Axygen (ABD) firmasından sağlanmıştır. Miseq cihazının plastik malzemeleri ise Illumina (ABD) firmasından temin edilmiştir.

3.1.5 Standart solüsyon ve tampon çözeltiler

0,5X TAE (Tris asetat-EDTA)	44,5 mM Tris-base, 1 mM EDTA, 11,4 mL asetik asit pH 8,3
%70 EtOH	100 mL için: 30 mL steril distile su, 70 mL %100 EtOH
0,2M NaOH	100 mL için: 20mL 1M NaOH, 80 mL distile su

3.1.5.1 PZR'ye uygun steril distile su

Polimeraz zincir reaksiyonu (PZR), pürifikasyon ve PZR ürünlerinin dilüsyonunda kullanılacak sular litrelik distile su şişesinden 1000µl olarak 1,5 mL eppendorf tüplere porsiyonlanmış ve 85°C'de 15 dakika inkübe edilmiştir. Soğuduktan sonra kullanıma hazır olarak +4°C'de saklanmıştır.

3.2 Yöntem

3.2.1 Periferik kandan genomik DNA izolasyonu

Periferik kandan DNA izolasyon işlemi “QIAmp DNA Mini Kit” kullanılarak “QIACube DNA İzolasyon” cihazında üretici firmanın talimatlarına uygun şekilde gerçekleştirilmiştir.

Uygun koşullarda saklanan (+2-8 °C) periferik kan örneklerinden 230 µl alınarak 2 mL’lik tüplere aktarılmıştır. Tüpler, hasta numaralarıyla eşleşecek şekilde sıralanarak “QIACube DNA İzolasyon” cihazına yerleştirilmiştir. DNA izolasyonunda kullanılacak solüsyonlar ilgili alanlara konulmuştur.

Prosedüre uygun olacak şekilde cihaz, örneklerin üzerine 200 µl Lysis Buffer (AL) ve 20 µl Proteinaz K ekledikten sonra vorteksleme ve inkübasyon işlemlerini tamamlamıştır. Inkübasyon sonrası örneklerin üzerine 200 µl etanol (absolut) eklenmiştir. Örnekler filtreli tüplere aktarılmış ve 10000 rpm’de 1 dakika santrifüj edilmiştir. Temiz tüplere aktarılan filtrelerin üzerlerine 500 µl Washing Solution I (AW1) eklenmiş ve 10000 rpm’de 1 dakika santrifüj edilmiştir. Daha sonra aynı işlem Washing Solution 2 (AW2) ile tekrar edilmiştir. İzolasyon işleminin son basamağı olarak filtreler cihaz tarafından temiz tüplere aktarılmış ve üzerlerine 100 µl Elution Buffer (AE) eklenerek 10000 rpm’de 1 dakika santrifüj edilmiştir. DNA’lar cihazdan çıkartılarak +2-8 °C’de saklanmıştır.

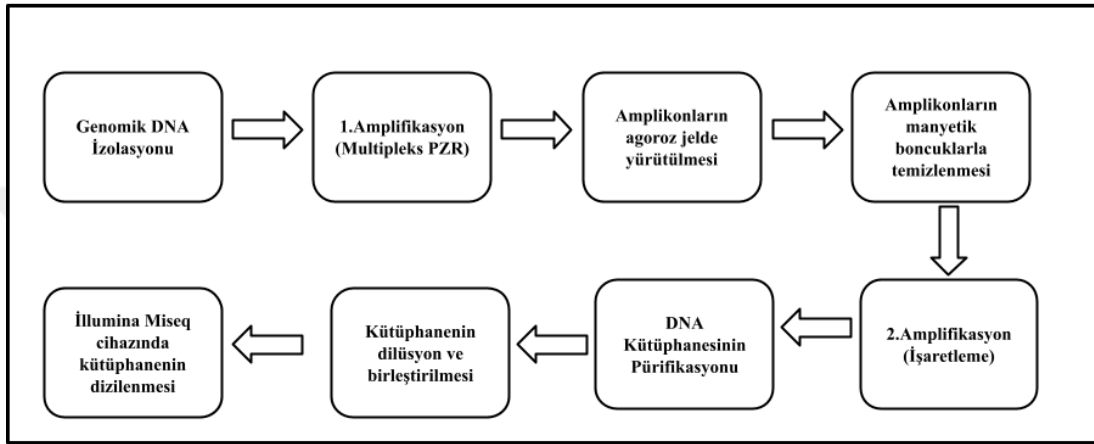
Elde edilen DNA’ların konsantrasyonları ve saflığı saptanmak üzere 260 nm ve 280 nm dalga boylarında Nanodrop One cihazı kullanılarak spektrofotometrik ölçüm yapılmıştır. A_{260} / A_{280} oranı 1,8 – 2,0 olan DNA örnekleri saf olarak kabul edilmiştir.

3.2.2 Yeni nesil dizileme analizi

Bu çalışmada 355 örnekte, hücre döngüsü ve DNA tamir yollarında yer alan 26 genin (*ABRAXAS1*, *ATM*, *BARD1*, *BLM*, *BRCA1*, *BRCA2*, *BRIP1*, *CDH1*, *CHEK2*,

EPCAM, MEN1, MLH1, MRE11, MSH2, MSH6, MUTYH, NBN, PALB2, PMS2, PTEN, RAD50, RAD51C, RAD51D, STK11, TP53 ve XRCC2) yeni nesil dizi analizi yapılmıştır.

Genomik DNA kullanılarak yapılan yeni nesil dizileme analizinin aşamaları Şekil 5’te özetlenmiştir.



Şekil 5. Yeni nesil dizi analizi deney akış şeması

3.2.2.1 Birinci PZR işlemi

Çoğaltma basamağına geçmeden önce örnekler “Qubit dsDNA HS Assay Kit” ile Qubit Fluorometer cihazında kantifikasyonu yapılarak 10 ng/μl olacak şekilde normalize edilmiştir.

“Multiplicom Hereditary BRCA Cancer MASTR Plus” kitinde belirtildiği şekilde her bir örnek için 10 μl plex karışımı ve 0.075 μl Taq polimeraz enzimi eklenerek reaksiyon hazırlanmıştır. Hazırlanan reaksiyon karışımı normalizasyonu tamamlanmış 10 μl hasta DNA’sı üzerine eklenerek Tablo 8’de belirtilen PZR koşullarında çoğaltılmıştır.

Tablo 8. Birinci PZR koşulları

Derece	Basamak	Süre	Döngü
98 ⁰ C	İlk denatürasyon	10 dakika	1
95 ⁰ C	Denatürasyon	45 saniye	20 Azalma oranı: 1-2°C/s [2.5°C/s altında (%50)]
60 ⁰ C	Bağlanma	45 saniye	
68 ⁰ C	Uzatma	2 dakika	
72 ⁰ C	Son Uzatma	10 dakika	1
4 ⁰ C	Bekletme	Sonsuz	1

3.2.2.2 Agaroz jel elektroforezi

Elde edilen PZR ürünleri agaroz jelde yürütülerek kalite kontrolü yapılmıştır. PZR ürünleri 0,5 X TAE kullanılarak ORTE yürütme ve görüntüleme cihazı ile görüntülenmiştir. Bir şişe içine kullanılacak konsantrasyondaki jeli elde etmek için gerekli miktar agaroz ve 0,5X TAE eklenerek tamamen çözülüp homojen bir görüntü elde edilinceye kadar mikro dalga fırında kaynatılmıştır.

Örnekler agaroz jele, ticari olarak temin edilen yükleme boyası TiboGold ve Orange G eşit hacimlerde karıştırılıp (örneklerin 1/5 hacminde) yüklenmiş ve analiz için uygun sürede (30-45 dakika) 100V’da yürütülmüştür. Ürün boylarının belirlenebilmesi için örneklerle birlikte DNA moleküler ağırlık standardı da (ürün boyutuna göre 50 bç veya 1 kb) yürütülmüştür.

Ürün boyları 250-500 bç aralığında dağılmış bir bant şeklinde gözlenmiştir. Bant görülmeyen PZR ürünlerinin çalışmaları aynı koşullarda tekrarlanmıştır.

3.2.2.3 Birinci PZR sonrası pürifikasyon işlemi

Kalite kontrolü yapılan PZR ürünlerinin pürifikasyonu “Multiplicom Hereditary BRCA Cancer MASTR Plus” kitinde belirtildiği şekilde gerçekleştirilmiştir.

Manyetik boncuklar işlemiden 30 dakika önce oda sıcaklığına çıkartılmıştır. 24 µl manyetik boncuk 200 µl tüplere dağıtılmış, üzerlerine 20 µl PZR ürünü eklenmiştir. Birleştirilen ürün manyetik plaka üzerine alınarak manyetik boncuklar tüp çeperinde toplanana kadar beklenmiştir. Bu işlem sonrasında 200 µl'lik pipet yardımıyla süpernatant uzaklaştırılmış ve yıkama işlemine geçilmiştir. İki tekrarlı yıkama basamağı %70'lik EtOH kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Örnekler manyetik plaka üzerindeyken 200 µl %70 EtOH eklenmiş ve 30 saniye bekletildikten sonra pipet yardımı ile çekilip atılmıştır. Tekrarlı yıkama işleminden sonra manyetik plaka üzerindeki örneklerin diplerinde kalan EtOH iyice çekilmiş ve sonrasında ürünler kurumaya bırakılmıştır. Kuruma işlemi tamamlandıktan sonra ürünlerin üzerine 20 µl steril distile su eklenmiştir. Homojen olana kadar pipetle karıştırılmış, daha sonrasında da manyetik plak üzerine yeniden konulmuştur. Son olarak, süpernatant çekilerek temiz bir tüpe aktarılmıştır.

3.2.2.4 İkinci PZR işlemi

Birinci PZR ürünlerinin 1:1000 oranında dilüsyonu tamamlandıktan sonra ikinci PZR reaksiyonu için Tablo 9'da belirtilen şekilde karışım oluşturulmuş ve Tablo 10'de belirtilen koşullar kullanılmıştır.

Tablo 9. PZR karışımı bileşenleri ve oranları

Master Mix Bileşenleri (µl)	MASTR Plus Kitleri (µl)
Plex	1
Universal PCR Mix	20
Amplification Reagent	20
MID-P7	4
MID-P5	4
Taq Polymerase	2.5 (1/10 Dilüe Edilen Taq)
1/1000 Dilüe Edilen 1.PCR Ürünü	2

Tablo 10. İkinci PZR koşulları

Derece	Basamak	Süre	Döngü
98 ⁰ C	İlk denatürasyon	10 dakika	1
95 ⁰ C	Denatürasyon	45 saniye	20 Azalma oranı: 1-2°C/s [2.5°C/s altında (%50)]
64 ⁰ C	Bağlanma	45 saniye	
68 ⁰ C	Uzatma	2 dakika	
72 ⁰ C	Son Uzatma	10 dakika	1
4 ⁰ C	Bekletme	Sonsuz	1

3.2.2.5 İkinci PZR sonrası pürifikasyon işlemi

Manyetik boncuklar işlemden 30 dakika önce oda sıcaklığına çıkartılmıştır. 25,5 µl manyetik boncuk 200 µl tüplere dağıtılmış, üzerlerine 30 µl PZR ürünü eklenmiştir. Daha sonra yukarıda birinci PZR pürifikasyon işleminde anlatıldığı gibi yöntemin aynısı uygulanmıştır.

3.2.2.6 Amplikonların konsantrasyon ölçümü

Pürifikasyon sonrası amplikonların konsantrasyon ölçümü Nanodrop One cihazı kullanılarak spektrofotometrik ölçüm ile gerçekleştirilmiştir. Her örneğin ölçüm sonuçları normalizasyon basamağı için kaydedilmiştir.

3.2.2.7 Amplikon kütüphanesinin hazırlanması ve cihaza yüklenmesi

Normalizasyon işlemleri “Multiplicom Hereditary BRCA Cancer MASTR Plus” kitinde belirtildiği şekilde gerçekleştirilmiştir. Kütüphane hazırlıkları ve cihaza yükleme basamakları ise “Illumina MiSeq System Denature and Dilute Libraries Guide” kılavuzunda üretici firmanın belirtildiği şekilde yapılmıştır ve cihaza yüklenmiştir (106).

Konsantrasyon ölçüm değerleri kullanılarak her örneğe ait amplikon konsantrasyonu, aşağıdaki denklem kullanılarak nM cinsinden hesaplanmıştır.

$$\text{Amplikon havuz konsant. [nM]} = \frac{\text{Amplikon havuz konsant. [ng/}\mu\text{l]} \times 106}{656.6 \times 473 \text{ bç}}$$

Elde edilen sonuçlar doğrultusunda örneklerin 10 nM olacak şekilde dilüsyonları yapılmış ve daha sonra her örnek eşit hacimlerde birleştirilerek kütüphane oluşturulmuştur. Oluşturulan kütüphane seri dilüsyonlarla 4 nM, 20 pM ve son olarak 10 pM konsantrasyona düşürülmüştür.

Dilüsyonu tamamlanmış kütüphane üzerine “Illumina MiSeq System Denature and Dilute Libraries Guide” kılavuzunda belirtildiği şekilde 12,5 pM konsantrasyonda PHix kontrolden eklenmiş ve cihaza yüklenecek olan kütüphanenin son hali elde edilmiştir (107). Hazırlıkları tamamlanan örnek kütüphanesi “Miseq Reagent Kit V3” kullanılarak MiSeq cihazında yeni nesil dizileme işlemi gerçekleştirilmiştir.

3.2.2.8 Yeni nesil dizi analizi veri incelemesi

Illumina Miseq cihazında gerçekleştirilen dizileme çalışması sonucunda MiSeq Reporter v2.6 (Illumina, ABD, 2016) yazılımı ile FASTQ dosyaları oluşturulmuştur (108) . Elde edilen R1 (Read 1 - Okuma 1) ve R2 (Read 2 – Okuma 2) FASTQ dosyaları paired-end (çift sonlu okuma) olarak, Sophia Genetics DDM v4.2 (Sophia Genetics, İsviçre, 2011) analiz programına yüklenmiş ve hasta örneklerine ait varyantlar belirlenmiştir (109). Referans genom olarak GRCh37 / hg19 kullanılmıştır. Varyantlar, minimum dizi derinliği 30x, minimum varyant fraksiyonu %20 ve minor allel frekansı %1’in altında olacak şekilde değerlendirmeye alınmıştır. Saptanan varyantların patojenite sınıflandırılması ACMG kılavuzuna göre yapılmıştır (74).

3.2.2.9 İstatistiksel analiz

Elde edilen veriler hastaların yaş, aile öyküsü, varyant sınıfları ve klinik bulguları ile birlikte değerlendirilmiş ve SPSS Release 22.0.0’da (PASW Statistics 2013)

istatistik hesapları yapılmıştır (110). P değeri $<0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Varyant sınıflandırması analizlerinde muhtemel patojenik ve muhtemel zararsız varyantlar, patojenik ve zararsız grupları altında incelenmiştir. Toplamda patojenik, VUS ve zararsız olmak üzere 3 grupta analizler yapılmıştır.

Örnekler normal dağılım göstermediğinden, bağımsız grupların ortalamalarını karşılaştırmak için non-parametrik Mann-Whitney U (ikili karşılaştırmalar için) veya Kruskal-Wallis testi (ikiden çoklu karşılaştırmalar için) kullanılmıştır. Ayrıca değişken gruplar için Wilcoxon rank-sum testi, kategorik değişkenler için Ki-kare testi kullanılmıştır (Tablo 12). Aile öyküsü ile immünohistokimyasal sınıflandırmaya göre genetik değişiklikler ve tanı yaşı karşılaştırması yapılmıştır. Tanı yaşı (50 yaş altı / 50 ve 50 üstü), aile öyküsü (var / yok), gibi ikili karşılaştırmalar için Mann Whitney U test; tanı yaşı (35 yaş altı / 35-45 yaş arası / 45 yaş üstü), genetik değişikliklerin patojenite sınıflandırması (zararsız / VUS / patojenik) gibi ikiden çoklu karşılaştırmalar için Kruskal Wallis testi kullanılmıştır. Yedi hastanın klinik bilgileri eksik olduğundan ÜNMK parametresi ile yapılan karşılaştırmalara dahil edilememiştir.

3.2.3 ClinVar veri tabanı yanlış anlamlı (missense) varyantlar

Toplam 26 gende gözlemlenen patojenik ve zararsız varyantları toplamak için 10/08/2022 tarihli ClinVar veritabanı (111) sorgulanmıştır. "Cancer", "tumor", "tumour" anahtar kelimelerinden herhangi birini içeren patolojik bir durumla bağlantılı varyantlar toplanmıştır. Bu listeden, en az 2 yıldızlı inceleme skoruna sahip yanlış anlamlı varyantlar ClinVar veri seti olarak düzenlenmiştir. Mevcut örnek grubunda tespit edilen yanlış anlamlı varyantlar, ClinVar seti ile birleştirilmiş ve ortaya çıkan varyant listesi, beş farklı protein kararlılık tahmin aracı kullanılarak taranmıştır (EK4).

3.2.4 AlphaFold2 tahmin analizi

Çalışmaya dahil edilen 26 gen arasından 24 tanesinin yapısı, AlphaFold-EBI yapı veri tabanının (<https://alphafold.ebi.ac.uk>) web sunucusuna yüklenmiştir. ATM ve

BRCA2 proteinlerinin yapıları ise 2700 amino asitten daha büyük olduğu için web sunucusuna yüklenememiştir. Bu tür uzun proteinler, proteom tahmin analizlerine dahil edilmiştir. ATM ve BRCA2 yapıları insan proteom koleksiyonundan alınmıştır (UP000005640). Her iki proteinin yapısının tahmin işlemi, sırasıyla F1, F2, ..., Fn olarak etiketlenen kısmi yapılar ile örtüşen sıralı turlar sonucunda gerçekleştirilmiştir. Örneğin, BRCA2 yapısı (3418 amino asit), üst üste binen on iki yapıyla sonuçlanan on iki sıralı turda tahmin edilmiştir. Üst üste binen yapılar, iki ardışık yapıyı birbiriyle hizalamak için kullanılmıştır. Hizalama işleminden sonra bu yapılardan bir tanesi kaldırılmıştır. Daha sonra ayrı zincirler hem ATM hem de BRCA2 için tam uzunluktaki yapıyı oluşturan amid bağları ile birbirine bağlanmıştır. Birbiri üstüne bindirme, örtüşme giderme ve model birleştirme işlemleri Chimera UCSF (112) ile gerçekleştirilmiştir. Model birleştirme sırasında, AF2 tahminleri (pLDDT) için güven skorları pdb dosyasının beta sütununda tutulmuştur.

3.2.5 Protein kararlılığı tahmin analizi

Varyantların proteinin katlanma serbest enerjisi ($\Delta\Delta G$) üzerindeki etkisini tahmin etmek için mCSM (113), MAESTRO (101), CUPSAT (102), SAAFEC-SEQ (114) ve MUpro (100) olmak üzere beş farklı kararlılık tahmin aracı kullanılmıştır. Bu tahmin araçları genellikle hesaplama işlemi için girdi olarak dizi veya yapıyı kabul etmektedirler (Tablo 11). Bu araçlardan SAAFEC-SEQ ve MUpro dizi tabanlı iken, mCSM, MAESTRO ve CUPSAT girdi olarak 3B yapıları kullanmaktadır. Yapı tabanlı yöntemler için, tüm genlerde AF2 yapıları seçilmiştir. Maestro, stabilize edici varyantları negatif bir $\Delta\Delta G$ işaretiyle etiketlerken, diğer tahmin araçları stabilize edici varyantları pozitif bir işaretle etiketlemektedir. Diğer tahmin araçları ile tutarlı olması için Maestro'nun işaret etiketleri, stabilize edici varyantlar için pozitif, kararlılığı bozan varyantlar için negatif olarak değiştirilmiştir.

Tablo 11. Protein kararlılığı tahmin araçları

Ad	Girdi	İşaret değişimi	Referanslar
mCSM	Yapı	$\Delta\Delta G < 0.0$ istikrarsızlaştırıcı	(113)
MAESTRO	Yapı	$\Delta\Delta G < 0.0$ istikrarsızlaştırıcı	(101)
CUPSAT	Yapı	$\Delta\Delta G < 0.0$ istikrarsızlaştırıcı	(102)
SAAFEC-SEQ	Dizi	$\Delta\Delta G < 0.0$ istikrarsızlaştırıcı	(114)
MUpro	Dizi	$\Delta\Delta G < 0.0$ istikrarsızlaştırıcı	(100)

3.3 Sınırlılıklar

Çalışma sırasında ikinci PZR sonrası yapılan pürifikasyonda istenilen konsantrasyon seviyelerinde ürün elde edilemeyen örnekler olmuştur. Bu örneklerin birinci PZR aşamasından itibaren tekrar edilmesi gerekmiştir.

Çalışmaya katılan yedi hastanın klinik bilgileri eksik olduğundan istatistiksel analizlerde üçlü negatif meme kanseri sorgulaması ile yapılan karşılaştırılmalara dahil edilememiştir.

Örneklerin tümör evrelerinin, hastaların sağ-kalımlarının ve kemoterapi/radyoterapi gibi tedavilere yanıtlarının bilgilerine büyük çoğunlukla ulaşamadığımız için bu hedefler doğrultusunda çalışmamız gerçekleştirilememiştir.

AlphaFold2 yapı analizlerinde ATM ve BRCA2 proteinlerinin dizileri çok uzun olduğu için bu iki proteinin yapısı AlphaFold2 aracı kullanılarak gerçekleştirilememiş ve yapıları insan proteom koleksiyonundan alınmak zorunda kalmıştır.

Karşılaşılan bir diğer zorluk ise maddi kısıtlılıklardan dolayı daha fazla hasta örneği ile çalışılamaması ve örnek havuzunun kısıtlı tutulmasıdır. Aynı kısıtlılıktan dolayı analiz sırasında tespit edilen nokta varyantlarının protein fonksiyonuna gerçek etkisinin belirlenmesi için fonksiyon çalışması gerçekleştirilememiştir. Ayrıca hastaların tümör dokusunda somatik varyantlar da değerlendirilememiştir.

4 BULGULAR

4.1 Yeni Nesil Dizi Analizi

4.1.1 Örneklerin genel bilgileri

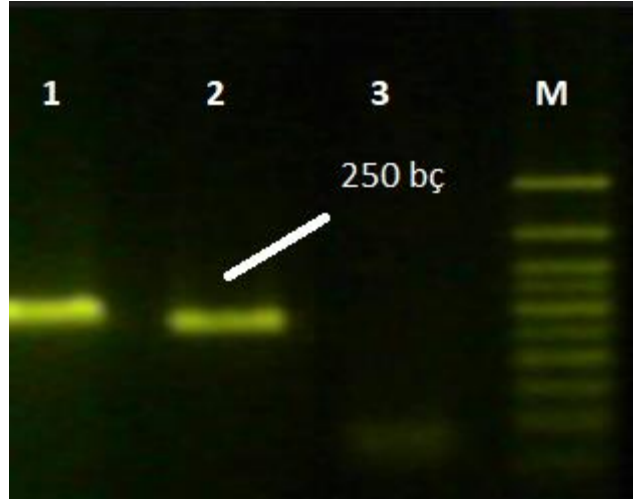
Toplamda 355 örneğin 118'inde (%33,3) hastalıkla ilişkili varyant saptanmamış (polimorfizm hariç), 237'sinde (%66,7) ise varyant saptanmıştır. Cinsiyet dağılımına bakıldığında varyant saptanmamış örneklerin tümünün kadın (K), saptananların ise 3'ünün (%1,3) erkek (E), 234'ünün (%98,7) kadın olduğu görülmüştür. Histolojik alt değerlendirmede ise örneklerin 15'i (%4,3) lobüler, 330'u (%95,7) duktal karsinomdur. Örneklerin sadece 70'i (%20,1) üçlü negatif meme kanseridir (ÜNMK). ÜNMK olmayan 278 (%79,9) örneğin immünohistokimyasal dağılımı ise şu şekildedir: ER için 103 (%29,6) negatif, 245 (%70,4) pozitif; PR için 143 (% 41,3) negatif, 203 (%58,7) pozitif; HER2 için 271 (%80) negatif, 68 (%20) pozitifdir. Tüm örneklerin yaşının medyan değeri 47 (%31-78), tanı yaşının medyan değeri ise 41 (%0-71) olarak hesaplanmıştır. Örneklerin 62'sinin (%18,5) bilinen aile öyküsü yokken, 274'ünün (%81,5) vardır. Hasta bilgileri Tablo 12'de özetlenmiş, analiz sonuçları ile birlikte detaylı olarak Ek 3'te verilmiştir.

Tablo 12. Yeni nesil dizileme yapılan hastaların genel bilgileri

		Varyant saptanmamış (118)		Varyant saptanmış (237)		p*	Toplam (355)	
		medyan /n	range/%	medyan/n	range/%		medyan/n	range/%
Yaş		46	31-77	47	31-78	0.752	47	31-78
Tanı yaşı		40	0-70	41	25-71	0.876	41	0-71
Cinsiyet	K	118	%100.0	234	%98.7	0.554	352	%99.2
	E	0	% 0.0	3	%1.3		3	%0.8
Histolojik	Duktal	111	%96.5	219	%95.2	0.805	330	%95.7
alt tip	Lobüler	4	%3.5	11	%4.8		15	%4.3
Üçlü	Hayır	94	%80.3	184	%79.7	0.764	278	%79.9
negatif	Evet	23	%19.7	47	%20.3		70	%20.1
ER	Negatif	40	%34.2	63	%27.3	0.237	103	%29.6
	Pozitif	77	%65.8	168	%72.7		245	%70.4
PR	Negatif	54	%46.6	89	%38.7	0.228	143	%41.3
	Pozitif	62	%53.4	141	%61.3		203	%58.7
HER2	Negatif	91	%79.8	181	%80.1	0.607	272	%80.0
	Pozitif	23	%20.2	45	%19.9		68	%20.0
Aile	Hayır	17	%15.6	45	%20.2	0.298	62	%18.5
öyküsü	Evet	92	%84.4	178	%79.8		274	%81.5
* Varyant tespit edilen ve tespit edilmeyen gruplardaki değişkenleri karşılaştırmak için parametrik olmayan testler kullanılmıştır. Sürekli değişkenler için Wilcoxon rank-sum testi, kategorik değişkenler için Ki-kare testi kullanılmıştır.								

4.1.2 Hedef genlerin amplifikasyonu

Hedef genlere ait bölgeler “Multiplicom Hereditary BRCA Cancer MASTR Plus” kiti kullanılarak çoğaltılmış ve amplikonlar agoroz jel elektroforezi ile kontrol edilmiştir (Şekil 6). Daha sonra yeni nesil dizi analizi gerçekleştirilmiştir.



Şekil 6. Multiplicom Hereditary BRCA Cancer MASTR Plus kiti ile PZR. Ürünler %2'lik agaroz jelde yürütülmüştür. 1. HP-2018-05 hasta örneği PZR ürünü. 2. HP-2018-06 hasta örneği PZR ürünü 3. Örnek bulunmayan negatif kontrol. M: 50 bç DNA moleküler ağırlıklı standardı.

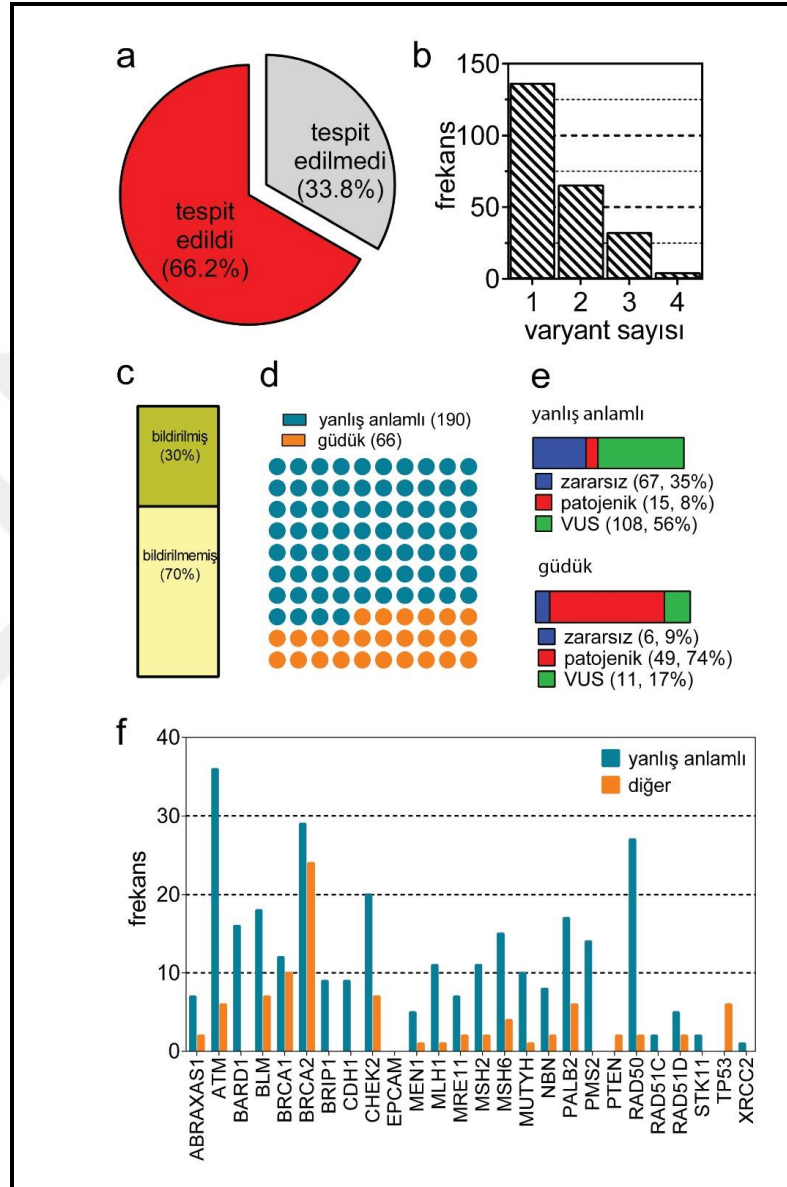
4.1.3 Verilerin değerlendirilmesi

4.1.3.1 Hedef genlerde saptanan varyant sayıları

Yeni nesil dizi analizinden elde edilen FASTQ dosyaları her örnek için ayrı ayrı Sophia Genetics DDM (v4.2) analiz programına yüklenmiş (109), varyant allel fraksiyonları ve varyantlar belirlenmiştir. Ayrıca, tüm dizi analizi ham verileri Sequence Read Archive (SRA) veri bankasına bildirilmiştir (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/sra/PRJNA895859>).

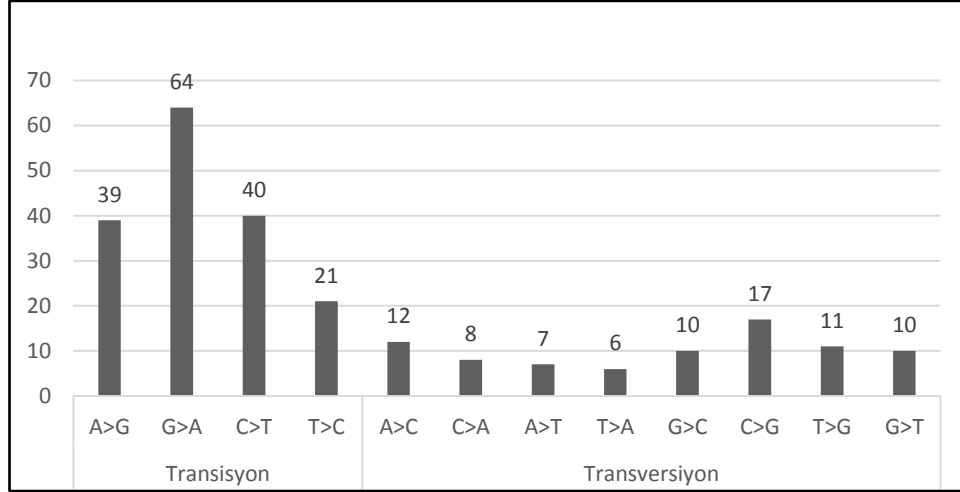
Çalışmaya alınan örneklerden 237'sinin (%66,2) en az bir varyant taşıdığı tespit edilmişken, 118'inde (%33,8) polimorfizm hariç, hastalıkla ilişkili varyant saptanmamıştır (Şekil 7A). 237 örnekte toplam 397 varyant tespit edilmiştir. Bir örnekte en az bir, en fazla dört varyant gözlenmiştir (Şekil 7B). Tekrarlı varyantlar (n=11) göz ardı edildiğinde özgün 256 varyant olduğu tespit edilmiştir. Bu varyantların 179'u daha önce ClinVar veritabanında (111) bildirilmemiş, geri kalan 79'u ise bildirilmiştir (Şekil 7C). 190'ı (%74) yanlış anlamlı (missense) varyant, 66'sı (%26) ise anlamsız (nonsense), çerçeve kayması (frameshift) ya da kırılma bölgesi (splice) olan güdük (truncating) varyantlardır (Şekil 7D). Yanlış anlamlı varyantların

15'i (%8) patojenik, 108'i (%57) VUS ve 67'si (%35) zararsız, diğer varyantların ise 49'u (%74) patojenik, 11'i (%17) VUS ve 6'sı (%9) zararsız olarak sınıflandırılmıştır (Şekil 7E).



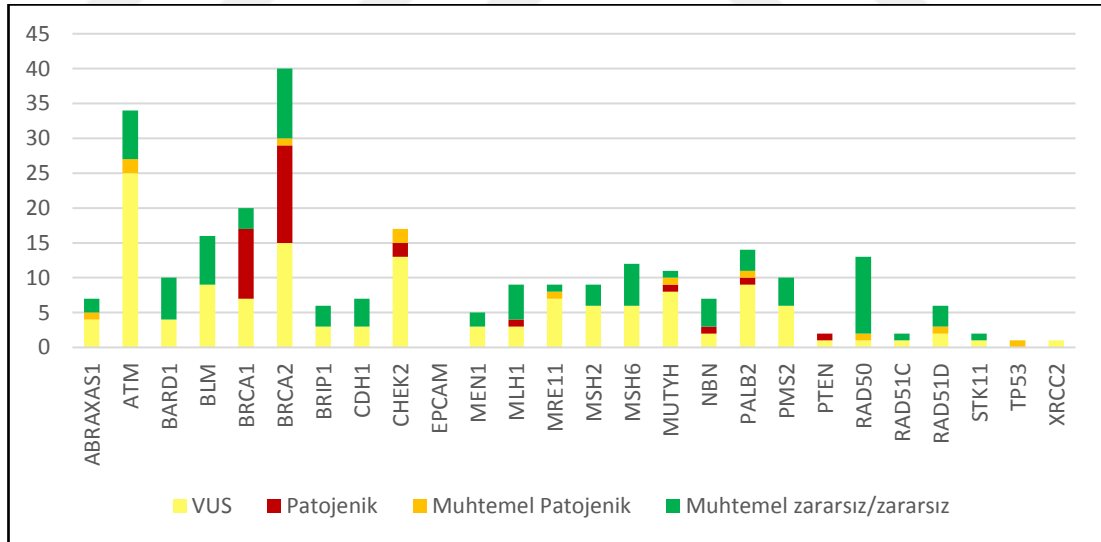
Şekil 7. Varyant özelliklerinin dağılımı. A. Hastalıkla ilişkili varyant saptanan ve saptanmayan örneklerin dağılımını B. Her bir hasta için varyant sayısını C., D., E. ve F. varyantların sırasıyla özgünlük, tip, klinik önem ve genlere göre dağılımlarını göstermektedir.

Tüm varyantlar içinde 245 tek nükleotid değişimi saptanmış, bunların %66,9'u transisyon, geriye kalanlar (%33,1) ise transversiyon varyantlarıdır. Değişikliklerin hangi nükleotidler arasında olduğu Şekil 8'de gösterilmiştir.



Şekil 8. Varyantlardaki tek nükleotid değişimlerinin dağılımı. Transisyonların oranı (%66,9) transversiyonlara (%33,1) göre daha fazladır.

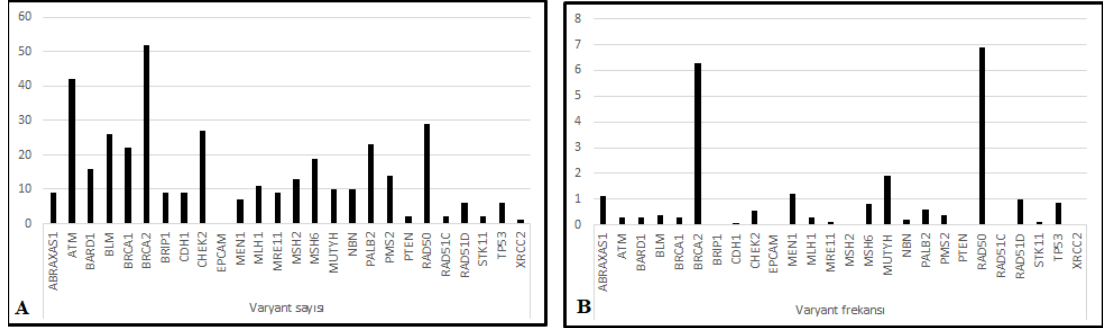
Tespit edilen varyantların ACMG sınıflandırmasına göre tüm genlerdeki dağılımları Şekil 9’da özetlenmiştir. Önemi belirsiz varyant (ÖBV/VUS) sayısının (%51,8), patojenik (%16) ve zararsız (%32,2) varyant sayısından daha fazla olduğu saptanmıştır.



Şekil 9. Tüm genlerdeki varyant sınıflarının dağılımı. En çok patojenik varyant *BRCA1* ve *BRCA2* genlerinde (%9,26), en çok VUS varyant ise (%17,8) *ATM* geninde tespit edilmiştir.

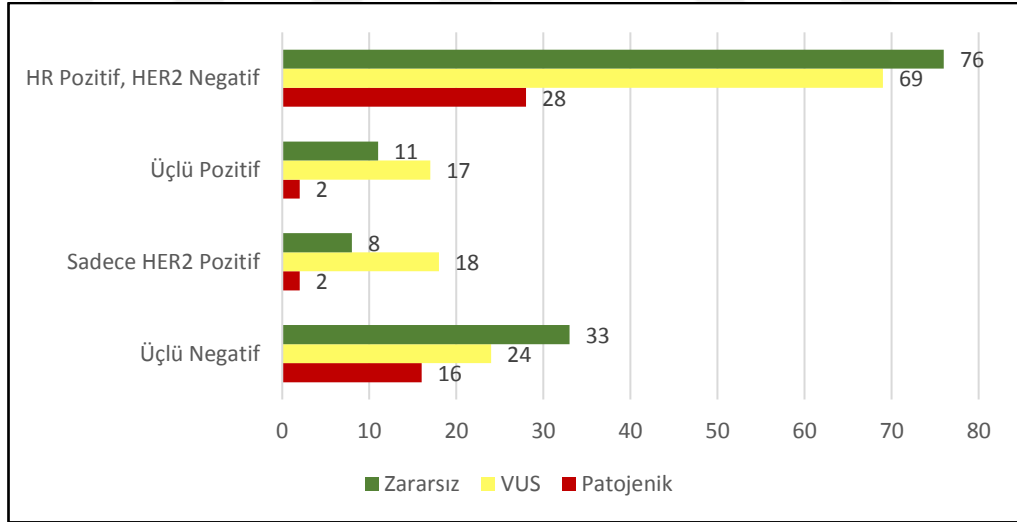
Varyantların, tespit edildikleri gen üzerindeki dağılımını değerlendirmek için varyant frekansları hesaplanmıştır. Tüm örneklerde tespit edilen varyant sayılarının

(Şekil 10A) ve frekanslarının (Şekil 10B) genlere göre dağılımı Şekil 10'da özetlenmiştir.



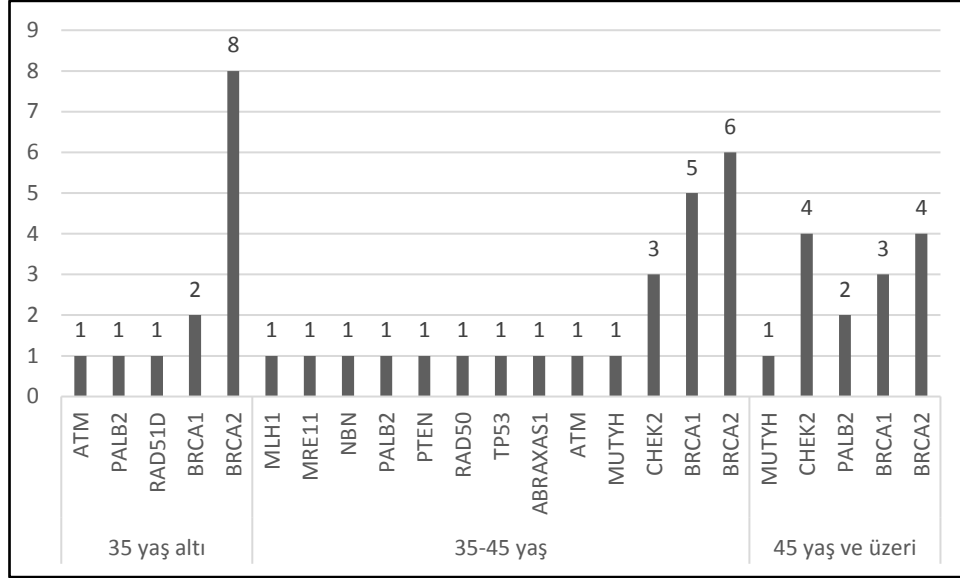
Şekil 10. Varyant sayılarının ve frekanslarının genlere göre dağılımı. A. Varyant sayısı B. Varyant frekansı. Toplam genlere ait varyant frekansları; gen varyant sayısı, genin baz çifti (bc) olarak büyüklüğüne bölünerek normalize edilmiş ve hesaplanmıştır. En yüksek varyant sayısı *BRCA2* geninde, varyant frekansı ise *RAD50* geninde tespit edilmiştir.

Varyantların immünohistokimyasal özelliklerine göre dağılımı Şekil 11'de özetlenmiştir.



Şekil 11. İmmünohistokimyasal sınıflandırma ile varyant sayılarının dağılımı. Hormon pozitif [HR: ER(+) / PR(+)], üçlü pozitif [ER(+) / PR(+) / HER2(+)], üçlü negatif [ER(-) / PR(-) / HER2(-)]

Tespit edilen tüm varyantların 51'i (%16,8) patojenik olarak sınıflandırılmıştır. Patojenik varyantların yaş aralıklarına göre dağılımı Şekil 12'de gösterilmiştir.



Şekil 12. Yaş gruplarına göre patojenik varyantların dağılımı. Tüm yaş gruplarında en yüksek patojenik varyant sayısı *BRCA2* (%35,2) geninde tespit edilmiştir.

4.1.4 Verilerin istatistiksel analizi

4.1.4.1 Analiz sonuçlarının belirli parametrelerle karşılaştırılması

Tanı yaşı ve varyasyon sayıları (toplam ve patojenite durumuna göre ayrı ayrı olmak üzere); hastaların aile öyküsü, tümörlerin immünohistokimyasal sınıflandırması ve belirli genlerdeki (*BRCA1 / BRCA2*, *ATM*, *CHEK2*, *MLH1 / MSH2 / MSH6 / MUTYH / PMS2*) varyasyon durumları ile birlikte değerlendirilmiş ve istatistik hesapları yapılmıştır. Aile öyküsü varlığı ailede meme / yumurtalık, pankreas veya prostat kanseri öyküsü olması durumuna göre belirlenmiştir. Ayrıca, analizler tanı yaşı aralıklarına (35 altı / 35-45 / 45 üzeri veya 50 yaş altı / 50 ve üstü) göre de yapılmıştır.

Tanı yaşı analizlerinde sadece aile öyküsü ($p=0,04$), 50 yaş altı / 50 ve üstü gruplandırma yapıldığında ise VUS sayısı ($p=0,035$) anlamlı bulunmuştur. Tanı yaşı 35 altı / 35-45 / 45 üzeri değerlendirmesinde ise 35 yaş altı ve 35-45 ($p=0,025$) grupları arasında patojenik varyantlarda anlamlı farklar saptanmıştır.

Toplam varyant sayıları değerlendirildiğinde, sadece analiz edilen genlere göre anlamlı farklılıklar saptanmıştır (Tablo 13). İmmünohistokimyasal [ER / PR / HER2 /

ÜNMK (var / yok)] sonuçlar ve varyantların patojenite sınıfları değerlendirildiğinde ise, VUS dağılımı sadece HER2 grubunda ($p=0,041$) anlamlı bulunmuştur. Diğer gruplar ile yapılan karşılaştırmalarda istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç tespit edilmemiştir. Gen analizinde zararsız varyantlar *CHEK2* hariç tüm genlerde, VUS tüm genlerde, patojenik varyantlar ise *BRCA1* / *BRCA2* ve *CHEK2* genlerinde anlamlı olarak saptanmıştır (Tablo 13).

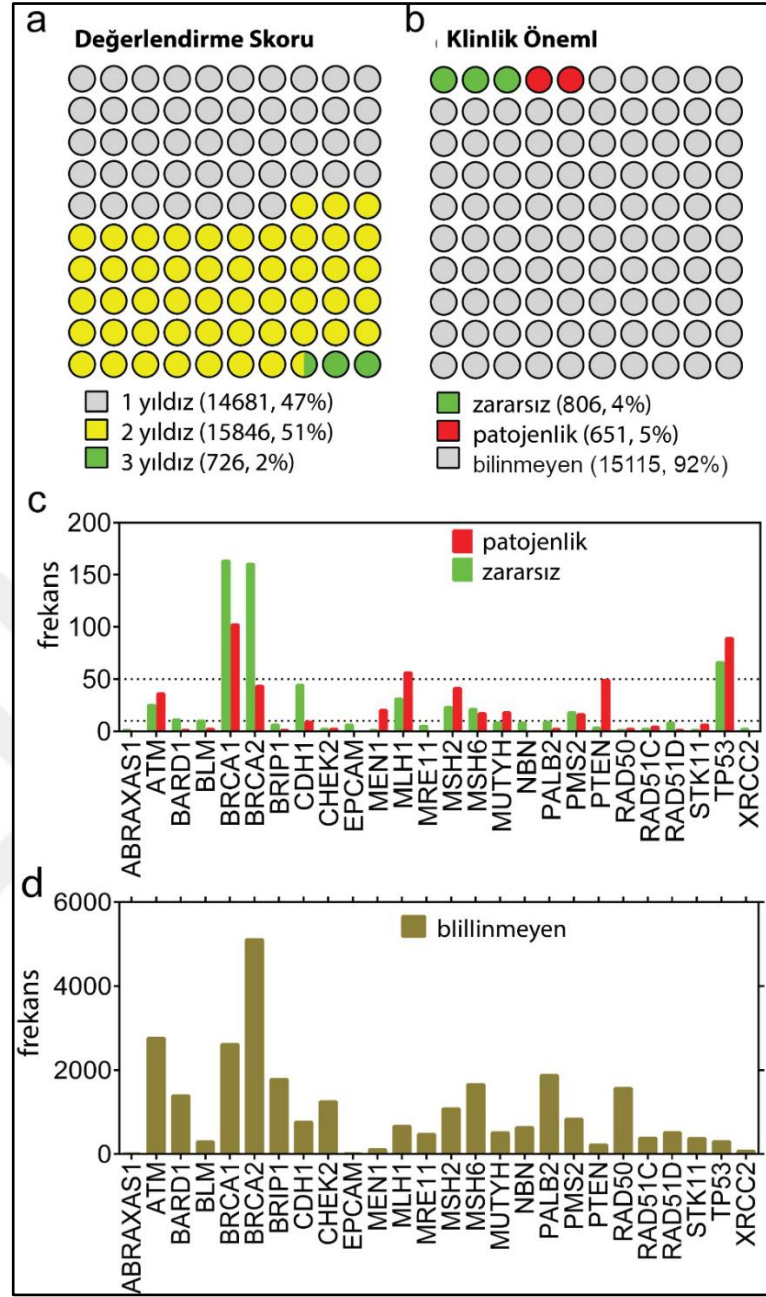
Tablo 13. Belirli genlerdeki toplam ve patojenite durumuna göre sınıflandırılmış varyant sayılarının istatistiksel analizi

Gen(ler)	Varyant Sayısı	Patojenik Varyantlar	VUS Varyantlar	Zararsız Varyantlar
<i>ATM</i>	<0,001	0,051	<0,001	0,001
<i>BRCA1</i> / 2	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
<i>CHEK2</i>	<0,001	0,001	<0,001	0,073
<i>MLH1</i> / <i>MSH2</i> / <i>MSH6</i> / <i>MUTYH</i> / <i>PMS2</i>	<0,001	0,149	<0,001	<0,001

P değeri <0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4.1.5 ClinVar veri tabanından toplanan verilerin değerlendirilmesi

Çalışmada tespit edilen yanlış anlamlı varyantlara ek olarak ClinVar veri tabanından 26 gende tespit edilmiş 31.253 yanlış anlamlı varyant toplanmıştır (Şekil 13A). Daha güvenilir bir değerlendirme yapmak adına patojenite sınıfı çelişkili veya tek bir kişi tarafından bildirilmiş (değerlendirme skoru=1) olan varyantlar elenmiş, geriye 16.572 varyant kalmıştır (Şekil 13B). Önemi belirsiz etiketliler çıkartılıp, sadece patojenik ve zararsız etiketli varyantlar hesaplandığında 1457 varyant tespit edilmiştir (Şekil 13C). ClinVar veri tabanından elde edilen sonuçlar Şekil 13’de özetlenmiştir (EK 4).



Şekil 13. ClinVar veri tabanındaki yanlış anlamlı varyantların dağılımı. A. Varyantların değerlendirme skoruna göre dağılımları. B. Değerlendirme skoru en az iki olan varyantların klinik öneme göre dağılımı. C. Patojenik ve zararsız varyantların genlerdeki dağılımı. D. VUS varyantların genlerdeki dağılımı

4.1.6 AlphaFold2 tahmin aracı analizlerinin değerlendirilmesi

Yanlış anlamlı varyantların yapısal etkisini araştırmak için AF2 tarafından tahmin edilen yapılar kullanılmıştır. Doğru tahminleri yanlış olanlardan ayırt etmek için, her bir proteindeki her pozisyonun kalıntı başına güven skoru (pLDDT) hesaplanmıştır.

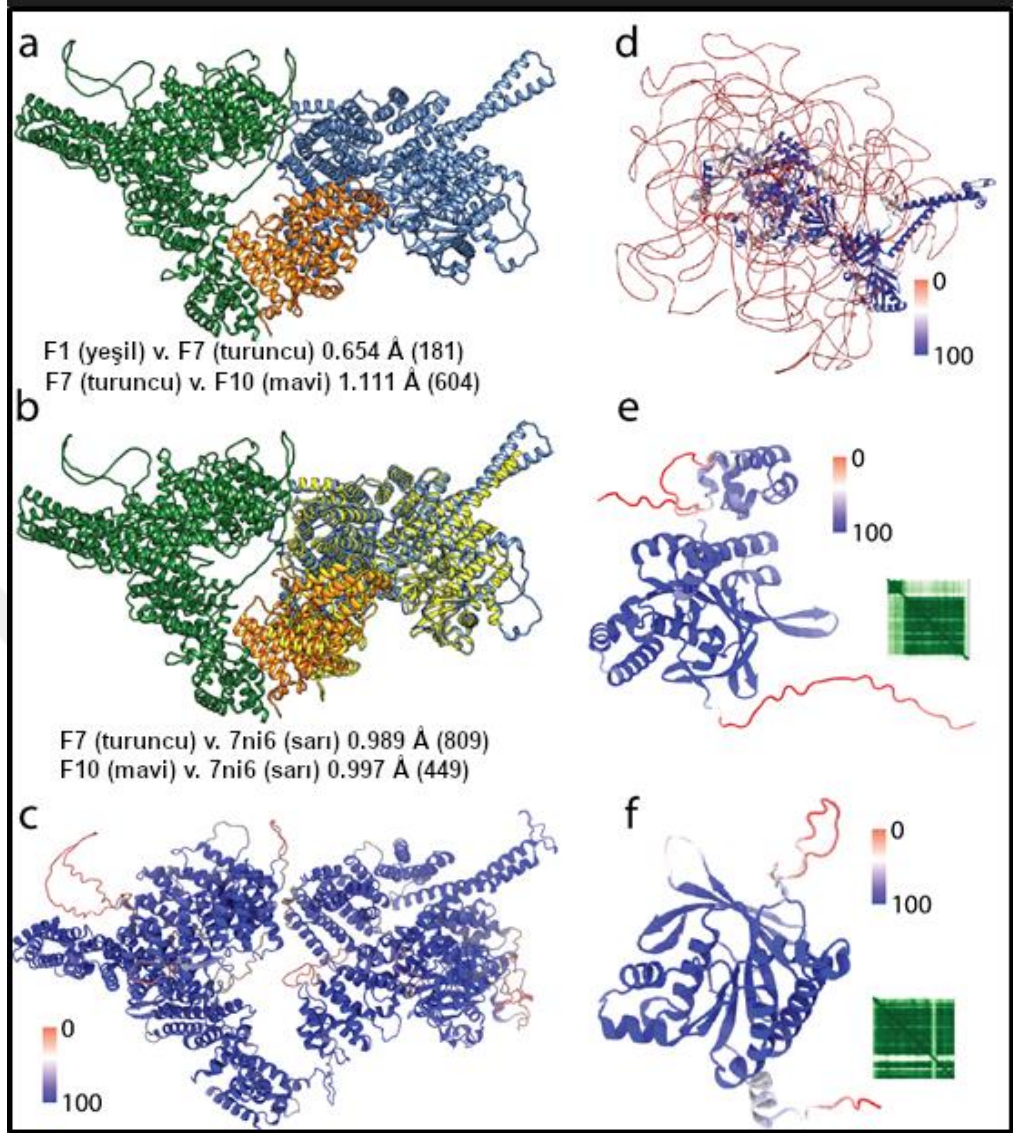
ATM ve BRCA2 proteinleri çok uzun oldukları için AF2 yapıları elde edilememiştir. Bu iki protein haricinde geriye kalan 24 gen için protein yapısı oluşturulmuştur. Tablo 14’de 26 gen için protein yapılarının analiz sonuçları gösterilmektedir.

Tablo 14. 26 genin deneysel ve AF2 yapılarının özeti

Gen Adı	Uniprot ID	Uzunluk (aa)	PDB yapı sayısı	AF2 tahmin	Küresel pLDDT (medyan)
<i>ABRAXAS1</i>	Q6UWZ7	409	4	AF2 DB	89.01
<i>ATM</i>	Q13315	3056	10	İnsan proteom	85.88*
<i>BARD1</i>	Q99728	777	10	AF2 DB	75.84
<i>BLM</i>	P54132	1417	13	AF2 DB	44.02
<i>BRCA1</i>	P38398	1863	30	AF2 DB	30.66
<i>BRCA2</i>	P51587	3418	6	İnsan proteom	32.615*
<i>BRIP1</i>	Q9BX63	1249	3	AF2 DB	80.57
<i>CDH1</i>	P12830	882	20	AF2 DB	89.695
<i>CHEK2</i>	O96017	543	38	AF2 DB	88.74
<i>EPCAM</i>	P16422	314	2	AF2 DB	93.435
<i>MEN1</i>	O00255	615	39	AF2 DB	96.32
<i>MLH1</i>	P40692	756	7	AF2 DB	89.36
<i>MRE11</i>	P49959	708	1	AF2 DB	87.92
<i>MSH2</i>	P43246	934	9	AF2 DB	88.03
<i>MSH6</i>	P52701	1360	7	AF2 DB	88.285
<i>MUTYH</i>	Q9UIF7	546	2	AF2 DB	92.835
<i>NBN</i>	O60934	754	2	AF2 DB	59.985
<i>PALB2</i>	Q86YC2	1186	2	AF2 DB	37.15
<i>PMS2</i>	P54278	862	8	AF2 DB	84.82
<i>PTEN</i>	P60484	403	10	AF2 DB	95.99
<i>RAD50</i>	Q92878	1312	1	AF2 DB	82.765
<i>RAD51C</i>	O43502	376	0	AF2 DB	92.625
<i>RAD51D</i>	O75771	328	1	AF2 DB	93.095
<i>STK11</i>	Q15831	433	3	AF2 DB	94.02
<i>TP53</i>	P04637	393	243	AF2 DB	91.36
<i>XRCC2</i>	O43543	280	0	AF2 DB	94.24

*Üç tahmin birleştirilmiştir ve küresel pLDDT skorları ATM protein için 85.71,87.455, 82.515 ve BRCA2 proteini için 31.725,28.81,83.48 gibidir.

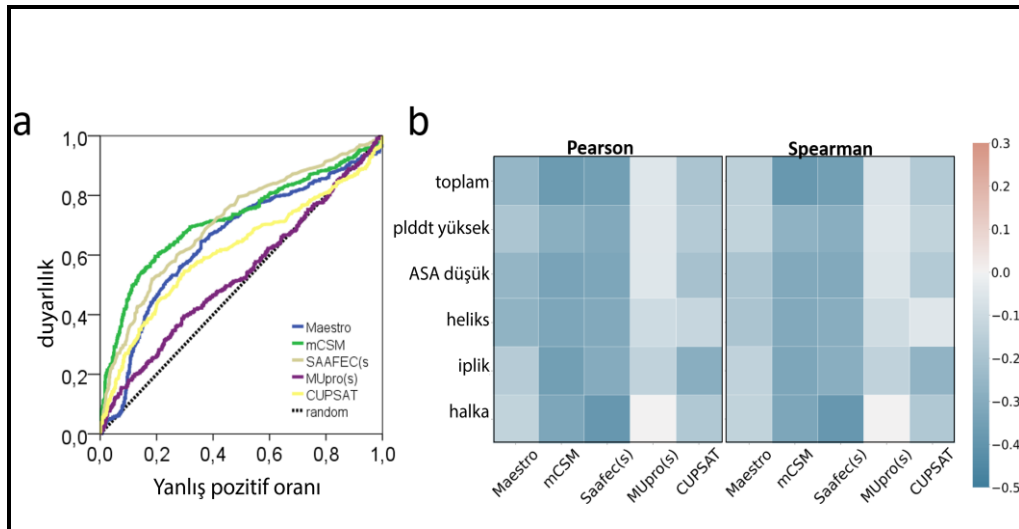
Tam uzunluktaki yapıyı elde etmek için, yapılardaki kesişen bölgeler yinelemeli olarak üst üste bindirilmiş ve oluşan modeller birleştirilmiştir. ATM için F1, F7 ve F10 yapıları kullanılmıştır (Şekil 14A). Bu yapıların yüksek küresel pLDDT skoruna (sırasıyla 85,710, 87,455 ve 82,515) sahip olduğu görülmüştür. Elde edilen veriler, ATM'nin kısmi parçalarına karşılık gelen tahminlerin doğru olduğunu işaret etmektedir. ATM proteininin tam uzunluğunu elde ederken, F1 ve F7 yapılarının 200 amino asitlik bir örtüşmeye sahip olduğu görülmüş ve bu iki yapının üst üste bindirilmesi ATM tahmini için bir süreklilik sağlayan küçük bir ortalama karekök yer değişimine (RMSD) yol açmıştır (Şekil 14A). Şekil 14B'de ATM proteinine ait AF2 yapısına karşı C terminalinin kristal yapısı üst üste bindirilmiş olarak ve Şekil 14C'de ise pLDDT güven skoruna göre renklendirilmiş ATM proteininin tam uzunlukta yapısı gösterilmiştir. Şekil 14D-E ve F'de sırası ile BRCA2 proteininin tam uzunluktaki AF2 yapısı, pLDDT skorlarına göre renklendirilmiş RAD51C ve XRCC2'nin AF2 yapıları görülmektedir.



Şekil 14. Tam uzunluktaki protein yapılarının AF2 tahminleri. A. ATM AF2 tahminleri ile örtüşen ikili üst üste binmiş dizi eşleşmelerini göstermektedir. C alfa atomlarının ortalama karekök yer değişimi (RMSD / OKYD) gösterilmiştir. Bu analiz sırasında eşleştirilmiş toplam atom sayısı parantez içinde verilmiştir. B. ATM proteinine ait AF2 yapısına karşı C terminalinin kristal yapısı üst üste bindirilmiş olarak gösterilmiştir (PDB ID: 7ni6). C. pLDDT güven skoruna göre renklendirilmiş ATM proteininin tam uzunlukta yapısını göstermektedir. D. BRCA2 proteinin tam uzunluktaki AF2 yapısı, tahminin güvenilirliğine dayalı olarak renklendirilmiştir. E. ve F. sırasıyla pLDDT skorlarına göre renklendirilmiş RAD51C ve XRCC2'nin AF2 yapılarını göstermektedir (86). Isı haritası olarak verilen grafikler, her bir amino asit çiftinin konumsal hatasını göstermektedir (86, 89).

4.1.7 Protein kararlılığı tahmin analizlerinin değerlendirilmesi

Kapsamlı bir veri setini oluşturmak için meme kanseri çalışmasından elde edilen veriler ClinVar veri tabanındaki veri seti ile birleştirilmiştir. ClinVar'dan gelen varyant pozisyonları ve Uniprot konumlarındaki uyumsuzluk gösteren varyantlar elenmiştir. Sonuç olarak, 1201 tekrarsız yanlış anlamlı varyant ana veri seti olarak toplanmıştır. Elde edilen veri seti, Maestro, mCSM, SAAFEC, MUpro ve CUPSAT olmak üzere beş farklı protein kararlılığı belirleyicisi tarafından analiz edilmiştir. SAAFEC ve MUpro dizi bilgisini kullanırken, araçların geri kalanında, AF2 yapılarının temel alındığı üç boyutlu yapılar kullanılmıştır. Öngörülen $\Delta\Delta G$ skorlarının patojenik varyantları, zararsız varyantlardan ayırıp ayırmadığını analiz etmek için alıcı işletim karakteristiği (ROC/AİK) eğrileri kullanılmıştır (Şekil 15A). Eğri altındaki alan (EAA/AUC) hesaplamalarına göre, mCSM ve SAAFEC başta olmak üzere varyant sınıflandırmasında Maestro ve CUPSAT orta düzeyde bir performans göstermiştir (Tablo 15). Daha az erişilebilir pozisyonlar için göreceli erişilebilir yüzey alanı (rASA / gEYA) eşik değeri 0,7'nin altı olarak kabul edilmiştir ve bu alt veri seti için ayrı bir analiz yapılmıştır. Bu set aynı zamanda yüksek pLDDT skoru olan varyantları temsil etmektedir. Kararlılık tahmin programlarının performansı bu alt sette tüm sete kıyasla bir miktar düşmüştür (Şekil 15).

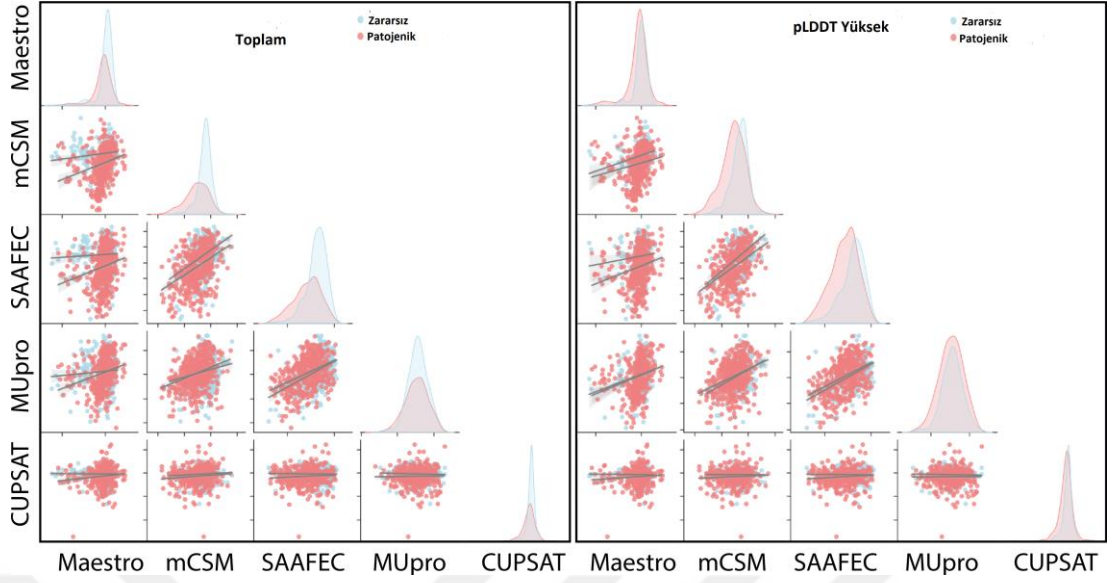


Şekil 15. Protein kararlılığı araçlarının ve AF2 yapılarına ait iki özelliğin patojenite tahmin performansı. A. ROC eğrisi. B. $\Delta\Delta G$ belirleyicilerinin korelasyon analizleri (patojenik: 445, zararsız: 647).

Tablo 15. ROC eğrisi altında kalan protein kararlılığı tahmin araçları ve iki AF2 yapısının performans değerlendirmesi

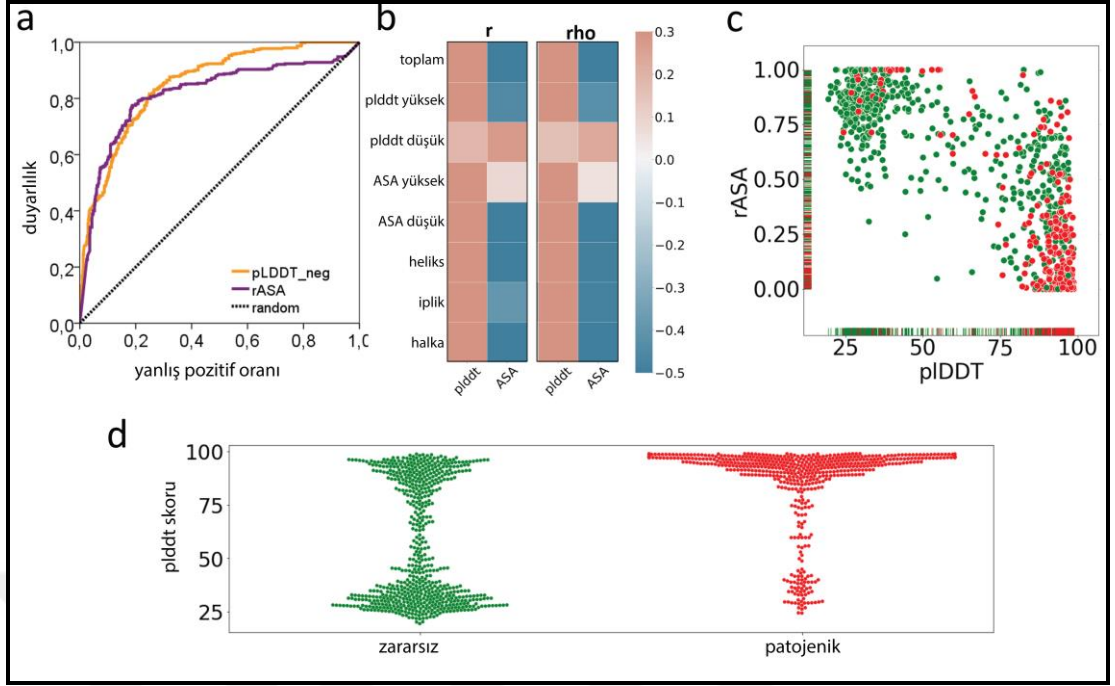
	Toplam (P: 456, Z: 637)*			pLDDT $\geq$ 50 (P: 417, Z: 288)*		
	ROC ^{EAA}	95% CI	p	ROC ^{EAA}	95% CI	p
Maestro	0.650	0.616-0.684	<0.001	0.613	0.572-0.655	<0.001
mCSM	0.719	0.687-0.752	<0.001	0.666	0.626-0.705	<0.001
SAAFEC(s)	0.711	0.679-0.742	<0.001	0.682	0.642-0.722	<0.001
Mupro(s)	0.534	0.499-0.570	0.089	0.528	0.485-0.570	0.207
CUPSAT	0.614	0.578-0.649	<0.001	0.596	0.554-0.638	<0.001
pLDDT	0.852	0.789-0.845	<0.001	0.762	0.727-0.797	<0.001
rASA	0.817	0.830-0.874	<0.001	0.765	0.729-0.801	<0.001
*P: Patojenik, Z: Zararsız						

Deneysel olarak elde edilmiş $\Delta\Delta G$ değerleri dahi patojenisite mekanizmalarını tam olarak açıklayabilir. Ancak, $\Delta\Delta G$ tahmin araçlarının birbirleriyle tutarlı sonuçlar üretmesi beklenmektedir. Bu araçların tutarlılığını değerlendirmek için, skorların çapraz korelasyonları, toplam veri seti skorları ve yüksek pLDDT puanları olan alt kümeler için hesaplanmıştır. Çapraz korelasyon analizi sonucunda farklı araçların $\Delta\Delta G$ skorları arasında büyük farklar olduğu tespit edilmiştir. En iyi performans gösteren mCSM ve SAAFEC skorları arasında orta düzeyde bir korelasyon bulunmuştur. Diğer araçlar için korelasyon skoru elde edilememiştir. Özellikle ROC eğrisi ve $\Delta\Delta G$ korelasyon analizlerinde performans göstermeyen MUpro; SAAFEC ve mCSM ile ilişkili skorlar üretmiştir. MUpro'nun aksine patojenik varyantları ayırt etmede düşük düzeyde performans gösteren CUPSAT, tahmin araçlarının hiçbirisiyle korele skorlar üretememiştir. Aslında, Maestro ve diğer araçların skorları arasındaki korelasyonlar, yüksek pLDDT skorlarına sahip zararsız varyantlar için biraz iyileşirken, patojenik varyantlar için korelasyonlar etkilenmemiştir (Şekil 16).



Şekil 16. Toplam veri seti ve yüksek güvenilirliğe sahip bölgeler (pLDDT yüksek) için kararlılık araçlarının çapraz korelasyonu

Son olarak, patojenik ve zararsız varyantları ayırt etmede varyantların güven skorlarından yüksek performans elde edilmiştir. pLDDT skorlarının ve rASA değerlerinin AUC (Şekil 17A) ve korelasyona dayalı performanslarının (Şekil 17B) kanser patojenitesi için iyi bir tahmin aracı olduğu gözlenmiştir. Varyantın güven skoru arttıkça, patojenik bir varyant olma olasılığı da artmaktadır. Buna karşılık, varyantın 3B yapıdaki erişilebilirliği azaldıkça, patojenik bir varyant olma olasılığı da yükselmektedir (Şekil 17).



Şekil 17. AF2 yapılarına ait iki özelliğin değerlendirilmesi. A. ROC eğrisi. B. Korelasyon analizleri. C. pLDDT ve rASA dağılımı D. pLDDT dağılımı (zararsız: yeşil, patojenik: kırmızı)

5 TARTIŞMA

5.1 Tartışma

Meme kanseri vakalarının %75-80'i genellikle sporadikken, geri kalan vakalar ya ailesel (%15-20) ya da kalıtsal (%5-10) meme kanseri ile ilişkili genlerdeki eşey hattı patojenik varyantlarından kaynaklanmaktadır (115). Yeni nesil dizi analizi ile beraber başta *BRCA1* ve *BRCA2* genleri olmak üzere meme kanseri ile ilişkili birçok gen tespit edilmiştir (67). Bu durum, risk taşıyıcı bireylerde ve hastalarda söz konusu genlerin hızlı bir şekilde analiz edilebilmesi için hedefe yönelik gen paneli çalışmalarını artırmıştır (116). Özellikle, homolog rekombinasyon (HR) eksikliği olan kanserler için hedefe yönelik tedavilerin geliştirilmesiyle birlikte tedaviye yardımcı olacak genlerin belirlenmesi ve etkilerinin araştırılması oldukça önem kazanmıştır (117).

Yakın zamanda yapılan çalışmalar, panel testlerinin artı ve eksilerinin değerlendirilmesi gerektiğini işaret etmektedir (118, 119). Özellikle bu panellerde tespit edilen varyantların çoğunluğunu hasta kaygısına yol açabilecek VUS'ların oluşturması çoklu gen panellerinin faydalarını gölgelemektedir (120). Dolayısıyla panellerde tespit edilen VUS'ların hastalık seyrine etkisinin belirlenmesi büyük önem kazanmıştır. Paneldeki birçok genin aksine, keşiflerinden günümüze kadar *BRCA 1 / 2* genlerindeki varyantlar için kapsamlı veri elde edilmiştir (115). *BRCA 1 / 2* genlerinde çok sayıda varyant tespit edilmesi, bu genlerin yüksek meme kanseri riski ile ilişkisi göz önünde bulundurulduğunda oldukça anlamlıdır. Diğer yandan *ATM*, *BARD1*, *CHEK2*, *RAD51D* ve *NBN* gibi daha az sayıda varyanta sahip genler, düşük / orta riskli meme kanseri genleri olarak sınıflandırılmaktadır (121).

Son zamanlarda doğru sayıda gen içeren doğru paneli seçmenin önemi iyice artmıştır, bu durum testlerin güncellenmesi ve sonuçlarının yeniden gözden geçirilmesi ihtiyacının altını çizmektedir (119). Bu nedenle, doğru panel testinin seçilmesi ve daha da önemlisi doğru sayıda genin seçilmesi teşhis sürecinin ayrılmaz bir parçası olarak hastaya büyük fayda sağlayacaktır.

Amacımız doğrultusunda 355 meme kanseri hasta grubunda hastalıkla ilişkili olduğu düşünölen 26 gen yeni nesil dizi analizi yöntemi ile incelenmiştir. Saptanan varyant değışimleri ACMG kılavuzuna göre sınıflandırılmış ve belirli değışkenler [tanı yaşı, immünohistokimyasal değeriendirmesi (ER / PR / HER2), aile öyküsü] ile olan ilişkisi istatistiksel olarak değeriendirilmiştir. Ayrıca çeşitli tahmin araçları kullanılarak tespit edilen varyantların protein yapısına ve kararlılığına etkisi araştırılmıştır.

5.1.1 Yeni nesil dizi analizi

Yeni nesil dizi analizi sonucunda 237 (%66,2) örnekte en azından bir tane varyant tespit edilmişken, 118 (%33,8) örnekte meme kanseri ile ilişkili olabilecek varyant tespit edilmemiştir. Varyant tespit edilen ve tespit edilmeyen gruplar arasında hasta özellikleri açısından anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (Tablo 12). Bu durum, meme kanserinin moleküler veya klinik özellikleri ile 26 gende bir varyant saptanması arasında zayıf bir bağlantı olduğunu düşündürmektedir. Özellikle, meme kanserinin önemli moleküler özelliklerinden biri olan ve hastalığın prognozu ile ilişkili olan ER, PR ve HER2 (122) gibi hormon reseptörlerinden herhangi birinin varlığı ya da yokluğu, 26 genden birinde varyant olan ve olmayan gruplar arasında değışiklik göstermemiştir.

Tespit edilen varyantların değışim tipine bakıldığında patojenik olarak sınıflandırılan varyantların daha çok güdük değışimler olduğu, buna karşılık VUS ve zararsız varyantların yanlış anlamlı değışimler olduğu saptanmıştır. Güdük varyantların, tek nükleotid değışimlerine göre daha yüksek olasılıkla protein yapısının bozulmasına ve işlev kaybına sebep olması beklenmektedir. Elde edilen sonuç bu görüş ile uyumludur (123). Varyant değışimlerinin tipleri, genlere göre de farklılıklar sergilemiştir. Özellikle, *ATM*, *CHEK2*, *PALB2* ve *RAD50* genlerindeki varyantlar büyük ölçüde yanlış anlamlı varyantlarken, *BRCA* genlerinde ise yüksek oranda güdük varyantlar gözlenmiştir.

DNA hasarı ve onu oluşturan DNA onarımı mekanizmaları tarafından tanımlanan her mutasyon süreci, kanser genomu üzerinde karakteristik bir iz veya mutasyon imzası bırakır (124). Sonuç olarak meydana gelen mutasyon, onu oluşturan kaynağa ne kadar süre ve yoğunlukta maruz kalındığı ile belirlenmektedir (125). Meme kanserindeki mutasyon imzalarını tespit etmek için yapılan çalışmada 12 farklı mutasyon imzası saptanmıştır (126). Meme kanserinde gözlenen bu imzalar içerisinde, imza 1B (imza 1 ve imza 5 olarakta bilinmektedir) tanı yaşı ile ilişkilendirilmiştir, imza 2 ve 13 APOBEC sitidin deaminazlarının aktivitesiyle, imza 3 *BRCA1* / *BRCA2* yetersizliği ile, imza 6, 20, ve 26 ise yanlış eşleşme tamir mekanizması eksikliği ile ilişkilendirilmiştir (126, 127). Mutasyon imzası profillerinin belirlenmesinde rol oynayan tek nükleotid değişimleri göz önünde bulundurulduğunda çalışmamızda C>T değişimi (%38,8) yüksek oranda gözlemlenmiştir. Bu değişimi, T>C (%20,8) takip etmektedir (Şekil 8). Elde edilen veriler, COSMIC veri tabanındaki (128) mutasyon imzası profilleri ile karşılaştırılmış ve imza 5 ile yakın bir benzerlik gösterdiği saptanmıştır. Bu sonuç, imza 5'in meme kanserinde %75'ten fazla sıklıkla görülmesi ve tanı yaşı ile ilişkisi olması açısından çalışmamız ile uyumlu bulunmuştur (127). Eşey hattı tek nükleotid değişimlerinin de hastanın mutasyon imzası profilinin ve tedavi seçeneklerinin belirlenmesinde katkı sağlayabileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

Tüm genlerdeki varyant dağılımı incelendiğinde VUS sayısının (%51,8), patojenik (%16) ve zararsız (%32,2) varyant sayısının önüne geçtiği saptanmıştır. Patojenik varyant taşıyan sekiz gen tespit edilmiştir. İki patojenik varyantı bir arada taşıyan dört hasta mevcuttur. Sekiz varyantın yedisi güdük, bir tanesi ise yanlış anlamlı varyant tipinde gözlenmiş olup, bu varyantlar *ATM* ve *RAD51D*, *BRCA2* ve *PTEN*, *BRCA2* ve *CHEK2*, *PALB2* ve *CHEK2* gen ikililerinde saptanmıştır. *TP53* ve *EPCAM* hariç tüm genlerde VUS varyant saptanmış, en yüksek VUS varyant oranı *ATM* (%17,8) geninde görülmüştür. Zararsız varyantlar en çok *BRCA2* ve *RAD50* genlerinde saptanmış, *CHEK2*, *PTEN*, *TP53* ve *XRCC2* genlerinde zararsız varyant saptanmamıştır. En çok varyant *BRCA2* geninde gözlemlenmiş, *EPCAM* geninde ise varyant tespit edilmemiştir (Şekil 9). En yüksek VUS varyant sayısına sahip genlerde varyant lokalizasyonları incelendiğinde *ATM* geninde FAT (%11,1) ve PI3K / PI4K

(%11,1) domainleri, *CHEK2* geninde ise Protein kinaz (%52,63) ve FHA (%16) domainlerinin öne çıktığı gözlemlenmiştir. Özellikle, *CHEK2* geninde saptamış olduğumuz patojenik varyasyonların da bu iki domainde yer aldığı görülmüştür.

Varyant sayıları ve klinik sınıflandırma dağılımlarına bakıldığında özellikle *BRCA1*, *BRCA2*, *ATM*, ve *CHEK2* genlerinin ön plana çıktığı saptanmıştır (Şekil 9). Patojenik varyantlar göz önünde bulundurulduğunda beklenildiği gibi en çok patojenik varyant meme kanseri genleri olarakta bilinen ve meme ve yumurtalık kanseri gibi belirli epitelyal malignite türlerinin gelişme olasılığını önemli ölçüde artıran tümör baskılayıcı *BRCA1* ve *BRCA2* genlerinde tespit edilmiştir (129, 130). Bu genleri, DNA hasarına yanıt dahil olmak üzere bir dizi hücresel süreçte görev alan nükleer kinaz proteinini kodlayan *CHEK2* geni (131) ve *BRCA2* ile etkileşime girerek, nükleer yapılarda lokalizasyonunu ve stabilitesini kolaylaştıran, rekombinasyonel onarım ve kontrol noktası fonksiyonlarını sağlamada görevli bir protein kodlayan *PALB2* geni takip etmektedir (132). Her iki gen de meme kanseri riski ile ilişkilendirilmiş genler oldukları için bu sonuçlar literatür ile uyumlu bulunmuştur (115).

Varyant sayılarına bakıldığında DNA onarımı ve hücre döngüsü kontrolünde görevli bir protein kinazı kodlayan *ATM* geni ikinci sırada yer almaktadır (133). Son yıllarda yapılan çalışmalarda *ATM* geninin bazı varyantlarının meme kanseri riskini artırdığı ve kötü prognoz ile ilişkilendirildiği bildirilmiştir (134). *ATM* gen mutasyonlarının meme kanseri tedavisindeki terapötik stratejilerin sonuçlarına ilişkin etkileri tartışmalı olmakla birlikte; *BRCA1* / 2 mutasyonlarında olduğu gibi, kanser hücrelerini platin türevi ilaçlara duyarlı hale getirebilirken, radyoterapi durumunda daha kötü bir etkiye sebep olduğu, radyoterapiden sonra ikinci bir tümörün gelişme riskini artırdığı da bildirilmiştir (135-138). Tüm bu bilgiler göz önünde bulundurulduğunda *ATM* genindeki VUS varyantların tanıda olmasa bile tedavi seçeneklerinin değerlendirilmesinde bir önem arz ettiği düşünülmektedir.

Varyant frekansı ve sayıları karşılaştırıldığında *BRCA2* geninin varyant sayısı değerlendirmesinde en yüksek orana sahip olduğu görülmüştür. Varyant frekansı değerlendirmesinde ise *RAD50* birinci sırada yer almaktadır. Ayrıca, *ATM* yüksek

varyant sayısına sahip genlerden biri olmasına rağmen büyük bir gen olduğu için varyant frekansının düşük olduğu tespit edilmiştir.

İmmünohistokimyasal ve varyant sınıflandırmaları karşılaştırıldığında en yüksek patojenik varyant sayısı (%58,3) HR (+) / HER2 (-) grubunda tespit edilmiştir. Bu grubun meme kanserlerinin %50'sinde tespit edildiği göz önünde bulundurulduğunda patojenik varyant sayısının yüksek olması anlamlı bulunmuştur (55). VUS varyant sayısı en yüksek yine HR (+) / HER2 (-) grubunda saptanmış olup, üçlü pozitif ve sadece HER2 (+) grubunda VUS'ların sayısı diğer sınıfların önüne geçmiştir. Zararsız varyant sayıları değerlendirildiğinde HR (+) / HER2 (-) ve ÜNMK grubu en yüksek orana sahiptir. HR (+) / HER2 (-) grubunun tüm varyant sınıflarında en yüksek orana sahip olmasının, çalışmada bu grubun kapsadığı örnek sayısının diğerlerinden fazla olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir.

Dünya genelinde kalıtsal meme kanseri risk değerlendirmelerine göre birinci/ikinci derece akrabalarda 50 yaş altında meme kanseri ya da herhangi bir yaşta yumurtalık kanseri varlığı yüksek risk olarak gruplandırılmaktadır. Ayrıca, birinci/ikinci derece akrabası 35 yaş altında meme kanseri olanlar da bu grupta değerlendirilmektedir. Bunlardan dolayı ve ülkemizde meme kanseri taraması 40 yaş itibariyle başladığı için patojenik varyantlar üç yaş grubu (35 yaş / 35-45 / 45 yaş üstü) altında da incelemiştir (139). Bu inceleme sonucunda *BRCA1* ve *BRCA2* genlerinin tüm yaş gruplarında en yüksek patojenik varyant sayısına sahip olduğu görülmüştür. Kalıtsal meme kanseri hastalarının %30 gibi bir kısmında bilinen patojenik varyantlar saptanmış olmasına rağmen (47), bu oran çalışmamızda %16,8 olarak hesaplanmıştır. Aradaki sayısal farkın çalışma grubuna dahil edilen hasta sayısının 355 ile sınırlı olmasından kaynaklı olabileceği düşünülmüştür.

Analiz sonuçlarına göre yatkınlık genlerinin tespit edilebilmesi, kişiye özel prognostik ve prediktif belirteçlerin tanımlanabilmesi ve saptanan varyantların tedavi yöntemleri ile ilişkilendirilebilmesi için belirli parametrelerle analizler yapılmıştır. Örneğin, genomda meydana gelen varyasyonların meme kanseri biyolojisini yansıtan belirli değişkenlerle [yaş, aile öyküsü gibi demografik özellikler, histopatoloji

(hormon reseptör varlığı), klinik önemi olan varyant sınıflaması vb.] ilişkisinin istatistiksel değerlendirilmesi yapılmıştır.

Veri setimizden elde edilen sonuçlar değerlendirildiğinde *BRCA1*, *BRCA2*, *ATM* ve *CHEK2* genleri hem varyant sayısı ve sınıflandırmalarında hem de literatürde ön plana çıktığı için bu genler istatistiksel analizlere dahil edilmiştir. Bu genlerin yanı sıra DNA tamir genlerinde (*MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2* ve *MUTYH*) veri setindeki diğer parametreler ile ilişkisini anlamak ve özel bir dağılım gösterip göstermediğini tespit etmek için istatistiksel çalışmalar yapılmıştır. Ancak söz konusu genlerde bireysel olarak tespit edilen varyant sayısı az olduğundan, tek bir grup altında bir bütün olarak analizler yapılmıştır. Ayrıca, *BRCA1* ve *BRCA2* genleri birlikte değerlendirilmiş olup *BRCA* grubu altında karşılaştırmalar yapılmıştır.

Tanı yaşı ile yapılan karşılaştırmalarda sadece aile öyküsü ($p=0,04$) anlamlı bulunmuş, 50 yaş altı / 50 ve üstü gruplandırma yapıldığında ise VUS sayısı ($p=0,035$) anlamlı bulunmuştur. Bu durum, yaşın ilerlemesiyle beraber hücrelerde oluşan mutasyonların artması ve hücrede yüksek oranda birikmesiyle ilişkilendirilmiştir (15, 27). Ayrıca, patojenik varyant sayısı ve tanı yaşı 35 altı / 35-45 / 45 üzerine yapılan değerlendirmede ise 35 yaş altı ve 35-45 ($p=0,025$) gruplarında patojenik varyantlarda anlamlı farklar saptanmıştır.

Meme kanserinde immünohistokimyasal sınıflandırma hastanın tedavi seçenekleri ve prognozu için önem arz etmektedir (55). Bu nedenle örneklerle ait immünohistokimyasal değerlendirmeler de istatistiksel analizlere dahil edilmiştir. Analiz sonucunda immünohistokimyasal [ER / PR / HER2 / ÜNMK (var / yok)] sonuçlar ve varyantların patojenite sınıfları değerlendirildiğinde, VUS dağılımı sadece HER2 grubunda ($p=0,041$) anlamlı bulunmuştur. Diğer gruplar ile yapılan karşılaştırmalarda istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç tespit edilmemiştir. Tanı yaşı ve immünohistokimyasal sonuçlar birlikte değerlendirildiğinde anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Toplam varyant sayıları ile yapılan karşılaştırmalarda, sadece analiz edilen genlere göre anlamlı farklılıklar tespit edilmiştir. Zararsız varyantlar *CHEK2* hariç tüm genlerde, VUS tüm genlerde, patojenik varyantlar ise *BRCA1 / BRCA2* ve *CHEK2* genlerinde anlamlı olarak saptanmıştır (Tablo 13). *BRCA1 / BRCA2* genlerinin meme kanseri ile ilişkisi göz önünde bulundurulduğunda varyant sayıları ile yapılan değerlendirmelerde tüm sınıflarda (zararsız / VUS / patojenik) istatistiksel olarak farklılığa sahip olması beklenen bir durumdur (4, 6, 67).

Çalışmada elde edilen veriler yüksek heterojenite gösterdiğinden belirtilen sonuçlar hariç istatistiksel olarak anlamlı sonuç elde edilememiştir.

5.1.2 ClinVar verilerinin değerlendirilmesi

Çalışmamızdaki veri seti ile ClinVar veri tabanından alınan veri seti karşılaştırıldığında her ikisinde de özellikle yanlış anlamlı varyant grubunun büyük bir kısmının VUS olarak sınıflandırıldığı görülmüştür (Şekil 7E). Genel olarak, ClinVar’da çalışmaya dahil edilen 26 gende en az 2 yıldız değerlendirme skoru ile yapılan sorgulamada 957 yanlış anlamlı varyant tespit edilmiştir.

Değerlendirme skoru yüksek olan az sayıda gen saptanmıştır (Şekil 13C). Yanlış anlamlı varyantların sayılarına bakıldığında 26 genin 19’unda toplam varyant sayısının 50’ye ulaşmadığı görülmüştür. Özellikle de; *ATM*, *BRCA1*, *BRCA2*, *MLH1*, *MSH2*, *PTEN* ve *TP53* genlerinde yanlış anlamlı varyantlar oldukça fazla bildirilmiştir. Ayrıca, zararsız veya patojenik sınıflandırılmış yanlış anlamlı varyantların az sayıda bildirildiği genlerde, VUS’lar da az bildirilmiştir (Şekil 13D). Örneğin, *ABRAXAS1*, *BLM*, *EPCAM*, *MEN1* ve *XRCC2* genlerinde yanlış anlamlı varyantlar, klinik önemi ne olursa olsun son derece nadirdir. Bu sayının en az olduğu gen, *BRCA1*’e bağlanarak kompleks oluşturan ve DNA hasar yanıtı için gerekli bir proteini kodlayan *ABRAXAS1*’dir (140). Bu gendeki patojenik/muhtemel patojenik varyantların meme kanseri riskinde artışa sebep olduğu bilinmesine rağmen (4), bildirilmiş varyant sayısı çok azdır.

Kopya sayısı varyantları gibi yanlış anlamlı varyantların dışında da hastalıkla ilişkili varyant tipleri olabileceği için 26 gendeki bu tip değişimlerin dağılımı da ayrıca incelenmiştir. Sonuç olarak, az sayıda yanlış anlamlı varyant bulunan genlerde diğer varyant değişimlerinin de az sayıda olduğu tespit edilmiştir. ClinVar veri setini de kullanarak elimizdeki varyant sayısı artırılmıştır. Yine aynı şekilde, yanlış anlamlı varyantların genler içerisinde dengesiz bir dağılıma sahip olduğu gözlenmiştir.

5.1.3 AlphaFold2 tahmin aracı analizlerinin değerlendirilmesi

Neredeyse tüm insan proteinlerinin tam uzunluktaki yapısı AlphaFold2 veri tabanından kolaylıkla elde edilebildiğinden, çalışma kapsamındaki genlerin kodladığı proteinler için AF2 yapıları kullanılmıştır (Tablo 14). Ancak, ATM ve BRCA2'nin tam uzunluktaki AF2 yapılarının elde edilmesinde bazı zorluklar yaşanmıştır. Bu iki protein, diğer 24 proteinden daha büyük olduğu için protein yapıları insan proteom koleksiyonundan temin edilmiştir.

ATM'nin yapısı daha öncesinde karakterize edildiğinden (141), tam uzunluktaki tahminlerin deneysel yapıyla ne kadar iyi eşleştiği de analiz edilmiştir (Tablo 14). Ortaya çıkan tam uzunluktaki ATM yapısının, deneysel olarak çözülmemiş bölgeler için bile yüksek güven skorlarına sahip olduğu görülmüş, yüksek bir küresel güven skoruna sahip olduğu doğrulanmıştır (Şekil 14B-C).

BRCA2 için yinelemeli üst üste bindirme yöntemi, temel olarak yapısındaki kapsamlı düzensizlik nedeniyle başarısız olmuştur. Bindirmelerin uzunluğu, on iki kısmi yapının tamamının üst üste bindirilmesiyle maksimize edilmiş olsa da, son yapı tam olarak oturmamıştır. Bu yüzden oturmamış kısımlar ColabFold kullanılarak tamamlanmıştır (142). Öngörülen yapıların uçtan uca birleştirilmesi, BRCA2'nin tam uzunluktaki yapısını oluşturulmasını sağlamıştır. Bu yapının küresel ve yerel olarak güvenilirliğini değerlendirmek için AF2'nin güven skoru kullanılmıştır. BRCA2 yapısındaki kapsamlı bozukluk, BRCA2 için düşük bir küresel güven skoruna yol açmıştır. Bununla birlikte, bireysel tahmin skorları incelendiğinde, BRCA2'nin C-terminaline karşılık gelen üçüncü yapının bu bölge için yüksek bir küresel skora sahip

olması güvenilir bir tahmin yapıldığını göstermektedir. BRCA2 yapısının tam boy tahminlerine bakıldığında, temelde düzensiz bölgelerin düşük pLDDT skorlarına sahip olduğu, tanımlanmış ikincil yapıya sahip bölgelerin ise daha yüksek skora sahip olduğu gözlemlenmiştir (Şekil 14D). Ayrıca, yapıları deneysel olarak incelenmemesine rağmen RAD51C (Şekil 14E) ve XRCC2 (Şekil 14F) proteinlerinin, AF2 tahminlerinin yüksek güvenilirlik gösterdiği saptanmıştır.

BRCA2 örneği, AF2 yapılarına neden körü körüne güvenilemeyeceğinin açık bir kanıtıdır. Ancak, BRCA2 proteini tek değildir. N terminalindeki kapsamlı düzensizlik nedeniyle p53 proteininin de hiçbir zaman tam uzunluktaki yapısı oluşturulamamıştır (143). Ayrıca, AF2'nin tahmin ettiği BRCA1, BLM ve PALB2 yapılarının küresel pLDDT skorlarının 50'den daha düşük olduğu görülmüştür, bu da genel yapıları için düşük güvenilirlik anlamına gelmektedir (Tablo 14).

Özet olarak, AF2 tahminleri, neredeyse tüm insan protein yapılarının tam uzunlukta kolayca elde edilmesi açısından büyük avantaj sağlamaktadır. Bu nedenle çalışmamızda varyantların analizi için güvenilir ve güvenilmez bölgeler arasında ayırım yapmak amacıyla varyant pozisyonlarının güven skoru AF2 tahmin araçları kullanılarak yapılmıştır.

5.1.4 Protein kararlılığı tahmin analizlerinin değerlendirilmesi

Yakın zamanda kanser varyantlarına özel olmayan daha büyük bir yanlış anlamlı varyant veri seti üzerinde yapılan çalışmada, 13 farklı yapı tabanlı $\Delta\Delta G$ belirleyicisinin performansı analiz edilmiştir (144). Bu çalışma ile MUpro dışında kullandığımız $\Delta\Delta G$ tahmin araçlarının performansı karşılaştırıldığında, şaşırtıcı bir şekilde, CUPSAT ve mCSM'nin sınıflandırma performansının 26 proteinin varyantlarında, diğer veri setine oranla daha yüksek performans gösterdiği tespit edilmiştir (Şekil 15A). Bununla birlikte, $\Delta\Delta G$ skorlarının, patojenik varyantları ayırt etme konusunda düşük ile orta düzeyde bir kapasiteye sahip olduğu saptanmıştır (Tablo 15). Bu sonucun ardındaki sebep protein istikrarsızlığı veya kararlılığının dışında, kanser patojenitesini yönlendiren alternatif mekanizmalar olması şeklinde

açıklanabilir (144). Protein-protein etkileşimleri, alternatif bir mekanizma örneğidir. BRCA1, BRCA1 ile ilişkili genom izleme kompleksi olarak bilinen multimerik bir kompleks oluşturan tümör baskılayıcı bir proteindir (9). Benzer şekilde, BRCA2 proteini, bir BRCA1-PALB2-BRCA2 kompleksinin oluşumu yoluyla rekombinaz RAD51'in DNA çift sarmal kopmalarına bağlanmasını kontrol etmektedir (145). Bunun yanı sıra BRCA2, PALB2 ve p53 gibi bu paneldeki bazı genler tarafından kodlanan proteinlerle etkileşime girmektedir (145, 146). Söz konusu proteinler BRCA2 haricinde hücre döngüsü kontrol yolağındaki başka proteinlerle beraber çalışabilmektedir. Örneğin, PALB2 homolog rekombinasyon süreci boyunca sarmal invazyonunu uyarmak için tek sarmallı DNA ve rekombinaz RAD51D ile iletişime geçmektedir (4). Yolakta görev alan bir başka protein ise *BRIP1* geni tarafından kodlanmakta olup, hasarlı DNA'yı onarmak için BRCA1'in BRCT alanı ile doğrudan etkileşime girmektedir (147). Tüm bu etkileşimler proteinler arasında büyük bir iletişim ağı oluşturmaktadır. Proteinler içindeki bu iletişim ağı, yanlış anlamalı varyantların kolayca, serbest formun yapısal kararlılığını değiştirmeden karmaşık etkileşimleri tetikleyerek patojenik bir etki sağlayabileceğini öne sürmektedir.

$\Delta\Delta G$ tahmin araçlarının birbirleriyle olan tutarlılıkları değerlendirildiğinde, tahmin tutarlılığının yüksek güven skorlarına sahip alt kümeler için daha iyi olduğu gözlemlenmiştir. Daha da önemlisi, bu gelişme sadece zararsız varyantlarda tespit edildiğinden, bu bulgu aynı zamanda zararsız ve patojenik varyantların pLDDT skor dağılımlarında bir ayırım yapılabileceği anlamına da gelmektedir.

AF2 güven skorlarının patojenik varyantları ayırt etmede şaşırtıcı bir performans gösterdiği tespit edilmiştir (Şekil 17). Varyantın güven skoru arttıkça, patojenik bir varyant olma olasılığının da arttığı gözlemlenmiştir (Şekil 17C). Bu yeni bulgu, AF2 yapılarının, patojenite tahmini için YZ modellerinin gelecekteki çalışmalarına katkıda bulunacak, pLDDT skorları gibi sağlam özellikleri ortaya çıkarmak için kullanılabileceğini düşündürmektedir. AF2 tahminlerinin güven skoru ile patojenite arasındaki yakın ilişki, yanlış anlamalı varyantların riskini değerlendirmek için yeni kapılar açacaktır.

Çalışmamızda AF2 tahminlerinin güven skorlarının patojenite tahmini üzerinde anlamlı bir etkisi olmasına rağmen, aynı durumun kararlılık tahminleri için geçerli olmadığı gösterilmiştir. Ayrıca, literatürde, pLDDT skorlarından başka belirleyicilerin, pozisyona özgü skorlama matrisleri veya yapısal özellikler gibi farklı parametreler kullanılarak varyant patojenitesini tahmin ettiği bildirilmiştir (148, 149). Analiz edilen veri setimiz için, AF2 güven skorlarının bu bilinen sıralı ve yapısal özelliklerle benzer bir performans gösterdiği saptanmıştır.



6 SONUÇ

Son yıllarda yeni nesil dizi teknolojilerinin gelişmesiyle beraber daha kısa zamanda çok daha fazla bireyde önemli sayıda genin dizilenmesi mümkün kılınmıştır (150). Bu durum tanı ve tedavi süreçlerinde hastalıkla ilişkili genlerin ve o genlerdeki varyant değişimlerinin etkilerinin keşfedilmesine ışık tutmuştur (151). Ancak, doğru panel testinin seçilmesi ve daha da önemlisi doğru genlerin seçilmesi teşhis sürecinin ayrılmaz bir parçası olmaya devam etmektedir.

Bu amaçla, çalışmaya alınan 26 gen incelenmiş ve meme kanseri ilişkileri araştırılmıştır. Çalışma sonucunda *BRCA1* ve *BRCA2* genlerinin patojenik varyant sınıflandırmasında başı çekerken, *ATM* ve *CHEK2* genlerinin VUS sınıflandırmasında ön plana çıktığı görülmüştür. Varyant türleri değerlendirildiğinde güdük değişimlerinin ağırlıklı olarak patojenik varyant sınıfında, yanlış anlamlı değişimlerin ise VUS varyant sınıfında olduğu tespit edilmiştir. Özellikle saptanan varyant sayılarına bakıldığında VUS varyant sayısının patojenik ve zararsız varyant sayılarından fazla olduğu saptanmıştır. Bu sonuç, bir kez daha VUS varyantların gerçek klinik öneminin belirlenmesinin ne kadar önemli olduğunu göstermiştir.

Varyant değişimlerinin %74'ünün yanlış anlamlı, %26'sının ise güdük varyantlardan meydana geldiği saptanmıştır. Tanı yaşı ve varyasyon sayıları; hastaların aile öyküsü, tümörlerin immünohistokimyasal sınıflandırması ve belirli genlerdeki (*BRCA1* / *BRCA2*, *ATM*, *CHEK2*, *MLH1* / *MSH2* / *MSH6* / *MUTYH* / *PMS2*) varyasyon durumları için istatistik analizleri yapılmıştır. Tanı yaşı analizlerinde sadece aile öyküsü ($p=0,04$), 50 yaş altı / 50 ve üstü gruplandırma yapıldığında ise VUS sayısı ($p=0,035$) anlamlı bulunmuştur. Analiz edilen genlerde toplam varyant sayıları ve VUS varyantlar istatistiksel olarak ($<0,001$) anlamlıdır. *BRCA1/BRCA2* ve *CHEK2* genlerinde ise patojenik varyantlar ($<0,001$) anlamlı olarak saptanmıştır.

Çalışmamızdaki tek nükleotid değişimleri karşılaştırıldığında transisyonların oranının (%66,9) transversiyonlara (%33,1) göre daha yüksek olduğu tespit edilmiştir.

Mutasyon imzası profilleri, somatik tek nükleotid değişimleri ile ilişkilendirilmiş olsa da çalışmamızdaki genler DNA tamir yollarında da rol oynadığı için her bir gende meydana gelen tek nükleotid değişimleri incelenmiş ve imza 5 ile uyumlu bulunmuştur.

ACMG kılavuzunda yanlış anlamlı varyantların patojenite sınıflandırmasında varyantın işlevsel bir domain üzerinde olup olmadığı büyük bir önem taşıdığı için çalışmamızda tespit edilen tüm yanlış anlamlı varyantların protein yapısına ve kararlılığına etkisi araştırılmış, özellikle hangi tahmin araçlarının daha doğru bir sonuç vereceğini tespit etmek için beş tahmin aracı da birbirleriyle karşılaştırılmıştır. Sonuç olarak, çalışmamızda protein kararlılığı araçlarının patojenite sınıflandırması üzerine yaptığı tahminler karşılaştırıldığında, AF2 yapı tahmin araçları ve deneysel yapı kökenli tahmin araçları arasında büyük bir fark tespit edilmemiştir.

Bu çalışma sonuçları literatür bilgileri ile de karşılaştırıldığında uyumlu bulunmuştur. AF2 yapıları ile yapılan kararlılık tahminlerinin orta derecede tutarlılık gösterdiği saptanmıştır (152). AF2'nin güven skorlarının varyant patojenitesini belirlemede güçlü bir tahmin aracı olduğu tespit edilmiştir. Sonuç olarak, bu çalışmada 26 kalıtsal kanser geninin ilk yapısal analizi gösterilmiştir.

6.1 Çalışmanın Gelecek Planları

Çalışmamızda kapsamlı ve oldukça heterojen bulgular elde edilmiştir. Özellikle hastalarda tespit edilen bireysel varyantların tanıda ve tedavide ne gibi bir etkiye sebep olabileceği bilinmemektedir. Varyant saptanan ve saptanmayan hastalar arasında tedaviye yanıtılık açısından bir fark olup olmadığının araştırılması, hastanın prognozunun belirlenmesine fayda sağlayacaktır. Ayrıca aile bireylerinde meme kanseri olanlarda aynı varyant değişimlerinin olup olmadığının incelenmesi ve risk altında olan hasta yakınlarının da taranması hastalık biyolojisi ile ilgili belirteçlerin tanımlanmasına yol açabilecektir.

ÜNMK'lar oldukça heterojendir ve analiz edilen sınırlı sayıda ÜNMK nedeniyle, alt tipleri ve prognozu yönlendiren moleküler değişimler kesin olarak belirlenmemiştir. Bu nedenle, alt tiplerinin anlaşılması tedaviye özgü yeni hedeflerin de belirlenmesinde önemli rol oynamaktadır. Gerek deneysel gerekse de in siliko olarak transkriptom seviyesinde de araştırmalar yapılması tedavi seçenekleri kısıtlı ÜNMK'nın moleküler yapısının aydınlatılmasında değerli bir adım olacaktır.

Örnek grubunun sayısı daha da genişletilip, özellikle her bir örneğin hem kandan hem de tümör dokusundan hedefe yönelik gen paneli çalışılması, kalıtsal ve somatik değişiklikleri karşılaştırmada daha aydınlatıcı ve yönlendirici olabilecektir.

Tespit edilen VUS varyantlarda, özellikle de yanlış anlamlı varyantlarda hem protein tahmin sonuçlarını doğrulamak hem de klinik öneme sahip olan varyantların tanımlanması amacıyla fonksiyon çalışmaları yapılması çok önemli olacaktır. Böylece hem varyantın protein üzerindeki gerçek etkisinin anlaşılması hem de kullanılan tahmin araçlarının güvenilirliğinin doğrulanması oldukça büyük önem arz etmektedir. Ayrıca, proteinin üç boyutlu yapısındaki değişimlerin web tabanlı araçlarla izlenmesi VUS'ların in-siliko fonksiyonel karakterizasyonu açısından çok önemlidir.

Hastaların tümör derecelerinin ve sağkalımlarının bilinmesi, varyant dağılımının bu bilgiler ışığında istatistiksel olarak değerlendirilmesi hastalık biyolojisinin anlaşılmasında yol gösterici olacaktır.

Mevcut çalışmamıza dahil edilmemiş ama hücre döngüsü ve DNA tamir yollarında görevli diğer genleri de kapsayan daha geniş bir gen grubuyla çalışılması, özellikle hastalıkla ilişkili varyant saptanmayan örneklerde genetik kökenin anlaşılması açısından çok değerlidir.

7 KAYNAKLAR

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. 2021;71(3):209-49.
2. Harbeck N, Gnant M. Breast cancer. *Lancet*. 2017;389(10074):1134-50.
3. Wild JB, Hwang MJ, Jones G. A meta-analysis of consanguinity and breast cancer. *Ir J Med Sci*. 2018;187(4):895-9.
4. Angeli D, Salvi S, Tedaldi G. Genetic Predisposition to Breast and Ovarian Cancers: How Many and Which Genes to Test? *Int J Mol Sci*. 2020;21(3).
5. Boulton SJ. Cellular functions of the BRCA tumour-suppressor proteins. *Biochem Soc Trans*. 2006;34(Pt 5):633-45.
6. Peleg Hasson S, Menes T, Sonnenblick A. Comparison of Patient Susceptibility Genes Across Breast Cancer: Implications for Prognosis and Therapeutic Outcomes. *Pharmgenomics Pers Med*. 2020;13:227-38.
7. Yoshida K, Miki Y. Role of BRCA1 and BRCA2 as regulators of DNA repair, transcription, and cell cycle in response to DNA damage. *Cancer Sci*. 2004;95(11):866-71.
8. da Cunha Colombo Bonadio RR, Fogace RN, Miranda VC, Diz M. Homologous recombination deficiency in ovarian cancer: a review of its epidemiology and management. *Clinics (Sao Paulo)*. 2018;73(suppl 1):e450s.
9. Wang Y, Cortez D, Yazdi P, Neff N, Elledge SJ, Qin J. BASC, a super complex of BRCA1-associated proteins involved in the recognition and repair of aberrant DNA structures. *Genes Dev*. 2000;14(8):927-39.
10. Couch FJ, Hart SN, Sharma P, Toland AE, Wang X, Miron P, et al. Inherited mutations in 17 breast cancer susceptibility genes among a large triple-negative breast cancer cohort unselected for family history of breast cancer. *J Clin Oncol*. 2015;33(4):304-11.
11. Breast Cancer Association C, Dorling L, Carvalho S, Allen J, Gonzalez-Neira A, Luccarini C, et al. Breast Cancer Risk Genes - Association Analysis in More than 113,000 Women. *N Engl J Med*. 2021;384(5):428-39.
12. Nussbaum RL MR, Willard HF, Thompson MW. Thompson & Thompson Genetics in Medicine, 6th ed.: Saunders/Elsevier, Philadelphia; 2007.
13. Ekmektzoglou KA, Xanthos T, German V, Zografos GC. Breast cancer: from the earliest times through to the end of the 20th century. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2009;145(1):3-8.
14. Sharma GN, Dave R, Sanadya J, Sharma P, Sharma KK. Various types and management of breast cancer: an overview. *J Adv Pharm Technol Res*. 2010;1(2):109-26.
15. Harbeck N, Penault-Llorca F, Cortes J, Gnant M, Houssami N, Poortmans P, et al. Breast cancer. *Nat Rev Dis Primers*. 2019;5(1):66.
16. Allred DC, Mohsin SK, Fuqua SA. Histological and biological evolution of human premalignant breast disease. *Endocr Relat Cancer*. 2001;8(1):47-61.
17. Badve SS, Gokmen-Polar Y. Ductal carcinoma in situ of breast: update 2019. *Pathology*. 2019;51(6):563-9.
18. Watkins EJ. Overview of breast cancer. *JAAPA*. 2019;32(10):13-7.
19. Weigelt B, Reis-Filho JS. Histological and molecular types of breast cancer: is there a unifying taxonomy? *Nat Rev Clin Oncol*. 2009;6(12):718-30.
20. IARC. Global Cancer Observatory. 2020;[Available from: <https://gco.iarc.fr/>].
21. Hill DA, Prossnitz ER, Royce M, Nibbe A. Temporal trends in breast cancer survival by race and ethnicity: A population-based cohort study. *PLoS One*. 2019;14(10):e0224064.
22. Yedjou CG, Sims JN, Miele L, Noubissi F, Lowe L, Fonseca DD, et al. Health and Racial Disparity in Breast Cancer. *Adv Exp Med Biol*. 2019;1152:31-49.
23. Benz CC. Impact of aging on the biology of breast cancer. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2008;66(1):65-74.
24. McGuire A, Brown JA, Malone C, McLaughlin R, Kerin MJ. Effects of age on the detection and management of breast cancer. *Cancers (Basel)*. 2015;7(2):908-29.
25. Lukasiewicz S, Czezelewski M, Forma A, Baj J, Sitarz R, Stanislawek A. Breast Cancer-Epidemiology, Risk Factors, Classification, Prognostic Markers, and Current Treatment Strategies-An Updated Review. *Cancers (Basel)*. 2021;13(17).

26. Tan PH, Ellis I, Allison K, Brogi E, Fox SB, Lakhani S, et al. The 2019 World Health Organization classification of tumours of the breast. *Histopathology*. 2020;77(2):181-5.
27. Barzaman K, Karami J, Zarei Z, Hosseinzadeh A, Kazemi MH, Moradi-Kalbolandi S, et al. Breast cancer: Biology, biomarkers, and treatments. *Int Immunopharmacol*. 2020;84:106535.
28. Perou CM, Sorlie T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Rees CA, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature*. 2000;406(6797):747-52.
29. Weigelt B, Geyer FC, Reis-Filho JS. Histological types of breast cancer: how special are they? *Mol Oncol*. 2010;4(3):192-208.
30. Kosaka Y, Nishimiya H, Kikuchi M, Waraya M, Katoh H, Sengoku N. Historical progress of the 8th edition of the American Joint Committee on Cancer (AJCC) Cancer Staging Manual in patients with breast cancer. *Transl Cancer Res*. 2019;8(3):719-21.
31. Sawaki M, Shien T, Iwata H. TNM classification of malignant tumors (Breast Cancer Study Group). *Jpn J Clin Oncol*. 2019;49(3):228-31.
32. Cserni G, Chmielik E, Cserni B, Tot T. The new TNM-based staging of breast cancer. *Virchows Arch*. 2018;472(5):697-703.
33. Amin MB, Greene FL, Edge SB, Compton CC, Gershengwald JE, Brookland RK, et al. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more "personalized" approach to cancer staging. *CA Cancer J Clin*. 2017;67(2):93-9.
34. NCCN Breast Cancer Version 4.2022 — June 21, 2022.
35. Polyak K. Breast cancer: origins and evolution. *J Clin Invest*. 2007;117(11):3155-63.
36. Taurin S, Alkhalifa H. Breast cancers, mammary stem cells, and cancer stem cells, characteristics, and hypotheses. *Neoplasia*. 2020;22(12):663-78.
37. Bombonati A, Sgroi DC. The molecular pathology of breast cancer progression. *J Pathol*. 2011;223(2):307-17.
38. Ellis MJ, Ding L, Shen D, Luo J, Suman VJ, Wallis JW, et al. Whole-genome analysis informs breast cancer response to aromatase inhibition. *Nature*. 2012;486(7403):353-60.
39. Lopez-Garcia MA, Geyer FC, Lacroix-Triki M, Marchio C, Reis-Filho JS. Breast cancer precursors revisited: molecular features and progression pathways. *Histopathology*. 2010;57(2):171-92.
40. Endogenous H, Breast Cancer Collaborative G, Key TJ, Appleby PN, Reeves GK, Travis RC, et al. Sex hormones and risk of breast cancer in premenopausal women: a collaborative reanalysis of individual participant data from seven prospective studies. *Lancet Oncol*. 2013;14(10):1009-19.
41. Folkert E, Dowsett M. Sex hormones and breast cancer risk and prognosis. *Breast*. 2013;22 Suppl 2:S38-43.
42. Zhang X, Tworoger SS, Eliassen AH, Hankinson SE. Postmenopausal plasma sex hormone levels and breast cancer risk over 20 years of follow-up. *Breast Cancer Res Treat*. 2013;137(3):883-92.
43. Key T, Appleby P, Barnes I, Reeves G, Endogenous H, Breast Cancer Collaborative G. Endogenous sex hormones and breast cancer in postmenopausal women: reanalysis of nine prospective studies. *J Natl Cancer Inst*. 2002;94(8):606-16.
44. Stat bite: Lifetime probability among females of dying of cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2004;96(11):818.
45. Shiyanbola OO, Arao RF, Miglioretti DL, Sprague BL, Hampton JM, Stout NK, et al. Emerging Trends in Family History of Breast Cancer and Associated Risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2017;26(12):1753-60.
46. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast C. Familial breast cancer: collaborative reanalysis of individual data from 52 epidemiological studies including 58,209 women with breast cancer and 101,986 women without the disease. *Lancet*. 2001;358(9291):1389-99.
47. Samadder NJ, Giridhar KV, Baffy N, Riegert-Johnson D, Couch FJ. Hereditary Cancer Syndromes-A Primer on Diagnosis and Management: Part 1: Breast-Ovarian Cancer Syndromes. *Mayo Clin Proc*. 2019;94(6):1084-98.
48. Bennett IC, Gattas M, Teh BT. The genetic basis of breast cancer and its clinical implications. *Aust N Z J Surg*. 1999;69(2):95-105.
49. Ford D, Easton DF, Peto J. Estimates of the gene frequency of BRCA1 and its contribution to breast and ovarian cancer incidence. *Am J Hum Genet*. 1995;57(6):1457-62.
50. Canadian Cancer Society 2022;[Available from: <https://cancer.ca/en/cancer-information/cancer-types/breast/risks>].
51. Tao L, Schwab RB, San Miguel Y, Gomez SL, Canchola AJ, Gago-Dominguez M, et al. Breast Cancer Mortality in Older and Younger Patients in California. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2019;28(2):303-10.

52. Salgado R, Denkert C, Demaria S, Sirtaine N, Klauschen F, Pruner G, et al. The evaluation of tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) in breast cancer: recommendations by an International TILs Working Group 2014. *Ann Oncol.* 2015;26(2):259-71.
53. Senkus E, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rutgers E, et al. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2015;26 Suppl 5:v8-30.
54. Curigliano G, Burstein HJ, Winer EP, Gnant M, Dubsky P, Loibl S, et al. De-escalating and escalating treatments for early-stage breast cancer: the St. Gallen International Expert Consensus Conference on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2017. *Ann Oncol.* 2017;28(8):1700-12.
55. Houghton SC, Hankinson SE. Cancer Progress and Priorities: Breast Cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2021;30(5):822-44.
56. Shiovitz S, Korde LA. Genetics of breast cancer: a topic in evolution. *Ann Oncol.* 2015;26(7):1291-9.
57. Shahbandi A, Nguyen HD, Jackson JG. TP53 Mutations and Outcomes in Breast Cancer: Reading beyond the Headlines. *Trends Cancer.* 2020;6(2):98-110.
58. Corso G, Veronesi P, Sacchini V, Galimberti V. Prognosis and outcome in CDH1-mutant lobular breast cancer. *Eur J Cancer Prev.* 2018;27(3):237-8.
59. Corso G, Intra M, Trentin C, Veronesi P, Galimberti V. CDH1 germline mutations and hereditary lobular breast cancer. *Fam Cancer.* 2016;15(2):215-9.
60. Kechagioglou P, Papi RM, Provatopoulou X, Kalogera E, Papadimitriou E, Grigoropoulos P, et al. Tumor suppressor PTEN in breast cancer: heterozygosity, mutations and protein expression. *Anticancer Res.* 2014;34(3):1387-400.
61. Chen J, Lindblom A. Germline mutation screening of the STK11/LKB1 gene in familial breast cancer with LOH on 19p. *Clin Genet.* 2000;57(5):394-7.
62. Renwick A, Thompson D, Seal S, Kelly P, Chagtai T, Ahmed M, et al. ATM mutations that cause ataxia-telangiectasia are breast cancer susceptibility alleles. *Nat Genet.* 2006;38(8):873-5.
63. Rahman N, Seal S, Thompson D, Kelly P, Renwick A, Elliott A, et al. PALB2, which encodes a BRCA2-interacting protein, is a breast cancer susceptibility gene. *Nat Genet.* 2007;39(2):165-7.
64. Seal S, Thompson D, Renwick A, Elliott A, Kelly P, Barfoot R, et al. Truncating mutations in the Fanconi anemia J gene BRIP1 are low-penetrance breast cancer susceptibility alleles. *Nat Genet.* 2006;38(11):1239-41.
65. Meijers-Heijboer H, van den Ouweland A, Klijn J, Wasielewski M, de Snoo A, Oldenburg R, et al. Low-penetrance susceptibility to breast cancer due to CHEK2(*)1100delC in noncarriers of BRCA1 or BRCA2 mutations. *Nat Genet.* 2002;31(1):55-9.
66. Park DJ, Lesueur F, Nguyen-Dumont T, Pertesi M, Odefrey F, Hammet F, et al. Rare mutations in XRCC2 increase the risk of breast cancer. *Am J Hum Genet.* 2012;90(4):734-9.
67. NCCN Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic Version 1.2023. September 7, 2022.
68. Li GM. Mechanisms and functions of DNA mismatch repair. *Cell Res.* 2008;18(1):85-98.
69. Pellat A, Netter J, Perkins G, Cohen R, Coulet F, Parc Y, et al. [Lynch syndrome: What is new?]. *Bull Cancer.* 2019;106(7-8):647-55.
70. Biller LH, Syngal S, Yurgelun MB. Recent advances in Lynch syndrome. *Fam Cancer.* 2019;18(2):211-9.
71. Sheehan M, Heald B, Yanda C, Kelly ED, Grobmyer S, Eng C, et al. Investigating the Link between Lynch Syndrome and Breast Cancer. *Eur J Breast Health.* 2020;16(2):106-9.
72. Roberts ME, Jackson SA, Susswein LR, Zeinomar N, Ma X, Marshall ML, et al. MSH6 and PMS2 germ-line pathogenic variants implicated in Lynch syndrome are associated with breast cancer. *Genet Med.* 2018;20(10):1167-74.
73. Harrison SM, Biesecker LG, Rehm HL. Overview of Specifications to the ACMG/AMP Variant Interpretation Guidelines. *Curr Protoc Hum Genet.* 2019;103(1):e93.
74. Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med.* 2015;17(5):405-24.
75. Niehaus A, Azzariti DR, Harrison SM, DiStefano MT, Hemphill SE, Senol-Cosar O, et al. A survey assessing adoption of the ACMG-AMP guidelines for interpreting sequence variants and identification of areas for continued improvement. *Genet Med.* 2019;21(8):1699-701.

76. Batool M, Ahmad B, Choi S. A Structure-Based Drug Discovery Paradigm. *Int J Mol Sci.* 2019;20(11).
77. Knott BC, Erickson E, Allen MD, Gado JE, Graham R, Kearns FL, et al. Characterization and engineering of a two-enzyme system for plastics depolymerization. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2020;117(41):25476-85.
78. Waman VP, Sen N, Varadi M, Daina A, Wodak SJ, Zoete V, et al. The impact of structural bioinformatics tools and resources on SARS-CoV-2 research and therapeutic strategies. *Brief Bioinform.* 2021;22(2):742-68.
79. Lee D, Redfern O, Orengo C. Predicting protein function from sequence and structure. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2007;8(12):995-1005.
80. UniProt C. UniProt: the universal protein knowledgebase in 2021. *Nucleic Acids Res.* 2021;49(D1):D480-D9.
81. Armstrong DR, Berrisford JM, Conroy MJ, Gutmanas A, Anyango S, Choudhary P, et al. PDBe: improved findability of macromolecular structure data in the PDB. *Nucleic Acids Res.* 2020;48(D1):D335-D43.
82. consortium PD-K. PDBe-KB: a community-driven resource for structural and functional annotations. *Nucleic Acids Res.* 2020;48(D1):D344-D53.
83. de Oliveira TM, van Beek L, Shilliday F, Debreczeni JE, Phillips C. Cryo-EM: The Resolution Revolution and Drug Discovery. *SLAS Discov.* 2021;26(1):17-31.
84. Baek M, DiMaio F, Anishchenko I, Dauparas J, Ovchinnikov S, Lee GR, et al. Accurate prediction of protein structures and interactions using a three-track neural network. *Science.* 2021;373(6557):871-6.
85. Ramanathan A, Ma H, Parvatikar A, Chennubhotla SC. Artificial intelligence techniques for integrative structural biology of intrinsically disordered proteins. *Curr Opin Struct Biol.* 2021;66:216-24.
86. Jumper J, Evans R, Pritzel A, Green T, Figurnov M, Ronneberger O, et al. Highly accurate protein structure prediction with AlphaFold. *Nature.* 2021;596(7873):583-9.
87. Tunyasuvunakool K, Adler J, Wu Z, Green T, Zielinski M, Zidek A, et al. Highly accurate protein structure prediction for the human proteome. *Nature.* 2021;596(7873):590-6.
88. Varadi M, Anyango S, Deshpande M, Nair S, Natassia C, Yordanova G, et al. AlphaFold Protein Structure Database: massively expanding the structural coverage of protein-sequence space with high-accuracy models. *Nucleic Acids Res.* 2022;50(D1):D439-D44.
89. Mariani V, Biasini M, Barbato A, Schwede T. IDDT: a local superposition-free score for comparing protein structures and models using distance difference tests. *Bioinformatics.* 2013;29(21):2722-8.
90. Ponzoni L, Penaherrera DA, Oltvai ZN, Bahar I. Rhapsody: predicting the pathogenicity of human missense variants. *Bioinformatics.* 2020;36(10):3084-92.
91. Daggett V, Fersht AR. Is there a unifying mechanism for protein folding? *Trends Biochem Sci.* 2003;28(1):18-25.
92. Casadio R, Compiani M, Fariselli P, Vivarelli F. Predicting free energy contributions to the conformational stability of folded proteins from the residue sequence with radial basis function networks. *Proc Int Conf Intell Syst Mol Biol.* 1995;3:81-8.
93. Alvarez-Machancoses O, De Andres-Galiana EJ, Fernandez-Martinez JL, Kloczkowski A. Robust Prediction of Single and Multiple Point Protein Mutations Stability Changes. *Biomolecules.* 2019;10(1).
94. Kumar MD, Bava KA, Gromiha MM, Prabakaran P, Kitajima K, Uedaira H, et al. ProTherm and ProNIT: thermodynamic databases for proteins and protein-nucleic acid interactions. *Nucleic Acids Res.* 2006;34(Database issue):D204-6.
95. Risch NJ. Searching for genetic determinants in the new millennium. *Nature.* 2000;405(6788):847-56.
96. Ng PC, Henikoff S. Predicting the effects of amino acid substitutions on protein function. *Annu Rev Genomics Hum Genet.* 2006;7:61-80.
97. Boucher JI, Bolon DN, Tawfik DS. Quantifying and understanding the fitness effects of protein mutations: Laboratory versus nature. *Protein Sci.* 2016;25(7):1219-26.
98. Gnad F, Baucom A, Mukhyala K, Manning G, Zhang Z. Assessment of computational methods for predicting the effects of missense mutations in human cancers. *BMC Genomics.* 2013;14 Suppl 3(Suppl 3):S7.

99. Capriotti E, Fariselli P, Rossi I, Casadio R. A three-state prediction of single point mutations on protein stability changes. *BMC Bioinformatics*. 2008;9 Suppl 2(Suppl 2):S6.
100. Cheng J, Randall A, Baldi P. Prediction of protein stability changes for single-site mutations using support vector machines. *Proteins*. 2006;62(4):1125-32.
101. Laimer J, Hofer H, Fritz M, Wegenkittl S, Lackner P. MAESTRO--multi agent stability prediction upon point mutations. *BMC Bioinformatics*. 2015;16:116.
102. Parthiban V, Gromiha MM, Schomburg D. CUPSAT: prediction of protein stability upon point mutations. *Nucleic Acids Res*. 2006;34(Web Server issue):W239-42.
103. Olney R, Tuor A, Jagodzinski F, Hutchinson B. A systematic exploration of [Formula: see text] cutoff ranges in machine learning models for protein mutation stability prediction. *J Bioinform Comput Biol*. 2018;16(5):1840022.
104. Masso M, Vaisman, II. Accurate prediction of stability changes in protein mutants by combining machine learning with structure based computational mutagenesis. *Bioinformatics*. 2008;24(18):2002-9.
105. Kamerzell TJ, Middaugh CR. Prediction Machines: Applied Machine Learning for Therapeutic Protein Design and Development. *J Pharm Sci*. 2021;110(2):665-81.
106. Illumina. MiSeq System Denature and Dilute Libraries Guide. Illumina. 2019;15039740 v10.
107. Illumina. Miseq System Guide. Illumina. 2018:[Document#1000000061014 v00 : Available from: https://support.illumina.com/content/dam/illumina-support/documents/documentation/system_documentation/miseq/miseq-system-guide-for-miseq-reporter--00.pdf].
108. Illumina. MiSeq Reporter Software v2.6. Illumina. USA2016.
109. Sophia Genetics. Sophia DDM Software version 4.2 ed. Switzerland 2011.
110. Statistics P. SPSS. SPSS for Windows. Release 22.0.0 ed. . USA2009.
111. Landrum MJ, Lee JM, Benson M, Brown GR, Chao C, Chitipiralla S, et al. ClinVar: improving access to variant interpretations and supporting evidence. *Nucleic Acids Res*. 2018;46(D1):D1062-D7.
112. Pettersen EF, Goddard TD, Huang CC, Couch GS, Greenblatt DM, Meng EC, et al. UCSF Chimera--a visualization system for exploratory research and analysis. *J Comput Chem*. 2004;25(13):1605-12.
113. Pires DE, Ascher DB, Blundell TL. mCSM: predicting the effects of mutations in proteins using graph-based signatures. *Bioinformatics*. 2014;30(3):335-42.
114. Li G, Panday SK, Alexov E. SAAFEC-SEQ: A Sequence-Based Method for Predicting the Effect of Single Point Mutations on Protein Thermodynamic Stability. *Int J Mol Sci*. 2021;22(2).
115. Fanale D, Incorvaia L, Filorizzo C, Bono M, Fiorino A, Calo V, et al. Detection of Germline Mutations in a Cohort of 139 Patients with Bilateral Breast Cancer by Multi-Gene Panel Testing: Impact of Pathogenic Variants in Other Genes beyond BRCA1/2. *Cancers (Basel)*. 2020;12(9).
116. Kumar KR, Cowley MJ, Davis RL. Next-Generation Sequencing and Emerging Technologies. *Semin Thromb Hemost*. 2019;45(7):661-73.
117. Ashworth A, Lord CJ. Synthetic lethal therapies for cancer: what's next after PARP inhibitors? *Nat Rev Clin Oncol*. 2018;15(9):564-76.
118. Catana A, Apostu AP, Antemie RG. Multi gene panel testing for hereditary breast cancer - is it ready to be used? *Med Pharm Rep*. 2019;92(3):220-5.
119. Reid S, Pal T. Update on multi-gene panel testing and communication of genetic test results. *Breast J*. 2020;26(8):1513-9.
120. Rainville IR, Rana HQ. Next-generation sequencing for inherited breast cancer risk: counseling through the complexity. *Curr Oncol Rep*. 2014;16(3):371.
121. Chen B, Zhang G, Li X, Ren C, Wang Y, Li K, et al. Comparison of BRCA versus non-BRCA germline mutations and associated somatic mutation profiles in patients with unselected breast cancer. *Aging (Albany NY)*. 2020;12(4):3140-55.
122. Brouckaert O, Wildiers H, Floris G, Neven P. Update on triple-negative breast cancer: prognosis and management strategies. *Int J Womens Health*. 2012;4:511-20.
123. DeBoever C, Tanigawa Y, Lindholm ME, McInnes G, Lavertu A, Ingelsson E, et al. Medical relevance of protein-truncating variants across 337,205 individuals in the UK Biobank study. *Nat Commun*. 2018;9(1):1612.
124. Nik-Zainal S, Alexandrov LB, Wedge DC, Van Loo P, Greenman CD, Raine K, et al. Mutational processes molding the genomes of 21 breast cancers. *Cell*. 2012;149(5):979-93.
125. Helleday T, Eshtad S, Nik-Zainal S. Mechanisms underlying mutational signatures in human cancers. *Nat Rev Genet*. 2014;15(9):585-98.

126. Nik-Zainal S, Davies H, Staaf J, Ramakrishna M, Glodzik D, Zou X, et al. Landscape of somatic mutations in 560 breast cancer whole-genome sequences. *Nature*. 2016;534(7605):47-54.
127. Nik-Zainal S, Morganella S. Mutational Signatures in Breast Cancer: The Problem at the DNA Level. *Clin Cancer Res*. 2017;23(11):2617-29.
128. Tate JG, Bamford S, Jubb HC, Sondka Z, Beare DM, Bindal N, et al. COSMIC: the Catalogue Of Somatic Mutations In Cancer. *Nucleic Acids Res*. 2019;47(D1):D941-D7.
129. Casaubon JT, Kashyap S, Regan JP. BRCA 1 and 2. *StatPearls*. Treasure Island (FL)2022.
130. Huszno J, Piglowski W, Mazur M, Pamula-Pilat J, Zajkowicz A, Kierzkowska AF, et al. BRCA1/BRCA2 variants of uncertain significance in clinical practice: A case report. *Mol Clin Oncol*. 2021;15(5):222.
131. Hirao A, Cheung A, Duncan G, Girard PM, Elia AJ, Wakeham A, et al. Chk2 is a tumor suppressor that regulates apoptosis in both an ataxia telangiectasia mutated (ATM)-dependent and an ATM-independent manner. *Mol Cell Biol*. 2002;22(18):6521-32.
132. Xia B, Sheng Q, Nakanishi K, Ohashi A, Wu J, Christ N, et al. Control of BRCA2 cellular and clinical functions by a nuclear partner, PALB2. *Mol Cell*. 2006;22(6):719-29.
133. Zaki-Dizaji M, Akrami SM, Abolhassani H, Rezaei N, Aghamohammadi A. Ataxia telangiectasia syndrome: moonlighting ATM. *Expert Rev Clin Immunol*. 2017;13(12):1155-72.
134. Stucci LS, Interno V, Tucci M, Perrone M, Mannavola F, Palmirotta R, et al. The ATM Gene in Breast Cancer: Its Relevance in Clinical Practice. *Genes (Basel)*. 2021;12(5).
135. Negrini M, Rasio D, Hampton GM, Sabbioni S, Rattan S, Carter SL, et al. Definition and refinement of chromosome 11 regions of loss of heterozygosity in breast cancer: identification of a new region at 11q23.3. *Cancer Res*. 1995;55(14):3003-7.
136. Laake K, Launonen V, Niederacher D, Gudlaugsdottir S, Seitz S, Rio P, et al. Loss of heterozygosity at 11q23.1 and survival in breast cancer: results of a large European study. *Breast Cancer Somatic Genetics Consortium*. *Genes Chromosomes Cancer*. 1999;25(3):212-21.
137. Bernstein JL, Haile RW, Stovall M, Boice JD, Jr., Shore RE, Langholz B, et al. Radiation exposure, the ATM Gene, and contralateral breast cancer in the women's environmental cancer and radiation epidemiology study. *J Natl Cancer Inst*. 2010;102(7):475-83.
138. McDuff SGR, Bellon JR, Shannon KM, Gadd MA, Dunn S, Rosenstein BS, et al. ATM Variants in Breast Cancer: Implications for Breast Radiation Therapy Treatment Recommendations. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2021;110(5):1373-82.
139. T.C. Sağlık Bakanlığı HSGM."Meme Kanseri Tarama Programı Ulusal Standartları". 2017;[Available from:<https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/kanser-tarama-standartlari/listesi/meme-kanseri-tarama-program%C4%B1-ulusal-standartlar%C4%B1.html#:~:text=HEDEF%20POP%C3%9CLASYON%20VE%20TARAMA%20SIKLIK%C4%B1,y%C3%B6ntemleriyle%20%20y%C4%B1lda%20bir%20tekrarlanma%C4%B1d%C4%B1r.>].
140. Wang B, Matsuoka S, Ballif BA, Zhang D, Smogorzewska A, Gygi SP, et al. Abraxas and RAP80 form a BRCA1 protein complex required for the DNA damage response. *Science*. 2007;316(5828):1194-8.
141. Stakyte K, Rotheneder M, Lammens K, Bartho JD, Gradler U, Fuchss T, et al. Molecular basis of human ATM kinase inhibition. *Nat Struct Mol Biol*. 2021;28(10):789-98.
142. Mirdita M, Schutze K, Moriwaki Y, Heo L, Ovchinnikov S, Steinegger M. ColabFold: making protein folding accessible to all. *Nat Methods*. 2022;19(6):679-82.
143. Wells M, Tidow H, Rutherford TJ, Markwick P, Jensen MR, Mylonas E, et al. Structure of tumor suppressor p53 and its intrinsically disordered N-terminal transactivation domain. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008;105(15):5762-7.
144. Gerasimavicius L, Liu X, Marsh JA. Identification of pathogenic missense mutations using protein stability predictors. *Sci Rep*. 2020;10(1):15387.
145. Buisson R, Dion-Cote AM, Coulombe Y, Launay H, Cai H, Stasiak AZ, et al. Cooperation of breast cancer proteins PALB2 and piccolo BRCA2 in stimulating homologous recombination. *Nat Struct Mol Biol*. 2010;17(10):1247-54.
146. Marmorstein LY, Ouchi T, Aaronson SA. The BRCA2 gene product functionally interacts with p53 and RAD51. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1998;95(23):13869-74.
147. Bershtein S, Segal M, Bekerman R, Tokuriki N, Tawfik DS. Robustness-epistasis link shapes the fitness landscape of a randomly drifting protein. *Nature*. 2006;444(7121):929-32.

148. Woodard J, Zheng W, Zhang Y. Protein structural features predict responsiveness to pharmacological chaperone treatment for three lysosomal storage disorders. *PLoS Comput Biol*. 2021;17(9):e1009370.
149. Andreotti G, Guarracino MR, Cammisa M, Correr A, Cubellis MV. Prediction of the responsiveness to pharmacological chaperones: lysosomal human alpha-galactosidase, a case of study. *Orphanet J Rare Dis*. 2010;5:36.
150. Vestergaard LK, Oliveira DNP, Hogdall CK, Hogdall EV. Next Generation Sequencing Technology in the Clinic and Its Challenges. *Cancers (Basel)*. 2021;13(8).
151. Reches A, Weiss K, Bazak L, Baris Feldman H, Maya I. From phenotyping to genotyping - bioinformatics for the busy clinician. *Eur J Med Genet*. 2019;62(8):103689.
152. Akdel M, Pires DEV, Pardo EP, Janes J, Zalevsky AO, Meszaros B, et al. A structural biology community assessment of AlphaFold2 applications. *Nat Struct Mol Biol*. 2022;29(11):1056-67.



8 EKLER

EK 1: Hasta aydınlatılmış onam formu

Bilimsel Çalışma:

Meme kanserinde moleküler belirteçlerin analizi ve hastalık biyolojisine etkisi

HASTA AYDINLATILMIŞ ONAM FORMU

Sayın Katılımcı,

Bu belge, Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi, Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Sağlık Bilimleri Enstitüsü Biyokimya ve Moleküler Biyoloji Doktora Programı, Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi Araştırma Laboratuvarı, Acıbadem Sağlık Grubu Labgen Laboratuvarı ve Acıbadem Sağlık Grubu Patoloji Laboratuvarı ortaklığında yürütülmekte olan bilimsel bir çalışma ile ilgilidir.

Çalışmanın ismi "Meme kanserinde moleküler belirteçlerin analizi ve hastalık biyolojisine etkisi"dir. Etik ilkelere hassasiyetle uyularak yürütülen bilimsel bir çalışmadır.

Bu projenin amacı, meme kanseri oluşumundaki moleküler belirteçlerin tanımlanması ve tespit edilen varyantların tedavi yöntemleri ile ilişkisinin belirlenmesi ve hastalık biyolojisine etkisinin araştırılmasıdır.

Bunun için sizden alınan periferik kan örneklerinin incelenmesine ihtiyaç duyuyoruz. Çalışma için sizden başka herhangi bir ek tetkik ya da benzeri inceleme istenmeyecektir.

Alınan periferik kan örneklerinden yeni nesil dizileme yöntemi ile hedef genlerde DNA dizilimi belirlenecektir ve sonuçlar sadece bilimsel amaçlı olarak kullanılacaktır. Bu araştırma esnasında elde edilen bilgi ve veriler sadece araştırmacıların ulaşabileceği veri tabanında saklı tutularak, isimler, kimlik bilgileri başkalarıyla paylaşılmayacak, mesleki gizliliğe uyulacaktır. Araştırmamızın bilimsel toplantılarda sunulması, makale olarak yayımlanması aşamalarında kimlik bilgileri saklı tutularak kişi mahremiyeti korunacaktır.

Bu araştırmaya katılım gönüllülük esasına dayanmaktadır ve araştırmaya katılmayı reddetme hakkına sahipsiniz. Onam vermiş olsanız bile araştırmanın herhangi bir safhasında araştırmadan çekilebilme hakkına sahipsiniz. Hiçbir durumda tedaviniz olumsuz etkilenmeyecektir.

Tüm tetkikler için finansal destek araştırma projelerinden sağlanacaktır. Araştırmaya katılımınız size mali bir külfet getirmeyecek ve sizden ek bir ücret talep edilmeyecektir. Aynı şekilde araştırmacılar da bu çalışmayı yürütürken herhangi bir kurum ya da kişi ile ticari çıkar ilişkisi içinde değildirler. Hastalar çalışmanın sonuçlarına her zaman ulaşım hakkına sahiptir.

Katkılarınız için teşekkür ederiz.

EK 1: Hasta aydınlatılmış onam formu (devam)

HASTA ONAMI

Hasta bilgilendirme formunda çalışma hakkında anlatılanları okudum ya da bizzat ilgili doktor tarafından bilgilendirildim. Tedavi kayıtlarımın ve patolojik örneklerin bu çalışmada kullanılmasını, çıkacak olan sonuçların değerlendirilmesini ve bilimsel amaçlı milletlerarası ya da ulusal toplantılarda sunulmasını ve akademik yayın olarak bilimsel biçimde değerlendirilmesini kabul ediyorum. Çalışma sonucunda elde edilen tüm bilgilere ulaşma hakkımın ve istediğim takdirde ve istediğim zamanda çalışmadan ayrılma hakkımın saklı kaldığını biliyorum.

Tarih:

Hastanın Adı Soyadı:

İmza

Hastanın Vekilinin Adı Soyadı

İmza

Bilgilendiren Doktorun Adı ve soyadı:

İmza

EK 2: Etik kurul karar



SAYI: ATADEK-2020/21

01.10.2020

KONU: Etik Kurul Kararı

Sayın Dr. Öğr. Üyesi Cemaliye Akyerli Boylu,

Sorumluluğunu yürüttüğünüz **“Meme kanserinde moleküler belirteçlerin analizi ve hastalık biyolojisine etkisi”** başlıklı proje 01.10.2020 tarih 2020/21 Sayılı ATADEK Toplantısında görüşülmüş olup 2020-21/07 karar numarası ile tıbbi etik yönden uygun bulunmuştur.

Prof. Dr. İsmail Hakkı Ulus

ATADEK Başkanı

EK 3: Hastaların genel bilgisi

Tarih		Çocuk	İstisnalar/özellikler	Alt	PR	Notlar	Geçerlilik
05.05.1951	05.05.1951	05.05.1951	05.05.1951	05.05.1951	05.05.1951	05.05.1951	05.05.1951
15.04.1971	15.04.1971	15.04.1971	15.04.1971	15.04.1971	15.04.1971	15.04.1971	15.04.1971
10.01.1945	10.01.1945	10.01.1945	10.01.1945	10.01.1945	10.01.1945	10.01.1945	10.01.1945
29.10.1967	29.10.1967	29.10.1967	29.10.1967	29.10.1967	29.10.1967	29.10.1967	29.10.1967
30.03.1983	30.03.1983	30.03.1983	30.03.1983	30.03.1983	30.03.1983	30.03.1983	30.03.1983
16.04.1978	16.04.1978	16.04.1978	16.04.1978	16.04.1978	16.04.1978	16.04.1978	16.04.1978
15.02.1967	15.02.1967	15.02.1967	15.02.1967	15.02.1967	15.02.1967	15.02.1967	15.02.1967
05.09.1982	05.09.1982	05.09.1982	05.09.1982	05.09.1982	05.09.1982	05.09.1982	05.09.1982
17.12.1982	17.12.1982	17.12.1982	17.12.1982	17.12.1982	17.12.1982	17.12.1982	17.12.1982
15.09.1984	15.09.1984	15.09.1984	15.09.1984	15.09.1984	15.09.1984	15.09.1984	15.09.1984
01.08.1970	01.08.1970	01.08.1970	01.08.1970	01.08.1970	01.08.1970	01.08.1970	01.08.1970
14.12.1978	14.12.1978	14.12.1978	14.12.1978	14.12.1978	14.12.1978	14.12.1978	14.12.1978
06.02.1984	06.02.1984	06.02.1984	06.02.1984	06.02.1984	06.02.1984	06.02.1984	06.02.1984
15.01.1979	15.01.1979	15.01.1979	15.01.1979	15.01.1979	15.01.1979	15.01.1979	15.01.1979
28.01.1984	28.01.1984	28.01.1984	28.01.1984	28.01.1984	28.01.1984	28.01.1984	28.01.1984
30.07.1972	30.07.1972	30.07.1972	30.07.1972	30.07.1972	30.07.1972	30.07.1972	30.07.1972
10.12.1979	10.12.1979	10.12.1979	10.12.1979	10.12.1979	10.12.1979	10.12.1979	10.12.1979
01.05.1970	01.05.1970	01.05.1970	01.05.1970	01.05.1970	01.05.1970	01.05.1970	01.05.1970
20.03.1962	20.03.1962	20.03.1962	20.03.1962	20.03.1962	20.03.1962	20.03.1962	20.03.1962
05.12.1944	05.12.1944	05.12.1944	05.12.1944	05.12.1944	05.12.1944	05.12.1944	05.12.1944
25.08.1981	25.08.1981	25.08.1981	25.08.1981	25.08.1981	25.08.1981	25.08.1981	25.08.1981
15.01.1971	15.01.1971	15.01.1971	15.01.1971	15.01.1971	15.01.1971	15.01.1971	15.01.1971
22.04.1971	22.04.1971	22.04.1971	22.04.1971	22.04.1971	22.04.1971	22.04.1971	22.04.1971
01.02.1981	01.02.1981	01.02.1981	01.02.1981	01.02.1981	01.02.1981	01.02.1981	01.02.1981
30.01.1982	30.01.1982	30.01.1982	30.01.1982	30.01.1982	30.01.1982	30.01.1982	30.01.1982
10.12.1972	10.12.1972	10.12.1972	10.12.1972	10.12.1972	10.12.1972	10.12.1972	10.12.1972
10.06.1970	10.06.1970	10.06.1970	10.06.1970	10.06.1970	10.06.1970	10.06.1970	10.06.1970
15.05.1960	15.05.1960	15.05.1960	15.05.1960	15.05.1960	15.05.1960	15.05.1960	15.05.1960
03.04.1989	03.04.1989	03.04.1989	03.04.1989	03.04.1989	03.04.1989	03.04.1989	03.04.1989
29.03.1983	29.03.1983	29.03.1983	29.03.1983	29.03.1983	29.03.1983	29.03.1983	29.03.1983
01.01.1962	01.01.1962	01.01.1962	01.01.1962	01.01.1962	01.01.1962	01.01.1962	01.01.1962
10.04.1973	10.04.1973	10.04.1973	10.04.1973	10.04.1973	10.04.1973	10.04.1973	10.04.1973
21.05.1967	21.05.1967	21.05.1967	21.05.1967	21.05.1967	21.05.1967	21.05.1967	21.05.1967
10.04.1973	10.04.1973	10.04.1973	10.04.1973	10.04.1973	10.04.1973	10.04.1973	10.04.1973
21.05.1967	21.05.1967	21.05.1967	21.05.1967	21.05.1967	21.05.1967	21.05.1967	21.05.1967
10.04.1973	10.04.1973	10.04.1973	10.04.1973	10.04.1973	10.04.1973	10.04.1973	10.04.1973
21.05.1967	21.05.1967	21.05.1967	21.05.1967	21.05.1967	21.05.1967	21.05.1967	21.05.1967
10.04.1973	10.04.1973	10.04.1973	10.04.1973	10.04.1973	10.04.1973	10.04.1973	10.04.1973
21.05.1967	21.05.1967	21.05.1967	21.05.1967	21.05.1967	21.05.1967	21.05.1967	21.05.1967
10.04.1973	10.04.1973	10.04.1973	10.04.1973	10.04.1973	10.04.1973	10.04.1973	10.04.1973
21.05.1967	21.05.1967	21.05.1967	21.05.1967	21.05.1967	21.05.1967	21.05.1967	21.05.1967
10.04.1973	10.04.1973	10.04.1973	10.04.1973	10.04.1973	10.04.1973	10.04.1973	10.04.1973
21.05.1967	21.05.1967	21.05.1967	21.05.1967	21.05.1967	21.05.1967	21.05.1967	21.05.1967
10.04.1973	10.04.1973	10.04.1973	10.04.1973	10.04.1973	10.04.1973	10.04.1973	10.04.1973
21.05.1967	21.05.1967	21.05.1967	21.05.1967	21.05.1967	21.05.1967	21.05.1967	21.05.1967
10.04.1973	10.04.1973	10.04.1973	10.04.1973	10.04.1973	10.04.1973	10.04.1973	10.04.1973
21.05.1967	21.05.1967	21.05.1967	21.05.1967	21.05.1967	21.05.1967	21.05.1967	21.05.1967
10.04.1973	10.04.1973	10.04.1973	10.04.1973	10.04.1973	10.04.1973	10.04.1973	10.04.1973
21.05.1967	21.05.1967	21.05.1967	21.05.1967	21.05.1967	21.05.1967	21.05.1967	21.05.1967
10.04.1973	10.04.1973	10.04.1973	10.04.1973	10.04.1973	10.04.1973	10.04.1973	10.04.1973
21.05.1967	21.05.1967	21.05.1967	21.05.1967	21.05.1967	21.05.1967	21.05.1967	21.05.1967
10.04.1973	10.04.1973	10.04.1973	10.04.1973	10.04.1973	10.04.1973	10.04.1973	10.04.1973
21.05.1967	21.05.1967	21.05.1967	21.05.1967	21.05.1967	21.05.1967	21.05.1967	21.05.1967
10.04.1973	10.04.1973	10.04.1973	10.04.1973	10.04.1973	10.04.1973	10.04.1973	10.04.1973
21.05.1967	21.05.1967	21.05.1967	21.05.1967	21.05.1967	21.05.1967	21.05.1967	21.05.1967
10.04.1973	10.04.1973	10.04.1973	10.04.1973	10.04.1973	10.04.1973	10.04.1973	10.04.1973
21.05.1967	21.05.1967	21.05.1967	21.05.1967	21.05.1967	21.05.1967	21.05.1967	21.05.1967
10.04.1973	10.04.1973	10.04.1973	10.04.1973	10.04.1973	10.04.1973	10.04.1973	10.04.1973
21.05.1967	21.05.1967	21.05.1967	21.05.1967	21.05.1967	21.05.1967	21.05.1967	21.05.1967
10.04.1973	10.04.1973	10.04.1973	10.04.1973	10.04.1973	10.04.1973	10.04.1973	10.04.1973
21.05.1967	21.05.1967	21.05.1967	21.05.1967	21.05.1967	21.05.1967	21.05.1967	21.05.1967
10.04.1973	10.04.1973	10.04.1973	10.04.1973	10.04.1973	10.04.1973	10.04.1973	10.04.1973
21.05.1967	21.05.1967	21.05.1967	21.05.1967	21.05.1967	21.05.1967	21.05.1967	21.05.1967
10.04.1973	10.04.1973	10.04.1973	10.04.1973	10.04.1973	10.04.1973	10.04.1973	10.04.1973
21.05.1967	21.05.1967	21.05.1967	21.05.1967	21.05.1967	21.05.1967	21.05.1967	21.05.1967
10.04.1973	10.04.1973	10.04.1973	10.04.1973	10.04.1973	10.04.1973	10.04.1973	10.04.1973
21.05.1967	21.05.1967	21.05.1967	21.05.1967	21.05.1967	21.05.1967	21.05.1967	21.05.1967
10.04.1973	10.04.1973	10.04.1973	10.04.1973	10.04.1973	10.04.1973	10.04.1973	10.04.1973
21.05.1967	21.05.1967	21.05.1967	21.05.1967	21.05.1967	21.05.1967	21.05.1967	21.05.1967
10.04.1973	10.04.1973	10.04.1973	10.04.1973	10.04.1973	10.04.1973	10.04.1973	10.04.1973
21.05.1967	21.05.1967	21.05.1967	21.05.1967	21.05.1967	21.05.1967	21.05.1967	21.05.1967
10.04.1973	10.04.1973	10.04.1973	10.04.1973	10.04.1973	10.04.1973	10.04.1973	10.04.1973
21.05.1967	21.05.1967	21.05.1967	21.05.1967	21.05.1967	21.05.1967	21.05.1967	21.05.1967
10.04.1973	10.04.1973	10.04.1973	10.04.1973	10.04.1973	10.04.1973	10.04.1973	10.04.1973
21.05.1967	21.05.1967	21.05.1967	21.05.1967	21.05.1967	21.05.1967	21.05.1967	21.05.1967
10.04.1973	10.04.1973	10.04.1973	10.04.1973	10.04.1973	10.04.1973	10.04.1973	10.04.1973
21.05.1967	21.05.1967	21.05.1967	21.05.1967	21.05.1967	21.05.1967	21.05.1967	21.05.1967
10.04.1973	10.04.1973	10.04.1973	10.04.1973	10.04.1973	10.04.1973	10.04.1973	10.04.1973
21.05.1967	21.05.1967	21.05.1967	21.05.1967	21.05.1967	21.05.1967	21.05.1967	21.05.1967
10.04.1973	10.04.1973	10.04.1973	10.04.1973	10.04.1973	10.04.1973	10.04.1973	10.04.1973
21.05.1967	21.05.1967	21.05.1967	21.05.1967	21.05.1967	21.05.1967	21.05.1967	21.05.1967
10.04.1973	10.04.1973	10.04.1973	10.04.1973	10.04.1973	10.04.1973	10.04.1973	10.04.1973
21.05.1967	21.05.1967	21.05.1967	21.05.1967	21.05.1967	21.05.1967	21.05.1967	21.05.1967
10.04.1973	10.04.1973	10.04.1973	10.04.1973	10.04.1973	10.04.1973	10.04.1973	10.04.1973
21.05.1967	21.05.1967	21.05.1967	21.05.1967	21.05.1967	21.05.1967	21.05.1967	21.05.1967
10.04.1973	10.04.1973	10.04.1973	10.04.1973	10.04.1973	10.04.1973	10.04.1973	10.04.1973
21.05.1967	21.05.1967	21.05.1967	21.05.1967	21.05.1967	21.05.1967	21.05.1967	21.05.1967
10.04.1973	10.04.1973	10.04.1973	10.04.1973	10.04.1973	10.04.1973	10.04.1973	10.04.1973
21.05.1967	21.05.1967	21.05.1967	21.05.1967	21.05.1967	21.05.1967	21.05.1967	21.05.1967
10.04.1973	10.04.1973	10.04.1973	10.04.1973	10.04.1973	10.04.1973	10.04.1973	10.04.1973
21.05.1967	21.05.1967	21.05.1967	21.05.1967	21.05.1967	21.05.1967	21.05.1967	21.05.1967
10.04.1973	10.04.1973	10.04.1973	10.04.1973	10.04.1973	10.04.1973	10.04.1973	10.04.1973
21.05.1967	21.05.1967	21.05.1967	21.05.1967	21.05.1967	21.05.1967	21.05.1967	21.05.1967
10.04.1973	10.04.1973	10.04.1973	10.04.1973	10.04.1973	10.04.1973	10.04.1973	10.04.1973
21.05.1967	21.05.1967	21.05.1967	21.05.1967	21.05.1967	21.05.1967	21.05.1967	21.05.1967
10.04.1973	10.04.1973	10.04.1973	10.04.1973	10.04.1973	10.04.1973	10.04.1973	10.04.1973
21.05.1967	21.05.1967	21.05.1967	21.05.1967	21.05.1967	21.05.1967	21.05.1967	21.05.1967
10.04.1973	10.04.1973	10.04.1973	10.04.1973	10.04.1973	10.04.1973	10.04.1973	10.04.1973
21.05.1967	21.05.1967	21.05.1967	21.05.1967	21.05.1967	21.05.1967	21.05.1967	21.05.1967
10.04.1973	10.04.1973	10.04.19					

EK 3: Hastaların genel bilgisi (devam)

[illegible]

EK 3: Hastaların genel bilgisi (devam)

[illegible]

EK 3: Hastaların genel bilgisi (devam)

[illegible]

EK 3: Hastaların genel bilgisi (devam)

Hasta No	Varyant	Gen1	Varyant1 Adı	Gen2	Varyant2 Adı	Gen3	Varyant3 Adı	Gen4	Varyant4 Adı
HP-2018-01	1	3 BLM	c.19286>A (p.Arg643His)	BRCA1	c.86C>T	VUS	c.1388A>T (p.Glu463Val)		
HP-2018-02	2	2 MRE11	c.211G>A	PALB2	c.995T>A (p.Leu332His)				
HP-2018-03	3	1 BARD1	c.33G>T (p.Gln1His)						
HP-2018-04	4	0							
HP-2018-05	5	0							
HP-2018-06	6	0							
HP-2018-07	7	3 ATM	c.8353G>C (p.Asp2785His)	BRCA1	c.3541G>A (p.Val1181Ile)	LB	c.8525G>A (p.Arg2842His)		
HP-2018-08	8	0							
HP-2018-09	9	2 BARD1	c.1972C>T (p.Arg658Cys)	CDH1	c.2595G>C (p.Trp85Cys)				
HP-2018-10	10	1 NBN	c.1775G>A (p.Arg592Lys)						
HP-2018-11	11	0							
HP-2018-12	12	0							
HP-2018-13	13	0							
HP-2018-14	14	0							
HP-2018-15	15	1 BRCA2	c.6468_6469delTTC (p.Gln2157Ilefs)						
HP-2018-16	16	0							
HP-2018-17	17	0							
HP-2018-18	18	1 PALB2	c.3428T>A (p.Leu1143His)						
HP-2018-19	19	2 ATM	c.2572T>C (p.Phe858Leu)	PM52	c.1437C>G (p.His479Gln)	LB			
HP-2018-20	20	1 BRCA2	c.943T>A (p.Cys315Ser)						
HP-2018-21	21	0							
HP-2018-22	22	2 BRIP1	c.3149C>A (p.Thr1050Asn)	PALB2	c.3428T>A (p.Leu1143His)	VUS			
HP-2018-23	23	2 BRCA2	c.3914_3915delTT (p.Phe1305Cysfs*2)	PALB2	c.1010T>C (p.Leu337Ser)	LB			
HP-2018-24	24	1 BLM	c.4076A>T>G						
HP-2018-25	25	2 ATM	c.5986_5988delGAA (p.Glu1996del)	CHEK2	c.444>3A>G	VUS			
HP-2018-26	26	0							
HP-2018-27	27	1 ATM	c.2932T>C (p.Ser978Pro)						
HP-2018-28	28	0							
HP-2018-29	29	2 ATM	Ekzon 49 ve 50 Heterozigot Delesyonu						
HP-2018-30	30	0							
HP-2018-31	31	3 BRCA1	c.4327C>T (p.Arg1443Ter)	MRE11	c.1500+4A>C	VUS	c.3796G>A (p.Val127Ile)		
HP-2018-32	32	0							
HP-2018-33	33	1 BRCA1	c.1286T>C (p.Ile429Thr)						
HP-2018-34	34	1 RAD50	c.2177G>A (p.Arg276His)						
HP-2018-35	35	2 BARD1	c.336G>T (p.Gln11His)	MSH6	Ekzon 3 ve 4 Heterozigot Delesyon	LP			
HP-2018-36	36	1 RAD50	c.980G>A (p.Arg327His)						
HP-2018-37	37	1 BRCA2	c.5796_5797delTA (p.His1932Glnfs)						
HP-2018-38	38	0							
HP-2018-39	39	2 ATM	c.2341C>G (p.Gln781Glu)	RAD50	c.980G>A (p.Arg327His)	LB			
HP-2018-40	40	1 MSH6	c.364G>A (p.Glu121Lys)						
HP-2018-41	41	0							
HP-2018-42	42	0							
HP-2018-43	43	1 PALB2	c.3428T>A (p.Leu1143His)						
HP-2018-44	44	0							
HP-2018-45	45	2 BLM	c.4076A>T>G	PALB2	c.557dupA (p.Asn186Lysfs*4)	P			
HP-2018-46	46	1 MLH1	c.2146G>A (p.Val716Met)						
HP-2018-47	47	1 RAD50	c.3796G>A (p.Val1127Ile)						
HP-2018-48	48	2 BARD1	c.1694G>A (p.Arg555His)	BRCA2	c.6080G>A (p.Arg2027Lys)	VUS			
HP-2018-49	49	1 BRCA2	c.8754A>1G>T						
HP-2018-50	50	3 ATM	c.5755C>T (p.Gln1919*)	BRIP1	c.517C>T (p.Arg173Cys)	RAD50	c.540>1G>A		
HP-2018-51	51	1 BRCA2	c.6935A>T (p.Asp2312Val)						
HP-2018-52	52	1 ATM	c.670A>G (p.Lys224Glu)						
HP-2018-53	53	3 BRIP1	c.3676A>C (p.Thr1226Pro)	CDH1	c.892G>A (p.Ala298Thr)	LB			
HP-2018-54	54	1 PM52	c.2559C>G (p.Ile853Met)						
HP-2018-55	55	2 ATM	c.2572T>C (p.Phe858Leu)						
HP-2018-56	56	2 ABRAXAS	c.1102_1104delAAA (p.Lys368del)	TP53	Ekzon 3 ve 4 Heterozigot Duplikasyon	LB			
HP-2018-57	57	3 ATM	c.4329C>A (p.His1443Gln)	MSH6	Ekzon 3 ve 4 Heterozigot Delesyon	LB			
HP-2018-58	58	1 MEN1	c.1556C>G (p.Pro519Arg)	CHEK2	c.599T>C (p.Ile200Thr) (düşük penetrans)	PM52	c.1437C>G (p.His479Gln)		
HP-2018-59	59	1 MEN1	c.66>A						
HP-2018-60	60	2 ATM	c.2932T>C (p.Ser978Pro)	MUTYH	c.1258C>A (p.Leu420Met)	LB			
HP-2018-61	61	1 RAD50	c.698A>G (p.Glu233Glu)						
HP-2018-62	62	2 BARD1	c.1972C>T (p.Arg658Cys)	CHEK2	10. 11 ve 12. ekzonlarda heterozigot delesyon	LP			
HP-2018-63	63	1 MRE11	c.1123C>T (p.Pro375Ser)						
HP-2018-64	64	1 BRCA2	c.6100C>T (p.Arg2034Cys)						
HP-2018-65	65	0							
HP-2018-66	66	0							

EK 3: Hastaların genel bilgisi (devam)

[illegible]

EK 3: Hastaların genel bilgisi (devam)

[illegible]

EK 3: Hastaların genel bilgisi (devam)

HP-2018-204	204	3	BARD1	LB	c.1972C>T (p.Arg658Cys)	BRCA1	P	c.3143delG (p.Gly1048Valfs*14)	NBN	LB	c.511A>G (p.Ile171Val)			
HP-2018-205	205	1	BRCA1	VUS	c.2666G>T (p.Ser889Phe)									
HP-2018-206	206	1	MSH2	VUS	c.2516A>G (p.His839Arg)									
HP-2018-207	207	0												
HP-2018-208	208	3	ATM	LB	c.2932T>C (p.Ser978Pro)	BRCA2	P	c.9097dupA (p.Thr3033Asnfs*11)	NBN	LP	Ekson 8 ve 9 heterozigot delesyon			
HP-2018-209	209	1	MSH6	VUS	c.2595C>G (p.Phe865Ileu)									
HP-2018-210	210	1	BARD1	LB	c.160A>G (p.Thr54Ala)									
HP-2018-211	211	0												
HP-2018-212	212	3	BRCA2	LB	c.6935A>T (p.Asp2312Val)	PALB2	LP	Ekson 11 ve 12 heterozigot delesyon						
HP-2018-213	213	2	BRCA2	P	c.9317G>A (p.Trp3106*)	MSH2	LB	c.815C>T (p.Ala272Val)	RAO50	LB	c.379G>A (p.Val127Ile)			
HP-2018-214	214	1	BRCA2	LB	c.1810A>G (p.Lys604Glu)									
HP-2018-215	215	1	BRCA2	LB	c.8117A>G (p.Asn2706Ser)									
HP-2018-216	216	3	ATM	VUS	c.8156G>A (p.Arg2719His)	BRCA1	P	c.4357+1G>A	MSH2	LB	c.499G>C (p.Asp167His)			
HP-2018-217	217	1	BLM	LB	c.111T>C (p.Val4Ala)									
HP-2018-218	218	0												
HP-2018-219	219	0												
HP-2018-220	220	1	PM52	LB	c.881G>A (p.Arg294Gln)									
HP-2018-221	221	1	PALB2	P	c.557dupA (p.Asn186Lysfs*4)									
HP-2018-222	222	3	CDH1	LB	c.2387G>A (p.Arg756Gln)	MSH2	LB	c.815C>T (p.Ala272Val)	RAO50	LP	c.326_329delCAGA (p.Thr109Asnfs*20)			
HP-2018-223	223	0												
HP-2018-224	224	1	BRIP1	LB	c.517C>T (p.Arg173Cys)									
HP-2018-225	225	0												
HP-2018-226	226	1	BRIP1	LB	c.1255C>T (p.Arg419Trp)									
HP-2018-227	227	0												
HP-2018-228	228	4	BRCA1	P	c.5266dupC (p.Gln1756ProfsTer74)	MSH6	LB	c.107C>T (p.Ala36Val)						
HP-2018-229	229	1	ATM	LP	c.2125-1G>A									
HP-2018-230	230	0												
HP-2018-231	231	1	PM52	LB	c.2149G>A (p.Val171Met)									
HP-2018-232	232	2	ABRAMAS1	LB	c.125A>G (p.Lys42Arg)	RAO50	LP	Ekson 11 ve 12 heterozigot duplikasyon						
HP-2018-233	233	1	BRCA2	P	c.7069_7070delCT (p.Leu2357Valfs*2)									
HP-2018-234	234	2	MRE11	LB	c.1727G>A (p.Arg576Gln)	RAO50	LB	c.2647C>T (p.Arg883Cys)						
HP-2018-235	235	0												
HP-2018-236	236	0												
HP-2018-237	237	1	MSH6	LB	Ekson 3 ve 4 heterozigot delesyon									
HP-2018-238	238	0												
HP-2018-239	239	1	PM52	LB	c.1437C>G (p.His479Gln)									
HP-2018-240	240	1	CHEK2	VUS	c.422A>C (p.Lys141Thr)									
HP-2018-241	241	1	CDH1	LB	c.1774G>A (p.Ala592Thr)									
HP-2018-242	242	1	ABRAMAS1	VUS	c.1277A>G (p.Asn434Asp)									
HP-2018-243	243	0												
HP-2018-244	244	2	BRCA2	VUS	c.9385C>A (p.Ala3122Glu)	BRCA2	LB	c.8905G>A (p.Val2969Met)						
HP-2018-245	245	1	MEN1	LB	c.1523G>A (p.Gly508Asp)									
HP-2018-246	246	2	BRCA1	P	c.4964C>T (p.Ser1655Phe)	RAO50	LB	c.980G>A (p.Arg327His)						
HP-2018-247	247	1	BRCA2	LB	c.9976A>T (p.Lys3326Ter)									
HP-2018-248	248	0												
HP-2018-249	249	0												
HP-2018-250	250	2	BLM	VUS	c.934T>G (p.Ser312Ala)	BRCA1	LB	c.2597G>A (p.Arg866His)						
HP-2018-251	251	0												
HP-2018-252	252	0												
HP-2018-253	253	1	BRCA1	P	c.4986+6T>C									
HP-2018-254	254	0												
HP-2018-255	255	2	BRCA2	P	c.3451_3454delATCT (p.Ile1151*fs*1)	CHEK2	VUS	c.1351G>A (p.Val451Met)						
HP-2018-256	256	0												
HP-2018-257	257	0												
HP-2018-258	258	0												
HP-2018-259	259	2	MSH6	LB	c.107C>T (p.Ala36Val)	PALB2	VUS	c.1291A>G (p.Ser431Gly)						
HP-2018-260	260	1	NBN	LB	c.643C>T (p.Arg215Trp)									
HP-2018-261	261	2	BRIP1	VUS	c.139C>G (p.Pro47Ala)	RAO50	LB	c.980G>A (p.Arg327His)						
HP-2018-262	262	0												
HP-2018-263	263	0												
HP-2018-264	264	2	ABRAMAS1	LP	c.667delC (p.Gln223Lysfs*4)	MSH6	VUS	c.3836G>A (p.Ser1279Asn)						
HP-2018-265	265	0												
HP-2018-266	266	0												
HP-2018-267	267	1	RAO50	LB	c.379G>A (p.Val127Ile)									
HP-2018-268	268	3	BRCA1	LB	c.2522G>A (p.Arg841Gln)	MLH1	LB	c.277A>G (p.Ser93Gly)						
HP-2018-269	269	2	ATM	LB	c.2572T>C (p.Phe858Leu)	BRCA2	VUS	c.3232_3234dupGTT (p.Val1078dup)	MSH2	LB	c.1787A>G (p.Asn596Ser)			
HP-2018-270	270	1	BRCA2	VUS	c.9877G>A (p.Ala3293Thr)									
HP-2018-271	271	2	CHEK2	VUS	c.1651C>G (p.Leu551Val)	MRE11	VUS	c.529G>A (p.Ala177Thr)						

EK 3: Hastaların genel bilgisi (devam)

[illegible]

EK 3: Hastaların genel bilgisi (devam)

[illegible]

EK 4 : ClinVar veri tabanı meme kanseri tüm varyant listesi

Index	Source	Gene name	Uniprot_ID	ClinVar/ACMG	ClinVar/ACMG_classes	Mutation_type	Mutation	maestro	mcSM	saafic-seq	MuPro	CUPSAT	secondary_structure	rASA	piddt
1	breast_cancer_cohort	ABRAMAS1	G6UWZ7	LB	0	missense	T42R	0.152	-0.057	-0.73	-0.46889603	0.06	sheet	0.648780488	84.87
2	breast_cancer_cohort	ABRAMAS1	G6UWZ7	LB	0	missense	K14I	-0.769	-0.396	-0.73	0.095467353	-0.09	loop	0.274647887	92.44
3	breast_cancer_cohort	ATM	Q13315	LB	0	missense	G2023R	0.155	-0.779	-0.36	-0.37992801	-1.28	loop	0.047619048	54.58
4	breast_cancer_cohort	ATM	Q13315	LB	0	missense	H674R	0.23	-0.134	-0.55	-0.68231625	-0.44	loop	0.945652174	37.03
5	breast_cancer_cohort	ATM	Q13315	LB	0	missense	S978P	0.093	-0.319	-0.15	-0.72784841	-0.32	helix	0.553846154	91.83
6	breast_cancer_cohort	ATM	Q13315	LB	0	missense	V410A	-0.176	-2.206	-0.84	-1.6515672	-1.08	helix	0	88.38
7	breast_cancer_cohort	BARD1	Q99728	LB	0	missense	L239Q	0.004	-0.429	-1.04	-1.3579548	1.03	loop	0.93902439	29.55
8	breast_cancer_cohort	BARD1	Q99728	LB	0	missense	K470S	-0.135	-0.839	-0.77	-1.2088741	-2.05	helix	0.210191083	94.98
9	breast_cancer_cohort	BARD1	Q99728	LB	0	missense	R652H	-0.109	-0.674	-0.87	-0.7132323	-1.82	loop	0.447580645	49.22
10	breast_cancer_cohort	BARD1	Q99728	LB	0	missense	R658C	-0.007	-1.069	-0.95	0.076006584	-2.61	helix	0.552419355	94.21
11	breast_cancer_cohort	BARD1	Q99728	LB	0	missense	T54A	-0.114	-0.395	-0.72	-0.86951626	-0.46	loop	0.669014085	86.26
12	breast_cancer_cohort	BLM	P54132	LB	0	missense	D64V	0.21	0.156	-0.21	-1.0014797	-0.21	loop	0.889570552	35.62
13	breast_cancer_cohort	BLM	P54132	LB	0	missense	N439V	0.154	-0.155	-0.64	-0.39780864	0.87	loop	0.85106383	36.01
14	breast_cancer_cohort	BLM	P54132	LB	0	missense	N92D	-0.825	0.024	-0.37	-0.7749695	0.09	loop	0.923566879	35.88
15	breast_cancer_cohort	BLM	P54132	LB	0	missense	P707S	0.035	-0.304	-0.89	-1.179334	-0.15	loop	0.698529412	94.29
16	breast_cancer_cohort	BLM	P54132	LB	0	missense	R643H	0.178	-1.776	-0.93	-1.3735886	0.11	helix	0.524193548	91
17	breast_cancer_cohort	MEN1	Q00255	LB	0	missense	G508D	-0.926	-0.58	-0.78	-0.96897	0.91	loop	0.964285714	38.39
18	breast_cancer_cohort	MLH1	P40692	LB	0	missense	S93G	-0.028	-0.339	-0.45	0	-0.19	helix	0.546153846	64.76
19	breast_cancer_cohort	MRE11	P49959	LB	0	missense	R576Q	0.108	-0.104	-0.58	-1.00622	-0.16	loop	0.911290323	44.18
20	breast_cancer_cohort	MSH2	P43246	LB	0	missense	N596S	-0.254	-0.963	-0.05	-1.44411	-2.91	helix	0.031847134	93.6
21	breast_cancer_cohort	MSH6	P52701	LB	0	missense	A36V	-0.84	-0.729	-0.52	-0.59008	0.92	loop	0.89628415	43.16
22	breast_cancer_cohort	MSH6	P52701	LB	0	missense	E135A	-0.039	-0.615	-0.22	-0.128952	-0.71	helix	0.530515464	69.36
23	breast_cancer_cohort	MSH6	P52701	LB	0	missense	E221D	0.144	-0.29	-0.6	-0.131921	0.12	loop	0.943298609	35.45
24	breast_cancer_cohort	MSH6	P52701	LB	0	missense	S309C	0.083	-0.774	-0.48	-0.80984	0.95	loop	0.8	27.48
25	breast_cancer_cohort	MSH6	P52701	LB	0	missense	V1051I	-0.078	-0.774	-0.24	-0.67605	-0.63	helix	0.007042754	96.98
26	breast_cancer_cohort	NRN	O60934	LB	0	missense	L171V	-0.921	-1.52	-1.02	-0.24886	0.14	sheet	0.05088757	95.29
27	breast_cancer_cohort	NRN	O60934	LB	0	missense	R213W	0.085	-0.414	-0.88	-0.39406	0.3	loop	0.87096774	87.55
28	breast_cancer_cohort	NRN	O60934	LB	0	missense	S93L	0.142	-0.086	-0.67	-0.247	1.29	loop	0.52076923	93.91
29	breast_cancer_cohort	PA1B2	Q869C2	LB	0	missense	L337S	0.125	-0.358	-1.3	-1.80133	0.87	loop	0.884146941	31.33
30	breast_cancer_cohort	PA1B2	Q869C2	LB	0	missense	L1482	0.136	-0.788	-1.39	-1.51453	1.47	loop	0.5269795	85.3
31	breast_cancer_cohort	PA1B2	Q869C2	LB	0	missense	V333M	0.152	-0.853	-0.64	-0.85316	-5.41	sheet	0.53521122	88.4
32	breast_cancer_cohort	PA1B2	Q869C2	LB	0	missense	R40V	0.042	-0.75	-0.26	-0.33438	0.04	helix	0.472591638	87.38
33	breast_cancer_cohort	PA1B2	Q869C2	LB	0	missense	R40V	0.023	-0.627	-0.32	-0.37788	0.14	loop	0.443548387	69.34
34	breast_cancer_cohort	PA1B2	Q869C2	LB	0	missense	R294Q	-0.101	-0.553	-0.26	-0.98469	-0.32	loop	0.711267606	87.07
35	breast_cancer_cohort	PA1B2	Q869C2	LB	0	missense	V171M	0.044	-0.866	-0.29	-0.109144	-1.19	loop	0.711267606	87.07
36	breast_cancer_cohort	PA1B2	Q869C2	LB	0	missense	A1131T	-0.847	-1.127	-1.12	-0.74466	0.71	helix	0.111111111	83.07
37	breast_cancer_cohort	PA1B2	Q869C2	LB	0	missense	C98H	0.076	-0.337	-1.6	-1.48462	0.25	helix	0.656059955	87.21
38	breast_cancer_cohort	PA1B2	Q869C2	LB	0	missense	N613K	0.255	-0.225	-0.53	-0.109197	0.39	helix	0.762626263	58.92
39	breast_cancer_cohort	PA1B2	Q869C2	LB	0	missense	Q527H	0.393	-0.194	-0.87	-0.87385	-0.1	helix	0.649191548	84.14
40	breast_cancer_cohort	PA1B2	Q869C2	LB	0	missense	R726H	-0.08	-1.754	-1.23	-1.46204	-0.84	helix	0.22983871	86.07
41	breast_cancer_cohort	PA1B2	Q869C2	LB	0	missense	R833C	-0.001	-0.599	-0.24	-0.27642	-2.16	helix	0.471774194	74.7
42	breast_cancer_cohort	PA1B2	Q869C2	LB	0	missense	R884C	0.096	-1.665	-0.88	-1.21212	-1.12	helix	0.415322581	75.62
43	breast_cancer_cohort	PA1B2	Q869C2	LB	0	missense	V127I	-0.075	-0.301	-0.48	-0.41593	-1.16	sheet	0.422535211	84.34
44	breast_cancer_cohort	PA1B2	Q869C2	LB	0	missense	Y972D	0.075	0.296	-0.92	-0.150233	0.76	loop	0.459459459	79.15
45	breast_cancer_cohort	PA1B2	Q869C2	LB	0	missense	I144T	-0.592	-2.569	-2.38	0	-2.97	loop	0.00591716	98
46	breast_cancer_cohort	PA1B2	Q869C2	LB	0	missense	V66M	-0.85	-1.192	-1.678	-2.5084	0.05	loop	0.647887324	87.61
47	breast_cancer_cohort	PA1B2	Q869C2	LB	0	missense	C315S	0.065	-0.609	-0.73	-1.6669078	1.24	loop	0.874074074	28.41
48	breast_cancer_cohort	PA1B2	Q869C2	LB	0	missense	N2706S	0.043	-0.109	-0.6	-1.5943027	0.5	loop	0.993630573	31.29
49	breast_cancer_cohort	PA1B2	Q869C2	LB	0	missense	R173C	0.049	0.012	-0.9	-0.97231491	-1.82	loop	0.754032258	26.48
50	breast_cancer_cohort	PA1B2	Q869C2	LB	0	missense	R419W	0.003	-0.364	-0.8	-1.2906248	0.38	helix	0.25	95.87
51	breast_cancer_cohort	PA1B2	Q869C2	LB	0	missense	T1050N	0.109	-0.207	-0.72	-1.281393	-0.71	loop	0.985915493	27.52
52	breast_cancer_cohort	PA1B2	Q869C2	LB	0	missense	R796Q	0.21	-0.007	-0.2	-0.7564727	-1.24	loop	0.947580645	65.12
53	breast_cancer_cohort	PA1B2	Q869C2	LB	0	missense	G2743V	-0.063	-0.344	-1.76	-0.74959703	1.74	loop	0.523809524	89.37
54	breast_cancer_cohort	PA1B2	Q869C2	LB	0	missense	A1393V	0.17	-0.079	-0.67	-0.46440086	0.07	helix	0.471698113	41.9
55	breast_cancer_cohort	PA1B2	Q869C2	LB	0	missense	A2537T	-0.07	-0.887	-1.03	-0.81611842	1.6	helix	0	94.83
56	breast_cancer_cohort	PA1B2	Q869C2	LB	0	missense	A312E	-0.105	-1.364	-1.13	-1.0060596	0.97	sheet	0.009433962	91.29
57	breast_cancer_cohort	PA1B2	Q869C2	LB	0	missense	A3293T	0.063	-0.616	-0.69	-0.32427849	0.14	loop	0.688679245	67.13
58	breast_cancer_cohort	PA1B2	Q869C2	LB	0	missense	P2402R	0.175	-0.75	-0.78	-1.023018	0.47	loop	0.632352941	42.3
59	breast_cancer_cohort	PA1B2	Q869C2	LB	0	missense	Q2925H	-0.17	-1.226	-1.22	-1.0578806	-2.86	helix	0.050505051	88.87
60	breast_cancer_cohort	PA1B2	Q869C2	LB	0	missense	R2027K	0.232	-0.054	-1.15	-0.81477806	1.76	loop	0.903225806	24.48
61	breast_cancer_cohort	PA1B2	Q869C2	LB	0	missense	R2494Q	0.151	-0.745	-0.74	-1.2328376	-0.03	helix	0.314516129	93.42
62	breast_cancer_cohort	PA1B2	Q869C2	LB	0	missense	S1106R	0.137	-0.721	-1.36	-0.29551687	0.67	helix	0.746153846	61
63	breast_cancer_cohort	PA1B2	Q869C2	LB	0	missense	S231T	-0.033	-0.404	0.24	-1.1986392	-2.27	loop	0.753846154	30.53
64	breast_cancer_cohort	PA1B2	Q869C2	LB	0	missense	T1954A	0.145	-0.181	-0.3	-1.063663	-0.32	loop	0.788732394	26.23
65	breast_cancer_cohort	PA1B2	Q869C2	LB	0	missense	R707L	-0.309	-1.758	-1.2	-1.8578195	-5.77	loop	0.007352941	83.02
66	breast_cancer_cohort	PA1B2	Q869C2	LB	0	missense	A47A	-0.071	-0.852	-0.97	-0.50184664	0.31	helix	0.205645161	96.24
67	breast_cancer_cohort	PA1B2	Q869C2	LB	0	missense	T1226P	0.063	-0.062	-0.14	-1.1247232	1.54	loop	0.88028169	27.98

EK 4: ClinVar veri tabanı meme kanseri tüm varyant listesi (devam)

69	breast_cancer_cohort	CDH1	P12830	VUS	2	missense	E864K	0.284	0.394	-0.46	-1.076578	-0.16	helix	0.855670103	73.71
70	breast_cancer_cohort	CDH1	P12830	VUS	2	missense	N89S	-0.897	-0.075	-0.26	-1.471486	0.45	loop	0.210191083	92.67
71	breast_cancer_cohort	CDH1	P12830	VUS	2	missense	W865C	-0.014	-1.355	-2.27	-1.1101884	0.06	helix	0.678414097	71.26
72	breast_cancer_cohort	CHEK2	O96017	VUS	2	missense	A392V	-0.014	0.177	-1.32	-0.035052575	-3.39	loop	0.009433962	84.69
73	breast_cancer_cohort	CHEK2	O96017	VUS	2	missense	D438Y	-0.902	-0.547	-0.71	-0.60637804	-1.93	helix	0.503067485	90.42
74	breast_cancer_cohort	CHEK2	O96017	VUS	2	missense	E394D	0.402	-1.355	-0.45	-0.65504615	-0.44	helix	0.077315988	86.54
75	breast_cancer_cohort	CHEK2	O96017	VUS	2	missense	K141T	-0.301	-0.085	-1.05	-1.011723	0.71	loop	0.668292683	96.15
76	breast_cancer_cohort	CHEK2	O96017	VUS	2	missense	L26F	0.339	-0.727	-1.66	-1.4393246	-0.46	sheet	0.49390439	85.27
77	breast_cancer_cohort	CHEK2	O96017	VUS	2	missense	V451M	0.467	-0.16	-0.54	-0.9794852	-0.68	helix	0.23394366	92.38
78	breast_cancer_cohort	ABRAAS1	Q6UWZ7	VUS	2	missense	N43F	-0.084	0.979	-0.4	-1.2131323	-0.61	sheet	0.756097561	91.19
79	breast_cancer_cohort	ABRAAS1	Q6UWZ7	VUS	2	missense	R405Q	0.044	0.065	-0.75	-0.5741824	-1.76	loop	0.700636943	82.55
80	breast_cancer_cohort	ATM	Q13315	VUS	2	missense	H1694T	-1.271	0.176	-0.46	-1.0188083	-1.76	loop	0.967741935	44.89
81	breast_cancer_cohort	ATM	Q13315	VUS	2	missense	G506C	0.186	-0.403	-1.16	-0.75096849	-0.83	helix	0.745283019	61.1
82	breast_cancer_cohort	ATM	Q13315	VUS	2	missense	H1443Q	0.017	1.364	-0.55	-0.90040772	1.42	helix	0.380952381	89.05
83	breast_cancer_cohort	ATM	Q13315	VUS	2	missense	I671V	-0.015	0.368	-0.17	-0.96708433	0.56	helix	0.02173913	90.4
84	breast_cancer_cohort	ATM	Q13315	VUS	2	missense	K1992T	0.137	0.096	-0.69	-0.87078336	4.62	loop	0.846153846	34.29
85	breast_cancer_cohort	ATM	Q13315	VUS	2	missense	K242E	-0.038	0.984	-0.62	-0.93042273	-0.98	helix	0.253658537	74.6
86	breast_cancer_cohort	ATM	Q13315	VUS	2	missense	K242E	0.194	0.413	-0.58	-0.24432857	0.2	loop	0.804878049	80.91
87	breast_cancer_cohort	ATM	Q13315	VUS	2	missense	L64S	0.294	0.055	-0.16	-0.35211848	-0.49	helix	0.609756098	91.22
88	breast_cancer_cohort	ATM	Q13315	VUS	2	missense	N272H	-0.34	3.025	-2.26	-1.9490024	-4.61	helix	0	91.03
89	breast_cancer_cohort	ATM	Q13315	VUS	2	missense	Q118E	0.01	-0.753	-0.49	-1.3124819	-4.37	loop	0.52866242	82.36
90	breast_cancer_cohort	ATM	Q13315	VUS	2	missense	Q186T	0.127	-0.208	-0.47	-0.47544214	0.61	helix	0.429292929	91.72
91	breast_cancer_cohort	ATM	Q13315	VUS	2	missense	Q781E	0.222	-0.197	-0.55	-0.51167044	-2.91	helix	0.161616162	88.22
92	breast_cancer_cohort	ATM	Q13315	VUS	2	missense	R1489C	-0.019	1.277	0.01	-0.6084833	-1.09	helix	0.227272727	86.63
93	breast_cancer_cohort	ATM	Q13315	VUS	2	missense	R2459C	-0.212	2.255	-0.83	-0.49095774	2.65	helix	0.129032258	82.5
94	breast_cancer_cohort	ATM	Q13315	VUS	2	missense	R924W	0.049	-1.593	-0.54	-0.599259	-5.71	helix	0.346774194	91.13
95	breast_cancer_cohort	ATM	Q13315	VUS	2	missense	S160T	-0.039	-0.193	-0.88	-1.1971535	0.64	helix	0.116935484	90.1
96	breast_cancer_cohort	ATM	Q13315	VUS	2	missense	S2168P	-0.018	-0.335	-0.55	-1.0191746	-3.11	loop	0.407692308	55.82
97	breast_cancer_cohort	ATM	Q13315	VUS	2	missense	C639R	-0.1	-0.234	-0.08	-0.94024673	2.46	helix	0.215384615	73.3
98	breast_cancer_cohort	ATM	Q13315	VUS	2	missense	N215S	0.057	-1.764	-1.73	-1.3142963	-5.6	helix	0	96.03
99	breast_cancer_cohort	ATM	Q13315	VUS	2	missense	N450K	0.058	-0.709	-0.88	-0.8588788	-0.52	helix	0.656050955	70.43
100	breast_cancer_cohort	ATM	Q13315	VUS	2	missense	N450K	0.115	0.112	-0.53	-1.2207689	-0.21	loop	0.968152866	39.89
101	breast_cancer_cohort	ATM	Q13315	VUS	2	missense	N450K	0.25	0.136	-0.58	-1.456475	-0.78	loop	0.662420382	91.25
102	breast_cancer_cohort	ATM	Q13315	VUS	2	missense	R46V	-0.091	0.638	-0.94	-0.77858472	0.47	helix	0.077169811	93.46
103	breast_cancer_cohort	ATM	P54132	VUS	2	missense	D1079E	0.312	-0.359	-0.44	-0.96028625	0.11	helix	0.72397638	93.47
104	breast_cancer_cohort	ATM	P54132	VUS	2	missense	D1158E	-0.119	-0.779	-0.76	-1.2524673	0.41	sheet	0.245398773	89.51
105	breast_cancer_cohort	ATM	P54132	VUS	2	missense	I218T	0.097	-0.506	-1.3	-2.574894	1.18	loop	0.715976331	32.95
106	breast_cancer_cohort	ATM	P54132	VUS	2	missense	R678R	0.211	-0.081	-0.62	-0.61100443	0.01	loop	0.897682927	96.58
107	breast_cancer_cohort	ATM	P54132	VUS	2	missense	R675L	-0.012	0.823	-0.71	0.01028421	-4.08	loop	0.13703882	96.58
108	breast_cancer_cohort	ATM	P54132	VUS	2	missense	R139Q	0.156	0.026	-1.52	-1.1543914	-0.56	helix	0.524193548	93.27
109	breast_cancer_cohort	ATM	P54132	VUS	2	missense	S112A	0.118	-0.353	-0.37	-1.1549933	0.06	loop	0.953840154	29.83
110	breast_cancer_cohort	ATM	P54132	VUS	2	missense	V1A	0.151	0.443	-1.62	-1.1895189	-1.62	loop	0.901408451	40.41
111	breast_cancer_cohort	BRCA1	P38398	VUS	2	missense	C1291Y	0.209	0.482	-1.25	-0.61883794	0.21	loop	0.814814815	29.32
112	breast_cancer_cohort	BRCA1	P38398	VUS	2	missense	C31R	-0.801	0.239	-0.3	-1.0105063	-0.05	helix	0.814814815	29.32
113	breast_cancer_cohort	BRCA1	P38398	VUS	2	missense	I429T	0.248	0.528	-2.54	-3.0250983	0.51	loop	0.496296296	88.18
114	breast_cancer_cohort	BRCA1	P38398	VUS	2	missense	N682S	0.248	0.528	-2.54	-3.0250983	0.51	loop	0.695467456	32.78
115	breast_cancer_cohort	BRCA1	P38398	VUS	2	missense	S689P	0.256	0.089	-0.39	-1.2058386	-2.04	loop	0.942675159	34.8
116	breast_cancer_cohort	BRCA1	P38398	VUS	2	missense	T1248N	0.178	1.035	-0.84	-0.3200516	2.41	loop	0.961538462	26.88
117	breast_cancer_cohort	BRCA1	O00255	VUS	2	missense	P193L	0.252	-0.384	-0.3	-1.099276	2.41	loop	0.852112576	29.88
118	breast_cancer_cohort	BRCA1	O00255	VUS	2	missense	P219R	-0.006	2.24	-0.71	0.88381	2.96	helix	0.944117947	95.09
119	breast_cancer_cohort	BRCA1	R40692	VUS	2	missense	T21T	0.092	0.03	-1.14	-0.69506	2.33	loop	0.919117947	46.72
120	breast_cancer_cohort	BRCA1	R40692	VUS	2	missense	T21T	0.335	-0.271	-1.17	-2.05796	2.21	loop	0.919117947	46.72
121	breast_cancer_cohort	BRCA1	R40692	VUS	2	missense	V283C	0.324	1.411	-1.18	-0.8916	-0.99	loop	0.131709677	88.99
122	breast_cancer_cohort	BRCA1	R40692	VUS	2	missense	A187T	-0.858	1.453	-1.41	-1.07345	-1.95	sheet	0.166666667	88.99
123	breast_cancer_cohort	BRCA1	R40692	VUS	2	missense	A187T	-0.013	1.375	-1.04	-1.07395	-2.86	sheet	0.018867925	88.99
124	breast_cancer_cohort	BRCA1	R40692	VUS	2	missense	G107V	0.098	0.249	-0.91	-1.08588	1.05	sheet	0.955236995	78.92
125	breast_cancer_cohort	BRCA1	R40692	VUS	2	missense	R275S	-0.058	1.375	-1.68	-0.87868	-0.53	loop	0.419117947	91.35
126	breast_cancer_cohort	BRCA1	R40692	VUS	2	missense	R380H	0.201	0.644	-1.26	-1.38172	-0.61	helix	0.774193548	89.13
127	breast_cancer_cohort	BRCA1	R40692	VUS	2	missense	R576G	0.086	0.199	-0.87	-0.138129	-0.14	loop	0.911296323	44.18
128	breast_cancer_cohort	BRCA1	R40692	VUS	2	missense	H339R	0.203	0.349	-0.33	-0.58454	0.28	helix	0.70186957	80.01
129	breast_cancer_cohort	BRCA1	R40692	VUS	2	missense	L488V	-0.3	1.659	-1.44	-1.26961	-1.97	helix	0.006097561	92.43
130	breast_cancer_cohort	BRCA1	R40692	VUS	2	missense	M592V	-0.21	1.284	-1.15	-0.27348	-0.21	helix	0.005310149	92.91
131	breast_cancer_cohort	BRCA1	R40692	VUS	2	missense	Q239R	0.335	-0.03	-0.18	-0.91331	0.04	helix	0.626262626	85.94
132	breast_cancer_cohort	BRCA1	R40692	VUS	2	missense	V147G	-0.591	-2.89	-2.67	-2.77711	-5.78	sheet	0	91.43
133	breast_cancer_cohort	BRCA1	E122K	VUS	2	missense	F122K	0.015	0.442	-0.61	-0.150279	-0.47	sheet	0.592783505	77.07
134	breast_cancer_cohort	BRCA1	P52701	VUS	2	missense	F619D	-0.16	1.036	-0.91	-0.37551	-1.51	sheet	0.103092784	95.25
135	breast_cancer_cohort	BRCA1	P52701	VUS	2	missense	F865L	-0.091	0.948	-1.53	-1.23885	-0.93	helix	0	96.94
136	breast_cancer_cohort	BRCA1	P52701	VUS	2	missense	K966E	0.256	0.948	-0.56	-0.37537	-0.95	loop	0.614634146	77.32
137	breast_cancer_cohort	BRCA1	P52701	VUS	2	missense	L1308F	-0.03	-1.137	-0.67	-1.45912	-2.61	loop	0.518292683	86.92

EK 4: ClinVar veri tabanı meme kanseri tüm varyant listesi (devam)

138	breast_cancer_cohort	M5H6	P52701	VUS	2	missense	S1279N	-0.055	-0.355	-0.44	-0.63401	-0.61	loop	0.192307692	51.41
139	breast_cancer_cohort	MJTYH	Q9U1F7	VUS	2	missense	I233V	-0.089	-0.713	-0.33	-0.83929	-1.24	helix	0.136094675	98.57
140	breast_cancer_cohort	MJTYH	Q9U1F7	VUS	2	missense	V339I	0.428	-1.12	-0.43	-0.54653	-1.16	helix	0.021126761	98.65
141	breast_cancer_cohort	NBN	O60934	VUS	2	missense	R592K	0.072	-0.105	-1.34	-0.91214	0.02	loop	0.959677419	36.04
142	breast_cancer_cohort	NBN	O60934	VUS	2	missense	S411P	0.007	-0.351	-0.25	-0.93173	1.06	loop	0.630769231	38.94
143	breast_cancer_cohort	PALB2	Q867C2	VUS	2	missense	A102S7	-0.849	-1.491	-1.52	-1.36841	-2.27	sheet	0.028301887	96.27
144	breast_cancer_cohort	PALB2	Q867C2	VUS	2	missense	K437E	0.168	-0.178	-0.6	-0.2993	-0.63	loop	0.931707317	43.63
145	breast_cancer_cohort	PALB2	Q867C2	VUS	2	missense	L143H	-0.081	-0.18	-0.86	-2.05541	-3.82	loop	0.792682927	92.01
146	breast_cancer_cohort	PALB2	Q867C2	VUS	2	missense	L323H	0.098	0.094	-1.19	-2.16778	0.51	loop	0.963414634	36.33
147	breast_cancer_cohort	PALB2	Q867C2	VUS	2	missense	N186S	0.006	-0.22	-0.56	-2.25192	-3.59	sheet	0.018292683	92.69
148	breast_cancer_cohort	PALB2	Q867C2	VUS	2	missense	R566H	0.121	0.066	-0.92	-1.31966	1.07	loop	0.85483871	32.93
149	breast_cancer_cohort	PALB2	Q867C2	VUS	2	missense	S431G	-0.079	0.688	-0.71	-0.174961	-0.44	helix	0.423076923	74.53
150	breast_cancer_cohort	PALB2	Q867C2	VUS	2	missense	D128G	0.211	0.178	-0.16	-1.09184	-1.19	loop	0.352112676	92.5
151	breast_cancer_cohort	PM62	P54278	VUS	2	missense	T109RH	0.069	-0.827	-0.73	-0.13097	-0.07	loop	0.582822086	85.62
152	breast_cancer_cohort	PM62	P54278	VUS	2	missense	E308D	-0.087	-0.433	-1.37	-0.97789	-1.06	helix	0.62371134	95.01
153	breast_cancer_cohort	PM62	P54278	VUS	2	missense	G39A	-0.087	-0.433	-1.37	-0.97789	-1.06	helix	0.26190476	70.23
154	breast_cancer_cohort	PM62	P54278	VUS	2	missense	R833M	-0.081	0.515	-0.81	-0.55129	-3.2	sheet	0.461538462	89.1
155	breast_cancer_cohort	PM62	P54278	VUS	2	missense	K690Q	-0.005	-1.195	-0.57	-0.85295	-3.92	sheet	0.28636585	93.94
156	breast_cancer_cohort	PM62	P54278	VUS	2	missense	V159M	0.102	-1.134	-0.66	-0.4399	-3.55	sheet	0.007042254	96.27
157	breast_cancer_cohort	PM62	P54278	VUS	2	missense	R180W	0.017	-0.237	-0.37	-0.73419	0.95	loop	0.00483871	64.36
158	breast_cancer_cohort	PM62	P54278	VUS	2	missense	Q143L	1.429	0.185	-0.25	0	0.49	loop	0.055555556	98.43
159	breast_cancer_cohort	PM62	P54278	VUS	2	missense	F204L	-1.574	-0.169	-1.14	-0.72189	-1.97	loop	0.92893401	92.87
160	breast_cancer_cohort	PM62	P54278	VUS	2	missense	G73A	-0.851	-0.783	-1.29	-1.22422	-5.83	loop	0.095238095	94.5
161	breast_cancer_cohort	PM62	P54278	VUS	2	missense	R611W	0.479	-0.071	-0.86	-0.7344861	-0.47	loop	0.991935484	28.06
162	clivrar	BRCA1	P38398	B	0	missense	R666C	0.223	-0.326	-0.92	-0.2058413	0.32	loop	0.649193548	37.06
163	clivrar	BRCA1	P38398	B	0	missense	A130T	0.073	-0.713	-0.88	-0.37	-0.63	helix	0.58490566	73.59
164	clivrar	ATM	Q13315	B	0	missense	D183N	-0.13	-0.721	-0.21	-0.96	-0.81	loop	0.141104294	78.26
165	clivrar	ATM	Q13315	B	0	missense	D814E	-0.064	-0.955	-0.81	-1.35	-0.03	helix	0.0920454	90.27
166	clivrar	ATM	Q13315	B	0	missense	H1380Y	-0.008	0.919	-0.24	-0.29	-1.17	loop	0.445652174	87.02
167	clivrar	ATM	Q13315	B	0	missense	L2332P	-0.201	-1.01	-1.07	-1.87	-0.53	helix	0.24390439	78.97
168	clivrar	ATM	Q13315	B	0	missense	M1040V	-0.085	-1.464	-0.85	-0.9	-1.2	helix	0.14893617	94.37
169	clivrar	ATM	Q13315	B	0	missense	N358S	-0.012	-0.23	-0.14	-1.1	0.23	loop	0.407643312	76.64
170	clivrar	ATM	Q13315	B	0	missense	P872S	0.094	-0.448	-0.85	-1.06	0.37	loop	0.985294118	27
171	clivrar	ATM	Q13315	B	0	missense	S1983N	-0.01	-0.123	-0.33	-0.73	0	loop	0.507692308	46.23
172	clivrar	ATM	Q13315	B	0	missense	S49C	-0.111	-0.175	-0.45	-1.27	0.3	loop	0.361538462	75.73
173	clivrar	ATM	Q99728	B	0	missense	C557S	-0.001	0.021	-1.26	-1.38	-1.02	loop	0.79592593	24.07
174	clivrar	ATM	Q99728	B	0	missense	E380K	0.112	0.072	-0.77	-1.86	0.07	helix	0.541237113	95.52
175	clivrar	ATM	Q99728	B	0	missense	P24S	-0.03	-0.361	-0.97	-1.03	-2.66	loop	0.68629412	46.25
176	clivrar	ATM	Q99728	B	0	missense	R278S	0.15	-0.191	-1.42	-1.44	-0.61	loop	0.95545161	31.25
177	clivrar	ATM	Q99728	B	0	missense	L40G	0.18	-0.195	-0.73	-1.89	-1.03	loop	0.943298969	22.14
178	clivrar	ATM	P54132	B	0	missense	P688L	0.167	-0.2	-0.88	-0.44	-0.95	sheet	0.632352941	94.75
179	clivrar	ATM	P54132	B	0	missense	T298M	0.155	-0.268	-0.14	-0.55	0.08	loop	0.894366197	33.69
180	clivrar	ATM	P54132	B	0	missense	V1321I	0.163	-0.586	-0.96	-0.28	-1.46	loop	0.7945283	57.52
181	clivrar	ATM	P54132	B	0	missense	A102G	0.222	-0.301	-1.55	-1.8487561	1.12	loop	0.801886792	30.3
182	clivrar	ATM	P38398	B	0	missense	A280G	0.223	-0.403	-1.76	-0.94047338	-0.34	loop	0.794716981	27.63
183	clivrar	ATM	P38398	B	0	missense	A622V	0.031	-0.264	-0.57	-0.18667279	0.01	loop	0.85895706	37.26
184	clivrar	ATM	P38398	B	0	missense	D115H	0.345	0.354	-0.59	-1.4073834	-5.12	loop	0.89570521	24.18
185	clivrar	ATM	P38398	B	0	missense	D1346N	0.29	0.197	-0.09	-0.9087798	0.85	loop	0.959193548	28.06
186	clivrar	ATM	P38398	B	0	missense	D1346T	0.363	0.124	-0.48	-0.5010225	1.76	loop	0.93951392	94.25
187	clivrar	ATM	P38398	B	0	missense	D173G	0.11	-0.387	-0.69	-1.2497319	-0.96	helix	0.88345383	26.07
188	clivrar	ATM	P38398	B	0	missense	D246G	0.142	-0.387	-0.69	-1.2497319	-0.96	helix	0.88345383	26.07
189	clivrar	ATM	P38398	B	0	missense	D246H	0.142	-0.387	-0.69	-1.2497319	-0.96	helix	0.88345383	26.07
190	clivrar	ATM	P38398	B	0	missense	D246I	0.142	-0.387	-0.69	-1.2497319	-0.96	helix	0.88345383	26.07
191	clivrar	ATM	P38398	B	0	missense	D246J	0.142	-0.387	-0.69	-1.2497319	-0.96	helix	0.88345383	26.07
192	clivrar	ATM	P38398	B	0	missense	D246K	0.142	-0.387	-0.69	-1.2497319	-0.96	helix	0.88345383	26.07
193	clivrar	ATM	P38398	B	0	missense	D246L	0.142	-0.387	-0.69	-1.2497319	-0.96	helix	0.88345383	26.07
194	clivrar	ATM	P38398	B	0	missense	D246M	0.142	-0.387	-0.69	-1.2497319	-0.96	helix	0.88345383	26.07
195	clivrar	ATM	P38398	B	0	missense	D246N	0.142	-0.387	-0.69	-1.2497319	-0.96	helix	0.88345383	26.07
196	clivrar	ATM	P38398	B	0	missense	D246O	0.142	-0.387	-0.69	-1.2497319	-0.96	helix	0.88345383	26.07
197	clivrar	ATM	P38398	B	0	missense	D246P	0.142	-0.387	-0.69	-1.2497319	-0.96	helix	0.88345383	26.07
198	clivrar	ATM	P38398	B	0	missense	D246Q	0.142	-0.387	-0.69	-1.2497319	-0.96	helix	0.88345383	26.07
199	clivrar	ATM	P38398	B	0	missense	D246R	0.142	-0.387	-0.69	-1.2497319	-0.96	helix	0.88345383	26.07
200	clivrar	ATM	P38398	B	0	missense	D246S	0.142	-0.387	-0.69	-1.2497319	-0.96	helix	0.88345383	26.07
201	clivrar	ATM	P38398	B	0	missense	D246T	0.142	-0.387	-0.69	-1.2497319	-0.96	helix	0.88345383	26.07
202	clivrar	ATM	P38398	B	0	missense	D246U	0.142	-0.387	-0.69	-1.2497319	-0.96	helix	0.88345383	26.07
203	clivrar	ATM	P38398	B	0	missense	D246V	0.142	-0.387	-0.69	-1.2497319	-0.96	helix	0.88345383	26.07
204	clivrar	ATM	P38398	B	0	missense	D246W	0.142	-0.387	-0.69	-1.2497319	-0.96	helix	0.88345383	26.07
205	clivrar	ATM	P38398	B	0	missense	D246X	0.142	-0.387	-0.69	-1.2497319	-0.96	helix	0.88345383	26.07
206	clivrar	ATM	P38398	B	0	missense	D246Y	0.142	-0.387	-0.69	-1.2497319	-0.96	helix	0.88345383	26.07

EK 4: ClinVar veri tabanı meme kanseri tüm varyant listesi (devam)

207	clinvar	BRCA1	P38398	B	0	missense	G1048V	0.053	-0.801	-0.3	-0.36116277	0.22	loop	0.785714286	31.83
208	clinvar	BRCA1	P38398	B	0	missense	G1706A	0.048	-0.549	-0.91	-0.83739326	-6.87	helix	0	95.97
209	clinvar	BRCA1	P38398	B	0	missense	G275D	0.007	-0.821	-1.12	-0.68861553	0.12	loop	0.80952381	25.25
210	clinvar	BRCA1	P38398	B	0	missense	G890V	0	-0.658	-0.94	-0.76448495	-0.85	loop	0.80952381	25.25
211	clinvar	BRCA1	P38398	B	0	missense	G890V	0.041	-0.835	-0.69	-0.029787181	-0.7	loop	0.654761905	31.88
212	clinvar	BRCA1	P38398	B	0	missense	G933A	-0.002	-0.357	-0.94	-1.06475238	-2.89	loop	0.476190476	32.2
213	clinvar	BRCA1	P38398	B	0	missense	H1402Y	0.251	0.989	-0.93	-0.4572321	1.24	helix	0.652173913	89.18
214	clinvar	BRCA1	P38398	B	0	missense	H239R	0.368	0.611	-0.43	-0.32331618	-0.09	loop	0.891304348	32.01
215	clinvar	BRCA1	P38398	B	0	missense	H971R	0.356	-0.11	-0.35	-0.47617695	-0.03	loop	0.893491124	28.97
216	clinvar	BRCA1	P38398	B	0	missense	I104V	0.346	-0.443	-0.84	-0.94755658	-0.53	loop	0.810650888	35.04
217	clinvar	BRCA1	P38398	B	0	missense	I1275V	0.335	-0.351	-1.02	-1.0978327	0.09	loop	0.95266722	30.44
218	clinvar	BRCA1	P38398	B	0	missense	I1858L	0.391	-0.546	-0.56	-0.42227576	0.04	loop	0.538461538	80.92
219	clinvar	BRCA1	P38398	B	0	missense	I925L	0.256	-0.14	-0.63	-0.66417741	-4.74	loop	0.892307692	28.68
220	clinvar	BRCA1	P38398	B	0	missense	K1109N	0.305	-0.12	-0.42	-0.7124854	-1.36	loop	0.697560976	26.57
221	clinvar	BRCA1	P38398	B	0	missense	K1183R	0.438	-0.235	-0.6	-0.1850501	-0.61	loop	0.975609756	27.52
222	clinvar	BRCA1	P38398	B	0	missense	K650Q	0.408	-0.456	-0.62	-0.0711795	0.24	loop	0.975609756	27.52
223	clinvar	BRCA1	P38398	B	0	missense	K650Q	0.05	-0.709	-0.95	-0.69573545	-0.65	helix	0.273170732	91.24
224	clinvar	BRCA1	P38398	B	0	missense	K662E	0.321	-0.503	-0.54	-0.34380956	-0.14	loop	0.824390244	29.96
225	clinvar	BRCA1	P38398	B	0	missense	K662E	0.323	0.28	-1.07	-1.1734757	0.07	loop	0.756097561	28.7
226	clinvar	BRCA1	P38398	B	0	missense	L1564P	0.327	-0.433	-1.62	-1.8662111	0.03	helix	0.426829268	95.27
227	clinvar	BRCA1	P38398	B	0	missense	L1664P	-0.114	-1.307	-1.97	-1.8942384	0.08	helix	0.176829268	95.27
228	clinvar	BRCA1	P38398	B	0	missense	L1844R	0.104	-0.937	-1.97	-1.8942384	0.08	helix	0.835365854	29.91
229	clinvar	BRCA1	P38398	B	0	missense	L246V	0.334	-0.382	-0.9	-1.6754991	-3.38	loop	0.6890439	32.23
230	clinvar	BRCA1	P38398	B	0	missense	L512F	0.256	-0.334	-1.48	-1.2310117	4.94	loop	0.853658537	23.24
231	clinvar	BRCA1	P38398	B	0	missense	L668F	0.302	-0.677	-1.54	-1.1662875	-0.68	loop	0.930851064	26.56
232	clinvar	BRCA1	P38398	B	0	missense	M1008V	0.435	-0.111	-0.88	-0.57128493	-0.2	loop	0.930851064	26.56
233	clinvar	BRCA1	P38398	B	0	missense	M1008V	0.426	-0.115	-0.95	-0.92764101	-0.2	loop	0.909574468	32.43
234	clinvar	BRCA1	P38398	B	0	missense	M1361L	0.421	-0.213	-0.55	-0.82769594	0	loop	0.882978723	27.97
235	clinvar	BRCA1	P38398	B	0	missense	M1628T	0.338	0.143	-2.35	-1.6948072	0.81	loop	0	96.01
236	clinvar	BRCA1	P38398	B	0	missense	M1628T	-0.085	-1.436	-0.82	-0.90202669	-2.68	sheet	0	96.01
237	clinvar	BRCA1	P38398	B	0	missense	M1652T	-0.201	-2.483	-1.47	-1.779538	1	sheet	0	96.01
238	clinvar	BRCA1	P38398	B	0	missense	M297I	0.311	-0.091	-0.74	-1.0162317	1.33	loop	0.70217766	31.03
239	clinvar	BRCA1	P38398	B	0	missense	N126K	0.259	-0.052	-0.51	-1.677889	0.09	loop	0.840764331	27.85
240	clinvar	BRCA1	P38398	B	0	missense	N132K	0.408	-0.122	-0.64	-1.459825	-0.55	loop	1	36.56
241	clinvar	BRCA1	P38398	B	0	missense	N1468H	0.302	-0.17	-0.91	-1.2170025	0.68	loop	0.955414013	27.87
242	clinvar	BRCA1	P38398	B	0	missense	N473I	0.323	0.104	-0.36	0.22775941	0.7	loop	0.834399004	29.46
243	clinvar	BRCA1	P38398	B	0	missense	N473S	0.283	-0.088	-0.72	-0.70426182	-0.96	loop	0.834399004	29.46
244	clinvar	BRCA1	P38398	B	0	missense	N550H	0.292	-0.256	-0.39	-1.179757	-1.14	loop	0.872611465	25.37
245	clinvar	BRCA1	P38398	B	0	missense	N723D	0.284	0.019	-0.45	-0.36378371	1.74	loop	0.847133758	23.9
246	clinvar	BRCA1	P38398	B	0	missense	N810Y	0.063	0.383	-0.65	-0.3299207	1.2	loop	0.547770701	28.97
247	clinvar	BRCA1	P38398	B	0	missense	P1099L	0.281	-0.609	-0.93	-0.28136698	1.39	loop	0.897058824	27.63
248	clinvar	BRCA1	P38398	B	0	missense	P1150S	0.322	-0.341	-1.52	-1.3483354	-0.37	loop	0.882352941	38.61
249	clinvar	BRCA1	P38398	B	0	missense	P1238L	0.088	-0.238	-1.31	-0.58388117	-0.08	loop	0.988235294	36.97
250	clinvar	BRCA1	P38398	B	0	missense	P142H	0.228	-0.058	-0.48	-1.1481174	1.15	loop	0.713325294	35.67
251	clinvar	BRCA1	P38398	B	0	missense	P1614S	0.293	-0.055	-0.64	-0.52168958	0	loop	0.882352941	39.92
252	clinvar	BRCA1	P38398	B	0	missense	P1637L	0.241	-0.279	-0.56	0.2436777	-0.44	loop	0.845580235	27.9
253	clinvar	BRCA1	P38398	B	0	missense	P1659R	0.305	0.102	-1.09	-0.9861811	-6.88	loop	0.786764706	71.49
254	clinvar	BRCA1	P38398	B	0	missense	P134L	0.187	-0.482	-1.05	-0.1933379	0.03	loop	0.838235294	35.18
255	clinvar	BRCA1	P38398	B	0	missense	P246S	0.238	-0.498	-0.81	-0.79867905	0.16	loop	0.69852512	30.05
256	clinvar	BRCA1	P38398	B	0	missense	P246S	0.43	-0.32	-0.61	-0.1645783	0.12	loop	0.825334112	30.05
257	clinvar	BRCA1	P38398	B	0	missense	P272I	0.242	-0.37	-0.71	-0.3715678	1.12	loop	0.838235294	37.72
258	clinvar	BRCA1	P38398	B	0	missense	P872I	0.224	-0.45	-0.72	0.00613368	0	loop	0.838235294	37.72
259	clinvar	BRCA1	P38398	B	0	missense	Q155E	0.36	-0.093	-0.69	-0.53538864	-0.18	loop	0.838235294	37.72
260	clinvar	BRCA1	P38398	B	0	missense	Q364E	0.406	0.138	-0.72	-1.10318471	-1.37	loop	0.838235294	37.72
261	clinvar	BRCA1	P38398	B	0	missense	Q804H	0.265	-0.21	-0.8	-0.97823854	0.05	loop	0.68181582	30.77
262	clinvar	BRCA1	P38398	B	0	missense	R1038C	0.376	-0.121	-0.69	-0.7779514	-1.4	loop	0.955645161	25.65
263	clinvar	BRCA1	P38398	B	0	missense	R1038C	0.44	0.575	-1.06	-1.0629926	-1.09	loop	0.955645161	25.65
264	clinvar	BRCA1	P38398	B	0	missense	R1209A	0.342	-0.197	-0.77	-0.54746092	-1.29	loop	0.794354839	35.47
265	clinvar	BRCA1	P38398	B	0	missense	R1209A	0.418	-0.287	-0.79	-0.59304095	0.47	loop	0.995967742	33.73
266	clinvar	BRCA1	P38398	B	0	missense	R133C	0.388	-0.088	-1.39	-1.392064	0.24	loop	0.846774194	30.27
267	clinvar	BRCA1	P38398	B	0	missense	R1447G	0.359	-0.011	-0.79	-1.731914	1.49	loop	0.858870968	32.62
268	clinvar	BRCA1	P38398	B	0	missense	R150G	0.111	-0.635	-0.83	-1.4425316	3.49	loop	0.52016129	32.32
269	clinvar	BRCA1	P38398	B	0	missense	R1707W	0.359	-0.404	-0.65	-0.3404557	-4.69	loop	0.779225806	35.96
270	clinvar	BRCA1	P38398	B	0	missense	R1751Q	0.115	-0.946	-0.75	-0.45263346	-1.42	helix	0.325806645	95.1
271	clinvar	BRCA1	P38398	B	0	missense	R496C	0.351	-0.13	-0.55	-0.75035038	0.49	loop	0.834677419	30.16
272	clinvar	BRCA1	P38398	B	0	missense	R496C	0.406	-0.594	-0.77	-1.0725078	-1	loop	0.834677419	30.16
273	clinvar	BRCA1	P38398	B	0	missense	R504H	0.467	-0.634	-1.22	-0.99032004	0.49	loop	1	34.71
274	clinvar	BRCA1	P38398	B	0	missense	R504H	0.402	-0.065	-1.2	-1.9715853	0.55	loop	0.927419355	28.18
275	clinvar	BRCA1	P38398	B	0	missense	R612G								

EK 4: ClinVar veri tabanı meme kanseri tüm varyant listesi (devam)

[illegible]

EK 4: ClinVar veri tabanı meme kanseri tüm varyant listesi (devam)

345	clinvar	BRCA2	P51587	B	0	missense	I2285V	0.148	-0.334	-0.61	-1.2706692	1.67	helix	0.686390633	60.92
346	clinvar	BRCA2	P51587	B	0	missense	I2490T	0.072	-0.894	-1.82	-1.4708831	-0.31	helix	0.603350296	92.75
347	clinvar	BRCA2	P51587	B	0	missense	I2940T	-0.101	-1.535	-1.55	-0.79974942	0.35	helix	0.094674556	90.04
348	clinvar	BRCA2	P51587	B	0	missense	I3412V	0.06	-0.477	-0.26	-1.0789854	-0.56	loop	0.775147929	28.17
349	clinvar	BRCA2	P51587	B	0	missense	I505T	0.114	-0.694	-1.33	-2.3695019	-0.81	loop	1	32.26
350	clinvar	BRCA2	P51587	B	0	missense	K1690N	0.184	-0.202	-0.58	-1.005187	-0.62	helix	0.648780488	74.14
351	clinvar	BRCA2	P51587	B	0	missense	K2390N	0.225	-0.113	-0.97	-0.1248745	-0.94	loop	0.980487805	34.02
352	clinvar	BRCA2	P51587	B	0	missense	K4211T	0.189	-0.333	-0.97	-0.92745861	1.65	loop	0.995121951	27.61
353	clinvar	BRCA2	P51587	B	0	missense	K4727T	0.126	0.346	-1.08	-0.3492566	1.65	loop	1	32
354	clinvar	BRCA2	P51587	B	0	missense	K7279N	-0.067	-0.795	-0.71	0.017568392	0.16	sheet	0.317073171	94.97
355	clinvar	BRCA2	P51587	B	0	missense	K3015E	0.125	0.178	-0.44	-0.52214951	-0.59	sheet	0.687804878	88.17
356	clinvar	BRCA2	P51587	B	0	missense	K3059E	0.108	-0.195	-0.57	-1.2497633	-2.89	helix	0.487804878	83.81
357	clinvar	BRCA2	P51587	B	0	missense	K5139R	0.205	-0.146	-0.52	-0.3124043	0.48	loop	0.946341463	30.8
358	clinvar	BRCA2	P51587	B	0	missense	L1019V	0.049	-0.703	-1.44	-1.0471658	0.38	loop	0.506097561	66.67
359	clinvar	BRCA2	P51587	B	0	missense	L1904V	0.113	-0.179	-0.59	-1.6192244	4.24	loop	0.93902439	22.65
360	clinvar	BRCA2	P51587	B	0	missense	L2396F	0.164	-0.714	-0.91	-1.0946334	-1.42	loop	0.865853659	19.45
361	clinvar	BRCA2	P51587	B	0	missense	L2512F	0.226	-0.843	-1.31	-0.96511043	-5.72	helix	0.579268293	93.41
362	clinvar	BRCA2	P51587	B	0	missense	L452I	0.157	-0.541	-0.99	-1.3629873	0.35	loop	0.81097561	41.07
363	clinvar	BRCA2	P51587	B	0	missense	L996R	0.176	-0.149	-0.84	-1.429006	0.92	loop	0.81097561	41.07
364	clinvar	BRCA2	P51587	B	0	missense	M784V	0.196	-0.194	-0.79	-0.43963841	1.42	loop	0.468085106	33.04
365	clinvar	BRCA2	P51587	B	0	missense	N108H	0.201	-0.139	-0.34	-1.2556885	4.09	loop	1	36.16
366	clinvar	BRCA2	P51587	B	0	missense	N1102Y	0.148	-0.471	-0.68	-1.0029384	-1.35	loop	0.910828025	83.58
367	clinvar	BRCA2	P51587	B	0	missense	N129D	0.068	0.348	-0.54	-0.78448911	0.69	loop	0.936305732	27.57
368	clinvar	BRCA2	P51587	B	0	missense	N187K	0.189	0	-0.27	-1.2710664	0.46	loop	0.85987611	29.42
369	clinvar	BRCA2	P51587	B	0	missense	N180K	0.131	-0.056	-0.37	-1.8498168	3.61	loop	1	25.94
370	clinvar	BRCA2	P51587	B	0	missense	N204H	0.134	-0.007	-0.15	-0.33481992	-0.85	loop	0.993630573	24.97
371	clinvar	BRCA2	P51587	B	0	missense	N2113S	0.108	-0.065	-0.63	-1.591947	-2.92	loop	1	21.87
372	clinvar	BRCA2	P51587	B	0	missense	N2436I	0.162	0.004	-0.19	-0.14477504	1.08	loop	0.923566879	31.27
373	clinvar	BRCA2	P51587	B	0	missense	N289H	0.186	-0.16	-0.58	-0.92887658	-0.05	loop	0.458598726	30.02
374	clinvar	BRCA2	P51587	B	0	missense	N372H	0.243	-0.196	-0.64	-1.2184738	0.63	loop	0.732484076	30.72
375	clinvar	BRCA2	P51587	B	0	missense	N567T	0.109	0.057	-0.49	-1.6165969	1.85	loop	0.891719745	24.64
376	clinvar	BRCA2	P51587	B	0	missense	N900D	0.116	-0.054	-0.44	-1.1063791	-1.29	loop	0.802547771	27.27
377	clinvar	BRCA2	P51587	B	0	missense	N991D	0.155	0.041	-0.47	-1.063791	-2.61	loop	0.698529412	37.24
378	clinvar	BRCA2	P51587	B	0	missense	P168T	-0.002	-0.503	-1.22	-1.3717125	-0.61	loop	0.80882529	34.43
379	clinvar	BRCA2	P51587	B	0	missense	P1819S	0.107	-0.622	-0.71	-1.256851	0.71	loop	0.91764706	28.83
380	clinvar	BRCA2	P51587	B	0	missense	P272L	0.161	-0.224	-0.53	0.60950036	2.19	loop	0.977941176	27.94
381	clinvar	BRCA2	P51587	B	0	missense	P275S	0.088	-0.343	-0.88	-1.0623868	0.33	loop	0.669117647	37.09
382	clinvar	BRCA2	P51587	B	0	missense	P389Q	0.157	-0.075	-0.51	-0.31019089	3.76	loop	0.75757578	34.39
383	clinvar	BRCA2	P51587	B	0	missense	P655R	0.183	-0.06	-0.61	-1.0111863	0.12	loop	0.89898899	33.27
384	clinvar	BRCA2	P51587	B	0	missense	Q1396R	0.485	0.28	-0.79	-0.3659278	-0.76	helix	0.893939394	22.67
385	clinvar	BRCA2	P51587	B	0	missense	Q147R	0.246	0.094	-0.78	-0.80300254	2.15	loop	0.873737374	25.7
386	clinvar	BRCA2	P51587	B	0	missense	Q2384K	0.187	-0.237	-0.18	-0.93406083	-0.08	loop	0.89913548	25.81
387	clinvar	BRCA2	P51587	B	0	missense	Q247R	0.223	-0.046	-0.56	-1.0777317	0.69	loop	0.89913548	25.81
388	clinvar	BRCA2	P51587	B	0	missense	R1130W	0.255	0.464	-0.76	-0.90116118	0.67	loop	0.407258865	70.32
389	clinvar	BRCA2	P51587	B	0	missense	R18H	0.024	1.463	-0.78	-0.9488398	0.11	helix	0.945454387	31.08
390	clinvar	BRCA2	P51587	B	0	missense	R2108C	0.149	-0.094	-0.56	-0.71054522	-1.4	loop	0.89913548	25.81
391	clinvar	BRCA2	P51587	B	0	missense	R2108H	0.206	-0.597	-0.87	-0.97988579	0.2	loop	0.89913548	25.81
392	clinvar	BRCA2	P51587	B	0	missense	R2311Q	0.215	-0.008	-0.96	-1.0935386	0.38	loop	0.741935484	32.38
393	clinvar	BRCA2	P51587	B	0	missense	R2502H	0.197	-0.077	-0.74	-0.92603967	2.16	loop	0.840774134	86.08
394	clinvar	BRCA2	P51587	B	0	missense	R2598C	0.06	-0.182	-0.95	-1.0043147	1.06	loop	0.741935484	32.38
395	clinvar	BRCA2	P51587	B	0	missense	R2797C	-0.08	-1.12	-0.48	-0.6424216	-2.85	sheet	0.092741935	93.24
396	clinvar	BRCA2	P51587	B	0	missense	S171R	0.018	-0.38	-0.48	-0.8104194	-0.1	loop	0.89076691	26.94
397	clinvar	BRCA2	P51587	B	0	missense	S1242C	0.112	-0.597	-0.37	-0.70030167	0.35	loop	0.89076691	26.94
398	clinvar	BRCA2	P51587	B	0	missense	S1732F	0.106	1.011	-0.9	-0.14053187	1.34	loop	0.653846154	23.4
399	clinvar	BRCA2	P51587	B	0	missense	S2115V	0.087	0.812	-1.03	-0.11418917	-0.44	loop	0.784641538	27.37
400	clinvar	BRCA2	P51587	B	0	missense	S2835P	0.104	0.274	-0.27	-0.8072632	-5.3	loop	1	82.6
401	clinvar	BRCA2	P51587	B	0	missense	S2922G	-0.216	-0.732	-0.46	-0.84500793	0.41	loop	0.415384615	85.58
402	clinvar	BRCA2	P51587	B	0	missense	S2968	0.117	0.247	-0.37	-0.89407531	0.12	loop	0.807692308	32.57
403	clinvar	BRCA2	P51587	B	0	missense	S384E	0.119	0.946	-0.64	-0.53588794	-0.17	loop	0.75923077	33.6
404	clinvar	BRCA2	P51587	B	0	missense	S599E	0.12	0.915	-0.76	-0.45228741	-1.81	loop	0.938461538	36.37
405	clinvar	BRCA2	P51587	B	0	missense	T1154M	0.2	-0.341	-0.61	-0.76612565	1.24	loop	0.767605634	26.3
406	clinvar	BRCA2	P51587	B	0	missense	T1915M	0.122	-0.73	-0.62	-0.66446204	-0.62	loop	0.873239437	26.1
407	clinvar	BRCA2	P51587	B	0	missense	T2097M	0.233	-0.447	-0.6	-0.27047816	0.91	loop	0.957746479	28.47
408	clinvar	BRCA2	P51587	B	0	missense	T2250A	0.085	-0.181	-0.81	-1.1266963	-4.62	loop	0.866197183	30.25
409	clinvar	BRCA2	P51587	B	0	missense	T251S	0.248	-0.266	-0.25	-0.14009655	0.09	helix	0.53521268	88.97
410	clinvar	BRCA2	P51587	B	0	missense	T3013I	-0.114	-0.082	-0.88	-0.93238499	-0.45	sheet	0.169014085	94.05
411	clinvar	BRCA2	P51587	B	0	missense	T3349A	-0.073	-0.16	-0.84	-1.2238145	0.37	helix	0.732484076	30.72
412	clinvar	BRCA2	P51587	B	0	missense	T3374I	0.122	-0.369	-0.48	-0.18807346	-0.79	loop	0.943661972	22.27
413	clinvar	BRCA2	P51587	B	0	missense	T582P	0.095	-0.186	-0.31	-1.4526784	0.97	loop	0.816901408	31.82

EK 4: ClinVar veri tabanı meme kanseri tüm varyant listesi (devam)

412	clivar	BRC42	PS1587	0	0.054	0.159	0.54	0.1110994	0.51	loop	0.88731944	37.28
413	clivar	BRC42	PS1587	0	0.095	0.178	0.11	0.157262	1.2	loop	0.91971821	35.61
414	clivar	BRC42	PS1587	0	0.095	0.178	0.11	0.157262	1.2	loop	0.91971821	35.61
415	clivar	BRC42	PS1587	0	0.31	0.279	0.72	0.514707	1.84	loop	0.92435317	39.57
416	clivar	BRC42	PS1587	0	0.31	0.279	0.72	0.514707	1.84	loop	0.92435317	39.57
417	clivar	BRC42	PS1587	0	0.135	0.564	0.48	0.9288532	1.16	sheet	0.98450742	95.49
418	clivar	BRC42	PS1587	0	0.135	0.564	0.48	0.9288532	1.16	sheet	0.98450742	95.49
419	clivar	BRC42	PS1587	0	0.135	0.564	0.48	0.9288532	1.16	sheet	0.98450742	95.49
420	clivar	BRC42	PS1587	0	0.097	0.526	0.28	0.2707021	2.19	loop	0.894365197	87.79
421	clivar	BRC42	PS1587	0	0.097	0.526	0.28	0.2707021	2.19	loop	0.894365197	87.79
422	clivar	BRC42	PS1587	0	0.144	0.432	0.44	0.5019788	1.08	loop	0.823943662	24.86
423	clivar	BRC42	PS1587	0	0.144	0.432	0.44	0.5019788	1.08	loop	0.823943662	24.86
424	clivar	BRC42	PS1587	0	0.225	0.884	0.56	0.58479449	1.37	loop	0.689189189	51.69
425	clivar	BRC42	PS1587	0	0.232	0.228	1.32	1.7507193	0.56	loop	0.873873874	30.65
426	clivar	BRC42	PS1587	0	0.094	0.269	0.57	0.7120162	0.42	loop	0.869230769	27.16
427	clivar	BRC42	PS1587	0	0.094	0.269	0.57	0.7120162	0.42	loop	0.869230769	27.16
428	clivar	BRC42	PS1587	0	0.094	0.269	0.57	0.7120162	0.42	loop	0.869230769	27.16
429	clivar	BRC42	PS1587	0	0.094	0.269	0.57	0.7120162	0.42	loop	0.869230769	27.16
430	clivar	BRC42	PS1587	0	0.094	0.269	0.57	0.7120162	0.42	loop	0.869230769	27.16
431	clivar	BRC42	PS1587	0	0.094	0.269	0.57	0.7120162	0.42	loop	0.869230769	27.16
432	clivar	BRC42	PS1587	0	0.094	0.269	0.57	0.7120162	0.42	loop	0.869230769	27.16
433	clivar	BRC42	PS1587	0	0.094	0.269	0.57	0.7120162	0.42	loop	0.869230769	27.16
434	clivar	BRC42	PS1587	0	0.094	0.269	0.57	0.7120162	0.42	loop	0.869230769	27.16
435	clivar	BRC42	PS1587	0	0.094	0.269	0.57	0.7120162	0.42	loop	0.869230769	27.16
436	clivar	BRC42	PS1587	0	0.094	0.269	0.57	0.7120162	0.42	loop	0.869230769	27.16
437	clivar	BRC42	PS1587	0	0.094	0.269	0.57	0.7120162	0.42	loop	0.869230769	27.16
438	clivar	BRC42	PS1587	0	0.094	0.269	0.57	0.7120162	0.42	loop	0.869230769	27.16
439	clivar	BRC42	PS1587	0	0.094	0.269	0.57	0.7120162	0.42	loop	0.869230769	27.16
440	clivar	BRC42	PS1587	0	0.094	0.269	0.57	0.7120162	0.42	loop	0.869230769	27.16
441	clivar	BRC42	PS1587	0	0.094	0.269	0.57	0.7120162	0.42	loop	0.869230769	27.16
442	clivar	BRC42	PS1587	0	0.094	0.269	0.57	0.7120162	0.42	loop	0.869230769	27.16
443	clivar	BRC42	PS1587	0	0.094	0.269	0.57	0.7120162	0.42	loop	0.869230769	27.16
444	clivar	BRC42	PS1587	0	0.094	0.269	0.57	0.7120162	0.42	loop	0.869230769	27.16
445	clivar	BRC42	PS1587	0	0.094	0.269	0.57	0.7120162	0.42	loop	0.869230769	27.16
446	clivar	BRC42	PS1587	0	0.094	0.269	0.57	0.7120162	0.42	loop	0.869230769	27.16
447	clivar	BRC42	PS1587	0	0.094	0.269	0.57	0.7120162	0.42	loop	0.869230769	27.16
448	clivar	BRC42	PS1587	0	0.094	0.269	0.57	0.7120162	0.42	loop	0.869230769	27.16
449	clivar	BRC42	PS1587	0	0.094	0.269	0.57	0.7120162	0.42	loop	0.869230769	27.16
450	clivar	BRC42	PS1587	0	0.094	0.269	0.57	0.7120162	0.42	loop	0.869230769	27.16
451	clivar	BRC42	PS1587	0	0.094	0.269	0.57	0.7120162	0.42	loop	0.869230769	27.16
452	clivar	BRC42	PS1587	0	0.094	0.269	0.57	0.7120162	0.42	loop	0.869230769	27.16
453	clivar	BRC42	PS1587	0	0.094	0.269	0.57	0.7120162	0.42	loop	0.869230769	27.16
454	clivar	BRC42	PS1587	0	0.094	0.269	0.57	0.7120162	0.42	loop	0.869230769	27.16
455	clivar	BRC42	PS1587	0	0.094	0.269	0.57	0.7120162	0.42	loop	0.869230769	27.16
456	clivar	BRC42	PS1587	0	0.094	0.269	0.57	0.7120162	0.42	loop	0.869230769	27.16
457	clivar	BRC42	PS1587	0	0.094	0.269	0.57	0.7120162	0.42	loop	0.869230769	27.16
458	clivar	BRC42	PS1587	0	0.094	0.269	0.57	0.7120162	0.42	loop	0.869230769	27.16
459	clivar	BRC42	PS1587	0	0.094	0.269	0.57	0.7120162	0.42	loop	0.869230769	27.16
460	clivar	BRC42	PS1587	0	0.094	0.269	0.57	0.7120162	0.42	loop	0.869230769	27.16
461	clivar	BRC42	PS1587	0	0.094	0.269	0.57	0.7120162	0.42	loop	0.869230769	27.16
462	clivar	BRC42	PS1587	0	0.094	0.269	0.57	0.7120162	0.42	loop	0.869230769	27.16
463	clivar	BRC42	PS1587	0	0.094	0.269	0.57	0.7120162	0.42	loop	0.869230769	27.16
464	clivar	BRC42	PS1587	0	0.094	0.269	0.57	0.7120162	0.42	loop	0.869230769	27.16
465	clivar	BRC42	PS1587	0	0.094	0.269	0.57	0.7120162	0.42	loop	0.869230769	27.16
466	clivar	BRC42	PS1587	0	0.094	0.269	0.57	0.7120162	0.42	loop	0.869230769	27.16
467	clivar	BRC42	PS1587	0	0.094	0.269	0.57	0.7120162	0.42	loop	0.869230769	27.16
468	clivar	BRC42	PS1587	0	0.094	0.269	0.57	0.7120162	0.42	loop	0.869230769	27.16
469	clivar	BRC42	PS1587	0	0.094	0.269	0.57	0.7120162	0.42	loop	0.869230769	27.16
470	clivar	BRC42	PS1587	0	0.094	0.269	0.57	0.7120162	0.42	loop	0.869230769	27.16
471	clivar	BRC42	PS1587	0	0.094	0.269	0.57	0.7120162	0.42	loop	0.869230769	27.16
472	clivar	BRC42	PS1587	0	0.094	0.269	0.57	0.7120162	0.42	loop	0.869230769	27.16
473	clivar	BRC42	PS1587	0	0.094	0.269	0.57	0.7120162	0.42	loop	0.869230769	27.16
474	clivar	BRC42	PS1587	0	0.094	0.269	0.57	0.7120162	0.42	loop	0.869230769	27.16
475	clivar	BRC42	PS1587	0	0.094	0.269	0.57	0.7120162	0.42	loop	0.869230769	27.16
476	clivar	BRC42	PS1587	0	0.094	0.269	0.57	0.7120162	0.42	loop	0.869230769	27.16
477	clivar	BRC42	PS1587	0	0.094	0.269	0.57	0.7120162	0.42	loop	0.869230769	27.16
478	clivar	BRC42	PS1587	0	0.094	0.269	0.57	0.7120162	0.42	loop	0.869230769	27.16
479	clivar	BRC42	PS1587	0	0.094	0.269	0.57	0.7120162	0.42	loop	0.869230769	27.16
480	clivar	BRC42	PS1587	0	0.094	0.269	0.57	0.7120162	0.42	loop	0.869230769	27.16
481	clivar	BRC42	PS1587	0	0.094	0.269	0.57	0.7120162	0.42	loop	0.869230769	27.16
482	clivar	BRC42	PS1587	0	0.094	0.269	0.57	0.7120162	0.42	loop	0.869230769	27.16

EK 4: ClinVar veri tabanı meme kanseri tüm varyant listesi (devam)

483.clinvar	PK652	P54278	B	0 missense	P4705	-0.056	-0.463	-0.41	-0.96941473	0.61	loop	0.727941176	36.58
484.clinvar	PK652	P54278	B	0 missense	R20Q	0.356	0.005	-1.17	-0.8785059	-0.26	helix	0.931451613	81.6
485.clinvar	PK652	P54278	B	0 missense	T485K	0.045	-0.471	-0.38	-1.3135422	2.99	loop	0.950704225	38.71
486.clinvar	PK652	P54278	B	0 missense	T511A	-0.078	-0.216	-0.68	-0.93051677	-2.08	loop	0.936619718	30.61
487.clinvar	PK652	P54278	B	0 missense	T597S	0.065	-0.32	-0.1	-0.37685738	-3.37	loop	0.936619718	30.61
488.clinvar	PK652	P54278	B	0 missense	T597S	0.008	0.316	-0.45	-0.56163619	0.71	loop	0.950704225	28.18
489.clinvar	RA051D	O75711	B	0 missense	L165Q	0.161	-0.084	-0.34	-0.81802822	0	helix	0.72983871	95.74
490.clinvar	TP53	PM4637	B	0 missense	N235S	0.351	-1.293	-0.37	-0.94951281	-2.56	sheet	0.101910828	96.97
491.clinvar	TP53	PM4637	B	0 missense	P47S	-1.174	-0.28	-0.8	-1.3286957	-1.64	loop	0.816176471	36.17
492.clinvar	TP53	PM4637	B	0 missense	R290H	-0.565	0.371	-0.79	-1.514102	-1.31	helix	0.495967742	91.08
493.clinvar	TP53	PM4637	B	0 missense	T312S	-0.598	0.071	-0.54	-1.153557	0.95	loop	0.88028169	44.26
494.clinvar	TP53	PM4637	B	0 missense	V73M	-1.057	0.71	-0.29	-0.8447377	-7.85	loop	0.220720721	97.18
495.clinvar	TP53	PM4637	B	0 missense	V107H	-0.99	-1.027	-1.34	-0.84432163	-0.37	loop	0.427419355	90.59
496.clinvar	KRC2	O43543	B	0 missense	R188H	-0.941	-1.02	-0.23	-1.1267301	-0.48	loop	0.121827411	78.53
497.clinvar	ABRAAS1	Q6UWZ7	UB	0 missense	D373N	-1.17	0.147	-0.59	-1.17	0.48	loop	0.63190184	87.12
498.clinvar	ATM	Q13315	UB	0 missense	D126E	0.186	-0.586	-0.02	-0.64	0.19	helix	0.142857143	83.84
499.clinvar	ATM	Q13315	UB	0 missense	F582L	-0.08	-1.122	-0.71	-0.56	-4.03	loop	0.142857143	83.84
500.clinvar	ATM	Q13315	UB	0 missense	G514D	0.063	-1.084	-0.69	-0.51	-1.35	helix	0.319526627	68.94
501.clinvar	ATM	Q13315	UB	0 missense	I2030V	-0.191	-1.885	-0.67	-1.46	-2.41	helix	0	89.66
502.clinvar	ATM	Q13315	UB	0 missense	L546V	-0.089	-0.961	-0.14	-0.97	-2.37	helix	0.114645882	84.11
503.clinvar	ATM	Q13315	UB	0 missense	N1650S	-0.023	-1.024	-1.3	-0.66	-1.47	loop	0.066176471	85.96
504.clinvar	ATM	Q13315	UB	0 missense	P1054R	0.042	0.626	-0.79	-0.68	-2.45	helix	0.035353535	88.15
505.clinvar	ATM	Q13315	UB	0 missense	Q1128R	0.364	-0.226	-0.64	-0.85	-0.86	loop	0	32.56
506.clinvar	ATM	Q13315	UB	0 missense	R1898Q	-0.08	-0.82	-0.36	-1.08	0.29	helix	0.184615385	87.74
507.clinvar	ATM	Q13315	UB	0 missense	S2146T	0.113	-0.222	-0.09	-1.33	-1.09	loop	0.530769231	66.48
508.clinvar	ATM	Q13315	UB	0 missense	S707P	0.008	-0.552	-0.61	-0.79	3.59	loop	0.130769231	76.2
509.clinvar	ATM	Q13315	UB	0 missense	S788R	-0.081	-0.737	-0.48	-0.77	3.06	loop	0.077464789	65.89
510.clinvar	ATM	Q13315	UB	0 missense	V182L	0.229	-0.531	-0.44	-0.77	0.26	helix	0.563380282	85.31
511.clinvar	ATM	Q13315	UB	0 missense	V2079I	-0.047	-0.702	-1.17	-0.81	-2.47	loop	0.177777778	91.07
512.clinvar	BAARD1	Q99728	UB	0 missense	C645R	-0.166	-1.17	-0.45	-1.34	-1.76	sheet	0	95.93
513.clinvar	BAARD1	Q99728	UB	0 missense	I738V	0.149	-0.092	-0.78	-0.67	-0.5	loop	0.946341463	39.05
514.clinvar	BAARD1	Q99728	UB	0 missense	V507M	0.023	-0.435	-0.43	-0.9	1.02	helix	0.23943662	94.01
515.clinvar	BAARD1	Q99728	UB	0 missense	V85L	-0.051	-0.631	-0.62	0.45	-1.3	loop	0.443661972	81.57
516.clinvar	BLM	P54132	UB	0 missense	A1043D	0.082	-0.698	-1.55	-1.17	2.87	helix	0.424528302	91.1
517.clinvar	BLM	P54132	UB	0 missense	E222K	0.208	0.421	-0.89	-0.65	-0.13	loop	0.886597938	27.73
518.clinvar	BLM	P54132	UB	0 missense	K137R	0.222	-0.199	-0.73	-0.48	0.15	loop	0.990245902	27.73
519.clinvar	BLM	P54132	UB	0 missense	R65T	0.147	-0.237	-0.98	-1.12	1.3	loop	0.875	28.06
520.clinvar	BLM	P54132	UB	0 missense	V1198M	0.323	0.004	-0.35	-1.4	-8.56	loop	0.88028169	41.88
521.clinvar	BLM	P54132	UB	0 missense	V1205I	0.14	-0.441	-0.36	-0.33	2.26	loop	0.936619718	43.43
522.clinvar	BRCA1	P38398	UB	0 missense	A1584S	0.188	0.092	-1.13	-1.4527965	-0.52	loop	0.849056004	34.7
523.clinvar	BRCA1	P38398	UB	0 missense	D411E	0.314	-0.564	-0.44	-0.99626178	2.3	loop	0.926380368	27.44
524.clinvar	BRCA1	P38398	UB	0 missense	E1346K	0.179	0.322	-0.87	-1.2102255	-3.45	loop	0.62371134	34.27
525.clinvar	BRCA1	P38398	UB	0 missense	E1794D	0.258	-0.274	-1.05	-0.73939706	-6.41	loop	0.608247423	86.73
526.clinvar	BRCA1	P38398	UB	0 missense	F468L	0.393	-0.522	-0.95	-0.84054595	-1.05	loop	0.994923858	28.79
527.clinvar	BRCA1	P38398	UB	0 missense	G1201S	0.051	-0.652	-0.66	-0.69689602	-0.27	loop	0.821426571	32.76
528.clinvar	BRCA1	P38398	UB	0 missense	G1515E	0.043	-0.737	-0.42	-0.18819384	0.87	loop	0.904761905	32.71
529.clinvar	BRCA1	P38398	UB	0 missense	G1801D	0.031	-0.391	-0.89	-0.63854127	-3.84	loop	0.44047619	63.82
530.clinvar	BRCA1	P38398	UB	0 missense	H718R	0.372	-0.367	-0.3	-0.81664356	0.09	loop	0.869562117	28.49
531.clinvar	BRCA1	P38398	UB	0 missense	I379W	0.12	-0.371	-1.3	-1.3953427	0.24	helix	0.497040142	53.04
532.clinvar	BRCA1	P38398	UB	0 missense	I394H	0.132	-0.509	-0.55	-1.1093354	0.3	helix	0.497040142	53.04
533.clinvar	BRCA1	P38398	UB	0 missense	N421S	0.26	-0.093	-0.38	-1.1527917	-8.4	loop	0.407606331	35.1
534.clinvar	BRCA1	P38398	UB	0 missense	P1865S	0.203	-0.703	-0.87	-0.83250726	0.34	loop	0.272941176	87.15
535.clinvar	BRCA1	P38398	UB	0 missense	P334H	0.263	0.166	-1.46	-1.1415766	-0.24	loop	0.538275294	35.1
536.clinvar	BRCA1	P38398	UB	0 missense	Q1200H	0.398	0.082	-0.96	-1.0995561	1.06	loop	0.888888889	32.3
537.clinvar	BRCA1	P38398	UB	0 missense	S1577P	0.198	-0.218	-0.35	-1.197582	1.67	loop	0.846153846	35.1
538.clinvar	BRCA1	P38398	UB	0 missense	S1613C	0.041	0.669	-0.61	-0.2401797	-1.33	loop	0.815384615	31.88
539.clinvar	BRCA1	P38398	UB	0 missense	T1561C	0.208	-0.22	-0.43	0.056211795	-0.11	loop	0.838028169	32.49
540.clinvar	BRCA1	P38398	UB	0 missense	A2351G	0.023	0.471	-1.31	-1.5190047	0.06	loop	0.877155491	23.31
541.clinvar	BRCA2	P51587	UB	0 missense	C1960V	0.192	-0.425	-0.83	-0.73988756	-1.83	loop	0.80740707	28.29
542.clinvar	BRCA2	P51587	UB	0 missense	C341E	0.148	-0.524	-0.76	-0.67156079	-2.68	loop	0.877155491	23.31
543.clinvar	BRCA2	P51587	UB	0 missense	D1699N	0.084	0.091	-0.53	-0.69919069	-0.71	loop	0.8	25.44
544.clinvar	BRCA2	P51587	UB	0 missense	D381N	0.063	0.114	-0.34	-1.5334545	-0.45	loop	0	31.77
545.clinvar	BRCA2	P51587	UB	0 missense	D935N	0.107	0.182	-0.59	-0.83409365	1.09	loop	0.81595092	34.78
546.clinvar	BRCA2	P51587	UB	0 missense	E2121G	0.157	-0.049	-1.17	-1.7273821	-0.38	loop	0.711654442	32.2
547.clinvar	BRCA2	P51587	UB	0 missense	G3212R	0.174	-0.471	-0.79	0.0597799	-3.49	loop	0.963917546	28.67
548.clinvar	BRCA2	P51587	UB	0 missense	I7274R	0.133	-0.508	-0.51	-0.58326784	0.07	loop	0.69047619	23.75
549.clinvar	BRCA2	P51587	UB	0 missense	I7274R	0.075	-0.409	-2.33	-2.7115623	-2.43	loop	0.893491124	24.47
550.clinvar	BRCA2	P51587	UB	0 missense	I7274R	0.075	-0.409	-2.33	-2.7115623	-2.43	loop	0.769230769	90.27
551.clinvar	BRCA2	P51587	UB	0 missense	I7274R	0.075	-0.409	-2.33	-2.7115623	-2.43	loop	0.769230769	90.27

EK 4: ClinVar veri tabanı meme kanseri tüm varyant listesi (devam)

552	clinvar	BRCA2	P51587	LB	0 missense	12672V	-0.177	-1.597	-0.79	-2.0552333	-8.5	helix	0.035502959	96.91
553	clinvar	BRCA2	P51587	LB	0 missense	K1239E	0.29	0.387	-0.38	-0.10701271	-1.95	helix	0.8	91.1
554	clinvar	BRCA2	P51587	LB	0 missense	K1944E	0.225	-0.571	-0.94	-0.092568426	0.61	loop	0.917073171	21.66
555	clinvar	BRCA2	P51587	LB	0 missense	L2253V	0.109	-0.441	-0.39	-1.5674306	0.72	loop	0.951219512	27.46
556	clinvar	BRCA2	P51587	LB	0 missense	M1149V	0.184	-0.043	-0.39	-0.88914296	0.24	loop	0.925531915	20.21
557	clinvar	BRCA2	P51587	LB	0 missense	M267G	-0.387	-2.147	-1.44	-1.8323865	3.29	helix	0.021276596	94.97
558	clinvar	BRCA2	P51587	LB	0 missense	N1836K	0.179	0.061	-0.76	-1.7145765	-0.32	loop	1	27.12
559	clinvar	BRCA2	P51587	LB	0 missense	P375L	0.152	-0.369	-0.63	0.17359556	-1.26	loop	0.911764706	28.83
560	clinvar	BRCA2	P51587	LB	0 missense	Q713L	0.067	0.043	-0.66	0.17219725	0.79	loop	0.858585859	29.55
561	clinvar	BRCA2	P51587	LB	0 missense	R2991H	0.078	0.883	-1.48	-1.1879872	-1.31	loop	0.869516129	94.18
562	clinvar	BRCA2	P51587	LB	0 missense	R3385C	0.144	0.176	-0.94	-1.4474671	0.09	loop	0.806451613	23.38
563	clinvar	BRCA2	P51587	LB	0 missense	R658G	-0.025	-0.242	-1.33	-1.4474671	0.09	loop	0.491935484	29
564	clinvar	BRCA2	P51587	LB	0 missense	S1084N	0.113	-0.086	-0.44	-1.0915453	0.74	loop	0.527076923	25.13
565	clinvar	BRCA2	P51587	LB	0 missense	S576F	0.14	0.989	-0.42	-0.88742168	-0.62	loop	0.661338462	25.75
566	clinvar	BRCA2	P51587	LB	0 missense	S976T	0.083	-0.47	-0.26	-1.4260544	0.87	loop	0.661338462	25.75
567	clinvar	BRCA2	P51587	LB	0 missense	T1557S	0.096	-0.461	-0.08	-0.88429056	0.3	loop	0.704225352	32.7
568	clinvar	BRCA2	P51587	LB	0 missense	T3371A	0.066	-0.192	-0.76	-0.92702148	-0.57	loop	0.901408451	25.13
569	clinvar	BRCA2	P51587	LB	0 missense	T515I	0.131	-0.08	-0.24	-0.27886157	1.59	loop	0.85915493	31.14
570	clinvar	BRCA2	P51587	LB	0 missense	T906A	0.069	-0.173	-0.73	-1.3963348	-1.43	loop	0.76056338	26.59
571	clinvar	BRCA2	P51587	LB	0 missense	V1495I	0.13	0.637	-0.21	-0.61198903	-1.58	loop	0.950704225	33.09
572	clinvar	BRCA2	P51587	LB	0 missense	V2908G	-0.315	-2.566	-2.49	-2.4564006	-7.57	helix	0.049295775	86.67
573	clinvar	BRIP1	Q9B63	LB	0 missense	A144T	-0.018	-0.931	-1.3	-0.95240115	-1.45	helix	0.5	49.35
574	clinvar	BRIP1	Q9B63	LB	0 missense	H478R	0.347	-0.397	-0.55	-1.1806409	-0.99	helix	0.690217391	92.55
575	clinvar	BRIP1	Q9B63	LB	0 missense	I746V	-0.137	-1.625	-1.11	-1.308611	4.15	helix	0.029585799	91.79
576	clinvar	BRIP1	Q9B63	LB	0 missense	I195P	0.087	-0.096	-1.51	-1.779719	-3.03	loop	0.823170732	27.47
577	clinvar	BRIP1	Q9B63	LB	0 missense	V193I	0.138	-0.471	-0.09	-0.23912602	0.86	loop	1	31.47
578	clinvar	CDH1	P12830	LB	0 missense	A289V	-0.026	-0.456	-0.69	-0.74953723	-0.3	loop	0.528301887	95.56
579	clinvar	CDH1	P12830	LB	0 missense	D433N	-0.193	-0.741	-0.31	-1.0741467	-2.18	loop	0.110429448	95.6
580	clinvar	CDH1	P12830	LB	0 missense	D498A	-0.193	-0.32	-0.65	-1.5850017	3.47	loop	0.687116564	91.71
581	clinvar	CDH1	P12830	LB	0 missense	D777N	-0.001	0.998	-0.33	-0.49432937	-0.85	loop	0.828220859	41.56
582	clinvar	CDH1	P12830	LB	0 missense	E167K	-0.104	-0.381	-0.53	-1.4007334	-2.83	loop	0.335051546	91.23
583	clinvar	CDH1	P12830	LB	0 missense	E781D	-0.052	-0.306	-0.33	-0.4822766	-5.31	loop	0.927835052	48.03
584	clinvar	CDH1	P12830	LB	0 missense	G2S	-0.023	-0.745	-0.87	-0.66416621	-2.08	loop	0.904761905	46.46
585	clinvar	CDH1	P12830	LB	0 missense	G693S	-0.055	-0.71	-0.21	-0.41952603	-1.47	loop	0.75	68.22
586	clinvar	CDH1	P12830	LB	0 missense	G879S	-0.052	-0.357	-0.4	-0.86082741	-0.34	loop	0.714285714	44.07
587	clinvar	CDH1	P12830	LB	0 missense	L711V	-0.018	-0.51	-1.21	-0.92056819	-2.28	helix	0.707317073	71.1
588	clinvar	CDH1	P12830	LB	0 missense	N622S	-0.261	0.228	-0.69	-0.74581595	-2.04	loop	0.121015108	90.61
589	clinvar	CDH1	P12830	LB	0 missense	P733L	-0.074	0.914	-1.48	0.1596388	-0.38	loop	0.007352941	95.17
590	clinvar	CDH1	P12830	LB	0 missense	P8R	0.145	-0.102	-0.92	-0.48399662	-0.94	loop	0.83823294	52.9
591	clinvar	CDH1	P12830	LB	0 missense	R242C	-0.139	-0.155	0.06	-0.52626556	0.69	loop	0.483879968	93.18
592	clinvar	CDH1	P12830	LB	0 missense	R60QI	0.25	0.383	-0.08	-1.0777351	0.41	sheet	0.786290323	80.15
593	clinvar	CDH1	P12830	LB	0 missense	S270A	-0.005	0.504	-0.11	-0.61786543	-1.3	sheet	0.546153846	96.94
594	clinvar	CDH1	P12830	LB	0 missense	S638G	-0.072	-0.348	-0.27	-1.159227	-0.26	loop	1	35.69
595	clinvar	CDH1	P12830	LB	0 missense	T38K	-0.025	0.421	1.2	-1.6145223	1.08	sheet	0.570422535	90.66
596	clinvar	CDH1	P12830	LB	0 missense	T38M	0.164	-0.162	-0.94	-1.0514378	1.43	sheet	0.570422535	90.66
597	clinvar	CDH1	P12830	LB	0 missense	V292I	-0.045	0.361	-0.07	0.03080075	-0.63	sheet	0.563380282	95.56
598	clinvar	CDH1	P12830	LB	0 missense	V655M	-0.077	2.399	-2.77	-2.9388489	2.43	loop	0	88.72
599	clinvar	CDH1	P12830	LB	0 missense	W409R	-0.139	-1.073	-2.49	-0.64784768	2.79	sheet	0.028165014	86.85
600	clinvar	CDH1	P12830	LB	0 missense	W655M	-0.108	-0.505	1.22	-0.89622895	3.94	loop	0.149779736	94.28
601	clinvar	CHFR2	Q96017	LB	0 missense	W465S	0.008	-2.136	-0.81	-1.890371	0.9	loop	0.94319506	92.45
602	clinvar	CHFR2	Q96017	LB	0 missense	W5L	0.004	-0.537	-0.11	0.31707818	-0.6	loop	0.8431765	51.1
603	clinvar	CHFR2	Q96017	LB	0 missense	W5L	0.383	-0.37	-0.11	0.31707818	-0.6	loop	0.8431765	51.1
604	clinvar	EPF2A	P16422	LB	0 missense	W5L	0.187	0.96	-1.26	-0.8694562	-1.12	helix	0.63953254	96.43
605	clinvar	EPF2A	P16422	LB	0 missense	Z77M	1.038	0.13	-0.74	-1.247938	-1.77	loop	0.635691568	96.35
606	clinvar	EPF2A	P16422	LB	0 missense	Z77M	1.038	0.13	-0.74	-1.247938	-1.77	loop	0.635691568	96.35
607	clinvar	EPF2A	P16422	LB	0 missense	Z77M	1.038	0.13	-0.74	-1.247938	-1.77	loop	0.635691568	96.35
608	clinvar	EPF2A	P16422	LB	0 missense	Z77M	1.038	0.13	-0.74	-1.247938	-1.77	loop	0.635691568	96.35
609	clinvar	EPF2A	P16422	LB	0 missense	Z77M	1.038	0.13	-0.74	-1.247938	-1.77	loop	0.635691568	96.35
610	clinvar	EPF2A	P16422	LB	0 missense	Z77M	1.038	0.13	-0.74	-1.247938	-1.77	loop	0.635691568	96.35
611	clinvar	EPF2A	P16422	LB	0 missense	Z77M	1.038	0.13	-0.74	-1.247938	-1.77	loop	0.635691568	96.35
612	clinvar	EPF2A	P16422	LB	0 missense	Z77M	1.038	0.13	-0.74	-1.247938	-1.77	loop	0.635691568	96.35
613	clinvar	EPF2A	P16422	LB	0 missense	Z77M	1.038	0.13	-0.74	-1.247938	-1.77	loop	0.635691568	96.35
614	clinvar	EPF2A	P16422	LB	0 missense	Z77M	1.038	0.13	-0.74	-1.247938	-1.77	loop	0.635691568	96.35
615	clinvar	EPF2A	P16422	LB	0 missense	Z77M	1.038	0.13	-0.74	-1.247938	-1.77	loop	0.635691568	96.35
616	clinvar	EPF2A	P16422	LB	0 missense	Z77M	1.038	0.13	-0.74	-1.247938	-1.77	loop	0.635691568	96.35
617	clinvar	EPF2A	P16422	LB	0 missense	Z77M	1.038	0.13	-0.74	-1.247938	-1.77	loop	0.635691568	96.35
618	clinvar	EPF2A	P16422	LB	0 missense	Z77M	1.038	0.13	-0.74	-1.247938	-1.77	loop	0.635691568	96.35
619	clinvar	EPF2A	P16422	LB	0 missense	Z77M	1.038	0.13	-0.74	-1.247938	-1.77	loop	0.635691568	96.35
620	clinvar	EPF2A	P16422	LB	0 missense	Z77M	1.038	0.13	-0.74	-1.247938	-1.77	loop	0.635691568	96.35

EK 4: ClinVar veri tabanı meme kanseri tüm varyant listesi (devam)

621	clinvar	MSH2	P43246	LB	0	missense	A2T	0.024	-0.661	-1.06	-0.67158034	-2.17	loop	0.933962264	39.26
622	clinvar	MSH2	P43246	LB	0	missense	A834T	0.053	-0.728	-1.21	-1.1150858	-2.86	loop	0.556603774	81.34
623	clinvar	MSH2	P43246	LB	0	missense	G315V	-0.019	-0.324	-0.28	-0.42775929	4.33	loop	0.571428571	59.81
624	clinvar	MSH2	P43246	LB	0	missense	H46Q	-0.046	-1.653	-0.51	-0.76493922	-4.98	sheet	0.005434783	92.93
625	clinvar	MSH2	P43246	LB	0	missense	I169V	-0.161	-0.763	-0.55	-0.88845516	-2.35	loop	0.195266272	72.95
626	clinvar	MSH2	P43246	LB	0	missense	S77T	-0.207	-2.206	-2.69	-2.4578014	0.76	helix	0.112426036	89.29
627	clinvar	MSH2	P43246	LB	0	missense	Q419K	0.173	-0.208	-0.39	-0.90503148	1.2	helix	0.5	96.96
628	clinvar	MSH2	P43246	LB	0	missense	R55Q	0.046	0.432	-0.14	-1.0428144	-1.31	helix	0.568484387	88.36
629	clinvar	MSH2	P43246	LB	0	missense	R6H	0.032	-0.163	-0.18	-0.1175034	4.41	helix	0.411290323	79.23
630	clinvar	MSH2	P43246	LB	0	missense	S60L	0.178	0.382	-0.58	-1.0803381	3.41	helix	0.515384615	37.93
631	clinvar	MSH2	P43246	LB	0	missense	T90SR	0.035	-0.778	-0.2	-0.725106	3.14	sheet	0.492957746	81.75
632	clinvar	MSH2	P43246	LB	0	missense	V102I	0.131	-0.501	-0.13	-0.66454651	-1.42	sheet	0	93.66
633	clinvar	MSH2	P52701	LB	0	missense	A20V	0.041	-0.745	-0.77	-0.82500554	0.35	loop	0.726415094	29.51
634	clinvar	MSH6	P52701	LB	0	missense	A96T	-0.009	1.216	-2.06	-1.4114538	0	helix	0.037037037	92.85
635	clinvar	MSH6	E1163V	LB	0	missense	E1163V	0.112	-0.165	-0.65	-0.45021796	-0.37	loop	0.649484536	95.17
636	clinvar	MSH6	F340S	LB	0	missense	F340S	0.078	-0.775	-1.85	-1.8151191	1.13	loop	0.54822335	37.56
637	clinvar	MSH6	P52701	LB	0	missense	G54A	-0.007	-0.748	-0.32	-0.67562105	-4.4	loop	0.880952381	35.71
638	clinvar	MSH6	P52701	LB	0	missense	I1054F	-0.056	-1.771	-1.48	-0.63091653	0.95	helix	0	97.7
639	clinvar	MSH6	P52701	LB	0	missense	P1073S	-0.083	0.879	-1.32	-0.91342108	3.58	loop	0.382352941	90.71
640	clinvar	MSH6	P52701	LB	0	missense	R1304K	-0.094	1.276	-1.58	-1.0183659	-2.29	helix	0.173387097	79.76
641	clinvar	MSH6	P52701	LB	0	missense	R468H	0.215	-1.032	-1.19	-1.2934692	3.3	helix	0.689516129	94.63
642	clinvar	MSH6	P52701	LB	0	missense	R922Q	0.146	-0.032	-0.67	-1.5322393	-0.59	helix	0.435483871	81.82
643	clinvar	MSH6	P52701	LB	0	missense	S1329L	0.109	-0.086	-0.26	-0.26676518	-7.53	helix	0.438461538	79.5
644	clinvar	MSH6	P52701	LB	0	missense	S503C	-0.106	-0.359	-0.99	-0.86387793	1.31	loop	0.376923077	91.19
645	clinvar	MSH6	P52701	LB	0	missense	S65L	0.145	-0.406	-0.33	-0.42928375	-2.62	loop	0.846153846	32.47
646	clinvar	MSH6	P52701	LB	0	missense	V509A	-0.349	-1.69	-1.85	-1.1183927	-0.61	loop	0.098591549	95.37
647	clinvar	MSH6	P52701	LB	0	missense	V800L	0.323	-0.303	-0.45	-0.42397371	2.13	loop	0.830985915	94.74
648	clinvar	MSH6	P52701	LB	0	missense	A400T	0.091	-0.708	-1	-1.10465	0.02	loop	0.867924528	32.18
649	clinvar	MSH6	O60934	LB	0	missense	E564K	0.117	-0.462	-1.14	-0.79659432	0.11	helix	0.613400062	54.36
650	clinvar	NBN	O60934	LB	0	missense	E28K	0.068	0.334	-0.37	-1.2257563	-0.14	loop	0.855670103	33.91
651	clinvar	NBN	O60934	LB	0	missense	E28K	0.075	-0.483	-0.33	-0.63221553	-0.43	loop	0.902439024	35.74
652	clinvar	NBN	O60934	LB	0	missense	K408E	-0.062	-0.226	-0.99	-0.8299128	0.16	loop	0	30.01
653	clinvar	NBN	O60934	LB	0	missense	T497A	0.08	-0.603	-0.49	-0.68169307	0.72	loop	0.88679453	34.68
654	clinvar	PALB2	Q86YC2	LB	0	missense	A712V	0.095	0.031	-0.37	-0.7074411	-1.87	loop	0.773195876	36.23
655	clinvar	PALB2	Q86YC2	LB	0	missense	E672Q	0.006	0.252	-0.19	-0.46510595	2.27	loop	0.19047619	74.39
656	clinvar	PALB2	Q86YC2	LB	0	missense	G998E	0.021	-0.505	-0.95	-1.365719	0.8	loop	0.923076923	36.83
657	clinvar	PALB2	Q86YC2	LB	0	missense	I309V	0.008	0.673	-0.69	-2.3003137	-1.71	loop	0.840236886	32.9
658	clinvar	PALB2	Q86YC2	LB	0	missense	R67T	-0.055	0.245	-0.56	-0.7878366	-0.42	loop	0.598726115	33.24
659	clinvar	PALB2	Q86YC2	LB	0	missense	N241D	0.029	0.416	-0.68	-1.2439245	-4.64	loop	0.897058824	75.39
660	clinvar	PALB2	Q86YC2	LB	0	missense	P664S	0.189	0.16	-0.28	-1.2719481	-0.59	loop	0.828282828	32.11
661	clinvar	PALB2	Q86YC2	LB	0	missense	Q559R	-0.118	-0.516	-0.55	-1.3662477	-1	sheet	0.021126761	94.83
662	clinvar	PALB2	Q86YC2	LB	0	missense	V322M	-0.084	0.832	-0.68	-0.8742586	0.16	loop	0.8609816	94.49
663	clinvar	PM62	P54278	LB	0	missense	D40E	0.086	0.295	-0.66	-1.0513815	0.16	loop	0.896907216	25.59
664	clinvar	PM62	P54278	LB	0	missense	E537K	-0.061	-0.391	-1.48	-0.66727377	-2.59	loop	0.621301775	81.53
665	clinvar	PM62	P54278	LB	0	missense	I18V	-0.025	-0.331	-0.48	-0.5652883	-1.78	loop	0	34.31
666	clinvar	PM62	P54278	LB	0	missense	L571I	0.005	0.048	-0.96	-1.5356489	3.87	loop	0.75	34.34
667	clinvar	PM62	P54278	LB	0	missense	R427H	0.085	0.387	0.02	-0.057419751	0.07	loop	0.911290323	29.31
668	clinvar	PM62	P54278	LB	0	missense	R533L	-0.233	0.048	-0.32	0.3382797	0.04	sheet	0.438613718	84.6
669	clinvar	PM62	P54278	LB	0	missense	T28A	0.077	-0.388	-0.97	-1.3359119	1.85	helix	0.538667245	94.84
670	clinvar	PM62	P54278	LB	0	missense	T791I	0.22	-0.197	-0.21	0.34335999	1.32	helix	0.984507042	85.91
671	clinvar	PM62	Q32678	LB	0	missense	A131I	0.072	-0.197	-0.21	0.34335999	1.32	helix	0.984507042	85.91
672	clinvar	PM62	Q32678	LB	0	missense	A131T	0.072	-0.197	-0.21	0.34335999	1.32	helix	0.984507042	85.91
673	clinvar	PM62	Q32678	LB	0	missense	T387A	0.271	0.672	-0.98	-0.7188797	-4.64	loop	0.57735804	82.93
674	clinvar	PM62	Q32678	LB	0	missense	R387A	0.271	0.672	-0.98	-0.7188797	-4.64	loop	0.57735804	82.93
675	clinvar	PM62	Q32678	LB	0	missense	R387A	0.271	0.672	-0.98	-0.7188797	-4.64	loop	0.57735804	82.93
676	clinvar	PM62	Q32678	LB	0	missense	R387A	0.271	0.672	-0.98	-0.7188797	-4.64	loop	0.57735804	82.93
677	clinvar	PM62	Q32678	LB	0	missense	R387A	0.271	0.672	-0.98	-0.7188797	-4.64	loop	0.57735804	82.93
678	clinvar	PM62	Q32678	LB	0	missense	R387A	0.271	0.672	-0.98	-0.7188797	-4.64	loop	0.57735804	82.93
679	clinvar	PM62	Q32678	LB	0	missense	R387A	0.271	0.672	-0.98	-0.7188797	-4.64	loop	0.57735804	82.93
680	clinvar	PM62	Q32678	LB	0	missense	R387A	0.271	0.672	-0.98	-0.7188797	-4.64	loop	0.57735804	82.93
681	clinvar	PM62	Q32678	LB	0	missense	R387A	0.271	0.672	-0.98	-0.7188797	-4.64	loop	0.57735804	82.93
682	clinvar	PM62	Q32678	LB	0	missense	R387A	0.271	0.672	-0.98	-0.7188797	-4.64	loop	0.57735804	82.93
683	clinvar	PM62	Q32678	LB	0	missense	R387A	0.271	0.672	-0.98	-0.7188797	-4.64	loop	0.57735804	82.93
684	clinvar	PM62	Q32678	LB	0	missense	R387A	0.271	0.672	-0.98	-0.7188797	-4.64	loop	0.57735804	82.93
685	clinvar	PM62	Q32678	LB	0	missense	R387A	0.271	0.672	-0.98	-0.7188797	-4.64	loop	0.57735804	82.93
686	clinvar	PM62	Q32678	LB	0	missense	R387A	0.271	0.672	-0.98	-0.7188797	-4.64	loop	0.57735804	82.93
687	clinvar	PM62	Q32678	LB	0	missense	R387A	0.271	0.672	-0.98	-0.7188797	-4.64	loop	0.57735804	82.93
688	clinvar	PM62	Q32678	LB	0	missense	R387A	0.271	0.672	-0.98	-0.7188797	-4.64	loop	0.57735804	82.93
689	clinvar	PM62	Q32678	LB	0	missense	R387A	0.271	0.672	-0.98	-0.7188797	-4.64	loop	0.57735804	82.93
690	clinvar	PM62	Q32678	LB	0	missense	R387A	0.271	0.672	-0.98	-0.7188797	-4.64	loop	0.57735804	82.93
691	clinvar	PM62	Q32678	LB	0	missense	R387A	0.271	0.672	-0.98	-0.7188797	-4.64	loop	0.57735804	82.93
692	clinvar	PM62	Q32678	LB	0	missense	R387A	0.271	0.672	-0.98	-0.7188797	-4.64	loop	0.57735804	82.93
693	clinvar	PM62	Q32678	LB	0	missense	R387A	0.271	0.672	-0.98	-0.7188797	-4.64	loop	0.57735804	82.93
694	clinvar	PM62	Q32678	LB	0	missense	R387A	0.271	0.672	-0.98	-0.7188797	-4.64	loop	0.57735804	82.93
695	clinvar	PM62	Q32678	LB	0	missense	R387A	0.271	0.672	-0.98	-0.7188797	-4.64	loop	0.57735804	82.93
696	clinvar	PM62	Q32678	LB	0	missense	R387A	0.271	0.672	-0.98	-0.7188797	-4.64	loop	0.57735804	82.93
697	clinvar	PM62	Q32678	LB	0	missense	R387A	0.271	0.672	-0.98	-0.7188797	-4.64	loop	0.57735804	82.93
698	clinvar	PM62	Q32678	LB	0	missense	R387A	0.271	0.672	-0.98	-0.7188797	-4.64	loop	0.57735804	82.93
699	clinvar	PM62	Q32678	LB	0	missense	R387A	0.271	0.672	-0.98	-0.7188797	-4.64	loop	0.57735804	82.93
700	clinvar	PM62	Q32678	LB	0	missense	R387A	0.271	0.672	-0.98	-0.7188797	-4.64	loop	0.57735804	82.93
701	clinvar	PM62	Q32678	LB	0	missense	R387A	0.271	0.672	-0.98	-0.7188797	-4.64	loop	0.57735804	82.93
702	clinvar	PM62	Q32678	LB	0	missense	R387A	0.271	0.672	-0.98	-0.7188797	-4.64	loop	0.57735804	82.93
703	clinvar	PM62	Q32678	LB	0	missense	R								

EK 4: ClinVar veri tabanı meme kanseri tüm varyant listesi (devam)

690 cllvar	TP53	P04637	LB		0.214	-0.325	-0.95	-0.45234432	-0.07	loop	0.69047619	65.74
691 cllvar	TP53	P04637	LB	0 missense	G356R	-0.82	-0.523	-0.53	-0.2043959	1.98 loop	1	36.69
692 cllvar	TP53	P04637	LB	0 missense	G360A	-0.255	-0.457	-0.63	-0.52664853	-0.38 loop	0.869047619	36.07
693 cllvar	TP53	G374R	LB	0 missense		-0.981	-0.254	-0.51	-0.5058869	1.58 loop	0.989130435	88.03
694 cllvar	TP53	P04637	LB	0 missense	H115R	-1.144	1.611	-0.5	0.3850299	-0.97 loop	0.815217391	49.48
695 cllvar	TP53	P04637	LB	0 missense	H296Y	-1.482	0.522	-0.5	-0.79712344	1.41 loop	0.983696552	38.97
696 cllvar	TP53	P04637	LB	0 missense	H365Y	-1.445	0.748	-0.75	-0.95285338	-0.66 loop	0.875	39.99
697 cllvar	TP53	P04637	LB	0 missense	H368Y	0.021	-1.675	-0.78	-0.91207496	0.35 sheet	0.029585799	98.41
698 cllvar	TP53	Z54V	LB	0 missense	I50T	-1.397	0.315	-1.53	-1.746539	-0.46 loop	0.869822485	45.47
699 cllvar	TP53	K292R	LB	0 missense	L35F	-0.144	-0.08	-0.6	-0.39386281	-0.11 helix	0.673170732	80.7
700 cllvar	TP53	P04637	LB	0 missense	L35F	-1.254	-0.773	-0.93	-0.73466347	4.34 loop	0.963414634	34.62
701 cllvar	TP53	P04637	LB	0 missense	M160I	0.367	0.907	-0.76	-1.1074397	-0.08 sheet	0.143617021	98
702 cllvar	TP53	P04637	LB	0 missense	M384T	-1.964	0.115	-1.46	-1.8792889	1.44 loop	0.978723404	49.59
703 cllvar	TP53	P04637	LB	0 missense	M384V	-2.175	0.007	-0.91	-1.1149103	1.3 loop	0.978723404	49.59
704 cllvar	TP53	P04637	LB	0 missense	P36Q	-0.692	-0.531	-0.91	-0.58004949	-0.24 loop	0.816176471	34.62
705 cllvar	TP53	P04637	LB	0 missense	P4L	-0.791	-0.397	-0.29	0.002591651	0.25 loop	0.941176471	41.12
706 cllvar	TP53	P04637	LB	0 missense	P72H	-0.607	-0.12	-0.88	0.063207889	0.47 loop	0.919117647	46.66
707 cllvar	TP53	P04637	LB	0 missense	P72R	-0.231	-0.109	-0.76	-0.17668305	1.79 loop	0.919117647	46.66
708 cllvar	TP53	P04637	LB	0 missense	P62L	-0.869	-0.324	-0.18	-0.87893502	-3.52 loop	0.816176471	55.41
709 cllvar	TP53	P04637	LB	0 missense	Q317K	-1.276	0.069	-0.74	-1.0532743	-0.04 loop	0.863636364	48.47
710 cllvar	TP53	P04637	LB	0 missense	Q354K	-0.892	-0.043	-0.78	-1.0434424	-0.44 helix	0.616161616	80.11
711 cllvar	TP53	P04637	LB	0 missense	R110H	0.134	1.801	-0.68	-0.60283336	1.58 sheet	0.338709677	97.53
712 cllvar	TP53	P04637	LB	0 missense	R283C	-0.888	-1.042	-0.35	-1.3295657	0.32 sheet	0.399193548	95.97
713 cllvar	TP53	P04637	LB	0 missense	R290C	-0.732	-0.455	-0.78	-1.0765927	-0.66 helix	0.495967742	91.08
714 cllvar	TP53	P04637	LB	0 missense	R333C	-2.287	-0.402	-0.38	-1.052575	-1.37 loop	0.858870968	96.15
715 cllvar	TP53	P04637	LB	0 missense	R333H	-2.201	-0.612	-0.57	-1.4573808	-0.52 loop	0.858870968	96.15
716 cllvar	TP53	P04637	LB	0 missense	R442Q	0.42	-0.412	-0.55	-0.70506694	-4.11 helix	0.39516129	94.59
717 cllvar	TP53	P04637	LB	0 missense	R799H	-2.486	-0.61	-1.03	-1.5856991	-0.21 loop	0.891129032	45.17
718 cllvar	TP53	P04637	LB	0 missense	R799L	-1.582	-0.097	-0.87	-1.5489898	1.28 loop	0.891129032	45.17
719 cllvar	TP53	P04637	LB	0 missense	R795	-0.012	0.059	-0.57	-0.99812655	1.54 loop	0.891129032	45.17
720 cllvar	TP53	P04637	LB	0 missense	S260V	-0.333	-0.851	-0.83	-0.72593404	2.65 loop	0.430769231	67.73
721 cllvar	TP53	P04637	LB	0 missense	S260V	-1.523	-0.303	-0.49	-1.2932288	1.35 loop	0.938461538	96.11
722 cllvar	TP53	P04637	LB	0 missense	S316A	-1.016	-0.537	-0.16	-0.79997776	0.42 loop	0.876923077	38.35
723 cllvar	TP53	P04637	LB	0 missense	S366A	-0.967	-0.108	-0.25	-0.66813787	-2.56 loop	0.784615385	38.67
724 cllvar	TP53	P04637	LB	0 missense	T1700M	0.088	-0.082	-0.69	-0.24516985	-2.82 loop	0.387323944	93.17
725 cllvar	TP53	P04637	LB	0 missense	T284I	0.3	0.092	-0.45	-0.043101621	-1.98 helix	0.16901408	95.98
726 cllvar	TP53	P04637	LB	0 missense	T284I	-1.118	-0.411	-0.51	0.062250201	-1.68 loop	0.950704225	38.7
727 cllvar	TP53	P04637	LB	0 missense	V10L	-1.116	-0.411	-0.78	-0.01807187	-1.32 loop	0.950704225	38.7
728 cllvar	TP53	P04637	LB	0 missense	V10L	-1.116	-0.411	-0.78	-0.01807187	-1.32 loop	0.950704225	38.7
729 cllvar	TP53	P04637	LB	0 missense	V122M	0.071	-0.477	-0.59	-0.64108469	1.37 loop	0.19040845	95.69
730 cllvar	TP53	P04637	LB	0 missense	V157I	0.571	0.493	-0.46	-0.37881018	-0.46 sheet	0.014084507	98.41
731 cllvar	TP53	Q43543	LB	0 missense	F270V	0.066	-1.627	-1.94	-1.4619902	-0.31 sheet	0	95.32
732 cllvar	TP53	XKCC2	LB	0 missense	CG1T	-0.012	-2.112	-2.28	-0.8129604	-3.2 loop	0.014814815	86.97
733 cllvar	TP53	P38398	UP	1 missense	CG1T	-0.015	-1.902	-1.97	-0.6852579	-3.09 loop	0.014814815	86.97
734 cllvar	TP53	P51587	UP	1 missense	R235E	0.195	0.171	-0.6	-0.13739953	-0.78 loop	0.955645161	29.09
735 cllvar	TP53	P40092	UP	1 missense	R235L	0.056	0.316	-0.85	-0.78604351	-2.85 sheet	0.028169014	97.41
736 cllvar	TP53	W4H1	UP	1 missense	T117R	-0.144	-2.293	-1.41	-0.82	-3.83 helix	0.006134969	83.4
737 cllvar	TP53	ATM	UP	1 missense	A2067D	-0.056	0.066	-0.79	-0.85	-2.73 loop	0.023668339	95.08
738 cllvar	TP53	ATM	UP	1 missense	D2016G	-0.159	-1.345	-0.86	-0.85	-2.96 helix	0.23902439	96.6
739 cllvar	TP53	ATM	UP	1 missense	D33X	-0.08	-1.197	-1.43	-1.1	-5.9 helix	0.39421	0
740 cllvar	TP53	ATM	UP	1 missense	R1192N	-0.386	-1.11	-1.08	-2.11	-5.9 helix	0.39421	0
741 cllvar	TP53	ATM	UP	1 missense	L1283P	-0.161	-2.377	-1	-1.75	-9.09 helix	0	92.23
742 cllvar	TP53	ATM	UP	1 missense	LS60R	0.021	-0.29	-0.71	-0.25	-2.4 loop	0.7021766	50.68
743 cllvar	TP53	ATM	UP	1 missense	M1I	0.07	-0.29	-0.91	-0.25	-2.4 loop	0.7021766	50.68
744 cllvar	TP53	ATM	UP	1 missense	M1V	0.07	-0.29	-0.91	-0.25	-2.4 loop	0.7021766	50.68
745 cllvar	TP53	ATM	UP	1 missense	M1V	0.07	-0.29	-0.91	-0.25	-2.4 loop	0.7021766	50.68
746 cllvar	TP53	ATM	UP	1 missense	P292L	-0.079	-1.115	-1.27	-0.43	1.89 helix	0.007355941	92.14
747 cllvar	TP53	ATM	UP	1 missense	P292L	-0.079	-1.115	-1.27	-0.43	1.89 helix	0.007355941	92.14
748 cllvar	TP53	ATM	UP	1 missense	R2032K	0.196	1.159	-1.28	-1.2	0.87 helix	0.94454829	74.35
749 cllvar	TP53	ATM	UP	1 missense	S2855R	-0.094	-1.221	-1.91	-0.48	1.73 helix	0.038461538	96.16
750 cllvar	TP53	BLM	UP	1 missense	CTV1V	-0.163	-2.566	-1.97	-2.04	-5.73 helix	0.081481481	89.63
751 cllvar	TP53	P54132	UP	1 missense	Q677R	-0.047	0.857	-0.66	-0.77	-2.33 helix	0.022222222	94.12
752 cllvar	TP53	BRCA1	UP	1 missense	C1055S	0.258	-0.995	-1.34	-1.1250284	0.96 loop	0.971698113	28.74
753 cllvar	TP53	BRCA1	UP	1 missense	A1623G	-0.1	0.612	-2.05	-0.74952978	-2.67 helix	0.04040404	94.5
754 cllvar	TP53	BRCA1	UP	1 missense	C24R	-0.078	-1.552	-2.22	-0.9446252	-4.58 loop	0	92.22
755 cllvar	TP53	BRCA1	UP	1 missense	A1843P	-0.071	-1.208	-1.37	-0.94625791	-2.91 loop	0.155555556	88.54
756 cllvar	TP53	C98F	UP	1 missense	C98F	-0.021	-1.601	-2.02	-1.8288448	-3.06 loop	0.155555556	88.54
757 cllvar	TP53	BRCA1	UP	1 missense	C39S	-0.122	-1.761	-2.02	-1.8288448	-3.06 loop	0.155555556	88.54
758 cllvar	TP53	BRCA1	UP	1 missense	C39S	-0.084	-1.008	-1.85	-1.6908989	-5.04 loop	0.155555556	88.54
759 cllvar	TP53	BRCA1	UP	1 missense	C47F	0.05	-1.483	-1.49	-0.66374855	-3.44 helix	0.074074074	91.31

EK 4: ClinVar veri tabanı meme kanseri tüm varyant listesi (devam)

759 cllvar	BRCA1	P38398	LP	1	missense	C47R	0.038	-1.784	-2.12	-1.2098742	-2.92	helix	0.074074074	91.31
760 cllvar	BRCA1	P38398	UP	1	missense	C64W	0.052	-1.138	-1.67	-1.805991	-0.86	loop	0.333333333	88.77
761 cllvar	BRCA1	P38398	UP	1	missense	D61N	0.01	0.576	-0.48	-0.25037061	-1.64	loop	0.349693252	94.27
762 cllvar	BRCA1	P38398	UP	1	missense	D1739V	-0.149	-1.291	-0.83	-1.6963546	0.37	sheet	0	96.15
763 cllvar	BRCA1	P38398	UP	1	missense	D1739V	-0.033	-0.171	-0.64	-0.75764869	3.35	sheet	0	96.15
764 cllvar	BRCA1	P38398	UP	1	missense	D1818G	0.188	-0.121	-0.35	-1.5673467	4.4	loop	0.797546012	64.96
765 cllvar	BRCA1	P38398	UP	1	missense	D96G	0.232	0.664	-0.79	-1.4276184	-1.12	helix	0.705521472	85.92
766 cllvar	BRCA1	P38398	UP	1	missense	E1559Q	0.343	0.255	-0.44	-1.0797982	4.6	loop	0.809278351	29.18
767 cllvar	BRCA1	P38398	UP	1	missense	G1748D	-0.018	-2.915	-0.64	-1.2708515	0.23	sheet	0	94.87
768 cllvar	BRCA1	P38398	UP	1	missense	G1748D	-0.074	-1.514	-0.81	-0.42275711	-1.47	sheet	0.043478261	97.28
769 cllvar	BRCA1	P38398	UP	1	missense	H41Y	-0.025	0.891	-0.55	-0.11560647	-1.33	loop	0.336956522	90.04
770 cllvar	BRCA1	P38398	UP	1	missense	L1705P	-0.258	-1.397	-1.34	-1.9427842	0.76	helix	0.006097561	95.94
771 cllvar	BRCA1	P38398	UP	1	missense	L1780P	-0.266	-1.823	-0.81	-1.5816	-0.4	helix	0.006097561	95.57
772 cllvar	BRCA1	P38398	UP	1	missense	M1411T	0.137	-0.707	-2.26	-1.3731758	-4.14	helix	0.553191489	88
773 cllvar	BRCA1	P38398	UP	1	missense	M1689R	-0.268	-1.263	-1.29	-1.8607828	-1.1	sheet	0.015957447	97.96
774 cllvar	BRCA1	P38398	UP	1	missense	M188R	0.09	1.022	-1.85	-2.5127986	-0.18	helix	0.404255319	90.26
775 cllvar	BRCA1	P38398	UP	1	missense	M188R	0.179	0.618	-1.93	-2.1604492	-0.76	helix	0.404255319	90.26
776 cllvar	BRCA1	P38398	UP	1	missense	M11	0.498	-0.267	-0.78	-1.068495	2.67	loop	-1	41.59
777 cllvar	BRCA1	P38398	UP	1	missense	M11T	0.502	0.006	-1.83	-3.2197984	2.79	loop	0.301470588	91.28
778 cllvar	BRCA1	P38398	UP	1	missense	P1812A	-0.03	-1.562	-1.34	-0.88539354	-1.54	helix	0	93.63
779 cllvar	BRCA1	P38398	UP	1	missense	Q1811R	-0.159	1.008	-0.87	-0.31603773	3.37	loop	0	93.63
780 cllvar	BRCA1	P38398	UP	1	missense	R1495K	0.446	-0.236	-1.28	-0.76208196	-0.03	loop	0.858870968	29.59
781 cllvar	BRCA1	P38398	UP	1	missense	R71M	0.452	-0.146	-0.74	0.21900132	-13.26	loop	0.975800452	82.37
782 cllvar	BRCA1	P38398	UP	1	missense	S1722F	0.094	-1.352	-1.33	0.042885297	-3.84	helix	0	96.17
783 cllvar	BRCA1	P38398	UP	1	missense	S1722P	-0.108	-1.087	-0.7	-1.0166245	-5.55	helix	0	96.17
784 cllvar	BRCA1	P38398	UP	1	missense	T1691I	0.019	-0.219	-0.58	-0.35271452	-1.3	loop	0.112676056	96.65
785 cllvar	BRCA1	P38398	UP	1	missense	T1691K	-0.121	-0.64	-0.89	-1.188737	0.18	loop	0.112676056	96.65
786 cllvar	BRCA1	P38398	UP	1	missense	T37R	-0.116	-0.89	-0.4	-1.0796063	-1.22	sheet	0.028169014	88.99
787 cllvar	BRCA1	P38398	UP	1	missense	V1714G	-0.362	-3.118	-1.8	-1.4716769	-2.43	sheet	0	97.61
788 cllvar	BRCA1	P38398	UP	1	missense	V1736G	-0.355	-3.092	-2.05	-2.777773	-4.22	loop	0	97.61
789 cllvar	BRCA1	P38398	UP	1	missense	V1833M	-0.087	-0.781	-2.69	-0.21801565	-2.56	sheet	0	95.77
790 cllvar	BRCA1	P38398	UP	1	missense	W1718C	-0.267	-1.48	-1.25	-1.2505015	-0.99	helix	0	97.14
791 cllvar	BRCA1	P38398	UP	1	missense	W1837C	-0.256	-1.314	-2.3	-1.3159243	-0.67	helix	0	96.84
792 cllvar	BRCA1	P38398	UP	1	missense	W1837G	-0.45	-2.838	-1.74	-2.1675469	-0.34	helix	0	96.84
793 cllvar	BRCA1	P38398	UP	1	missense	W1873C	-0.046	-1.322	-1.05	-1.3873768	0.34	loop	0.171171171	94.38
794 cllvar	BRCA2	P51587	UP	1	missense	Y1833C	0.279	0.142	-0.88	-0.74637961	-1.14	loop	0.993865031	49.81
795 cllvar	BRCA2	P51587	UP	1	missense	D23Y	-0.172	-1.557	-0.96	-0.50001261	-4.03	loop	0.068008816	97.06
796 cllvar	BRCA2	P51587	UP	1	missense	D273A	-0.038	-0.82	-0.92	-0.20272703	-2.02	loop	0.068008816	97.06
797 cllvar	BRCA2	P51587	UP	1	missense	E3002K	-0.105	-0.915	-0.77	-1.0311327	-0.43	loop	0.78350515	92.62
798 cllvar	BRCA2	P51587	UP	1	missense	G173R	0.112	-0.476	-0.8	-0.6911997	3.4	loop	0.714285714	33.38
799 cllvar	BRCA2	P51587	UP	1	missense	G269D	-0.144	-2.43	-0.76	-0.32763992	-0.81	loop	0.083333333	91.17
800 cllvar	BRCA2	P51587	UP	1	missense	G279R	0.018	0.805	-0.82	-0.571135	-4.86	sheet	0.071428571	96.73
801 cllvar	BRCA2	P51587	UP	1	missense	H2623R	-0.067	1.265	-1.16	-0.8604425	-5.41	sheet	0	89.81
802 cllvar	BRCA2	P51587	UP	1	missense	L2510P	-0.075	-0.914	-0.76	-0.9788455	-1.28	helix	0.182926829	92.28
803 cllvar	BRCA2	P51587	UP	1	missense	L2647P	0.204	-0.334	-1.95	-1.2701575	0.16	helix	0.012195122	92.07
804 cllvar	BRCA2	P51587	UP	1	missense	L2653P	-0.34	-1.569	-1.44	-1.6978951	0.73	loop	0.036555566	96.15
805 cllvar	BRCA2	P51587	UP	1	missense	L2689P	-0.378	-1.293	-1.79	-1.7543983	-0.1	helix	0.006097561	97.2
806 cllvar	BRCA2	P51587	UP	1	missense	M188P	-0.341	-1.708	-1.79	-1.687609	2.31	sheet	0.006097561	97.2
807 cllvar	BRCA2	P51587	UP	1	missense	M188P	0.43	-0.071	-0.6	0.93176585	1.03	loop	0.012195122	97.2
808 cllvar	BRCA2	P51587	UP	1	missense	S2170L	-0.12	0.501	-0.71	-1.032364	-2.14	sheet	0.13071693	34.46
809 cllvar	BRCA2	P51587	UP	1	missense	T2727K	0.205	0.866	-0.27	-0.7234459	0.52	sheet	0.027042542	87.38
810 cllvar	BRCA2	P51587	UP	1	missense	V159W	0.167	-0.331	-0.64	-0.6923127	-0.59	loop	0.901408451	37.11
811 cllvar	BRCA2	P51587	UP	1	missense	V211L	0.125	0.331	-0.62	-0.61798589	0.83	loop	0.866197182	35.52
812 cllvar	BRCA2	P51587	UP	1	missense	N211L	-0.592	-3.531	-2.12	-1.6312298	-1.83	loop	0.242907409	92.95
813 cllvar	BRCA2	P51587	UP	1	missense	N2788S	-0.396	-3.7	-1.12	-1.9533117	2.83	loop	0.090909099	96.33
814 cllvar	BRCA2	P51587	UP	1	missense	V266D	-0.486	-1.629	-1.7	-2.3996518	-1.91	loop	0.018010018	96.96
815 cllvar	BRCA2	P51587	UP	1	missense	V2726C	-0.134	0.525	-0.92	-0.9504608	-0.03	loop	0.13207547	83.22
816 cllvar	BRCA2	P51587	UP	1	missense	A349P	-0.145	-0.599	-1.13	-0.5455508	-2.97	helix	0.762886598	94.73
817 cllvar	BRCA2	P51587	UP	1	missense	A349P	-0.136	-0.787	-0.71	-1.2239087	-0.06	loop	0.850515464	94.13
818 cllvar	BRCA2	P51587	UP	1	missense	E36D	0.11	0.54	-0.04	-1.383073	2.27	loop	0.90325806	66.04
819 cllvar	BRCA2	P51587	UP	1	missense	E36D	0.11	0.54	-0.04	-1.383073	2.27	loop	0.90325806	66.04
820 cllvar	BRCA2	P51587	UP	1	missense	E36D	0.11	0.54	-0.04	-1.383073	2.27	loop	0.90325806	66.04
821 cllvar	BRCA2	P51587	UP	1	missense	E36D	0.11	0.54	-0.04	-1.383073	2.27	loop	0.90325806	66.04
822 cllvar	BRCA2	P51587	UP	1	missense	E36D	0.11	0.54	-0.04	-1.383073	2.27	loop	0.90325806	66.04
823 cllvar	BRCA2	P51587	UP	1	missense	E36D	0.11	0.54	-0.04	-1.383073	2.27	loop	0.90325806	66.04
824 cllvar	BRCA2	P51587	UP	1	missense	E36D	0.11	0.54	-0.04	-1.383073	2.27	loop	0.90325806	66.04
825 cllvar	BRCA2	P51587	UP	1	missense	E36D	0.11	0.54	-0.04	-1.383073	2.27	loop	0.90325806	66.04
826 cllvar	BRCA2	P51587	UP	1	missense	E36D	0.11	0.54	-0.04	-1.383073	2.27	loop	0.90325806	66.04
827 cllvar	BRCA2	P51587	UP	1	missense	E36D	0.11	0.54	-0.04	-1.383073	2.27	loop	0.90325806	66.04

EK 4: ClinVar veri tabanı meme kanseri tüm varyant listesi (devam)

828 cllvar	MLH1	P40692	LP	1	missense	A619P	-0.151	-0.581	-0.85	-0.8136676	-3.57	helix	0.160377358	92.65
829 cllvar	MLH1	P40692	LP	1	missense	A681P	-0.174	-0.634	-0.26	-1.3632885	-4.1	helix	0.009433962	94.7
830 cllvar	MLH1	P40692	LP	1	missense	C680R	0.004	-0.668	-1.13	-0.9801035	-7.37	helix	0	94.15
831 cllvar	MLH1	P40692	LP	1	missense	D41V	-0.064	0.002	-0.35	-0.34020614	0.11	helix	0.214723926	90.43
832 cllvar	MLH1	P40692	LP	1	missense	D63N	-0.084	0.941	-0.99	-0.89595933	6.3	sheet	0.085889571	97.05
833 cllvar	MLH1	P40692	LP	1	missense	E102K	-0.028	-0.156	-0.91	-0.78702567	-4.17	loop	0.216494845	84.71
834 cllvar	MLH1	P40692	LP	1	missense	F683S	-0.393	2.913	-2.71	-1.5566036	-4.44	helix	0.055837563	93.44
835 cllvar	MLH1	P40692	LP	1	missense	G101D	-0.085	0.984	-1.11	-0.08573323	-3.41	loop	0.202380952	76.83
836 cllvar	MLH1	P40692	LP	1	missense	G311E	0.177	-1.733	-1.08	-1.1368019	-2.78	loop	0.05952381	94.87
837 cllvar	MLH1	P40692	LP	1	missense	P640S	-0.146	-0.454	-0.95	-0.79181691	-6.02	loop	0.063414634	75.76
838 cllvar	MLH1	P40692	LP	1	missense	P648L	-0.086	2.621	-1.3	-1.1786675	-0.04	sheet	0.007352941	92.87
839 cllvar	MLH1	P40692	LP	1	missense	R127I	0.109	0.327	-0.78	-0.255475	-0.22	loop	0.020508824	86.99
840 cllvar	MLH1	P40692	LP	1	missense	R226L	0.287	-0.314	-0.52	-0.10812904	-1.4	sheet	0.463709677	96.95
841 cllvar	MLH1	P40692	LP	1	missense	R265P	0.118	0.24	-0.26	0.023702908	0.26	loop	0.717741935	91.25
842 cllvar	MLH1	P40692	LP	1	missense	S556N	-0.346	-1.043	-1.11	-1.5659046	-2.12	sheet	0.036290323	88.02
843 cllvar	MLH1	P40692	LP	1	missense	T622P	-0.109	-1.426	-0.44	-0.12270908	-0.67	helix	0	93.07
844 cllvar	MLH1	P40692	LP	1	missense	T82A	0.07	-0.233	0.02	-1.3468858	-1.25	helix	0.579422535	90.03
845 cllvar	MSH2	P43246	LP	1	missense	C333R	-0.257	-0.508	-0.82	-0.60424693	-2.44	loop	0.38028169	87.03
846 cllvar	MSH2	P43246	LP	1	missense	G697Y	-0.142	-0.134	-1.84	-1.9366231	-2.59	loop	0.059259259	95.04
847 cllvar	MSH2	P43246	LP	1	missense	D660G	-0.217	-1.062	-1.39	-0.22556146	-0.38	loop	0.007407407	98.45
848 cllvar	MSH2	P43246	LP	1	missense	E749K	-0.19	-0.42	-0.19	-1.4096195	-1.28	loop	0.73906135	89.04
849 cllvar	MSH2	P43246	LP	1	missense	G164E	-0.078	-0.3	-0.8	-0.98505265	-3.29	loop	0.237113402	85.7
850 cllvar	MSH2	P43246	LP	1	missense	G338R	-0.175	-2.232	-0.29	-0.698436	-1.47	sheet	0	94.51
851 cllvar	MSH2	P43246	LP	1	missense	G587S	0.209	0.952	-1.34	-0.14059972	-8.55	helix	0	93.49
852 cllvar	MSH2	P43246	LP	1	missense	G674S	0.008	0.646	-0.27	-1.790804	-8.02	loop	0.738095238	89.19
853 cllvar	MSH2	P43246	LP	1	missense	G692R	-0.172	-0.691	-0.92	-1.0155911	-7.96	loop	0.214285714	86.57
854 cllvar	MSH2	P43246	LP	1	missense	G71R	-0.004	-0.871	-1.37	-0.42838217	-0.64	loop	0	97.95
855 cllvar	MSH2	P43246	LP	1	missense	I774V	0.303	-0.328	-0.34	-1.0428144	0.49	loop	0.01904762	82.13
856 cllvar	MSH2	P43246	LP	1	missense	L566S	-0.418	-1.075	-1.49	-0.54022767	-4.75	loop	0.130177515	95.17
857 cllvar	MSH2	P43246	LP	1	missense	P622T	-0.354	-1.932	-1.63	-1.3748752	-0.28	loop	0.014705882	98.5
858 cllvar	MSH2	P43246	LP	1	missense	R680P	-0.086	-0.956	-0.76	-1.3558836	-1.46	sheet	0.330645161	89.65
859 cllvar	MSH2	P43246	LP	1	missense	S554N	-0.194	-0.669	-0.54	-1.27217277	-1.29	helix	0.298387097	93.84
860 cllvar	MSH2	P43246	LP	1	missense	A105SP	0.255	-0.932	-0.36	-1.0521277	12.16	helix	0.738461538	88.11
861 cllvar	MSH6	P52701	LP	1	missense	I1193K	-0.124	-0.323	-1.11	-1.7646859	-0.61	helix	0.066037736	97.5
862 cllvar	MSH6	P52701	LP	1	missense	G686D	-0.049	-1.648	-1.32	-0.75707665	-5.85	helix	0.006134969	98.12
863 cllvar	MSH6	P52701	LP	1	missense	L705S	0.015	-1.142	-0.71	-0.6027053	-1.66	helix	0.01030278	88.94
864 cllvar	MSH6	P52701	LP	1	missense	L435P	-0.26	-2.782	-2.11	-1.5788883	-4.37	loop	0.079766293	94.62
865 cllvar	MSH6	P52701	LP	1	missense	M11	0.304	-1.929	-1.67	-2.088812	-1.87	sheet	0	98.12
866 cllvar	MSH6	P52701	LP	1	missense	R1076C	0.237	-0.363	-1.38	0.17370279	3.04	loop	1	31.12
867 cllvar	MSH6	P52701	LP	1	missense	R1242H	-0.089	-0.284	-1.28	-0.55479584	-1.61	loop	0.25403258	97.5
868 cllvar	MSH6	P52701	LP	1	missense	S541R	-0.341	-2.645	-1.24	-0.97501185	2.82	sheet	0	96.25
869 cllvar	MSH6	P52701	LP	1	missense	T969C	-0.043	-1.078	-0.83	-0.6224429	-0.2	sheet	0.9857	
870 cllvar	MSH6	P52701	LP	1	missense	M11	-0.231	-1.294	-2.48	-1.0045171	0.9	sheet	0.198198198	90.71
871 cllvar	MSH6	P52701	LP	1	missense	M1V	0.197	-0.355	-0.81	-0.37750659	2.97	loop	1	38.2
872 cllvar	MSH6	P52701	LP	1	missense	E705K	0.195	-0.34	-0.74	-0.4267039	0.51	loop	0.025771396	93.77
873 cllvar	MSH6	P52701	LP	1	missense	G74R	-0.161	-1.198	-1.42	-0.8105816	2.33	helix	0.095238095	93.7
874 cllvar	MSH6	P52701	LP	1	missense	M101N	0.035	-0.709	-1.23	-0.6469393	4.95	loop	0.33170317	91.67
875 cllvar	MSH6	P52701	LP	1	missense	M1V	0.07	-0.82	-0.21	-1.5788838	1.57	helix	0	98.57
876 cllvar	MSH6	P52701	LP	1	missense	M1V	0.17	-0.16	-1.29	-1.3797039	3.51	loop	1	38.84
877 cllvar	MSH6	P52701	LP	1	missense	P644H	0.113	-1.13	-0.36	-0.320142	1.71	loop	0.94111547	83.07
878 cllvar	MSH6	P52701	LP	1	missense	S46I	-0.068	1.527	-0.93	-0.3668793	4.71	loop	0.06153846	94.26
879 cllvar	MSH6	P52701	LP	1	missense	S46N	-0.043	0.931	-0.26	-0.7546801	0.45	helix	0.046153846	94.26
880 cllvar	MSH6	P52701	LP	1	missense	S81S	-0.211	0.915	-1.76	-0.3515923	-3.27	loop	0.053846154	90.9
881 cllvar	PTEN	P60484	LP	1	missense	C105Y	-0.041	0.627	-0.36	0.027205524	-3.27	loop	0.930186679	90.16
882 cllvar	PTEN	P60484	LP	1	missense	C124S	0.088	0.579	-0.73	-0.36314925	2.21	helix	0.230186679	90.16
883 cllvar	PTEN	P60484	LP	1	missense	C124V	0.172	0.939	-1.7	-0.68614625	1.16	loop	0.022222222	94.17
884 cllvar	PTEN	P60484	LP	1	missense	D24G	-0.188	-0.75	-2.15	-1.0102346	-0.22	loop	0.022222222	94.17
885 cllvar	PTEN	P60484	LP	1	missense	D24N	-0.635	0.815	-0.75	-2.340067	-5	loop	0.055214724	94.15
886 cllvar	PTEN	P60484	LP	1	missense	G127R	-0.62	0.477	-1.12	-1.6385517	-3.64	loop	0.055214724	94.15
887 cllvar	PTEN	P60484	LP	1	missense	G127R	-0.517	-1.034	-1.71	-0.72565883	-2.68	loop	0	91.94
888 cllvar	PTEN	P60484	LP	1	missense	G129R	0.29	-1.007	-1.57	-0.6739522	-0.17	helix	0.166666667	96.92
889 cllvar	PTEN	P60484	LP	1	missense	G132V	0.238	-2.024	-1.57	-0.54685429	-4.79	helix	0	98.61
890 cllvar	PTEN	P60484	LP	1	missense	I101T	0.485	0.149	-1.32	-0.3638809	-4.71	helix	0	98.61
891 cllvar	PTEN	P60484	LP	1	missense	I135K	-0.474	-2.837	-1.73	-2.4021942	-1.76	helix	0	98.61
892 cllvar	PTEN	P60484	LP	1	missense		-1.182	-2.059	-1.5	-1.4394562	-8.32	helix	0	98.86

EK 4: ClinVar veri tabanı meme kanseri tüm varyant listesi (devam)

897 clinvar	PTEN	P60484	LP	1	missense	K128N	-1.399	-0.704	-0.25	-0.2078278	-0.11	loop	0.27804878	93.17
898 clinvar	PTEN	P60484	LP	1	missense	K254T	0.141	-1.602	-0.6	-0.77790598	-3.78	sheet	0.16097561	98.61
899 clinvar	PTEN	P60484	LP	1	missense	L08P	-1.272	-1.298	-1.55	-2.1474649	-2.04	helix	0	98.78
900 clinvar	PTEN	P60484	LP	1	missense	M134I	0.089	-2.245	-1.15	-1.7962384	1.32	helix	0	97.52
901 clinvar	PTEN	P60484	LP	1	missense	M134I	-0.139	-0.336	-0.87	-0.048503643	-0.56	helix	0	98.89
902 clinvar	PTEN	P60484	LP	1	missense	M35V	0.466	-1.036	-1.1	-1.1184365	-0.9	sheet	0	97.35
903 clinvar	PTEN	P60484	LP	1	missense	N48K	-0.875	0.025	-1.14	-2.2545954	-3.01	sheet	0.012738854	88.75
904 clinvar	PTEN	P60484	LP	1	missense	P204A	0.009	-1.487	-1.39	-1.1977884	-3.56	loop	0	97.82
905 clinvar	PTEN	P60484	LP	1	missense	R130L	0.002	0.641	-0.54	0.026905666	-0.28	helix	0.008064516	98.38
906 clinvar	PTEN	P60484	LP	1	missense	R159G	-0.525	-1.739	-0.86	-1.3720209	0.2	helix	0	96.92
907 clinvar	PTEN	P60484	LP	1	missense	R155	-1.763	-1.858	-1.1	-1.4781261	-2.98	loop	0	96.92
908 clinvar	PTEN	P60484	LP	1	missense	R173P	-0.521	-1.294	-0.91	-1.7598863	-0.54	helix	0.137096774	90.1
909 clinvar	PTEN	P60484	LP	1	missense	T277R	-0.322	-1.197	-1.12	-0.98088008	-2.46	helix	0.088709677	98.34
910 clinvar	PTEN	P60484	LP	1	missense	V55E	-0.587	-2.964	-1.73	-0.83318904	-5.23	sheet	0	97.22
911 clinvar	PTEN	P60484	LP	1	missense	V174C	-0.173	-1.248	-2.28	-1.3080365	1.36	helix	0	98.61
912 clinvar	PTEN	P60484	LP	1	missense	V174N	-0.66	-2.773	-1.97	-1.5183382	-5.25	helix	0	98.56
913 clinvar	PTEN	P60484	LP	1	missense	V72C	0.301	-1.531	-1.33	-0.9960582	-2.63	sheet	0.274774775	97.83
914 clinvar	PTEN	P60484	LP	1	missense	Y68H	-0.647	-2.58	-1.52	-1.1716212	-6.47	sheet	0	98.74
915 clinvar	PTEN	P60484	LP	1	missense	M11	0.087	-0.064	-0.55	-0.2574885	-1.36	loop	0.611702128	73.83
916 clinvar	PTEN	P60484	LP	1	missense	M1V	0.047	-0.144	-0.72	-0.6502365	-1.23	loop	0.611702128	73.83
917 clinvar	PTEN	P60484	LP	1	missense	C135S	-0.592	-2.086	-0.97	-1.450487	-4.72	helix	0	98.59
918 clinvar	PTEN	P60484	LP	1	missense	C135Y	0.196	-1.161	-1.28	-0.84095139	-1.31	helix	0	98.59
919 clinvar	PTEN	P60484	LP	1	missense	L138F	-0.138	-1.791	-0.75	-1.0314127	-0.77	helix	0	98.72
920 clinvar	PTEN	P60484	LP	1	missense	R258H	0.344	-2.266	-0.78	-1.3970469	-1.06	helix	0.217741935	90.71
921 clinvar	PTEN	P60484	LP	1	missense	M1K	-0.755	0.008	-2	-2.020766	2.24	loop	1	55.45
922 clinvar	PTEN	P60484	LP	1	missense	D194E	-0.08	-0.565	-0.95	-1.2461465	-0.8	loop	0.325153374	92.9
923 clinvar	PTEN	P60484	LP	1	missense	D194N	-0.49	-0.372	-0.88	-1.4546243	-2.12	loop	0.325153374	92.9
924 clinvar	PTEN	P60484	LP	1	missense	L67P	-0.824	-1.931	-1.47	-1.8493003	-8.15	sheet	0.036585366	97.65
925 clinvar	PTEN	P60484	LP	1	missense	N181K	-0.253	-0.321	-0.56	-1.2062141	0.71	helix	0.082807548	97.53
926 clinvar	PTEN	P60484	LP	1	missense	N181S	0.081	-1.052	-0.73	-1.035987	-3.05	helix	0.082807548	97.53
927 clinvar	PTEN	P60484	LP	1	missense	A276D	-0.111	-1.023	-1.51	-0.74561131	-4.94	loop	0.68867245	97.23
928 clinvar	PTEN	P60484	LP	1	missense	A347D	0.8	-0.97	-1.37	-1.1025011	-0.65	helix	0.518867925	93.68
929 clinvar	PTEN	P60484	LP	1	missense	C135G	-0.988	-1.584	-1.89	-1.5147428	-1.93	sheet	0	98.18
930 clinvar	PTEN	P60484	LP	1	missense	C238Y	-0.076	-1.476	-1.95	-1.2166818	-0.32	loop	0	97.08
931 clinvar	PTEN	P60484	LP	1	missense	C275Y	-0.19	-0.898	-1.33	-0.5512071	0.09	loop	0.066666667	97.98
932 clinvar	PTEN	P60484	LP	1	missense	D281V	0.101	0.077	-0.75	-0.6890089	2.7	helix	0.079754601	97.06
933 clinvar	PTEN	P60484	LP	1	missense	E180K	-1.651	-0.831	-0.92	-1.046178	-0.6	helix	0.309278531	92.98
934 clinvar	PTEN	P60484	LP	1	missense	E28K	-0.235	-1.281	-1.12	-1.421636	-0.09	sheet	0.077319588	98.32
935 clinvar	PTEN	P60484	LP	1	missense	E28K	-1.636	0.828	-0.7	-1.0482566	3.03	helix	0.26804124	96.28
936 clinvar	PTEN	P60484	LP	1	missense	G105R	-0.555	-0.312	-1.59	-0.51719611	-5.93	loop	0.27800524	96.19
937 clinvar	PTEN	P60484	LP	1	missense	G105S	-0.101	-0.596	-1.27	-0.5973446	1.79	loop	0.27800524	96.19
938 clinvar	PTEN	P60484	LP	1	missense	G244D	0.325	-0.921	-1.27	-0.162644	1.52	loop	0.75	93.39
939 clinvar	PTEN	P60484	LP	1	missense	G245D	0.345	-1.962	-0.49	-0.7523563	-14.69	loop	0.047615048	94.32
940 clinvar	PTEN	P60484	LP	1	missense	G26E	0.008	-1.49	-0.96	-0.7102011	-2.25	sheet	0	97.99
941 clinvar	PTEN	P60484	LP	1	missense	G279E	0.234	-2.751	-1.08	0.06230881	0.51	helix	0.011904762	97.02
942 clinvar	PTEN	P60484	LP	1	missense	G334W	-0.073	-1.149	-1.54	-0.82665566	-0.31	loop	0.52300524	94.94
943 clinvar	PTEN	P60484	LP	1	missense	H178D	0.725	0.859	-0.59	0.85059453	0.6	helix	0.78043478	94.74
944 clinvar	PTEN	P60484	LP	1	missense	H193R	-0.672	-1.785	-1.29	-0.29432018	0.19	loop	0.01865965	95.71
945 clinvar	PTEN	P60484	LP	1	missense	H193R	0.414	0.063	-0.98	0.05707966	5.38	loop	0.01865965	95.71
946 clinvar	PTEN	P60484	LP	1	missense	H214R	0.128	-1.138	-0.84	-0.568396	-7.27	sheet	0.11946217	96.5
947 clinvar	PTEN	P60484	LP	1	missense	I231	0.98	-1.13	-0.69	-0.5893274	12	sheet	0	98.3
948 clinvar	PTEN	P60484	LP	1	missense	I265P	-0.162	-1.273	-1.62	-1.06846	2.54	sheet	0.03365633	98.1
949 clinvar	PTEN	P60484	LP	1	missense	M246K	-1.452	-1.68	-1.43	-1.057757	1.5	sheet	0.38003437	98.11
950 clinvar	PTEN	P60484	LP	1	missense	N238K	-0.526	0.897	-0.52	-0.689183	-3.74	loop	0.424038217	98.63
951 clinvar	PTEN	P60484	LP	1	missense	P515L	-0.824	-2.548	-1.82	-1.1728868	-1.04	loop	0.051475588	96.75
952 clinvar	PTEN	P60484	LP	1	missense	P515L	-0.44	-2.187	-1.76	-1.3527925	-3.29	loop	0.051475588	96.75
953 clinvar	PTEN	P60484	LP	1	missense	P532R	-0.566	0.392	-1.61	-0.34834474	-2.27	loop	0.411765705	95
954 clinvar	PTEN	P60484	LP	1	missense	P532R	-0.202	-0.031	-1.25	-1.195079	2.08	helix	0.04770677	97.53
955 clinvar	PTEN	P60484	LP	1	missense	R110L	0.484	-0.399	-0.34	0.163133	-4.1	sheet	0.338706677	97.53
956 clinvar	PTEN	P60484	LP	1	missense	R158H	0.249	-1.69	-1.26	-0.3853642	-1.49	sheet	0.14516129	98.38
957 clinvar	PTEN	P60484	LP	1	missense	R158H	0.917	-0.594	-0.91	0.23196105	-1.04	sheet	0.14516129	98.38
958 clinvar	PTEN	P60484	LP	1	missense	R175L	-0.184	-0.071	-1.47	-1.0986929	-6.57	loop	0.028225806	96.38
959 clinvar	PTEN	P60484	LP	1	missense	R181H	-0.599	-0.742	-0.79	-1.307581	1.06	loop	0.858870968	91.38
960 clinvar	PTEN	P60484	LP	1	missense	R181P	-0.264	0.427	-0.52	-1.2796444	-1.26	loop	0.858870968	91.38
961 clinvar	PTEN	P60484	LP	1	missense	R213P	-2.077	-0.785	-1.38	-1.2120451	-4.17	loop	0.024193548	95.39
962 clinvar	PTEN	P60484	LP	1	missense	R267W	0.903	-1.311	-1.09	-0.540035	-2.56	sheet	0.161290323	98.54
963 clinvar	PTEN	P60484	LP	1	missense	R273C	0.462	-1.643	-0.1	-0.06400414	2.46	sheet	0.326612903	98.43
965 clinvar	PTEN	P60484	LP	1	missense	R282P	-0.061	-1.413	-0.97	-1.0579975	-0.9	helix	0.125	97.21

EK 4: ClinVar veri tabanı meme kanseri tüm varyant listesi (devam)

966	clinvar	TP53	P04637	LP	1	missense	R282W	0.26	-1.371	-0.92	-0.76877852	5.17	helix	0.125	97.21
967	clinvar	TP53	P04637	LP	1	missense	R337C	-0.371	-0.658	-0.78	-0.67915768	-0.72	helix	0.524193548	94.23
968	clinvar	TP53	P04637	LP	1	missense	R337H	-0.185	-1.52	-1.11	-0.96355223	-0.23	helix	0.524193548	94.23
969	clinvar	TP53	P04637	LP	1	missense	R337L	-0.021	0.181	-0.61	0.16867506	-3.17	helix	0.524193548	94.23
970	clinvar	TP53	P04637	LP	1	missense	R337P	-0.081	-0.108	-1.13	-1.0769457	-1.85	helix	0.524193548	94.23
971	clinvar	TP53	P04637	LP	1	missense	R422P	-0.144	-0.16	-0.78	-1.1301284	-1.33	helix	0.39516129	94.59
972	clinvar	TP53	P04637	LP	1	missense	S241C	0.104	-0.228	-0.33	-1.0466221	1.46	loop	0.5	97.54
973	clinvar	TP53	P04637	LP	1	missense	S241F	0.308	0.949	-0.67	-0.98527933	-1.07	loop	0	97.82
974	clinvar	TP53	P04637	LP	1	missense	T125R	0.072	-0.701	-0.94	-0.62331973	-2.29	sheet	0	97.82
975	clinvar	TP53	P04637	LP	1	missense	V173A	-1.151	-2.245	-1.46	-1.0295161	-2.28	loop	0.042253521	96.58
976	clinvar	TP53	P04637	LP	1	missense	V234C	0.192	-1.832	-1.57	-0.62559301	-0.54	sheet	0.009090009	97.96
977	clinvar	BRCA1	P38398	P	1	missense	G61S	0.271	0.315	-2.32	-1.1204152	-2.58	loop	0.014814815	86.97
978	clinvar	BRCA2	P51587	P	1	missense	R2336P	0.219	0.115	-1.14	-1.3094291	3.63	loop	0.955645161	29.09
979	clinvar	ATM	Q13315	P	1	missense	M1T	0.066	0.017	-2.02	-1.94	1.16	loop	0.70212766	59.68
980	clinvar	BRCA1	P38398	P	1	missense	R227C	-0.152	-1.823	-0.48	-0.63045177	0.07	helix	0.004032258	90.71
981	clinvar	BRCA1	P38398	P	1	missense	A1708E	0.004	-1.36	-1.36	-0.37420526	-1.76	loop	0	96.16
982	clinvar	BRCA1	P38398	P	1	missense	A1823T	-0.079	-1.948	-1.41	-0.84617383	-4.98	sheet	0.301886792	84.3
983	clinvar	BRCA1	P38398	P	1	missense	C1697R	-0.197	-1.947	-2.31	-1.4426695	0.08	loop	0.02962963	96.32
984	clinvar	BRCA1	P38398	P	1	missense	C1787S	-0.047	-0.402	-1.95	-1.303313	-3.74	loop	0.155555556	88.54
985	clinvar	BRCA1	P38398	P	1	missense	C39W	0.007	-1.096	-1.91	-1.2892912	-6.83	loop	0.155555556	88.54
986	clinvar	BRCA1	P38398	P	1	missense	C39V	0.034	-1.099	-1.62	-1.1184404	-2.29	loop	0.155555556	88.54
987	clinvar	BRCA1	P38398	P	1	missense	C44F	-0.047	-1.046	-1.47	-0.93405832	-4.73	sheet	0.02962963	92.79
988	clinvar	BRCA1	P38398	P	1	missense	C44S	-0.163	-2.302	-2.23	-1.5733754	-2.74	sheet	0.02962963	92.79
989	clinvar	BRCA1	P38398	P	1	missense	C45	0.014	-1.314	-1.73	-1.252698	-4.59	sheet	0.02962963	92.79
990	clinvar	BRCA1	P38398	P	1	missense	C47Y	0.017	-1.632	-1.73	-0.95474646	-2.19	helix	0.074074074	91.31
991	clinvar	BRCA1	P38398	P	1	missense	C47G	0	-2.009	-2.01	-2.406295	-1.52	loop	0.333333333	88.77
992	clinvar	BRCA1	P38398	P	1	missense	C48R	0.145	-0.609	-2.22	-1.8141258	-1.15	loop	0.333333333	88.77
993	clinvar	BRCA1	P38398	P	1	missense	C47	0.027	-1.212	-1.8	-1.7398645	-1.43	loop	0.333333333	88.77
994	clinvar	BRCA1	P38398	P	1	missense	C64Y	0.13	-0.419	-0.87	-0.59342	1.37	loop	0.49693252	94.27
995	clinvar	BRCA1	P38398	P	1	missense	E1559K	0.305	0.508	-0.53	-1.0779782	-4.15	loop	0.809278551	29.18
996	clinvar	BRCA1	P38398	P	1	missense	G1706E	0	-1.206	-0.89	-0.35977985	-0.17	helix	0	95.97
997	clinvar	BRCA1	P38398	P	1	missense	G1706R	0.182	-1.106	-1.22	-0.4042712	-0.2	helix	0	95.97
998	clinvar	BRCA1	P38398	P	1	missense	G1738R	0.062	-1.379	-0.87	-1.261649	0.38	sheet	0	94.87
999	clinvar	BRCA1	P38398	P	1	missense	G1770V	0.069	0.067	-0.75	-0.35179668	5.88	loop	0.333333333	84.89
1000	clinvar	BRCA1	P38398	P	1	missense	G1770V	0.026	-0.52	-1.17	-0.16796518	1.64	loop	0.27380524	93.22
1001	clinvar	BRCA1	P38398	P	1	missense	G1788V	0.169	-1.032	-0.73	-0.3383541	-1.17	loop	0.33695622	90.04
1002	clinvar	BRCA1	P38398	P	1	missense	H41R	-0.298	-3.61	-2.24	-1.5017974	-6.46	sheet	0	95.93
1003	clinvar	BRCA1	P38398	P	1	missense	I766S	-0.278	-1.41	-1	-1.423128	-2.66	sheet	0.164634146	93.27
1004	clinvar	BRCA1	P38398	P	1	missense	L1764P	-0.25	-3.153	-0.92	-1.6990514	-1.46	helix	0.0607561	96.82
1005	clinvar	BRCA1	P38398	P	1	missense	L1839S	-0.278	-2.684	-2.57	-1.608403	1.58	loop	0.091463415	89.9
1006	clinvar	BRCA1	P38398	P	1	missense	L22S	-0.111	-0.941	-1.85	-1.9115691	5.43	loop	0.079787334	90.88
1007	clinvar	BRCA1	P38398	P	1	missense	M1775K	0.007	0.093	-1.45	-1.4733289	-2.98	loop	0.079787334	90.88
1008	clinvar	BRCA1	P38398	P	1	missense	M1775R	0.034	-1.497	-2.37	-2.182108	-1.59	helix	0.404255319	90.26
1009	clinvar	BRCA1	P38398	P	1	missense	M18T	0.355	0.344	-1.55	-2.4153975	3.29	loop	1	41.59
1010	clinvar	BRCA1	P38398	P	1	missense	M1R	0.518	-0.256	-0.89	-1.3057855	0.68	loop	0.858879668	29.59
1011	clinvar	BRCA1	P38398	P	1	missense	M1V	0.384	-0.108	-0.84	0.09524209	-1.12	loop	0.858879668	29.59
1012	clinvar	BRCA1	P38398	P	1	missense	R1495M	0.356	-0.195	-0.78	-0.3442333	-0.14	loop	0.858879668	29.59
1013	clinvar	BRCA1	P38398	P	1	missense	R1495T	-0.057	-1.16	-0.84	0.840954	1.42	loop	0.286290323	96
1014	clinvar	BRCA1	P38398	P	1	missense	R1699Q	-0.007	-0.131	-0.41	0.6895943	5.77	loop	0.286290323	96
1015	clinvar	BRCA1	P38398	P	1	missense	R1699W	0.325	-0.148	-1.33	0.9131168	-1.77	loop	0.975806452	82.7
1016	clinvar	BRCA1	P38398	P	1	missense	R71G	0.322	-0.23	-0.41	0.5717176	-0.44	loop	0.975806452	82.7
1017	clinvar	BRCA1	P38398	P	1	missense	R71T	0.463	-0.21	-0.87	-0.5232176	-0.83	loop	0.975806452	82.7
1018	clinvar	BRCA1	P38398	P	1	missense	R71T	-0.13	0.842	-0.9	-0.8952321	0.2	sheet	0	97.51
1019	clinvar	BRCA1	P38398	P	1	missense	S171N	0.031	0.516	-0.78	-0.433196	0.23	sheet	0	97.51
1020	clinvar	BRCA1	P38398	P	1	missense	S171R	-0.045	-0.704	-0.92	-1.2765592	-4.47	loop	0.952113676	94.95
1021	clinvar	BRCA1	P38398	P	1	missense	T1685A	0.038	0.027	-0.17	-0.5864227	1.17	loop	0.952113676	94.95
1022	clinvar	BRCA1	P38398	P	1	missense	T37K	0.135	-0.67	-0.54	1.09601	-2.77	sheet	0.028166014	88.99
1023	clinvar	BRCA1	P38398	P	1	missense	T38K	-0.397	2.603	-1.34	-1.993993	-0.66	sheet	0	97.64
1024	clinvar	BRCA1	P38398	P	1	missense	V173E	-0.149	-2.836	-2.68	-1.1340108	0	helix	0	96.81
1025	clinvar	BRCA1	P38398	P	1	missense	V1838E	-0.155	-2.242	-1.85	-1.2765989	-4.05	helix	0	96.84
1026	clinvar	BRCA1	P38398	P	1	missense	V1838E	-0.321	-1.941	-1.1	-1.1688405	-11.22	loop	0.036809816	97.06
1027	clinvar	BRCA2	P51587	P	1	missense	M1837R	-0.093	-1.253	-1.47	-0.8175629	-8.69	loop	0.036809816	97.06
1028	clinvar	BRCA2	P51587	P	1	missense	M1837R	-0.139	-0.723	-0.86	-0.61120877	-2.34	loop	0.046391753	95.62
1029	clinvar	BRCA2	P51587	P	1	missense	D3995E	-0.202	-1.483	-0.5	0.007674473	-9.14	helix	0.488095238	93.65
1030	clinvar	BRCA2	P51587	P	1	missense	E7663V	-0.304	-2.686	-1.04	-0.41785592	-9.95	loop	0.488095238	93.65
1031	clinvar	BRCA2	P51587	P	1	missense	G2748D	-0.129	-1.674	-1.49	-0.805271983	0.64	helix	0	97.25
1032	clinvar	BRCA2	P51587	P	1	missense	T2672V	-0.172	-1.493	-0.75	-0.441746	1.8	helix	0.065088757	95.98
1033	clinvar	BRCA2	P51587	P	1	missense	M11	0.24	-0.295	-1.95	-0.5140164	0.22	loop	1	34.42

EK 4: ClinVar veri tabanı meme kanseri tüm varyant listesi (devam)

1035	Clinvar	BRCA2	P51587	P	1	missense	M1R	0.325	0.462	-1.78	-1.7649132	-1.79	loop	1	34.42	0.044585987	90.85
1036	Clinvar	BRCA2	P51587	P	1	missense	N3124I	-0.131	-0.167	-0.24	0.35465625	-8.27	sheet	0	0.044585987	90.85	0.040322581
1037	Clinvar	BRCA2	P51587	P	1	missense	R2659G	-0.458	-2.655	-1.41	-1.7975725	-1.09	helix	0	0.040322581	96.18	0.040322581
1038	Clinvar	BRCA2	P51587	P	1	missense	R2659K	-0.221	1.276	-1.51	-1.5187539	-0.48	helix	0	0.040322581	96.18	0.040322581
1039	Clinvar	BRCA2	P51587	P	1	missense	R2659T	-0.306	-2.029	-1.47	-1.543174	-3.53	helix	0	0.040322581	96.18	0.040322581
1040	Clinvar	BRCA2	P51587	P	1	missense	R3052W	-0.122	0.118	-1.06	0.03076658	1.23	loop	0	0.137096774	89.19	0.137096774
1041	Clinvar	BRCA2	P51587	P	1	missense	T7222R	-0.447	0.941	-0.61	-0.9030934	-1.3	sheet	0	0.007042254	97.38	0.007042254
1042	Clinvar	BRCA2	P51587	P	1	missense	W2626C	-0.533	-1.523	-1.64	-1.2435513	-2.1	helix	0	0.022026432	97.29	0.022026432
1043	Clinvar	CDH1	P12830	P	1	missense	G239R	0.17	-0.15	-1.21	-0.85493632	-0.88	loop	0	0.642857143	81.15	0.642857143
1044	Clinvar	CDH1	P12830	P	1	missense	M1I	0.146	0.552	-1.21	0.16612912	2.43	loop	1	39.93	0.007042254	97.38
1045	Clinvar	CDH1	P12830	P	1	missense	M1R	0.324	0.179	-1.91	-0.85094391	0.58	loop	1	39.93	0.007042254	97.38
1046	Clinvar	CDH1	P12830	P	1	missense	M1T	0.089	0.299	-2.03	-1.2640561	-1.16	loop	1	39.93	0.007042254	97.38
1047	Clinvar	CDH1	P12830	P	1	missense	T560R	0.087	0.611	-0.81	-1.0833263	0.21	sheet	0	0.23943662	94.46	0.23943662
1048	Clinvar	MEN1	O00255	P	1	missense	E45K	0.079	2.611	-0.49	-1.0595152	0.39	helix	0	0.617021277	59.68	0.617021277
1049	Clinvar	MEN1	O00255	P	1	missense	M1L	0.187	0.158	-0.63	0.17033579	-1.57	loop	0	0.047169811	93.28	0.047169811
1050	Clinvar	MEN1	O00255	P	1	missense	A23G	-0.439	-1.488	-1.18	-1.5768414	4.49	helix	0	0.009433962	94.7	0.009433962
1051	Clinvar	MEN1	O00255	P	1	missense	A681T	-0.222	-1.607	-0.79	-1.1452308	-1	helix	0	0.007407407	92.84	0.007407407
1052	Clinvar	MEN1	O00255	P	1	missense	C77R	-0.136	0.758	-1.66	-0.62139845	2.8	loop	0	0.007407407	92.84	0.007407407
1053	Clinvar	MEN1	O00255	P	1	missense	C77Y	-0.229	0.941	-1.37	-0.4031795	1.71	loop	0	0.007407407	92.84	0.007407407
1054	Clinvar	MEN1	O00255	P	1	missense	G44D	0.078	1.351	-1.25	-1.3460427	-1.9	sheet	0	0.05952381	95.09	0.05952381
1055	Clinvar	MEN1	O00255	P	1	missense	G67E	-0.132	-1.501	-0.95	-0.29106931	-1.29	loop	0	0.166666667	94.23	0.166666667
1056	Clinvar	MEN1	O00255	P	1	missense	G67R	0.045	0.394	-1.18	-0.36437121	-2.09	loop	0	0.166666667	94.23	0.166666667
1057	Clinvar	MEN1	O00255	P	1	missense	G67W	0.066	1.518	-1.06	-0.33301124	-0.98	loop	0	0.166666667	94.23	0.166666667
1058	Clinvar	MEN1	O00255	P	1	missense	H329P	-0.285	-0.197	-1	-0.81960041	1.61	helix	0	0.190217391	92.75	0.190217391
1059	Clinvar	MEN1	O00255	P	1	missense	I107R	-0.189	-1.55	-2.11	-1.9809117	-2.46	helix	0	0.0118432	93.59	0.0118432
1060	Clinvar	MEN1	O00255	P	1	missense	I19F	0.23	-0.8	-1.34	-1.3309327	-2.93	helix	0	0.51479899	84.63	0.51479899
1061	Clinvar	MEN1	O00255	P	1	missense	L260R	-0.242	-1.523	-0.97	-1.8708432	1.09	sheet	0	0.006097561	94.82	0.006097561
1062	Clinvar	MEN1	O00255	P	1	missense	L550P	-0.363	-1.379	-1.53	-2.5808972	-2.33	sheet	0	0.932	0	0.932
1063	Clinvar	MEN1	O00255	P	1	missense	L622H	-0.241	-2.642	-1.79	-1.6189192	-2.63	helix	0	0.463414634	75.77	0.463414634
1064	Clinvar	MEN1	O00255	P	1	missense	L749P	0.069	-1.056	-1.51	-2.3691314	-5.71	helix	0	0.932	0	0.932
1065	Clinvar	MEN1	O00255	P	1	missense	M1I	0.076	0.205	-0.75	-0.2084402	-4.95	loop	0	0.932	0	0.932
1066	Clinvar	MEN1	O00255	P	1	missense	M35N	-0.549	-1.959	-1.86	-1.3094683	0.36	helix	0	0.932	0	0.932
1067	Clinvar	MEN1	O00255	P	1	missense	N306K	0.093	0.206	-0.16	-1.0548545	-5.47	loop	0	0.61146968	76.82	0.61146968
1068	Clinvar	MEN1	O00255	P	1	missense	N38H	-0.041	-0.756	-0.23	-1.2025957	-4.3	helix	0	0.248407643	92.31	0.248407643
1069	Clinvar	MEN1	O00255	P	1	missense	N38K	0.134	-0.187	-0.06	-1.1847624	0.36	helix	0	0.248407643	92.31	0.248407643
1070	Clinvar	MEN1	O00255	P	1	missense	P28L	0.09	-0.45	-0.56	0.04011298	4.05	helix	0	94	0	94
1071	Clinvar	MEN1	O00255	P	1	missense	P48S	-0.275	-2.241	-1.33	-0.93770042	-2.43	loop	0	0.02205824	88.99	0.02205824
1072	Clinvar	MEN1	O00255	P	1	missense	Q46H	0.061	0.043	-1.09	-0.6438674	1.77	loop	0	0.878787879	33.81	0.878787879
1073	Clinvar	MEN1	O00255	P	1	missense	Q701H	0.065	0.002	-1.23	-0.69442449	-9.33	loop	0	0.954545455	86.5	0.954545455
1074	Clinvar	MEN1	O00255	P	1	missense	R127K	-0.01	-1.238	-1.23	-0.80410783	0.56	sheet	0	0.463708677	96.95	0.463708677
1075	Clinvar	MEN1	O00255	P	1	missense	R128G	-0.354	-2.516	-0.86	-1.5383905	-0.37	helix	0	0.10887968	95.3	0.10887968
1076	Clinvar	MEN1	O00255	P	1	missense	R266Q	0.284	0.031	-0.39	-0.68547505	0.39	loop	0	0.17174135	91.25	0.17174135
1077	Clinvar	MEN1	O00255	P	1	missense	R265C	-0.193	-1.867	-0.76	-1.179258	-1.48	sheet	0	0.086290323	88.02	0.086290323
1078	Clinvar	MEN1	O00255	P	1	missense	R265S	-0.357	-2.477	-1.06	-1.3541343	-1.48	sheet	0	0.086290323	88.02	0.086290323
1079	Clinvar	MEN1	O00255	P	1	missense	R659L	0.114	0.327	0.01	-0.135528	-2.25	helix	0	0.237903226	92.97	0.237903226
1080	Clinvar	MEN1	O00255	P	1	missense	R687W	-0.01	-0.619	-0.74	-1.3146741	-0.86	loop	0	0.197580645	84.7	0.197580645
1081	Clinvar	MEN1	O00255	P	1	missense	S247P	0.096	0.182	-0.23	-1.2136423	-1.15	sheet	0	0.007692308	95.49	0.007692308
1082	Clinvar	MEN1	O00255	P	1	missense	S259G	-0.126	1.204	-0.23	-1.9949497	0.74	sheet	0	0.007692308	95.49	0.007692308
1083	Clinvar	MEN1	O00255	P	1	missense	S259N	0.037	1.233	-0.46	-1.206824	0.48	sheet	0	0.013384815	95.22	0.013384815
1084	Clinvar	MEN1	O00255	P	1	missense	T24F	0.042	1.112	-0.71	-0.0341078	1.37	loop	0	0.3802169	87.03	0.3802169
1085	Clinvar	MEN1	O00255	P	1	missense	T24R	-0.05	0.348	-0.61	-0.07231071	3.69	sheet	0	0.089519257	95.64	0.089519257
1086	Clinvar	MEN1	O00255	P	1	missense	C233V	0.194	0.415	-1.94	-1.6533132	0.24	loop	0	0.007407407	92.84	0.007407407
1087	Clinvar	MEN1	O00255	P	1	missense	G597E	-0.254	0.986	-1.11	-0.099433266	-3.01	loop	0	0.9451	0	0.9451
1088	Clinvar	MEN1	O00255	P	1	missense	G162R	0.009	1.181	-0.83	-0.75988121	0.23	sheet	0	0.071428571	82.91	0.071428571
1089	Clinvar	MEN1	O00255	P	1	missense	G164R	0.009	1.181	-0.83	-0.75988121	0.23	sheet	0	0.071428571	82.91	0.071428571
1090	Clinvar	MEN1	O00255	P	1	missense	G569V	0.203	-0.23	-0.92	-0.34109331	-4.67	loop	0	0.9672	0	0.9672
1091	Clinvar	MEN1	O00255	P	1	missense	G683R	0.203	-0.23	-0.92	-0.34109331	-4.67	loop	0	0.9672	0	0.9672
1092	Clinvar	MEN1	O00255	P	1	missense	H639R	-0.092	0.51	-1.11	-0.68514623	-6.15	helix	0	0.092391304	94.96	0.092391304
1093	Clinvar	MEN1	O00255	P	1	missense	H639V	-0.446	-1.362	-1.47	-1.6572861	-1.58	helix	0	0.006097561	91.29	0.006097561
1094	Clinvar	MEN1	O00255	P	1	missense	L10P	-0.402	-1.436	-1.62	-2.2657957	-3.04	loop	0	0.9802	0	0.9802
1095	Clinvar	MEN1	O00255	P	1	missense	L591	-0.468	-1.591	-1.52	-1.4014251	-1.54	helix	0	0.006097561	91.29	0.006097561
1096	Clinvar	MEN1	O00255	P	1	missense	L187P	-0.446	-1.362	-1.47	-1.6572861	-1.58	helix	0	0.006097561	91.29	0.006097561
1097	Clinvar	MEN1	O00255	P	1	missense	L598R	-0.101	-2.38	-2.2	-1.6368786	-10.05	helix	0	0.9637	0	0.9637
1098	Clinvar	MEN1	O00255	P	1	missense	M688R	-0.174	-1.753	-1.93	-1.1348147	-0.58	helix	0	0.014705882	98.5	0.014705882
1099	Clinvar	MEN1	O00255	P	1	missense	P340L	-0.025	1.245	-0.98	0.093242451	-7.59	loop	0	0.9637	0	0.9637
1100	Clinvar	MEN1	O00255	P	1	missense	P621L	-0.174	-1.753	-1.93	-1.1348147	-0.58	helix	0	0.014705882	98.5	0.014705882
1101	Clinvar	MEN1	O00255	P	1	missense	P96GL	-0.048	0.328	-1.3	0.1140273	0.3	loop	0	0.738461538	88.11	0.738461538
1102	Clinvar	MEN1	O00255	P	1	missense	S554G	-0.152	0.865	-0.7	0.14848751	-9.73	loop	0	0.9787	0	0.9787
1103	Clinvar	MEN1	O00255	P	1	missense	S554T	0.055	0.385	-0.25	-1.3219345	8.64	helix	0	0.738461538	88.11	0.738461538
1104	Clinvar	MEN1	O00255	P	1	missense	S554T	0.099	-0.14	0	-0.8289978	1.23	helix	0	0.738461538	88.11	0.738461538

EK 4: ClinVar veri tabanı meme kanseri tüm varyant listesi (devam)

1104	Clinvar	MSH2	P43246	P	1	missense	V161D	-0.776	-3.698	-2	-1.5549237	1.1	sheet	0	92.93
1105	Clinvar	MSH2	P43246	P	1	missense	V163D	-0.341	-3.17	-1.65	-1.1436435	-0.16	sheet	0.014084507	94.7
1106	Clinvar	MSH2	P43246	P	1	missense	V163G	-0.372	-3.154	-2.53	-1.8640298	-0.32	sheet	0.014084507	94.7
1107	Clinvar	MSH2	P43246	P	1	missense	V695M	-0.324	-1.129	-0.93	-0.58471077	-1.79	sheet	0	96.69
1108	Clinvar	MSH6	P52701	P	1	missense	L063R	-0.139	-2.025	-1.68	-1.7833333	3.07	helix	0	96.54
1109	Clinvar	MSH6	P52701	P	1	missense	L211P	-0.346	-1.832	-1.37	-1.7129779	-2.81	sheet	0	96.83
1110	Clinvar	MSH6	P52701	P	1	missense	L459P	-0.305	-0.781	-2.02	-1.752191	2.69	loop	0.103658537	96.41
1111	Clinvar	MSH6	P52701	P	1	missense	R1334Q	0.222	0.193	-0.45	-0.81536403	-1.52	helix	0.016935484	70.2
1112	Clinvar	MSH6	P52701	P	1	missense	R727W	-0.02	0.825	-0.56	0.23378319	-8.92	helix	0.075280645	94.59
1113	Clinvar	MSH6	P52701	P	1	missense	T767I	-0.148	0.322	-0.71	-0.080390209	-1.64	loop	0.007042254	96.82
1114	Clinvar	PM52	P54278	P	1	missense	M1I	0.15	0.415	-1.09	0.16236713	3.56	loop	1	38.84
1115	Clinvar	PM52	P54278	P	1	missense	M1L	0.144	0.415	-1.02	0.24394976	2.58	loop	1	38.84
1116	Clinvar	PM52	P54278	P	1	missense	M1R	0.285	0.353	-2.09	-0.85305579	2.74	loop	1	38.84
1117	Clinvar	PTEN	P60484	P	1	missense	C124R	-1.604	0.817	-2.54	-1.212119	3.47	loop	0.022222222	94.17
1118	Clinvar	PTEN	P60484	P	1	missense	C136R	-1.294	-1.38	-1.48	-0.69732311	-5.77	helix	0	98.86
1119	Clinvar	PTEN	P60484	P	1	missense	C136V	0.106	-1.025	-1.45	-0.56774114	-1.42	helix	0	98.86
1120	Clinvar	PTEN	P60484	P	1	missense	G129E	0.569	-1.5	-1.33	-0.54044838	-0.13	helix	0.166666667	96.92
1121	Clinvar	PTEN	P60484	P	1	missense	G165R	-0.443	0.872	-1.49	-0.63100938	-7.94	loop	0.023809524	94.86
1122	Clinvar	PTEN	P60484	P	1	missense	H123D	-1.703	-2.07	-0.65	-0.70063603	-3.16	sheet	0	97.84
1123	Clinvar	PTEN	P60484	P	1	missense	I135V	-0.287	-1.304	-0.66	-0.52459166	-0.92	helix	0	98.86
1124	Clinvar	PTEN	P60484	P	1	missense	M134T	-0.928	-1.825	-1.94	-0.92280948	-4.16	helix	0	98.89
1125	Clinvar	PTEN	P60484	P	1	missense	M1V	-2.169	-0.005	-0.7	-0.67676142	2.4	loop	1	54.96
1126	Clinvar	PTEN	P60484	P	1	missense	P246L	0.342	0.697	-0.83	0.2445522	-4.04	sheet	0.019117647	97.1
1127	Clinvar	PTEN	P60484	P	1	missense	P95L	0.41	0.083	-1.17	0.33076977	-7.93	loop	0.066176471	98.21
1128	Clinvar	PTEN	P60484	P	1	missense	R130P	-0.263	0.827	-0.83	-0.90953031	-2.61	helix	0.008064516	98.38
1129	Clinvar	PTEN	P60484	P	1	missense	R130Q	-0.147	-1.268	-0.59	-0.7192958	-2.97	helix	0.008064516	98.38
1130	Clinvar	PTEN	P60484	P	1	missense	R173C	0.065	-1.87	-0.8	-1.3272009	0.29	helix	0.088709677	98.34
1131	Clinvar	PTEN	P60484	P	1	missense	R47G	-1.814	-2.084	-1.54	-1.206624	1.17	loop	0.179032258	85.33
1132	Clinvar	PTEN	P60484	P	1	missense	S170I	0.206	-0.912	-0.8	0.59726143	11.47	helix	0	98.48
1133	Clinvar	PTEN	P60484	P	1	missense	V155C	-0.214	-2.553	-1.68	-1.3074658	-1.05	helix	0	98.74
1134	Clinvar	PTEN	P60484	P	1	missense	V68C	0.051	-1.448	-1.71	-0.7626079	-3.16	sheet	0	98.74
1135	Clinvar	STK11	P04637	P	1	missense	R044W	0.841	0.284	-0.4	-0.7859993	1.01	helix	0.245967742	98.57
1136	Clinvar	TP53	P04637	P	1	missense	C141V	0.512	-1.655	-1.81	-0.81124241	-5.57	sheet	0	97.5
1137	Clinvar	TP53	P04637	P	1	missense	C176V	0.125	-1.017	-1.75	-1.3813512	-2.01	loop	0.037037037	96.44
1138	Clinvar	TP53	P04637	P	1	missense	C238R	-1.649	-1.907	-2.17	-1.5046385	-6.24	loop	0	97.08
1139	Clinvar	TP53	P04637	P	1	missense	C242Y	0.219	-0.759	-2.44	-2.132089	-3.38	loop	0.133333333	97.24
1140	Clinvar	TP53	P04637	P	1	missense	D81G	-0.366	-0.995	-0.91	-1.8983758	-2.08	helix	0.079754601	97.06
1141	Clinvar	TP53	P04637	P	1	missense	E286K	-1.719	-1.051	-0.78	-0.87947834	-1.17	helix	0.24747268	95.87
1142	Clinvar	TP53	P04637	P	1	missense	G244S	0.239	0.248	-0.96	-0.4139496	4.74	loop	0.75	93.39
1143	Clinvar	TP53	P04637	P	1	missense	G245C	0.892	-1.157	-0.15	-0.5913644	1.01	loop	0.047615048	94.32
1144	Clinvar	TP53	P04637	P	1	missense	G245V	-0.455	-1.232	-0.38	-0.80019094	0.63	loop	0.047615048	94.32
1145	Clinvar	TP53	P04637	P	1	missense	G246R	0.59	0.682	-0.4	-0.49157764	-1.3	loop	0.047615048	94.32
1146	Clinvar	TP53	P04637	P	1	missense	G246V	0.267	-0.956	-1.16	-0.9006289	-2.56	sheet	0	97.99
1147	Clinvar	TP53	P04637	P	1	missense	H179Q	0.419	0.76	-0.81	-0.19938582	-0.6	helix	0.163043478	94.02
1148	Clinvar	TP53	P04637	P	1	missense	H193P	-1.369	-1.44	-1.11	-0.5586726	-3.09	loop	0.010865465	95.71
1149	Clinvar	TP53	P04637	P	1	missense	I191	-0.665	-2.864	-2.19	-2.7658467	1.28	sheet	0.005086757	97.65
1150	Clinvar	TP53	P04637	P	1	missense	M133T	-0.837	0.882	-1.97	-2.1137882	-1.1	sheet	0.010638298	98.31
1151	Clinvar	TP53	P04637	P	1	missense	M237I	-0.168	-2.079	-0.47	-0.4478395	3.3	loop	0.09042552	96.68
1152	Clinvar	TP53	P04637	P	1	missense	N246V	-0.591	-0.994	-0.86	-0.39134388	1.73	loop	0	96.83
1153	Clinvar	TP53	P04637	P	1	missense	N131I	-1.051	-0.108	0.66	-0.12106019	-0.11	loop	0.401373885	97.14
1154	Clinvar	TP53	P04637	P	1	missense	P132L	-0.781	-0.38	-1.13	0.42370869	-5.36	loop	0.426476588	96.44
1155	Clinvar	TP53	P04637	P	1	missense	P132V	-0.65	-0.97	-0.6	-0.19389977	-0.9	sheet	0.03859977	95.33
1156	Clinvar	TP53	P04637	P	1	missense	R176G	1.272	1.03	-1.63	-1.0936239	-3.77	loop	0.038258062	96.38
1157	Clinvar	TP53	P04637	P	1	missense	R236G	-0.438	0.965	-2.3	-3.9105592	-1.15	loop	0.024191548	96.39
1158	Clinvar	TP53	P04637	P	1	missense	R213L	-1.245	1.154	-1.2	-0.87931193	-3.1	loop	0.04191548	96.39
1159	Clinvar	TP53	P04637	P	1	missense	R248Q	-2.056	0.156	-1.34	-0.57580927	-0.24	loop	0.062451512	96.76
1160	Clinvar	TP53	P04637	P	1	missense	R248Q	-1.944	0.095	-1.37	-1.8402017	-4.04	loop	0.062451512	96.76
1161	Clinvar	TP53	P04637	P	1	missense	R248W	-1.466	0.543	-1.48	-1.4346049	-27.35	loop	0.062451512	96.76
1162	Clinvar	TP53	P04637	P	1	missense	R273G	-0.11	-1.962	-0.29	-0.92305977	-1.34	sheet	0.246613903	98.43
1163	Clinvar	TP53	P04637	P	1	missense	R273H	0.335	-1.921	-0.3	-0.45055488	-1.47	sheet	0.246613903	98.43
1164	Clinvar	TP53	P04637	P	1	missense	R273L	0.825	0.604	0.07	0.24912778	-2.91	sheet	0.246613903	98.43
1165	Clinvar	TP53	P04637	P	1	missense	R273P	-0.085	-0.922	-0.33	-0.60335667	-0.64	sheet	0.246613903	98.43
1166	Clinvar	TP53	P04637	P	1	missense	R273S	-0.213	-2.051	-0.34	-0.51140453	-0.99	sheet	0.246613903	98.43
1167	Clinvar	TP53	P04637	P	1	missense	R282G	-0.397	2.182	-1.27	-1.3295657	1.27	helix	0.125	97.21
1168	Clinvar	TP53	P04637	P	1	missense	R282G	-0.173	-0.732	-0.66	-0.44073398	-1.67	loop	0.042253521	96.58
1169	Clinvar	TP53	P04637	P	1	missense	V723M	-0.173	-0.732	-0.66	-0.44073398	-1.67	loop	0.042253521	96.58
1170	Clinvar	TP53	P04637	P	1	missense	V723M	-0.007	-0.96	-0.83	-1.3440025	-0.55	sheet	0.007042254	98.62
1171	Clinvar	TP53	P04637	P	1	missense	V163C	0.156	-2.388	-1.9	-1.0977446	1.09	sheet	0.013513514	97.85
1172	Clinvar	TP53	P04637	P	1	missense	V220C	-0.776	-1.83	-1.33	-0.24576484	-0.18	loop	0.121621622	97.45
1172	Clinvar	TP53	P04637	P	1	missense	V234H	-0.664	-2.056	-1.29	-1.0031303	-1.06	sheet	0.009090909	97.96

EK 4: ClinVar veri tabanı meme kanseri tüm varyant listesi (devam)

1173 common	ATM	Q13315	LB	0 missense	F658L		0.1	-0.93	-1.04	-1.578063	0.32	loop	0.715736041	26.88
1174 common	BRD1	Q99728	LB	0 missense	Q11H		0.061	0.058	-0.86	-1.3587844	-4.49	loop	0.868686869	34.81
1175 common	BRCA1	P38398	LB	0 missense	R641Q		0.484	0.276	-0.72	-0.82103335	0.05	loop	0.991935484	28.06
1176 common	BRCA1	P38398	LB	0 missense	R666H		0.289	0.595	-1.29	-0.71905741	-0.7	loop	0.649193548	37.06
1177 common	BRCA1	P38398	LB	0 missense	V1181I		0.352	0.554	-0.31	-0.33628637	-0.27	loop	1	31.63
1178 common	MLH1	P40692	LB	0 missense	A441T		-0.888	0.844	-0.73	0	1.12	loop	0.886792453	36.84
1179 common	MLH1	P40692	LB	0 missense	G22A		0.025	0.667	-0.53	-0.67122	-0.56	helix	0.047619048	81.23
1180 common	MLH1	P40692	LB	0 missense	V716M		-0.047	0.289	-1.22	-0.67122	-0.56	helix	0.007042254	90
1181 common	MSH2	P43246	LB	0 missense	A272V		-0.87	-0.73	-0.67	-0.69851	1.69	helix	0	93.6
1182 common	MSH2	P43246	LB	0 missense	E2200		-0.084	0.991	-1.17	-0.67556	-2.59	sheet	0.006134069	86.46
1183 common	MSH6	P52701	LB	0 missense	N716D		0.147	0.368	0	0	-1.7	loop	0.891752577	27.88
1184 common	NBN	Q60934	LB	0 missense	F233G		-0.042	0.21	-0.45	-0.64744	-0.13	loop	0.535031847	63.48
1185 common	STK11	O75771	LB	0 missense	F34L		-1.605	0.981	-1.462	-2.53835	-2.1	helix	0.06185567	97.01
1186 common	BRCA2	P51587	LB	0 missense	F34L		-1.456	0.489	-0.99	-0.167719	0.56	loop	0.822335025	41.79
1187 common	BRCA2	P51587	LB	0 missense	D312V		0.119	0.215	-0.49	-0.47278357	-1.21	loop	0.993865031	39.37
1188 common	BRCA2	P51587	LB	0 missense	D3170G		0.105	0.387	-0.76	-1.6983257	-0.79	helix	0.527607362	85.07
1189 common	BRCA2	P51587	LB	0 missense	G1771D		-0.016	0.616	-0.65	-0.77537709	-0.62	loop	0.714285714	24.37
1190 common	BRCA2	P51587	LB	0 missense	G604E		0.245	0.307	-0.27	-0.09620304	0.09	loop	0.936585366	36.26
1191 common	BRCA2	P51587	LB	0 missense	R2842H		0.114	0.108	-1.07	-0.5923051	2.01	loop	0.89516129	26.89
1192 common	BRCA2	P51587	LB	0 missense	V2969M		-0.081	-1.79	-1.33	-1.0595313	-3.24	sheet	0.125	90.92
1193 common	BRCA2	P51587	LB	0 missense	A298T		-0.089	-1.205	-0.73	-0.60018571	-2.89	sheet	0.007042254	95.19
1194 common	CDH1	P12830	LB	0 missense	A597T		-0.206	-1.371	-1.26	-0.88239322	-3.94	loop	0.10377585	93.51
1195 common	CDH1	P12830	LB	0 missense	D605N		-0.191	-1.439	-1.15	-1.1579492	-0.4	loop	0.169811321	91.21
1196 common	BRCA1	P38398	P	1 missense	C61G		0.183	0.161	-0.32	-0.4806326	-0.19	helix	0.877300613	66.79
1197 common	BRCA1	P38398	P	1 missense	S165F		-0.262	2.886	-2.45	-1.581657	2.57	loop	0.014814815	86.97
1198 common	BRCA2	P51587	VUS	2 missense	G3961S		0.075	0.605	-0.86	-0.001138484	1.17	sheet	0.092307692	96.72
1199 common	BRCA2	P51587	P	1 missense	R2336H		0.12	0.585	-0.94	-0.15266485	-0.91	loop	0.702380952	55.72
1200 common	MLH1	P40692	P	1 missense	T117M		0.291	0.588	-0.8	-1.2697859	1.08	loop	0.955645161	29.09
1201 common	ATM	Q13315	LB	0 truncated	c.*29C>G		0.115	-0.271	-0.68	-0.31074	0.39	sheet	0.028169014	97.41
1202 common	MLH1	P40692	LB	0 truncated	c.-28A>G									
1203 common	ATM	Q13315	LB	0 truncated	c.S377>137>C									
1204 common	BLM	Q54132	LB	0 truncated	c.A076>41>G									
1205 common	BLM	Q54132	LB	0 truncated	c.-66>A									
1206 common	BRCA2	P51587	LB	0 truncated	c.S976A>T [p.Lys3326Ter]									
1207 common	BRCA1	P38398	UP	1 truncated	Heterozygous deletion of exon 18 and exon 19									
1208 common	MSH6	P52701	UP	1 truncated	Heterozygous deletion of exon 3 and exon 4									
1209 common	RAO50	Q28278	UP	1 truncated	c.316_379delCAGA [p.Trp109Asnfs*20]									
1210 common	CHKE2	Q96017	UP	1 truncated	c.S75>+4_375>+7delAGTA									
1211 common	CHKE2	Q96017	UP	1 truncated	Heterozygous deletion of exons 10, 11 and 12									
1212 common	ATM	Q13315	UP	1 truncated	c.2125>16>A									
1213 common	BRCA2	P51587	UP	1 truncated	c.S91A_3915delTT [p.Phe305Cysfs*2]									
1214 common	RAO51D	Q75771	UP	1 truncated	c.S40>16>A									
1215 common	ATM	Q13315	UP	1 truncated	c.S755C>T [p.Gln519P*]									
1216 common	PALB2	Q861C2	UP	1 truncated	Heterozygous deletion of exon 11 and exon 12									
1217 common	BRCA2	P51587	P	1 truncated	c.L189C>T [p.Gln537Ter]									
1218 common	MDM1	Q69534	P	1 truncated	c.L395_1397delGGA [p.Glu466del]									
1219 common	BRCA1	P38398	P	1 truncated	c.S146C>T [p.Arg241Ter]									
1220 common	BRCA2	P51587	P	1 truncated	c.S148del [p.Gly248Valfs*14]									
1221 common	BRCA1	P38398	P	1 truncated	c.S451_345delAGTCT [p.Ile1151>fs*1]									
1222 common	BRCA2	P51587	P	1 truncated	c.S432C>T [p.Arg243Ter]									
1223 common	BRCA2	P51587	P	1 truncated	c.S474>T [p.Gln246P*]									
1224 common	BRCA1	P38398	P	1 truncated	c.S477_477delCTGA [p.Leu1491Valfs*12]									
1225 common	BRCA1	P38398	P	1 truncated	c.S864>G>C									
1226 common	BRCA2	P51587	P	1 truncated	c.S265delAC [p.Gln735ProfsTer24]									
1227 common	BRCA2	P51587	P	1 truncated	c.S796_579delTATA [p.Ile193Glnfs]									
1228 common	BRCA2	P51587	P	1 truncated	c.S992delC [p.Trp203Metfs*9]									
1229 common	BRCA2	P51587	P	1 truncated	c.S468_546delATC [p.Gln2157Ilefs]									
1230 common	BRCA2	P51587	P	1 truncated	c.S478C>T [p.Gln216P*]									
1231 common	BRCA2	P51587	P	1 truncated	c.T0186C>T [p.Glu2340P*]									
1232 common	BRCA2	P51587	P	1 truncated	c.T069_1079delCT [p.Leu2357Valfs*2]									
1233 common	BRCA2	P51587	P	1 truncated	c.S754>1G>T									
1234 common	BRCA2	P51587	P	1 truncated	c.S924delTT [p.Val2975fs*13]									
1235 common	BRCA2	P51587	P	1 truncated	c.S9074dupA [p.Trp1033Asnfs*11]									
1236 common	BRCA2	P51587	P	1 truncated	c.S917G>A [p.Trp1106P*]									
1237 common	BRCA2	P51587	P	1 truncated	c.L361G>A [p.Trp454*]									
1238 common	CHKE2	Q96017	P	1 truncated	c.S57dupA [p.Asn186Ilefs*4]									
1239 common	PALB2	Q861C2	P	1 truncated	c.*10delT									
1240 common	PALB2	Q861C2	P	2 truncated										
1241 common	PTEN	P60484	VUS											

EK 4: ClinVar veri tabanı meme kanseri tüm varyant listesi (devam)

1242	common	BRCA2	p51587	VUS	2	truncated	c.10095delCmgGAAATATATCT (p.Ser3366Asnfs*4)
1243	common	CHEK2	Q96017	NUS	2	truncated	c.444-3A>G
1244	common	CHEK2	Q96017	NUS	2	truncated	c.721+3A>T (GLA)LI(L)LI VUS
1245	common	ABRAHAM1	Q8UWZ7	NUS	2	truncated	c.1102_1106AAAA (p.Y3386del)
1246	common	MSH2	P43446	NUS	2	truncated	c.1276+4A>G
1247	common	ATM	Q113315	NUS	2	truncated	c.3985_3988delGAA(p.Glu199del)
1248	common	BRCA1	P38398	NUS	2	truncated	C-86C>T
1249	breast_cancer cohort	PALB2	Q887C2	LP	1	truncated	C.3113_3113+2delGGT
1250	breast_cancer cohort	TP53	P04637	LP	1	truncated	Heterozygous deletion of exon 1 and exon 2
1251	breast_cancer cohort	BLM	P54132	LP	1	truncated	Heterozygous deletion of exon 14 and exon 15
1252	breast_cancer cohort	TP53	P04637	LP	1	truncated	Heterozygous deletion of exon 3 and exon 4
1253	breast_cancer cohort	TP53	P04637	LP	1	truncated	Heterozygous duplication of exon 3 and exon 4
1254	breast_cancer cohort	ATM	Q113315	LP	1	truncated	Heterozygous deletion of exon 3 and exon 4
1255	breast_cancer cohort	TP53	P04637	LP	1	truncated	Heterozygous deletion of exon 49 and exon 50
1256	breast_cancer cohort	MEK1	P498937	LP	1	truncated	C.185delGAA (p.Arg337Thrfs*13)
1257	breast_cancer cohort	PALB2	Q887C2	LP	1	truncated	C.151G>A
1258	breast_cancer cohort	ABRAHAM1	Q8UWZ7	LP	1	truncated	C.575dupGA (p.Asn186Lysfs*4) Bolye bir variant peak PALB2hin variant
1259	breast_cancer cohort	BRCA2	Q82877	LP	1	truncated	C.67delC (p.C6223Yfs*4)
1260	breast_cancer cohort	BRCA2	Q82877	LP	1	truncated	Heterozygous duplication of exon 11 and exon 12
1261	breast_cancer cohort	BRCA2	Q82877	LP	1	truncated	Heterozygous duplication of exon 5
1262	breast_cancer cohort	BRCA2	Q82877	LP	1	truncated	Heterozygous duplication of exon 9
1263	breast_cancer cohort	BRCA1	P38398	LP	1	truncated	c.1130_1132delCAGCGGAGT (p.T374Lfs*5)
1264	breast_cancer cohort	PTEN	Q90484	p	1	truncated	c.841delAT (p.C289Spmfs*77)
1265	breast_cancer cohort	BRCA2	P51587	NUS	2	truncated	c.785_786insTTG (p.Trp361Glnfs*15)
1266	breast_cancer cohort	BRCA2	P51587	NUS	2	truncated	c.2322_2324dupGTT (p.Val1078dup)
1267	breast_cancer cohort	BRCA1	Q49890	NUS	2	truncated	c.1500-4A>C
1268	breast_cancer cohort	BRCA1	Q49890	NUS	2	truncated	c.406-15T>C

 Check for updates

OPEN ACCESS

EDITED BY
Saverio Alberti,
University of Messina, Italy

REVIEWED BY
Vladimir N. Uversky,
University of South Florida, United States
Orkid Coskuner-Weber,
Türkisch-Deutsche Universität, Türkiye

Q5 *CORRESPONDENCE
Cemaliye B. Akyerli,
cemaliye.boylu@acibadem.edu.tr

SPECIALTY SECTION

This article was submitted to
Cancer Genetics and Oncogenomics,
a section of the journal
Frontiers in Genetics

RECEIVED 26 September 2022
ACCEPTED 08 February 2023
PUBLISHED XX XX 2023

CITATION

Keskin Karakoyun H, Yüksel ŞK, Amanoglu I, Naserkhojasteh L, Yeşilyurt A, Yakicier C, Tımuçin E and Akyerli CB (2023), Evaluation of AlphaFold structure-based protein stability prediction on missense variations in cancer.
Front. Genet. 14:1052383.
doi: 10.3389/fgene.2023.1052383

COPYRIGHT

© 2023 Keskin Karakoyun, Yüksel, Amanoglu, Naserikhajostae, Yesilyurt, Yanciur, Timuçin and Akyerli. This is an open-access article distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License \(CC BY\)](#). The use, distribution or reproduction in other forums is permitted, provided the original author(s) and the copyright owner(s) are credited and that the original publication in this journal is cited, in accordance with accepted academic practice. No use, distribution or reproduction is permitted which does not comply with these terms.

Evaluation of AlphaFold structure-based protein stability prediction on missense variations in cancer

Hilal Keskin Karakoyun¹, Şirin K. Yüksel¹, İlayda Amanoglu²,
Lara Naserikhojasteh², Ahmet Yeşilyurt³, Cengiz Yakıcıer⁴,
Emel Timuçin⁵ and Cemaliye B. Akyerli^{6*}

¹Department of Biochemistry and Molecular Biology, Institute of Health Sciences, Acibadem Mehmet Ali Aydinlar University, Istanbul, Türkiye, ²Department of Biostatistics and Bioinformatics, Institute of Health Sciences, Acibadem Mehmet Ali Aydinlar University, Istanbul, Türkiye, ³Acibadem Labgen Genetic Diagnosis Centre, Acibadem Health Group, Istanbul, Türkiye, ⁴Acibadem Pathology Laboratories, Acibadem Health Group, Istanbul, Türkiye, ⁵Department of Biostatistics and Medical Informatics, School of Medicine, Acibadem Mehmet Ali Aydinlar University, Istanbul, Türkiye, ⁶Department of Medical Biology, School of Medicine, Acibadem Mehmet Ali Aydinlar University, Istanbul, Türkiye

Identifying pathogenic missense variants in hereditary cancer is critical to the efforts of patient surveillance and risk-reduction strategies. For this purpose, many different gene panels consisting of different number and/or set of genes are available and we are particularly interested in a panel of 26 genes with a varying degree of hereditary cancer risk consisting of *ABRAXAS1*, *Ataxia-Telangiectasia Mutated*, *BARD1*, *BLM*, *BRCA1*, *BRCA2*, *BRIP1*, *CDH1*, *CHEK2*, *EPCAM*, *MEN1*, *MLH1*, *MRE11*, *MSH2*, *MSH6*, *MUTYH*, *NBN*, *PALB2*, *PMS2*, *PTEN*, *RAD50*, *RAD51C*, *RAD51D*, *STK11*, *TP53*, and *XRCC2*. In this study, we have compiled a collection of the missense variations reported in any of these 26 genes. More than a thousand missense variants were collected from ClinVar and the targeted screen of a breast cancer cohort of 355 patients which contributed to this set with 160 novel missense variations. We analyzed the impact of the missense variations on protein stability by five different predictors including both sequence- (SAAF2EC and MUpro) and structure-based (Maestro, mCSM, CUPSAT) predictors. For the structure-based tools, we have utilized the AlphaFold (AF2) protein structures which comprise the first structural analysis of this hereditary cancer proteins. Our results agreed with the recent benchmarks that computed the power of stability predictors in discriminating the pathogenic variants. Overall, we reported a low-to-medium-level performance for the stability predictors in discriminating pathogenic variants, except MUpro which had an AUROC of 0.534 (95% CI [0.499–0.570]). The AUROC values ranged between 0.614–0.719 for the total set and 0.596–0.682 for the set with high AF2 confidence regions. Furthermore, our findings revealed that the confidence score for a given variant in the AF2 structure could alone predict pathogenicity more robustly than any of the tested stability predictors with an AUROC of 0.852. Altogether, this study represents the first structural analysis of the 26 hereditary cancer genes underscoring 1) the thermodynamic stability predicted from AF2 structures as a moderate and 2) the confidence score of AF2 as a strong descriptor for variant pathogenicity.

KEYWORDS

missense variants, AlphaFold, cancer, protein stability, pLDDT score

1 Introduction

Functional impact of missense variations has been extensively studied aiming to unravel sequential and/or structural patterns that would discriminate pathogenic variants from benign variants. Apart from sequence and structure-based features, protein stability has also been shown to predict the pathogenicity of variants (Gerasimavicius et al., 2020; Sanavia et al., 2020; Birolo et al., 2021). Hitherto, many different stability predictors have been developed (Guerois et al., 2002; Bershtein et al., 2006; Kebabci et al., 2022) and reported to show promise in distinguishing pathogenic variants (Gaboriau et al., 2015; Gerasimavicius et al., 2020). Notably, the stability predictors that were reported to be successful in pathogenicity prediction were structure-based methods, i.e., they require an available structure in PDB. Because not all structures are experimentally characterized or not all parts of the polypeptide chain are resolved in a given PDB structure, we note that these predictors are restricted to the PDB availability of the variations.

AlphaFold (AF2), which is the artificial intelligence system developed by DeepMind, predicts the three-dimensional structure of a protein from its amino acid sequence (Jumper et al., 2021). Because of its high accuracy, AF2 has undeniably changed the domain of structural biology. More than 200 million AF2 computed structures have been recently deposited to the AlphaFold Protein Structure Database (AlphaFold DB, <https://alphafold.ebi.ac.uk/>) (Varadi et al., 2022). Furthermore, RCSB Protein Data Bank (RCSB PDB) has presented more than 1 million computed structural models including AF2 predictions (Baek et al., 2021; Burley and Berman, 2021; Jumper et al., 2021; Tunyasuvunakool et al., 2021). Evidently, AF2 offers an opportunity to close the gap between the available sequence and structure data by reshaping the structural databases and creating even larger databases for computed models (Jumper et al., 2021).

Recognizing that computed structural models are not directly derived from experimental data, we underscore that these models should be critically evaluated prior to analysis. AF2 provides multiple measures to assess the reliability of the predictions. One of these measures is calculated for each residue and thus reflects the confidence of AF2 prediction for a given amino acid position. This confidence score is called the predicted local difference distance test (pLDDT) score and is derived from the IDDT metric which is a superimposition-free measure to assess the local fit between all atoms of a model (Mariani et al., 2013). The pLDDT score measures how well the prediction matches with the available PDB data and the multiple sequence alignments (Jumper et al., 2021). Thus, we note that the availability of the residue-level confidence scores allows one to assess the quality of the computed structure for a given variant, reflecting the potential use of AF2 structures for investigating the missense variants.

Breast cancer is the most commonly diagnosed cancer worldwide with an estimated 2.3 million new cases each year. It is also the fifth leading cause of cancer mortality accounting for 6.9% of cancer deaths (Sung et al., 2021). While 75%–80% of breast cancer cases are usually sporadic, the rest of the cases are either familial

(15%–20%) or hereditary (5%–10%) that are caused by germline variations in breast cancer associated genes (Fanale et al., 2020). Among these genes, Breast Cancer 1 (*BRCA1*) and Breast Cancer 2 (*BRCA2*) have been reported to have variations that increase the risk of developing breast and ovarian cancers by more than 60% basically suggesting these variations as one of the leading causes of breast and ovarian cancers (Gradishar et al., 2022). Nonetheless, the rate of non-*BRCA* pathogenic variations was higher than those of *BRCA1* or *BRCA2* pathogenic variations especially in bilateral breast cancer patients (Fanale et al., 2020). Thus, in addition to *BRCA1* and *BRCA2*, many other genes have been identified as susceptibility genes for breast cancer (Angeli et al., 2020). Among these, Partner and Localizer of *BRCA2* (*PALB2*) has been reported to have pathogenic variants REF. Variations in other genes such as *PTEN* and *TP53*, which are also associated with highly penetrant syndromes, like Cowden (*PTEN*) and Li-Fraumeni (*TP53*), reported to increase breast cancer risk by 60% (Angeli et al., 2020; Peleg Hasson et al., 2020; Gradishar et al., 2022). In summary, *BRCA1*, *BRCA2*, *PALB2*, Serine/Threonine Kinase 11 (*STK11*), Tumor Protein P53 (*TP53*), Phosphatase and Tensin Homolog (*PTEN*), and Cadherin 1 (*CDH1*) genes are considered as high risk genes because of their higher odds ratio than 5 while Ataxia-Telangiectasia Mutated (*ATM*), *BRCA1* Associated RING Domain 1 (*BARD1*), Checkpoint Kinase 2 (*CHEK2*), RAD51 Paralog D (*RAD51D*) and Nibrin (*NBN*) genes are classified as low-to-moderate risk genes (Peleg Hasson et al., 2020). Along with these genes, many other cell-cycle and/or DNA repair genes have been reported to have variations in breast cancer patients (Colas et al., 2019).

Identifying pathogenic variants in high-risk individuals is critical to the efforts of patient surveillance and use of risk-reduction strategies. Hereditary cancer genetic panel tests comprising different number of genes have been increasingly applied to particularly patients with a family history of cancer (Hu et al., 2020). With the advent of next-generation sequencing technologies and a parallel decline in their cost, targeted sequencing approaches, i.e., multi-gene panel tests, have been increasingly used. In addition to the advantages of targeted gene sequencing such as low cost and time efficiency compared with whole exome/genome sequencing methods, the collected data from this approach has the potential to provide insights about the mechanism of tumorigenesis broadening our knowledge on the variation landscape of a set of risk bearing genes (Chen et al., 2020). Despite these undeniable benefits, certain challenges particularly related to the counseling of patients are still present especially when the guideline information is not conclusive such as for the variations in the low penetrance genes or variations with an unknown significance (VUS).

Studies have recently pointed out the need to critically assess the risk and benefits of multi-gene panel tests (Catana et al., 2019; Reid and Pal, 2020). Especially, a high accumulation of unknown labels that may lead to patient anxiety shadow the benefits of these tests (Catana et al., 2019). More importantly, the selection of genes in the panel may not necessarily depend on their risk estimates, a situation which may result in an increase of VUS labels (Rainville and Rana, 2014). Given their earlier discovery, extensive data has been

collected for the *BRCA1/2* variations while this is not the case for many genes in the panel (Fanale et al., 2020). The bias towards *BRCA1/BRCA2* is in fact aligned with the higher cancer risk associated with the variants occurring in these genes (Chen et al., 2020). Conversely, the genes with fewer number of variants such as *ATM*, *BARD1*, *CHEK2*, *RAD51D*, and *NBN* are classified as low/moderate risk breast cancer genes (Chen et al., 2020). Other challenges in choosing the correct panel with a correct number of genes have also been recently outlined underscoring the need for an update of the testing and communication of its results (Reid and Pal, 2020). Thus, choosing the correct panel test and more importantly choosing the correct number of genes stay an integral part of the diagnostic process.

In this study, we tested the performance of five protein stability predictors, namely, mCSM, MAESTRO, CUPSAT, SAAF2EC-SEQ, and MUPro, by using the AF2 computed structures of 26 hereditary cancer associated proteins. We initially analyzed a breast cancer cohort of 355 patients and classified the variants spotted in this cohort according to ACMG Guidelines (Richards et al., 2015). To further increase the number of missense variations, we have integrated the entire ClinVar collection (Landrum et al., 2014; Landrum et al., 2016) of missense variants in these genes. Finally, we have analyzed the structural stability of each variant in this integrated dataset by five stability predictors and assessed the power of the stability scores in pathogenicity prediction. Our results showed 1) an unbalanced distribution of the pathogenicity labels of missense variants in both the breast cancer cohort and the ClinVar set, 2) a moderate performance of the stability predictors in discriminating the pathogenic variants and 3) a novel pattern obtained from the AF2 structures with a high pathogenicity prediction power.

2 Materials and methods

2.1 Study cohort

A total of 355 breast cancer patients above the age of 18 were included in the study. Patient characteristics such as age, age of onset, sex, histological subtype, expression status of estrogen receptor (ER), progesterone receptor (PR), human epidermal growth factor receptor (HER2) were retrospectively collected. This study was approved by the Ethics Committee of Acibadem Mehmet Ali Aydinlar University in accordance with the Helsinki Declaration (Protocol No: 2020-21/07).

2.2 Next-generation sequencing and bioinformatics analysis

Blood samples were collected in EDTA containing tubes. Genomic DNA was isolated with QIAamp DNA Mini QIAcube kit (QIAGEN, Germany) according to the manufacturer's instructions. DNA concentrations were measured with the QubitTM Fluorometric Quantitation system (Thermo Fisher Scientific) using Qubit HS DNA Assay kit (Thermo Scientific, US). DNA libraries were obtained using the BRCA Hereditary

Cancer MASTR Plus, Multiplicom (Agilent, United States) kit. Variant screening on 26 risk carrying genes for hereditary cancers like breast, ovarian and colorectal cancer (*ABRAXAS1*, *ATM*, *BARD1*, *BLM*, *BRCA1*, *BRCA2*, *BRIP1*, *CDH1*, *CHEK2*, *EPCAM*, *MEN1*, *MLH1*, *MRE11*, *MSH2*, *MSH6*, *MUTYH*, *NBN*, *PALB2*, *PMS2*, *PTEN*, *RAD50*, *RAD51C*, *RAD51D*, *STK11*, *TP53*, and *XRCC2*) has been performed by this kit which contained five multiplex PCR primer pools. 10 ng of DNA per primer pool was used for multiplex PCR amplification, followed by barcode ligation and purification with Agentcourt AMPureXP reagent (Beckman Coulter, Beverly, MA, United States). Quantity and quality of prepared libraries were assessed by QubitTM Fluorometric Quantitation system (Thermo Fisher Scientific). For library preparation 4 ng DNA was used. After libraries were prepared, sequence analysis was performed with Illumina MiSeq instrument using MiSeq Reagent v3 kit (Illumina, US). All sequencing data were submitted to Sequence Read Archive (SRA) (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/sra/PRJNA895859>).

Bioinformatics analysis was performed using the software Sophia Genetics DDM (Sophia Genetics v4.2). GRCh37/hg19 was used as the reference genome. During variant calling, a minimum sequence coverage depth and variant fraction parameters were set to 30% and 20%, respectively. Variants were classified according to the ACMG Guidelines (Richards et al., 2015) using databases of ClinVar (Landrum et al., 2014), BRCAExchange, OMIM, dbSNP (v.155), gnomAD (v2.1.1), *in silico* pathogenicity classifiers of MutationTaster (Schwarz et al., 2010), SIFT (Ng and Henikoff, 2003), PolyPhen-2 (Adzhubei et al., 2013), REVEL (Ioannidis et al., 2016). All variants with minor allele frequency (MAF2) of less than 1% in gnomAD database were considered.

2.3 Compilation of missense variants from ClinVar database

ClinVar database (DB) (Landrum et al., 2014) as of 10/08/2022 was queried to collect the pathogenic and benign variants observed in the 26 genes. Variants that were linked to a pathological condition containing any of the keywords "cancer", "tumor", "tumour" were collected. From this list, the missense variations with at least a 2-star review score were compiled as the ClinVar set. The missense variants from the current cohort were merged with the ClinVar set and the resulting list of variants were screened by using five different protein stability predictor tools (See supplementary information).

2.4 AlphaFold predictions

Model structures for 24 of the 26 proteins encoded by the genes under study were deposited in the webserver of AlphaFold-EBI structure database (<https://alphafold.ebi.ac.uk>). The structures of *ATM* and *BRCA2* were not included in the webserver due to their larger size than 2700 amino acids (aas) but in the proteome collections. Thus, *ATM* and *BRCA2* structures were collected from the human proteome collection (UP000005640). The structures of both proteins were predicted in sequential rounds resulting in overlapping

TABLE 1 Protein stability predictors used in this study.

Name	Input	Sign convention	References
mCSM	Structure	$\Delta\Delta G < 0.0$ destabilizing	Pires et al. (2014)
*Maestro	Structure	$\Delta\Delta G < 0.0$ stabilizing	Laimer et al. (2015)
CUPSAT	Structure	$\Delta\Delta G < 0.0$ destabilizing	Parthiban et al. (2006)
SAAF2EC-SEQ	Sequence	$\Delta\Delta G < 0.0$ destabilizing	Li et al. (2021)
MUpro	Sequence	$\Delta\Delta G < 0.0$ destabilizing	Cheng et al. (2006)

*Scores from Maestro were reversed to ensure the same sign convention that produces a negative sign for stabilizing mutations and a positive sign for destabilizing mutations.

partial structures that were labeled as F1, F2, ... Fn accordingly. For instance, BRCA2 structure (3,418 aas) was predicted in twelve sequential rounds resulting in twelve overlapping structures (F1, F2, ... , F12). These partial BRCA2 structures were 1,400 aas in length and had at least 1,200 aa-long overlaps with the structures preceding them in the series. The F1 structure of BRCA2 covered the amino acids between the 1st and 1400th positions, while the F2 structure covered the region encompassing the residues from the 201th to 1600th positions resulting in an overlapping prediction for the region between 201-1,400. The last prediction (F12) was 1218-aa in length and covered the final region between the positions of 2201 and 3,418. The same scheme applying to the ATM structure (3,056 aas) resulted in 10 overlapping structures. To get the full-length structures, the structures of F1, F6, and F12 for BRCA2 and F1, F5 and F10 for ATM were utilized which showed at least 200 aas overlap with each other. The overlaps were used to structurally align two sequential structures with each other and then one of the overlaps was removed. Then the separate chains were linked to each other by amide bonds generating the full-length structure for both ATM and BRCA2. Superimposition, overlap removal and model joining were performed by Chimera UCSF (Pettersen et al., 2004). During model joining, the confidence scores for AF2 predictions (pLDDT) were kept in the B-factor column of the pdb file.

2.5 Prediction of protein stability

Five different predictors, namely, mCSM (Pires et al., 2014), MAESTRO (Laimer et al., 2015), CUPSAT (Parthiban et al., 2006), SAAF2EC-SEQ (Li et al., 2021) and MUpro (Cheng et al., 2006), were used to predict the impact of variations on protein stability. These predictors use either sequence or structure as an input (Table 1). Among these tools, SAAF2EC-SEQ and MUpro were sequence-based predictors while mCSM, MAESTRO and CUPSAT used 3D structures as input. For structure-based methods, AF2 structures were used for all proteins. These predictors, except Maestro, compute the folding free energy change due to a mutation (ΔG_{mutant}) from the folding free energy of the native form (ΔG_{native}) (Kebabci et al., 2022). Maestro uses a sign convention that labels stabilizing mutations with a negative $\Delta\Delta G$ sign whereas other predictors label stabilizing mutations with a positive sign.

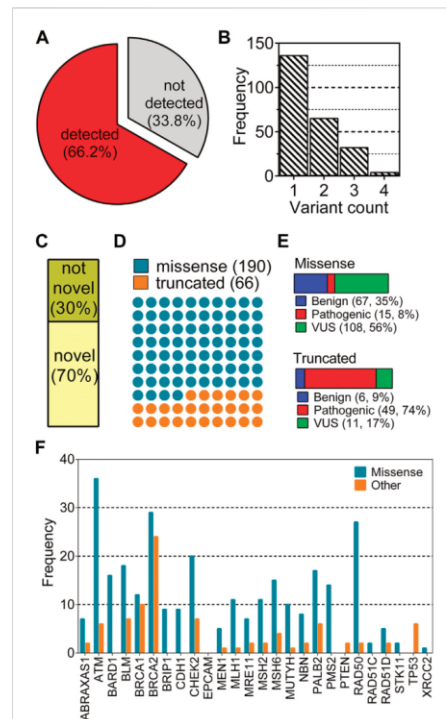


FIGURE 1
Distribution of variant characteristics collected from a cohort of 355 breast cancer patients. (A) Shows the distributions of two groups: any type of variation detected and not detected in any of 26 genes; (B) shows distribution of the number of variants for each patient; (C–F) show the distribution of variants according to novelty, type, clinical significance and gene, respectively.

Q16

For consistency, the sign of Maestro scores was reversed to label stabilizing mutations with a positive sign and destabilizing mutations with a negative sign.

TABLE 2 Patient characteristics.

		Not detected (118)		Detected (237)		p*	Total (355)	
		median/n	range/%	median/n	range/%		median/n	range/%
	age	46	31–77	47	31–78	0.752	47	31–78
	age of onset	40	0–70	41	25–71	0.876	41	0–71
sex	F	118	100.0%	234	98.7%	0.554	352	99.2%
	M	0	0.0%	3	1.3%		3	0.8%
histological	Ductal	111	96.5%	219	95.2%	0.805	330	95.7%
subtypes	Lobular	4	3.5%	11	4.8%		15	4.3%
triple	No	94	80.3%	184	79.7%	0.764	278	79.9%
negative	Yes	23	19.7%	47	20.3%		70	20.1%
ER	no	40	34.2%	63	27.3%	0.237	103	29.6%
	yes	77	65.8%	168	72.7%		245	70.4%
PR	no	54	46.6%	89	38.7%	0.228	143	41.3%
	yes	62	53.4%	141	61.3%		203	58.7%
HER2	no	91	79.8%	181	80.1%	0.607	272	80.0%
	yes	23	20.2%	45	19.9%		68	20.0%
family history	no	17	15.6%	45	20.2%	0.298	62	18.5%
	yes	92	84.4%	178	79.8%		274	81.5%

*Non-parametric tests were used to compare variables across variant-detected and -not detected groups. For continuous variables, Wilcoxon rank-sum test and for categorical variables Chi-square test were used.

3 Results and discussion

3.1 Clinical significance distributions differed across missense and truncating variations

A total of 355 breast cancer patients were screened by a multigene panel of 26 cancer susceptibility genes. 237 patients (66.2%) were identified to carry at least one variation while 118 of the patients (33.8%) did not show any variations at all (Figure 1A). Patients that carry none of hormone receptors of ER, PR and HER2 are classified as “triple-negative,” which is an important molecular characteristic of breast cancer because of its close association with the prognosis of the disease (Brouckaert et al., 2012). The patients’ characteristics listed in Table 2 did not show different distributions between variant-detected and-not detected groups.

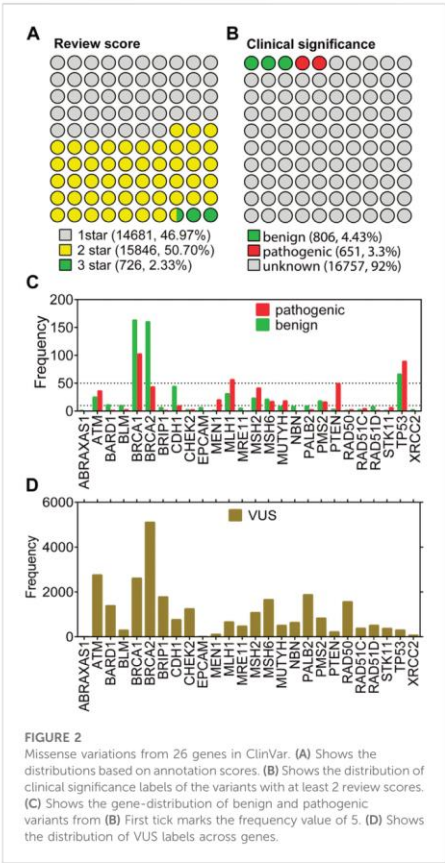
Mostly, one variant was observed per patient, enumerating a total of 397 variations in 237 patients (Figure 1B). After the removal of duplicated variations, 256 unique variants remained for this cohort. This non-redundant set was analyzed based on the novelty (Figure 1C), the type (Figure 1D), the clinical significance (Figure 1E) and the gene of variants (Figure 1F). Of 256 unique variants, 179 have not been reported in ClinVar while the remaining 79 were found in the database. A large fraction of variants corresponding to 74% were missense variations while 26% of them were truncating type such as non-sense, frame-shift or splice site alterations (Figure 1D). Missense variants showed a dominance of VUS labels while truncated variants were mostly

pathogenic (Figure 1E). Distribution of the variants across genes were also different with respect to variation types (Figure 1F). Particularly, variants of *ATM*, *BRCA1*, *BRCA2*, and *RAD50* were largely missense while *BRCA*s showed a high number of truncated variations. Some of the genes such as *EPCAM*, *TP53*, *XRCC*, *PTEN* and *STK11* were not reported to have any missense variations in this cohort (Figure 1F).

The collected variants from the cohort analyzed in this study reflected the dominance of VUS label in the missense variations. However, the truncated variations had mostly pathogenic labels. This observation is in line with the notion that the truncating alterations are expected to perturb the protein structure and function more than single amino acid changes (DeBoever et al., 2018). Thus, molecular understanding of the pathogenic effect of single amino acid variations is expected to be a more complex task than to understand that of truncated variations. This paradigm reflects the importance of identification of novel pattern(s) to link missense variations to any functional outcome. To this end, here we aimed to scrutinize all the variations in the 26 genes by assessing their AF2 structural stability.

3.2 ClinVar collection of variations from 26 genes showed unbalanced distributions

Despite being a relatively large patient cohort, the total number of missense variations spotted by the 26-gene panel was 190. Due to 108 variants of unknown of significance (VUS), the number of



missense variations with known labels were further reduced (Figure 1E-missense). To increase the number of variations in the 26 genes, all missense cancer variants that were spotted in any of the 26 genes were collected from ClinVar resulting in a total of 31,256 missense variations associated with cancer. We have eliminated the variations with conflicting labels or from single submitters (review score = 1) for the sake of the reliability, the process which almost halved the number of variants (Figure 2A). Furthermore, the removal of the variations with an unknown clinical significance led to an increase in the number of missense changes (Figure 2B). As such only 9% (1,457/16,757) of the missense variations in ClinVar had a known clinical significance label of benign or pathogenic. This finding implied that contrary to a vast number of depositions to ClinVar DB regarding the 26 hereditary cancer genes, only a small portion (5%) could be reliably annotated with a known label. Parallel to the observation from the ClinVar

collection, our variants collected from the breast cancer cohort also showed a large fraction of VUS labels in the missense group (Figure 1E). Overall, ClinVar were reported to contain 1,457 missense variations in the 26 genes of hereditary breast cancer with at least 2-star annotation scores. The final set of variants having 806 neutral and 561 pathogenic labels showed a moderately balanced distribution of the pathogenicity classes.

Figure 2C shows that the small portion with known labels was dominated by a few genes. In fact, the total number of missense variations did not add up to 10 for more than half of the genes, while it did not reach up to 50 for 19 of 26 genes. Particularly, the missense variations from the genes *ATM*, *BRCA1*, *MLH1*, *MSH2*, *PTEN*, and *TP53* were over-represented in ClinVar. Strikingly, the under-represented genes in the missense variations with either benign or pathogenic labels were also under-represented within the VUS labels (Figure 2D). For instance, missense variations from the *ABRAXAS1*, *BLM*, *EPCAM*, *MEN1*, and *XRCC2* genes were extremely scarce regardless of their clinical significance. The least frequent of all was *ABRAXAS1* which binds to *BRCA1* and form a complex essential for DNA damage response (Wang et al., 2007). Although the pathogenic/likely pathogenic variants in this *ABRAXAS1* gene are associated with an elevated risk of breast cancer (Akbari et al., 2009; Solyom et al., 2012), extremely few missense variations were observed for this protein (Figures 2D,E). We reported an unbalanced distribution of pathogenicity classes of the missense variations in ClinVar. Particularly, the known labels were much less than the unknown labels. Furthermore, the variations tended to occur in a few genes rather than having an even distribution across all 26 genes. Overall, we have collected the ClinVar variants with known labels and combined with the variants from our breast cancer cohort. The resulting set was used for the stability prediction.

3.3 Acquiring the full-length structures of 26 hereditary cancer proteins

To investigate the structural impact of the missense variations identified in 26 genes, we have utilized the structures predicted by AlphaFold (AF2) (Jumper et al., 2021). One reason for choosing the AF2 predicted structures over experimental ones is that the latter are not available for some of the proteins in the panel (Table 3). Second is that although some proteins have more than one experimental structures in PDB such as p53, some does not. Among these 26 proteins, only *MEN1* was characterized with a full-length structure while the rest of proteins have missing and/or unmodeled regions in their structures. Notwithstanding the full-length structure advantage provided by AF2, these structures have the potential to be inaccurate or partially accurate and thus they should not be blindly accepted. To distinguish accurate predictions from inaccurate ones, we traced the per residue confidence score (pLDDT) of each variant.

Because the full-length structure of almost all human proteins can be conveniently acquired from the AF2 DB, we have utilized AF2 structures for the proteins of this gene panel (Table 3). However, we encountered a particular challenge in acquiring the full-length AF2 structures of *ATM* and *BRCA2*. These two

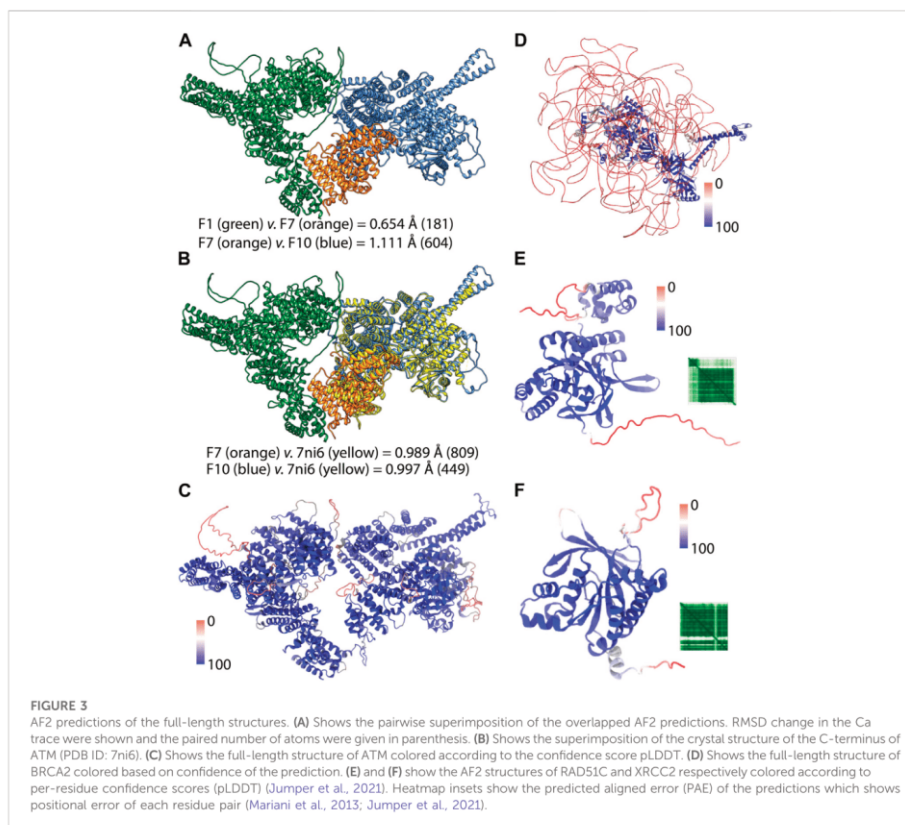
TABLE 3 Summary of experimental and AF2 structures of 26 genes.

Gene name	Uniprot ID	Length (aa)	Number of PDB structures	AF2 prediction	Global pLDDT (median)
ABRAXAS1	Q6UWZ7	409	4	AF2 DB	89.01
ATM	Q13315	3,056	10	Human proteome	85.88*
BARD1	Q99728	777	10	AF2 DB	75.84
BLM	P54132	1,417	13	AF2 DB	44.02
BRCA1	P38398	1863	30	AF2 DB	30.66
BRCA2	P51587	3,418	6	Human proteome	32.615*
BRIP1	Q9BX63	1,249	3	AF2 DB	80.57
CDH1	P12830	882	20	AF2 DB	89.695
CHEK2	O96017	543	38	AF2 DB	88.74
EPCAM	P16422	314	2	AF2 DB	93.435
MEN1	O00255	615	39	AF2 DB	96.32
MLH1	P40692	756	7	AF2 DB	89.36
MRE11	P49959	708	1	AF2 DB	87.92
MSH2	P43246	934	9	AF2 DB	88.03
MSH6	P52701	1,360	7	AF2 DB	88.285
MUTYH	Q9UIF7	546	2	AF2 DB	92.835
NBN	O60934	754	2	AF2 DB	59.985
PALB2	Q86YC2	1,186	2	AF2 DB	37.15
PMS2	P54278	862	8	AF2 DB	84.82
PTEN	P60484	403	10	AF2 DB	95.99
RAD50	Q92878	1,312	1	AF2 DB	82.765
RAD51C	O43502	376	0	AF2 DB	92.625
RAD51D	O75771	328	1	AF2 DB	93.095
STK11	Q15831	433	3	AF2 DB	94.02
TP53	P04637	393	243	AF2 DB	91.36
XRCC2	O43543	280	0	AF2 DB	94.24

*Three predictions were combined and the global pLDDT for those three structures were as follows for ATMS: 85.71, 87.455, 82.515 and for BRCA2: 31.725,28.81,83.48.

proteins are relatively larger than other 24 proteins whose structures were readily available from the webservice of AF2 DB. On the other hand, ATM and BRCA2 structures were obtained as a part of human proteome collection (Table 3). Rather than a single structure file, more than a few structure files representing the partial overlapping structures were available for these two proteins. To acquire the full-length structure, we have iteratively superimposed the overlapping region in the structures and joined the models. For the ATM, we utilized the F1, F7 and F10 structures (Figure 3A). These structures had a high global pLDDT scores of 85.710, 87.455 and 82.515 respectively, implying that the predictions corresponding the partial fragments of ATM were accurate. By two rounds of superimposing the overlapping parts of the structures; F1 to F7 and F7 to F10; we were able to obtain the full-length structure of ATM. Particularly, F1 and

F7 structures had an overlap of 200 aas and their superimposition led to a small root mean square displacement (RMSD) (Figure 3A) for the overlap region suggesting a continuum for the ATM prediction. Similarly, the superimposition of F7 and F10 structures which had a longer overlap (1,000 aas) resulted in a small RMSD change between the structures (Figure 3A). Because the structure of ATM has already been characterized (Baretic et al., 2017; Stakyte et al., 2021; Warren and Pavletich, 2022), AF2 is expected to accurately predict the ATM structure. RMSD analyses of the predicted ATM structures of F7 and F10 against the crystal structure showed well-matching coordinates (Figures 3B,C). Thus, we were able to acquire the full-length structure of ATM by iteratively aligning the overlaps in the partial structures. The resulting full-length ATM structure was confirmed to have a high global confidence score (Table 3).



For the BRCA2, iterative superimposition failed due to its extensive disorder in its structure. Although the length of the overlaps was maximized by recruiting all twelve partial structures to superimposition, the final structure was not a well-fitted one. Given the extensive disorder in the structure of BRCA2, we failed to align structures. Thus, we have predicted three non-overlapping partial structures of BRCA2 in three rounds by using ColabFold (Mirdita et al., 2022). The predicted structures were joined end-to-end to generate the full-length structure of BRCA2 (Figure 3D). We have also used the confidence score of AF2 to assess the reliability of this structure globally and locally. The full-length structure of BRCA2 led a low global confidence score (Table 3). However, when we inspected the scores for the individual predictions, we noted that the third structure corresponding to the C-terminus had a high global score implying that C-terminal region is a reliable prediction. As we colored the full-length prediction of BRCA2 structure, essentially the disordered regions were

observed to have low pLDDT scores while the regions with a defined secondary structure had higher scores (Figure 3D). We also note that the AF2 predicted structures of two proteins, namely, RAD51C and XRCC2, whose structures were not experimentally studied, showed high global confidence score (Figures 3E, F).

The case of BRCA2 was a clear confirmation of why AF2 structures cannot be blindly trusted yet BRCA2 was not the sole example. For example, p53, whose structure has been extensively studied resulting in 243 experimental PDB structures (Table 3), has not been ever captured in full-length due to its intrinsically disordered poly-proline rich N-terminus (Wells et al., 2008). Furthermore, we stressed that the AF2 predicted structures of BRCA1, BLM and PALB2 had lower global pLDDT scores than 50, implying low confidence for their overall structure. In summary, AF2 predictions have certainly provided advantages, one of which is the availability of almost any human protein structure at its full-length. In our study we have utilized the

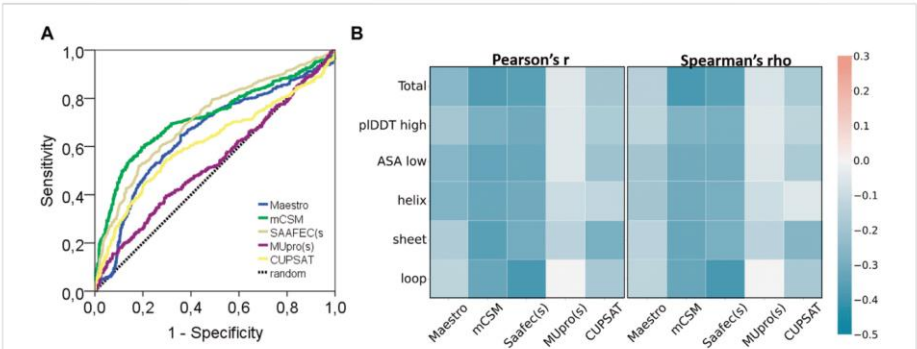


FIGURE 4 Performance of protein stability tools and two characteristics of AF2 structures. (A) ROC curve and (B) correlation analyses of $\Delta\Delta G$ predictors (pathogenic: 445, benign: 647).

TABLE 4 Area under ROC curve of scores from five stability predictors and two structural features.

	Total (P: 445, B: 647)			pLDDT $\geq$ 50 (P: 410, B: 294)		
	ROC ^{AUC}	95% CI	p	ROC ^{AUC}	95% CI	p
Maestro	0.650	0.616–0.684	<0.001	0.613	0.572–0.655	<0.001
mCSM	0.719	0.687–0.752	<0.001	0.666	0.626–0.705	<0.001
SAAFEC(s)	0.711	0.679–0.742	<0.001	0.682	0.642–0.722	<0.001
MUpro(s)	0.534	0.499–0.570	0.055	0.528	0.485–0.570	0.207
CUPSAT	0.614	0.578–0.649	<0.001	0.596	0.554–0.638	<0.001
pLDDT	0.852	0.789–0.845	<0.001	0.762	0.727–0.797	<0.001
rASA	0.817	0.830–0.874	<0.001	0.765	0.729–0.801	<0.001

confidence score of the variant positions to discriminate between the reliable and unreliable predictions.

3.4 Protein Stability Predictors Moderately Predicted Pathogenicity

We integrated the variant set obtained from the breast cancer cohort and ClinVar to construct the final dataset which extensively represent cancer-associated variants in the 26 genes with a known labels and with at least 2-star annotation score. For annotation of clinical significance labels, we have followed the latest ACMG Guidelines for the variants from our breast cancer variants that were not previously reported in ClinVar, (Richards et al., 2015). For the common variants that appeared both in ClinVar and our cohort, we did not report any conflicts between the ACMG guideline-based and ClinVar labels and confirmed the match between our and ClinVar labels for the common set. By eliminating the redundant

variations and inconsistencies such as mismatch in the variant and Uniprot positions, 1,201 unique missense variations were collected (See supplementary information).

This dataset was analyzed by five different protein stability predictors, namely, Maestro, mCSM, SAAFEC, MUpro, and CUPSAT. Two of these predictors, SAAFEC and MUpro utilized sequence information while the rest of the tools required three dimensional structures for which AF2 structures was recruited. We have plotted receiver operating characteristic (ROC) curves to analyze whether and how the predicted $\Delta\Delta G$ scores discriminate pathogenic variants from benign variants (Figure 4A). Area under ROC curve (AUROC) is a robust metric for assessment of classification performance, particularly for the skewed datasets (Jeni et al., 2013). According to AUROC calculations, mCSM and SAAFEC that were followed by Maestro and CUPSAT showed a medium-level performance in variant classification (Table 4). Less accessible positions were included in this subset by using the

relative accessible surface area (rASA) threshold value of 0.7. In other words, low pLDDT-scored regions were removed to analyze the confident regions. We noted a slight reduction in the performance of the stability predictors for these low accessible and high pLDDT-scored regions (Figures 4A, B; Table 4). Because of the close association of structural disorder and AF confidence scores (Necci et al., 2021; Ruff and Pappu, 2021), the interdomain and/or termini regions, which are likely to be disordered, are expected to have lower pLDDT scores than those of the domain regions. Thus, we consider that the second analysis involving the variants with higher pLDDT scores (Table 4) was likely to cover the variants located in the domain regions rather than the interdomain and/or termini regions.

Protein stability prediction is an important task contributing not only to our understanding of protein folding but also to the prioritization of variations (Gerasimavicius et al., 2020; Sanavia et al., 2020; Birolo et al., 2021). A recent study that recruited a large dataset of missense mutations which were not exclusive to cancer variants has analyzed the performance of 13 different structure-based stability predictors and reported a moderate level performance of pathogenicity prediction (Gerasimavicius et al., 2020). Particularly, the performance of the $\Delta\Delta G$ predictors, except MUpro, were comparable with the performance of the tools tested in this study. Another benchmark showed a higher AUROC for a stability predictor for discriminating only the MLH1 variants in Lynch syndrome (Parthiban et al., 2006). Surprisingly, the classification performance of CUPSAT and mCSM was higher on the variants of these 26 proteins (Figure 4A) than on a general dataset comprising a larger number of proteins (Gerasimavicius et al., 2020). Nonetheless, $\Delta\Delta G$ scores were reported to have a low-to-medium level of capacity to discriminate pathogenic variants (Figure 4A; Table 3). One plausible explanation behind a general low performance of $\Delta\Delta G$ prediction would be likely the alternative mechanisms driving the cancer pathogenicity other than protein destabilization/stabilization (Gerasimavicius et al., 2020). Affected protein-protein interactions (PPI) is an example of an alternative mechanism. The BRCA1 is a tumor suppressor protein that forms a multimeric complex known as the BRCA1-associated genome surveillance complex (BASC) (Wang et al., 2000). Similarly, BRCA2 protein controls the binding of the recombinase RAD51 to the DNA double-strand breaks via the formation of a BRCA1-PALB2-BRCA2 complex. It consists of a helical domain, three oligonucleotide binding domains, and a tower domain that allow BRCA2 to the recruitment of both single-stranded DNA and double-stranded DNA (Xia et al., 2006; Buisson et al., 2010). Furthermore, BRCA2 interacts with proteins that were coded by some of the genes in this panel such as PALB2 (Xia et al., 2006) and p53 (Marmorstein et al., 1998). PALB2 also interacts with the single-strand DNA and the recombinase RAD51D to stimulate strand invasion throughout the HR process (Angeli et al., 2020). Moreover, BRCA1 interacting protein C-terminal helicase 1 (BRIP1) gene encodes a protein that directly interacts with BRCT domain of BRCA1 to repair damaged DNA (Bershtein et al., 2006). This network of PPI within these proteins readily suggests that missense variations could render a pathogenic impact through

affecting the complex interactions without altering the structural stability of the free form.

Another point is that, pathogenic variations were generally considered destabilizing variations. While this assertion holds for a large number of cases and also is reflected by the negative correlation between labels and $\Delta\Delta G$ scores (Figure 4B), some exceptions have also been covered (Tokuriki et al., 2008; Nishi et al., 2013; Steff et al., 2013). Among these, one well-known example is the H101Q variant of CLIC2 protein which stabilizes the membrane protein in turn leading to a loss-of-function pathogenic variation (Witham et al., 2011). From this perspective, our results showing a low-to-medium level performance of $\Delta\Delta G$ predictions in discriminating pathogenic variants is reasonable and in agreement with the performance (Gerasimavicius et al., 2020). To reach a higher performance, we emphasize the necessity of a higher level of information for the variant positions such as their closeness to the PPI binding interfaces or the degree of flexibility/rigidity introduced by mutation. Thus, a pathogenic mutation that affects the protein-protein interactions without exerting any effect on the structural stability could be covered by the predictions (Nishi et al., 2013).

Overall, our study revealed that the stability predictors showed a similar level pathogenicity prediction performance with AF2 predicted structures compared with the performance of the predictors with the experimental structures. A recent study allocated more than 100,000 mutations and analyzed the performance difference of stability predictors with respect to the source of the structure (Akdel et al., 2022). They showed that predictions based on AF2 structures produced a comparable level accuracy to those based on experimental structures while predictions using homology models showed a substantial decrease in accuracy for the templates with low sequence identity. Thus, taken together with the results of the recent study (Akdel et al., 2022), our results have further confirmed that stability predictions based on AF structures had a comparable performance of pathogenicity classification with that based on experimental structures. Either stability.

3.5 AF2 confidence scores affected the consistency of stability predictors

Regardless of the fact that $\Delta\Delta G$ predictions may not fully account for all pathogenicity mechanisms, the $\Delta\Delta G$ predictors are expected to produce consistent results with each other. To assess the consistency of the $\Delta\Delta G$ predictors, we have cross-correlated their scores for the total set as well as for the subset with high pLDDT scores (Figure 5). The cross-correlation analysis affirmed a large variation in the $\Delta\Delta G$ scores of different predictors. We reported a moderate level of correlation between the scores of top two performers, mCSM and SAAF2EC. On the other hand, the rest of the tools did not produce correlated scores (Figure 5). Notably, MUpro, which showed no performance in Figures 4A, B, produced correlated scores with SAAF2EC and mCSM. Contrary to the MUpro case, CUPSAT, which showed a low level of performance in discriminating the pathogenic variants, produced scores that were not correlated with any of the predictors (Figure 5). Furthermore, as we inspected the variants with higher pLDDT

EK 5: Makale(devam)

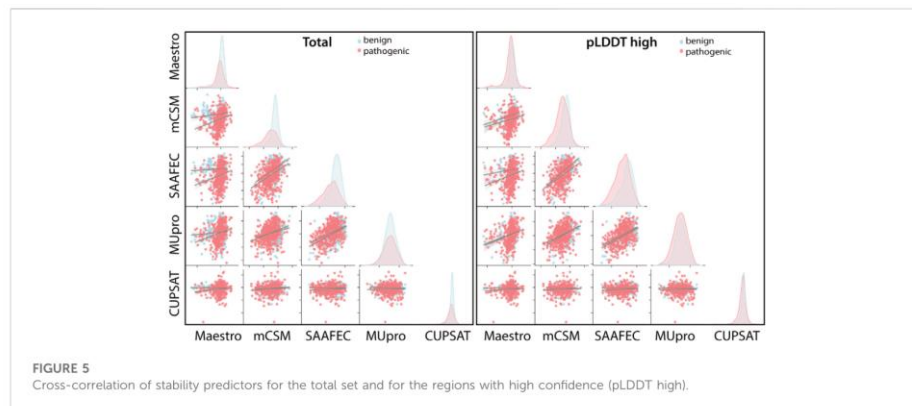


FIGURE 5
Cross-correlation of stability predictors for the total set and for the regions with high confidence (pLDDT high).

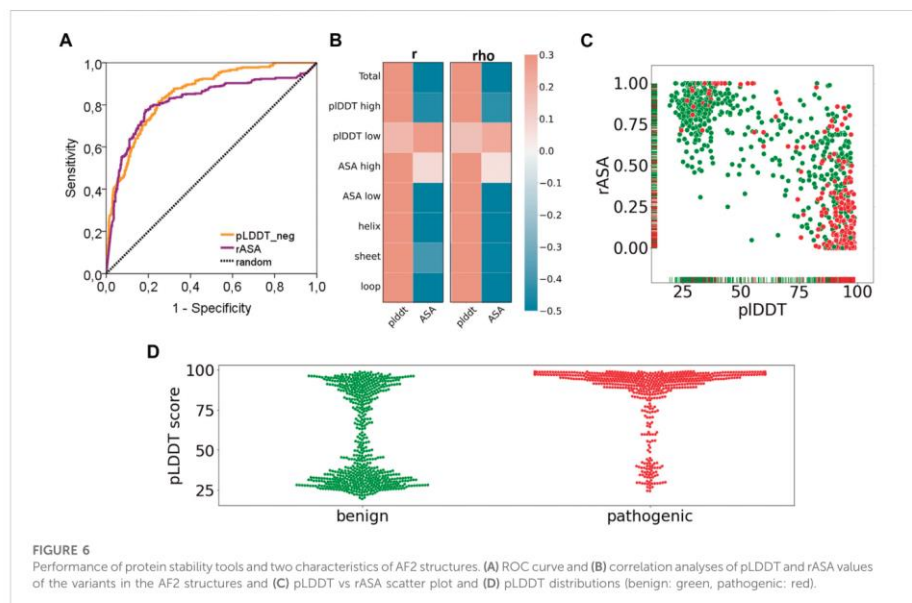


FIGURE 6
Performance of protein stability tools and two characteristics of AF2 structures. (A) ROC curve and (B) correlation analyses of pLDDT and rASA values of the variants in the AF2 structures and (C) pLDDT vs rASA scatter plot and (D) pLDDT distributions (benign: green, pathogenic: red).

scores than 50, we noted a change in the cross-correlation of the Maestro's scores for the benign variants (Figure 5). Essentially, the correlations between the scores of Maestro and the other tools were slightly improved for the benign variants with high pLDDT scores while the correlations were not affected for the pathogenic variants (Figure 5). This observation suggested that the

consistency of predictions was ameliorated for the subset with high confidence scores. More importantly, because this improvement was only spotted in the benign variants but not in the pathogenic variants, this finding also implied a distinction in the pLDDT score distributions of benign *versus* pathogenic variants.

3.6 Benign and pathogenic variations showed distinct distributions of AF2 confidence scores

Finally, we have reported a surprising performance of the AF2 confidence scores in discriminating the pathogenic variants (Figure 6). Essentially, both AUC based (Figure 6A) and correlation based performances (Figure 6B) of the pLDDT scores and rASA values were reported to be good predictors for cancer pathogenicity. As the confidence score of the variation increases or the solvent accessibility of the variant position decreases, we observed a higher number of pathogenic variants (Figure 6C). This novel finding suggests that AF2 structures could be used to extract robust features such as pLDDT scores that would contribute to the future studies of machine learning models for pathogenicity prediction. The close relationship between the confidence score of AF2 predictions and pathogenicity would open new doors for one to assess the risk of missense variations.

Our results showed that pathogenic variants tend to position at locations that were more confidently predicted by AF (Figure 6C). The power of the AF confidence scores in predicting the pathogenicity of missense variants was, to some extent, unsurprising, particularly considering the close association of structural disorder and pLDDT score (Necci et al., 2021; Ruff and Pappu, 2021). Despite this partly predictable outcome, our results hold an advancement to the current literature by addressing the extent and strength of the association between variant pathogenicity and the AF confidence scores through a dataset of more than 1,000 variants. Additionally, we also reported distinct pLDDT distributions from the benign and pathogenic variants (Figure 6D). While pathogenic variants were exclusively spotted at the positions with high confidence scores, benign variants were mostly found at the positions that have either very low or very high pLDDT scores. Overall, our results revealed a partly predictable but novel link between the AF confidence scores and pathogenicity.

Recently, the power of the AF2 computed structures in predicting stability changes was analyzed by addressing the correlation between the experimental $\Delta\Delta G$ and the change in pLDDT scores (Pak et al., 2021; Buel and Walters, 2022). Both studies agreed on the incapacity of AF2, particularly the change in pLDDT scores upon mutation, in predicting the change in protein stability. In fact, this conclusion could be partly explained by the suggestion of AF2 developers not to use AF2 for the prediction of mutant structures. Given these studies, we note that while the confidence scores of AF2 prediction have a meaningful impact on pathogenicity prediction, the same is not true for stability predictions. Furthermore, other predictors than pLDDT scores were reported to predict variant pathogenicity by using

position-specific scoring matrices (PSSMs) or structural features (Andreotti et al., 2010; Woodard et al., 2021). For the analyzed set, we reported the AF2 confidence scores showed a similar performance to these known sequential and structural features.

Data availability statement

The authors acknowledge that the data presented in this study must be deposited and made publicly available in an acceptable repository, prior to publication. Frontiers cannot accept article that does not adhere to our open data policies.

Ethics statement

The studies involving human participants were reviewed and approved by Acibadem Healthcare Institutions Medical Research Ethics Committee (ATADEK). The patients/participants provided their written informed consent to participate in this study.

Author contributions

Conception of idea and study design HK, ET, and CA sample collection and methodology development for NGS HK, AY, and CA, NGS experiments HK, SY, CY, and CA, analysis and interpretation of NGS data HK, SY, ClinVar data collection and stability predictions IA, LN, and ET, supervision of the study ET, CA and writing of the manuscript HK, ET, and CA.

Conflict of interest

Authors AY, CY were employed by the company Acibadem Health Group.

The remaining authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

Publisher's note

All claims expressed in this article are solely those of the authors and do not necessarily represent those of their affiliated organizations, or those of the publisher, the editors and the reviewers. Any product that may be evaluated in this article, or claim that may be made by its manufacturer, is not guaranteed or endorsed by the publisher.

References

- Adzhubei, I., Jordan, D. M., and Sunyaev, S. R. (2013). Predicting functional effect of human missense mutations using PolyPhen-2. *Curr. Protoc. Hum. Genet.* Chapter 7. Unit7 20.
- Akbari, M. R., Ghadirian, P., Robidoux, A., Foumani, M., Sun, Y., Royer, R., et al. (2009). Germline RAP80 mutations and susceptibility to breast cancer. *Breast Cancer Res. Treat.* 113, 377–381. doi:10.1007/s10549-008-9938-z
- Akdel, M., Pires, D. E. V., Pardo, E. P., Janes, J., Zalevsky, A. O., Mezuras, B., et al. (2022). A structural biology community assessment of AlphaFold2 applications. *Nat. Struct. Mol. Biol.* 29, 1056–1067. doi:10.1038/s41594-022-00849-w
- Andreotti, G., Guarracino, M. R., Cammisia, M., Corra, A., and Cubellis, M. V. (2010). Prediction of the responsiveness to pharmacological chaperones: Lysosomal human alpha-galactosidase, a case of study. *Orphanet J. rare Dis.* 5, 36. doi:10.1186/1750-1172-5-36

EK 5: Makale(devam)

Keskin Karakoyun et al.

10.3389/fgene.2023.1052383

- Angeli, D., Salvi, S., and Tedaldi, G. (2020). Genetic predisposition to breast and ovarian cancers: How many and which genes to test? *Int. J. Mol. Sci.* 21, 1128. doi:10.3390/ijms21031128
- Baek, M., DiMaio, F., Anishchenko, I., Dauparas, J., Ovchinnikov, S., Lee, G. R., et al. (2021). Accurate prediction of protein structures and interactions using a three-track neural network. *Science* 373, 871–876. doi:10.1126/science.abb8754
- Baretic, D., Pollard, H. K., Fisher, D. I., Johnson, C. M., Santhanam, B., Truman, C. M., et al. (2017). Structures of closed and open conformations of dimeric human ATM. *Sci. Adv.* 3, e1700933. doi:10.1126/sciadv.1700933
- Bershtein, S., Segal, M., Bekerman, R., Tokuriki, N., and Tawfik, D. S. (2006). Robustness-epistasis link shapes the fitness landscape of a randomly drifting protein. *Nature* 444, 929–932. doi:10.1038/nature05385
- Birolo, G., Benevuta, S., Fariselli, P., Capriotti, E., Giorgio, E., and Sanavia, T. (2021). Protein stability perturbation contributes to the loss of function in haploinsufficient genes. *Front. Mol. Biosci.* 8, 620793. doi:10.3389/fmolb.2021.620793
- Brouckaert, O., Wildiers, H., Floris, G., and Neven, P. (2012). Update on triple-negative breast cancer: Prognosis and management strategies. *Int. J. Womens Health* 4, 511–520. doi:10.2147/IJWH.S18541
- Buel, G. R., and Walters, K. J. (2022). Can AlphaFold2 predict the impact of missense mutations on structure? *Nat. Struct. Mol. Biol.* 29, 1–2. doi:10.1038/s41594-021-00714-2
- Buisson, R., Dion-Cote, A. M., Coulombe, Y., Launay, H., Cai, H., Stasiak, A. Z., et al. (2010). Cooperation of breast cancer proteins PALB2 and piccolo BRCA2 in stimulating homologous recombination. *Nat. Struct. Mol. Biol.* 17, 1247–1254. doi:10.1038/nsmb.1915
- Burley, S. K., and Berman, H. M. (2021). Open-access data: A cornerstone for artificial intelligence approaches to protein structure prediction. *Structure* 29, 515–520. doi:10.1016/j.str.2021.04.010
- Catana, A., Apostu, A. P., and Antemie, R. G. (2019). Multi gene panel testing for hereditary breast cancer - is it ready to be used? *Med. Pharm. Rep.* 92, 220–225. doi:10.15386/MPR-1083
- Chen, B., Zhang, G., Li, X., Ren, C., Wang, Y., Li, K., et al. (2020). Comparison of BRCA versus non-BRCA germline mutations and associated somatic mutation profiles in patients with unselected breast cancer. *Aging* 12, 3140–3155. doi:10.18632/aging.102783
- Cheng, J., Randall, A., and Baldi, P. (2006). Prediction of protein stability changes for single-site mutations using support vector machines. *Proteins* 62, 1125–1132. doi:10.1002/prot.20810
- Colas, C., Gilmard, L., de Pauw, A., Caputo, S. M., and Stoppa-Lyonnet, D. (2019). Decoding hereditary breast cancer: benefits and questions from multigene panel testing. *Breast* 45, 29–35. doi:10.1016/j.breast.2019.01.002
- DeBoever, C., Tanigawa, Y., Lindholm, M. E., McInnes, G., Lavertu, A., Ingelsson, E., et al. (2018). Medical relevance of protein-truncating variants across 337,205 individuals in the UK Biobank study. *Nat. Commun.* 9, 1612. doi:10.1038/s41467-018-03910-9
- Fanale, D., Incorvaia, L., Filorizzo, C., Bono, M., Fiorino, A., Calo, V., et al. (2020). A lymphocyte MicroRNA signature as predictive biomarker of immunotherapy response and plasma PD-1/PD-L1 expression levels in patients with metastatic renal cell carcinoma: Pointing towards epigenetic reprogramming. *Cancers* 12, 3396. doi:10.3390/cancers12113396
- Gaboriau, D. C., Rowling, P. J., Morrison, C. G., and Itzhaki, L. S. (2015). Protein stability versus function: Effects of destabilizing missense mutations on BRCA1 DNA repair activity. *Biochem. J.* 466, 613–624. doi:10.1042/BJ20141077
- Gerasimavicius, L., Liu, X., and Marsh, J. A. (2020). Identification of pathogenic missense mutations using protein stability predictors. *Sci. Rep.* 10, 15387. doi:10.1038/s41598-020-72404-w
- Gradishar, W. J., Moran, M. S., Abraham, J., Aft, R., Agnese, D., Allison, K. H., et al. (2022). Breast cancer, version 3.2022, NCCN clinical practice guidelines in oncology. *J. Natl. Compr. Cancer Netw. JNCCN* 20, 691–722. doi:10.6004/jnccn.2022.0030
- Gueirois, R., Nielsen, J. E., and Serrano, L. (2002). Predicting changes in the stability of proteins and protein complexes: A study of more than 1000 mutations. *J. Mol. Biol.* 320, 369–387. doi:10.1016/S0022-2836(02)00442-4
- Hu, C., Polley, E. C., Yadav, S., Lilyquist, J., Shimelis, H., Na, J., et al. (2020). The contribution of germline predisposition gene mutations to clinical subtypes of invasive breast cancer from a clinical genetic testing cohort. *J. Natl. Cancer Inst.* 112, 1231–1241. doi:10.1093/jnci/djao023
- Ioannidis, N. M., Rothstein, J. H., Pejaver, V., Middha, S., McDonnell, S. K., Baheti, S., et al. (2016). Revel: An ensemble method for predicting the pathogenicity of rare missense variants. *Am. J. Hum. Genet.* 99, 877–885. doi:10.1016/j.ajhg.2016.08.016
- Jeni, L. A., Cohn, J. F., and De La Torre, F. (2013). Facing imbalanced data recommendations for the use of performance metrics. International conference on affective computing and intelligent interaction and workshops: [proceedings]. *ACII*, 245–251.
- Jumper, J., Evans, R., Pritzel, A., Green, T., Figurnov, M., Ronneberger, O., et al. (2021). Highly accurate protein structure prediction with AlphaFold. *Nature* 596, 583–589. doi:10.1038/s41586-021-03819-2
- Kebabci, N., Timucin, A. C., and Timucin, E. (2022). Toward compilation of balanced protein stability data sets: Flattening the $\Delta\Delta G$ curve through systematic enrichment. *J. Chem. Inf. Model* 62, 1345–1355. doi:10.1021/acs.jcim.2c00054
- Laime, J., Hofer, H., Fritz, M., Wegenkitt, S., and Lackner, P. (2015). MAESTRO--multi agent stability prediction upon point mutations. *BMC Bioinforma.* 16, 116. doi:10.1186/s12859-015-0548-6
- Landrum, M. J., Lee, J. M., Benson, M., Brown, G., Chao, C., Chitipiralla, S., et al. (2016). ClinVar: Public archive of interpretations of clinically relevant variants. *Nucleic acids Res.* 44, D862–D868. doi:10.1093/nar/gkv1222
- Landrum, M. J., Lee, J. M., Riley, G. R., Jang, W., Rubinstein, W. S., Church, D. M., et al. (2014). ClinVar: Public archive of relationships among sequence variation and human phenotype. *Nucleic acids Res.* 42, D980–D985. doi:10.1093/nar/gkt1113
- Li, G., Pahari, S., Murthy, A. K., Liang, S., Fragoza, R., Yu, H., et al. (2021). SAAMBE-SEQ: A sequence-based method for predicting mutation effect on protein-protein binding affinity. *Bioinformatics* 37, 992–999. doi:10.1093/bioinformatics/btaa761
- Mariani, V., Biasini, M., Barbato, A., and Schwede, T. (2013). IDDT: a local superposition-free score for comparing protein structures and models using distance difference tests. *Bioinformatics* 29, 2722–2728. doi:10.1093/bioinformatics/btt473
- Marmorstein, L. Y., Ouchi, T., and Aaronson, S. A. (1998). The BRCA2 gene product functionally interacts with p53 and RAD51. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 95, 13869–13874. doi:10.1073/pnas.95.23.13869
- Mirdita, M., Schutze, K. A., Moriwaki, Y., Heo, L., Ovchinnikov, S., and Steinegger, M. (2022). ColabFold: Making protein folding accessible to all. *Nat. Methods* 19, 679–682. doi:10.1038/s41592-022-01488-1
- Necci, M., Piovesan, D., Predicors, C., DisProt, C., and Tosatto, S. C. E. (2021). Critical assessment of protein intrinsic disorder prediction. *Nat. methods* 18, 472–481. doi:10.1038/s41592-021-01117-3
- Ng, P. C., and Henikoff, S. (2003). Sift: Predicting amino acid changes that affect protein function. *Nucleic acids Res.* 31, 3812–3814. doi:10.1093/nar/gkg509
- Nishi, H., Tyagi, M., Teng, S., Shoemaker, B. A., Hashimoto, K., Alexov, E., et al. (2013). Cancer missense mutations alter binding properties of proteins and their interaction networks. *PLoS One* 8, e66273. doi:10.1371/journal.pone.0066273
- Pak, M. A., Markhieva, K. A., Novikova, M. S., Petrov, D. S., Vorobyev, I. S., Maksimova, E. S., et al. (2021). Using AlphaFold to predict the impact of single mutations on protein stability and function. *bioRxiv*, 2021. Available at: <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2021.09.19.460937v1.full.pdf>.
- Parthiban, V., Gromiha, M. M., and Schomburg, D. (2006). Cupstat: Prediction of protein stability upon point mutations. *Nucleic acids Res.* 34, W239–W242. doi:10.1093/nar/gdl190
- Pelg Hason, S., Menes, T., and Sonnenblick, A. (2020). Comparison of patient susceptibility genes across breast cancer: Implications for prognosis and therapeutic outcomes. *Pharmacogenomics personalized Med.* 13, 227–238. doi:10.2147/PGPM.S233485
- Petersen, E. F., Goddard, T. D., Huang, C. C., Couch, G. S., Greenblatt, D. M., Meng, E. C., et al. (2004). UCSF Chimera—a visualization system for exploratory research and analysis. *J. Comput. Chem.* 25, 1605–1612. doi:10.1002/jcc.20084
- Pires, D. E., Ascher, D. B., and Blundell, T. L. (2014). mCSP: predicting the effects of mutations in proteins using graph-based signatures. *Bioinformatics* 30, 335–342. doi:10.1093/bioinformatics/btt691
- Rainville, I. R., and Rana, H. Q. (2014). Next-generation sequencing for inherited breast cancer risk: Counseling through the complexity. *Curr. Oncol. Rep.* 16, 371. doi:10.1007/s11912-013-0371-z
- Reid, S., and Pal, T. (2020). Update on multi-gene panel testing and communication of genetic test results. *Breast J.* 26, 1513–1519. doi:10.1111/tbj.13971
- Richards, S., Aziz, N., Bale, S., Bick, D., Das, S., Gastier-Foster, J., et al. (2015). Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: A joint consensus recommendation of the American college of medical genetics and genomics and the association for molecular pathology. *Genet. Med.* 17, 405–424. doi:10.1038/gim.2015.30
- Ruff, K. M., and Pappu, R. V. (2021). AlphaFold and implications for intrinsically disordered proteins. *J. Mol. Biol.* 433, 167208. doi:10.1016/j.jmb.2021.167208
- Sanavia, T., Birolo, G., Montanucci, L., Turina, P., Capriotti, E., and Fariselli, P. (2020). Limitations and challenges in protein stability prediction upon genome variations: Towards future applications in precision medicine. *Comput. Struct. Biotechnol. J.* 18, 1968–1979. doi:10.1016/j.csbj.2020.07.011
- Schwarz, J. M., Rodelsperger, C., Schuelke, M., and Seelow, D. (2010). MutationTaster evaluates disease-causing potential of sequence alterations. *Nat. methods* 7, 575–576. doi:10.1038/nmeth0810-575
- Solyom, S., Aressy, B., Pylkas, K., Patterson-Fortin, J., Hartikainen, J. M., Kallioniemi, A., et al. (2012). Breast cancer-associated Abraxas mutation disrupts nuclear localization and DNA damage response functions. *Sci. Transl. Med.* 4, 122ra23. doi:10.1126/scitranslmed.3003223

EK 5: Makale(devam)

Keskin Karakoyun et al.

10.3389/fgene.2023.1052383

- Staktye, K., Rotheneder, M., Lammens, K., Bartho, J. D., Gradler, U., Fuchss, T., et al. (2021). Molecular basis of human ATM kinase inhibition. *Nat. Struct. Mol. Biol.* 28, 789–798. doi:10.1038/s41594-021-00654-x
- Steff, S., Nishi, H., Petukh, M., Panchenko, A. R., and Alexov, E. (2013). Molecular mechanisms of disease-causing missense mutations. *J. Mol. Biol.* 425, 3919–3936. doi:10.1016/j.jmb.2013.07.014
- Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A., et al. (2021). Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA a cancer J. Clin.* 71, 209–249. doi:10.3322/caac.21660
- Tokuriki, N., Stricher, F., Serrano, L., and Tawfik, D. S. (2008). How protein stability and new functions trade off. *PLoS Comput. Biol.* 4, e1000002. doi:10.1371/journal.pcbi.1000002
- Tunyavunakool, K., Adler, J., Wu, Z., Green, T., Zielinski, M., Zidek, A., et al. (2021). Highly accurate protein structure prediction for the human proteome. *Nature* 596, 590–596. doi:10.1038/s41586-021-03828-1
- Varadi, M., Anyango, S., Deshpande, M., Nair, S., Natassia, C., Yordanova, G., et al. (2022). AlphaFold protein structure database: Massively expanding the structural coverage of protein-sequence space with high-accuracy models. *Nucleic acids Res.* 50, D439–D444. doi:10.1093/nar/gkab1061
- Wang, B., Matsuoka, S., Ballif, B. A., Zhang, D., Smogorzewska, A., Gygi, S. P., et al. (2007). Abraxas and RAP80 form a BRCA1 protein complex required for the DNA damage response. *Science* 316, 1194–1198. doi:10.1126/science.1139476
- Wang, Y., Cortez, D., Yazdi, P., Neff, N., Elledge, S. J., and Qin, J. (2000). BASC, a super complex of BRCA1-associated proteins involved in the recognition and repair of aberrant DNA structures. *Genes Dev.* 14, 927–939. doi:10.1101/gad.14.8.927
- Warren, C., and Pavletich, N. P. (2022). Structure of the human ATM kinase and mechanism of Nbs1 binding. *eLife* 11, e74218. doi:10.7554/eLife.74218
- Wells, M., Tidow, H., Rutherford, T. J., Markwick, P., Jensen, M. R., Mylonas, E., et al. (2008). Structure of tumor suppressor p53 and its intrinsically disordered N-terminal transactivation domain. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 105, 5762–5767. doi:10.1073/pnas.0801353105
- Witham, S., Takano, K., Schwartz, C., and Alexov, E. (2011). A missense mutation in CLIC2 associated with intellectual disability is predicted by *in silico* modeling to affect protein stability and dynamics. *Proteins* 79, 2444–2454. doi:10.1002/prot.23065
- Woodard, J., Zheng, W., and Zhang, Y. (2021). Protein structural features predict responsiveness to pharmacological chaperone treatment for three lysosomal storage disorders. *PLoS Comput. Biol.* 17, e1009370. doi:10.1371/journal.pcbi.1009370
- Xia, B., Sheng, Q., Nakanishi, K., Ohashi, A., Wu, J., Christ, N., et al. (2006). Control of BRCA2 cellular and clinical functions by a nuclear partner, PALB2. *Mol. Cell* 22, 719–729. doi:10.1016/j.molcel.2006.05.022

9 ÖZGEÇMİŞ



Uluslararası ve Ulusal Yayınları/Bildirileri/Sertifikaları



