

Молекулярно-генетические особенности наследственных форм рака молочной железы

© Серебрякова А. В.¹, Алиев К. А.¹, Сорокина Л. Е.^{1,2}, Грицкевич О. Ю.¹, Зяблицкая Е. Ю.¹

¹ — Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского» ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского», Симферополь, Российская Федерация

² — ФГБУ «ГНЦ Института иммунологии и аллергологии» ФМБА России, Москва, Российская Федерация

Аннотация. Интерес к проблеме наследственных форм рака молочной железы обусловлен не только ростом числа заболевших, но и имеющимися особенностями в отношении фенотипических характеристик данных опухолей, особенностей течения, чувствительности к различным вариантам проводимой терапии. К сожалению, существующие к настоящему времени данные клинических исследований не дают полного представления об особенностях течения различных форм наследственно обусловленного рака молочной железы, чувствительности к терапевтическим агентам, адекватных объёмах обследования и профилактических мероприятий. В связи с этим возникает необходимость проведения проспективных рандомизированных исследований для оптимизации программ лечения, скрининга и профилактики. Стремительное развитие технологий в области молекулярной биологии позволило идентифицировать около 20 генов, наличие мутаций в которых обуславливает повышенный риск развития рака молочной железы. Целью данного обзора стало обобщение имеющихся данных о роли структурных перестроек генов различной степени пенетрантности, ассоциированных с наследственной предрасположенностью к раку молочной железы. Механизм развития наследственных форм рака данной локализации связан с перестройками в генах репарации ДНК разной степени пенетрантности. Выявление этих мутаций имеет стратегическое значение для ранней диагностики и перехода от эмпирического к целенаправленному персонализированному подходу в лечении разных типов рака. Понимание патогенеза заболевания на молекулярном уровне позволяет совершить прорыв в области фармакологических инноваций с целью создания новых селективных классов препаратов в эффективной таргетной терапии.

Ключевые слова: наследственный рак молочной железы; мутации

Для цитирования:

Серебрякова А. В., Алиев К. А., Сорокина Л. Е., Грицкевич О. Ю., Зяблицкая Е. Ю. Молекулярно-генетические особенности наследственных форм рака молочной железы. *Фармакогенетика и фармакогеномика*. 2023;(1):33–45. <https://doi.org/10.37489/2588-0527-2023-1-33-45>

Поступила: 21 мая 2023 г. **Принята:** 31 мая 2023 г. **Опубликована:** 30 июня 2023 г.

Molecular genetic features of hereditary forms of breast cancer (systematic review)

© Anna V. Serebryakova¹, Kazim A. Aliyev¹, Leya E. Sorokina^{1,2}, Olga Yu. Gritskevich¹, Evgenia Yu. Zyblytskaya¹

¹ — Institute «Medical Academy named after S.I. Georgievsky» V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russian Federation

² — National Research Center — Institute of Immunology Federal Medical-Biological Agency of Russia, Moscow, Russian Federation

Abstract. The interest in the problem of hereditary forms of breast cancer is due not only to the increase in the number of patients, but also to the existing features in relation to the phenotypic characteristics of these tumors, course features, and sensitivity to various therapy options. Unfortunately, the data of clinical trials that exist to date do not provide a complete picture of the course of various forms of hereditary breast cancer, sensitivity to therapeutic agents, adequate examination volumes and preventive measures. In this regard, there is a need to conduct prospective randomized trials to optimize treatment, screening and prevention programs. The rapid development of technologies in the field of molecular biology has made it possible to identify about 20 genes, the presence of mutations in which causes an increased risk of developing breast cancer. The aim of this review was to summarize the available data on the role of structural rearrangements of genes of varying degrees of penetrance associated with hereditary predisposition to breast cancer. The mechanism of hereditary breast cancer forms development is associated with rearrangements in DNA repair genes of varying degrees of penetrance. The identification of these mutations is of strategic importance for early diagnosis and the transition from an empirical to a targeted personalized approach in the treatment of various types of cancer. Understanding the pathogenesis of the disease at the molecular level makes it possible to make a breakthrough in the field of pharmacological innovations in order to create new selective classes of drugs in effective targeted therapy.

Keywords: hereditary breast cancer; mutations

For citations:

Serebryakova AV, Aliyev KA, Sorokina LE, Gritskevich OYu, Zyblytskaya EYu. Molecular genetic features of hereditary forms of breast cancer (systematic review). *Farmakogenetika i farmakogenomika = Pharmacogenetics and pharmacogenomics*. 2023;(1):33–45. (In Russ). <https://doi.org/10.37489/2588-0527-2023-1-33-45>

Received: May 21, 2023. **Accepted:** May 31, 2023. **Published:** June 30, 2023.

Введение / Introduction

Злокачественные новообразования (ЗНО) молочной железы на протяжении многих лет занимают лидирующие позиции в структуре онкопатологии среди женского населения [1]. Актуальность проблемы также обусловлена фактом неуклонного роста заболеваемости раком молочной железы (РМЖ) и высокими показателями смертности. Так, согласно данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), по всему миру ежегодно регистрируется более 1 млн 200 тыс. новых случаев заболеваемости РМЖ и около 0,5 млн летальных исходов вследствие данной патологии [2].

В настоящее время канцерогенез принято рассматривать как многоступенчатый полиэтиологический процесс, ключевая роль в котором принадлежит генетическим нарушениям. Сформулированные постулаты общепринятой теории канцерогенеза, предложенной ещё в начале XX столетия *Boveri* и *Bauer*, гласят, что злокачественная трансформация клетки является следствием изменения структуры и экспрессии протоонкогенов и генов-супрессоров клетки за счёт различных мутаций [3].

Известно, что у 5–20 % пациенток с онкопатологией молочной железы обнаруживаются мутации генов и/или аномалии кариотипа, в связи с чем, в клинической практике в отношении данной нозологии уже давно отдельно принято выделять наследственную форму РМЖ (НРМЖ) [4]. Для НРМЖ характерен аутосомно-доминантный тип наследования и ранний возраст дебюта [5].

При этом интерес экспертов к НРМЖ обусловлен не только ростом числа пациенток, но и имеющимися особенностями в отношении фенотипических характеристик данных опухолей, особенностей течения, чувствительности к различным вариантам проводимой терапии.

Целью данного обзора стало обобщение имеющихся данных о роли структурных перестроек генов различной степени пенетрантности, ассоциированных с наследственной предрасположенностью к РМЖ.

Методы / Methods

Поиск данных для российских исследований проводился в РИНЦ (elibrary.ru) и Google Академия (scholar.google.ru). Поиск проводился по ключевым словам «наследственный рак молочной железы», «мутации» (197 публикаций). Также проводился поиск в базе данных авторефератов диссертаций (270 рефератов в www.dissertcat.com).

Поиск данных для зарубежных исследований проводился в MEDLINE PubMed (www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed) на глубину 20 лет с применением ключевых слов «hereditary breast cancer», «mutations». В результате было получено 3604 статьи, из них при применении

ограничения на клинические исследования («Clinical trial»), мета-анализ («Meta-Analysis») и систематические обзоры («Systematic Review») было автоматически отобрано 145 научных работ.

Мета-анализы (36 статей) и систематические обзоры (47 статей) были использованы при составлении изначального списка генов-кандидатов, которые в дальнейшем анализировались в соответствии с поставленной целью исследования.

В последующем изучались только клинические исследования (62 публикации), которые были просмотрены на предмет соответствия критериям включения. При отборе публикаций учитывались следующие критерии включения: оригинальное исследование, возраст обследуемых старше 18 лет, подтверждённый диагноз НРМЖ с установленной мутацией в генах-кандидатах, в рамках исследования изучены морфологические особенности ЗНО молочной железы у включённых в исследование пациентов.

Результаты и их обсуждение / Results and Discussion

Стремительное развитие технологий в области молекулярной биологии позволило на сегодняшний день идентифицировать около 20 генов, наличие мутаций в которых обуславливает повышенный риск развития РМЖ (рис. 1).

Аллельные вариации генов, ответственные за злокачественную трансформацию клеток, трафируются по частоте встречаемости и степени риска развития неоплазии на высоко- (BRCA1, BRCA2, RAD51, TP53, STK11/LKB1, PTEN), средне- (CHEK2, ATM, BRIP, PABL2, BARD1, XRCC) и низкопенетрантные (FGFR2, TOX3, MAP3K11, CAMK1D, SNRPB, COX11, LSP1, MERIT40, ESR1, ANKLE1) [7].

К числу основных функций, обозначенных к настоящему времени генов-кандидатов, обуславливающих возникновение неопластических процессов в молочной железе, можно отнести: участие в процессах репарации ДНК, контроль клеточного цикла, передача сигналов эстрогеновым рецепторам и онтогенез молочной железы [6].

Прорывом в современной онкологии стала идентификация мутаций в целевых генах, связанных с биоконформационными изменениями протеинкиназ и, как следствие, с избирательной чувствительностью мутированных онкобелков к отдельным лекарственным препаратам [8]. Благодаря проведённым молекулярно-генетическим исследованиям стала возможной разработка новых подходов к терапии, основанная на понимании патофизиологии заболевания. Появление в клинической практике таргетных препаратов, специфичных в отношении упомянутых киназ, позволило повысить эффективность лечения отдельных категорий пациентов, в том числе с верифицированной онкопатологией молочной железы (рис. 2).

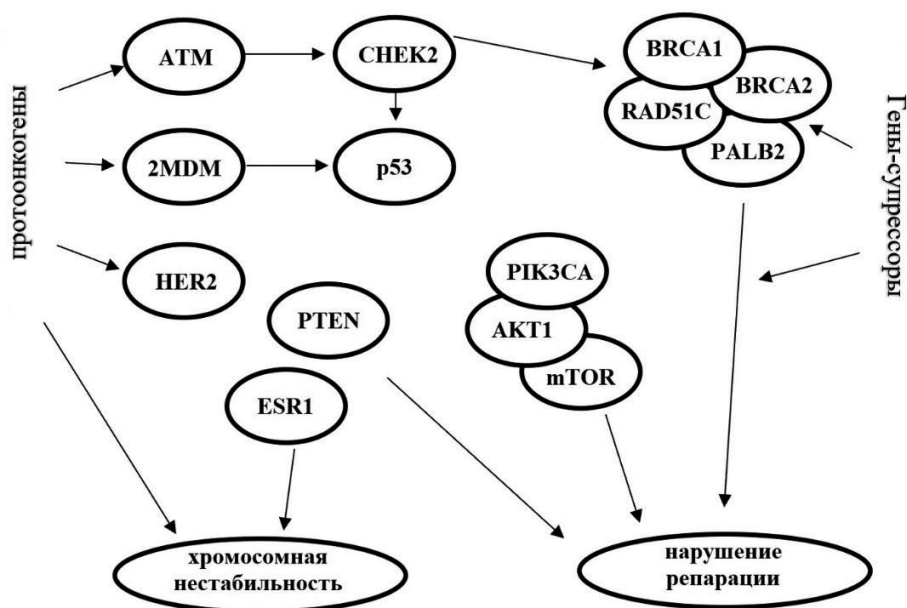


Рис. 1. Ключевые гены, ассоциированные с развитием наследственных форм рака молочной железы
Fig. 1. Key genes associated with the development of hereditary forms of breast cancer

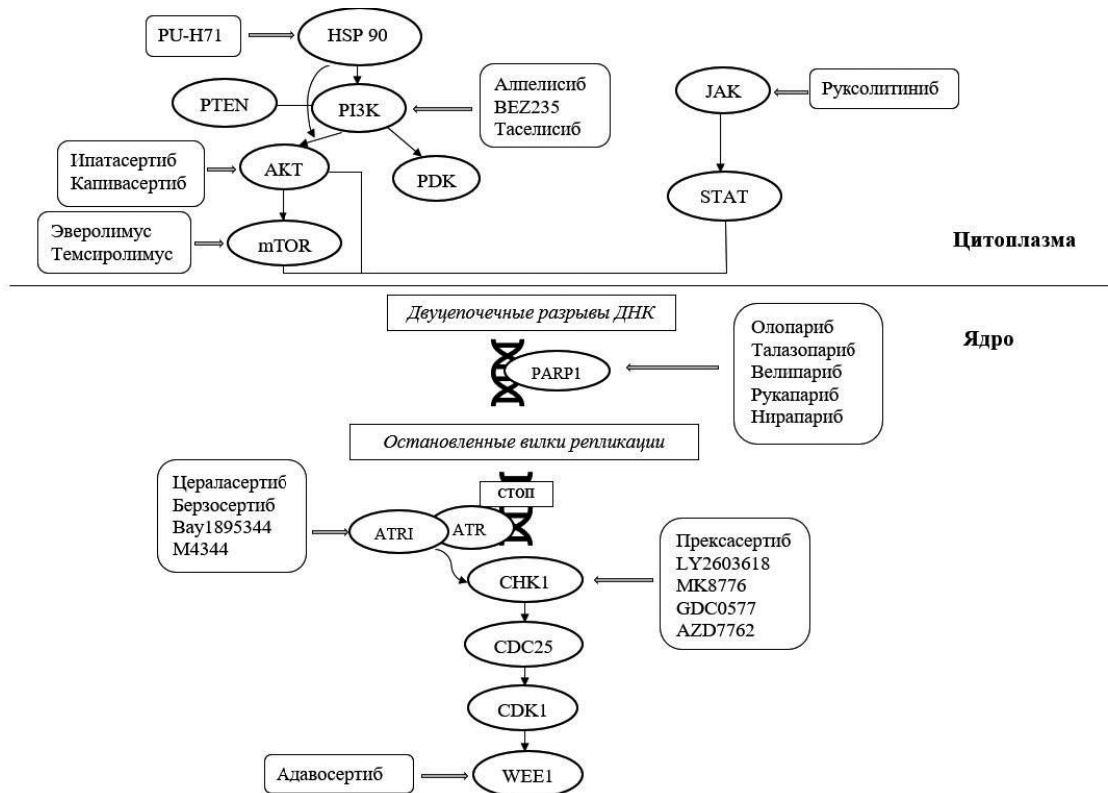


Рис. 2. Ключевые элементы системы репарации как перспективные мишени в таргетной терапии рака молочной железы
Fig. 2. Key elements of the repair system as promising targets in targeted therapy for breast cancer

Высокопенетрантные гены / High-penetrance genes

BRCA1

Ген BRCA1, состоящий из 22 кодирующих и 2 некодирующих экзонов, локализован на длинном плече 17-й хромосомы (17q21.31). BRCA1 занимает 100 Кб геномной ДНК и кодирует крупный ядерный фосфобелок, состоящий из 1863 аминокислот [10].

Функция белкового продукта гена связана с регуляцией процессов клеточного цикла, а также поддержанием стабильности генома посредством участия в экспрессии комплекса белков BASC (BRCA1-associated genome surveillance complex), которые обеспечивают регуляцию процессов репарации двуцепочечных разрывов ДНК по механизму гомологичной рекомбинации [17]. Возможность модулировать активность генов обусловлена способностью репрессировать одни специфические транскрипционные факторы (Мус, E2F и др.) и активировать другие (p53 и др.), что имеет ключевое значение в аспекте контроля пролиферации клеток [11].

В литературе имеются также указания на вовлечённость BRCA1 в процессы цитопротекции, которая обеспечивается путём активации некоторых генов, кодирующих антиоксидантные ферменты. Ключевым моментом в обеспечении защиты от оксидантного стресса считается активация ядерного белка Nrf2, который является участником редокс-чувствительной сигнальной системы, регулирующей уровень эндогенных внутриклеточных антиоксидантов [12].

Ещё одна особенность, связанная с возможностью взаимодействия BRCA1 с эстроген-специфическими рецепторами и стимуляция экспрессии одноименных генов, обуславливает другую функцию гена и указывает на возможные причины тканеспецифичности развития BRCA1-ассоциированных опухолей. Показано, что нарушение генетической структуры BRCA1 ассоциировано с избыточной пролиферацией клеток молочной железы и других эстроген-зависимых органов [13].

В настоящее время в базе данных Breast Cancer Information Core (BIC) зарегистрировано 1500 различных мутаций в генах BRCA1 [14]. Мутации распределены по гену случайным образом, при этом большинство из них проявляются в виде сдвига рамки считывания или нонсенс-мутаций.

Согласно данным литературы, частота встречаемости ЗНО молочной железы с идентифицированными BRCA1-мутациями составляет 45 %. В 90 % случаев структурные повреждения гена ответственны за развитие синдрома наследованного рака молочной железы и яичников (breast — ovarian syndrome) [15].

В работах ряда авторов показано, что для пациенток-носительниц BRCA1-мутаций характерен ранний дебют заболевания РМЖ, наличие первично-множественных опухолей с вовлечением, как яичников, так и молочной железы [5].

По своим гистологическим характеристикам опухоли молочной железы с идентифицированными BRCA1-мутациями характеризуются трижды-негативным подтипом (ER-, PR-, HER2-), высоким Ki67 индексом, выраженностью лимфоцитарной инфильтрации [16]. Показано, что данные варианты НРМЖ в 2–3 раза чаще были представлены медулярным раком. Прогностически BRCA1-ассоциированные случаи являются неблагоприятными, так как имеют высокий злокачественный потенциал, связанный с агрессивным течением заболевания и значительным метастатическим потенциалом [17].

Противоречивые результаты отмечены в аспекте выживаемости носительниц герминальных мутаций BRCA1. Так, в исследовании *Stoppa-Lyonnet D et al.* авторы констатируют, что наличие мутаций в гене BRCA1 являются независимым фактором, снижающим продолжительность жизни пациенток с РМЖ [18]. Схожие результаты получены в ходе крупного метаанализа 2010 года, включившего 11 исследований, где у пациенток с мутациями BRCA1 зарегистрированы достоверно более низкие показатели пятилетней выживаемости. Другими же авторами отмечается повышение показателей общей выживаемости у больных BRCA-ассоциированным РМЖ [19].

Спектры мутаций в гене BRCA1 весьма вариабельны и определяются как этническими, как и географическими особенностями. Согласно данным международной базы BIC к числу ведущих полиморфизмов гена относят: 185delAG, 5382insC, C61G [14].

При проведении полноэкзомного анализа последовательности генов семейства BRCA было выявлено, что наибольшее число мутаций являются частными и обнаруживаются спорадически. В то же время ряд структурных перестроек, которые регулярно обнаруживаются в различных популяциях, обогащённых генетическими изолятами, объединены общей детерминантой, так называемой «мутацией основателя» (founder-мутацией) [20].

Спектр мутаций гена BRCA1 у жителей Российской Федерации (РФ) можно охарактеризовать пятью наиболее часто проявляющимися полиморфизмами — 5382insC, C61G, 185delAG, 4153delA, 2080delA. При этом, наиболее распространённым вариантом, достигающим до 80 % от всех мутаций гена BRCA1, является инсерция 5382insC, расположенная в 20 экзоне гена и связанная с образованием укороченного функционально неполноценного белка.

В ряде российских исследований в гене BRCA1 также идентифицированы полиморфизмы: 4153delA, Cys61Gly, 185delAG. В единичных работах отечественных коллег также встречаются упоминания о мутациях BRCA1 2080delA, 3819delGTAAA, 3875delGTCT [21–24].

При этом обращает на себя внимание, что большая часть результатов генетических исследований в РФ относится к женщинам славянского происхождения. Предполагается, что у пациенток с верифицированным

НПМЖ из числа других популяционных групп, населяющих РФ, спектр мутаций может отличаться [25].

BRCA2

Ген BRCA2 расположен на длинном плече 13-й хромосомы (13q12) и представлен 26 кодирующими и 1 некодирующим экзоном. Продуктом гена является ядерный фосфобелок, состоящий из 3418 аминокислот.

Особенностью данного белка является наличие в участке 11 экзона восьми копий, состоящих из 30–80 аминокислотных повторов. Данный регион носит название BRC-домен и служит сайтом связывания для белка Rad51 [10].

На сегодняшний день недостаточно научных данных о функциональном потенциале белка BRCA2, однако имеющиеся сведения дают возможность обсуждать репарационную и транскрипционную активности молекулы. Так, способность восстановления повреждённых участков молекулы ДНК обусловлена связыванием с Rad51 и модуляцией его способности катализировать рекомбинации ДНК. Другая способность рекрутировать коактиватор транскрипции — P/CAF, ацетилирующий гистоны и ремоделирующий хроматин обуславливает транскрипционную функцию BRCA2 [26].

На текущий момент в базе BIC зарегистрировано около 1400 уникальных мутаций в генах BRCA2 [14].

Известно, что биаллельные мутации в гене BRCA2 могут вызывать редкое заболевание, называемое анемией Фанкони (FA-D1), которое характеризуется множественными врожденными физическими аномалиями, прогрессирующей недостаточностью функции органов гемопоэза и предрасположенностью к развитию злокачественных новообразований [27].

Доля BRCA2-ассоциированного РМЖ составляет 35 %, при этом риск развития онкопатологии у носителей мутации гена достигает 45 %. Отличительными особенностями полиморфизмов, идентифицированных в гене BRCA2, является больший риск развития РМЖ у мужчин [28].

Фенотипически опухоли с идентифицированными BRCA2-мутациями чаще всего представлены люминальным подтипом — характеризуются высокими показателями рецепторов эстрогена и прогестерона, отсутствием экспрессии Her-2 и I–II степенью злокачественности. Рядом авторов вокруг BRCA2-ассоциированных опухолей определяется лимфоцитарный инфильтрат, что свидетельствует о выраженной реакции иммунной системы, которая благоприятно отражается на прогнозе для пациентов [29].

Наиболее распространёнными мутациями в гене BRCA2 в общей популяции считаются полиморфизмы 6174delT, K3326X, 3036del4 и 6503delTT. При этом структурные повреждения в гене BRCA2 также имеют свои популяционные особенности. Так, например, у жителей Исландии наиболее часто встречаемая мутация BRCA2 999del5. Также специфические мутации были описаны для жителей Австрии (8591G>A, IVS21-

1G>A, 4088delA), Голландии (5579insA; 6503delTT), Испании (3036_3039del4, 6857delAA, 9254-9258del5, 9538delAA, 374delTATG), Италии (8765delAG), Японии (5802delAATT) и других европейских и азиатских стран [20, 30].

Статистические данные об эпидемиологии мутаций гена BRCA2 в РФ немногочисленны. Согласно имеющимся литературным данным, доминирующими мутациями на территории РФ считаются: 6174delT, K3326X, 3036del4 и 6503delTT. По последним данным Российского онкологического научного центра им. Н.Н. Блохина в структуре гена BRCA2 выявлена высокая доля (30 %) вновь выявленных мутаций, характерных для российской популяции [31]. Несмотря на то, что большинство учёных сходятся во мнении о непричастности BRCA2 к онкологической заболеваемости населения в Европейской части РФ, вновь полученные результаты указывает на необходимость скрининга всей кодирующей части гена, так как кодируемые белки, принимают участие в важнейших процессах внутри клетки (рис. 3).

TP53

Ген TP53 являющийся одним из ключевых генов-супрессоров опухолевого роста, расположен на коротком плече 17-й хромосомы (17p13). Белковый продукт гена, состоящий из 392 аминокислотных остатков, имеет молекулярную массу 53 кДа [32]. Белок p53 осуществляет регуляцию широкого спектра событий внутри клетки, поддерживает целостность генома и препятствует процессам злокачественной трансформации клетки (рис. 4).

Мутационные изменения TP53 приводит к инактивации гена и сопровождаются нарушениями клеточного цикла, апоптотической активности, снижением качества процессов репликации и репарации ДНК, ослаблением контроля за длиной теломер и блокировкой дифференцировки клетки [33].

Генетические модификации в гене способствуют неконтролируемой пролиферации и злокачественной трансформации клеток. На сегодняшний день зарегистрировано более 27 тысяч мутаций TP53, среди которых 597 описаны как герминальные. При этом обращает на себя внимание также высокая степень гомологичности соматических и герминальных мутаций [34].

Наиболее характерной локализацией герминальных мутаций TP53 является консервативный домен, связывающий ДНК. В клетках с наличием структурных повреждений гена TP53 имеет место высокая частота миссенс-мутаций.

Известно, что мутации в гене TP53 ассоциированы с развитием синдрома Ли-Фраумени, который характеризуется ранней манифестацией множественных специфических злокачественных новообразований, таких как РМЖ, опухоли головного мозга, лейкемия, лимфома, саркома, а также меланома и рак лёгких [35].

Установлено, что наличие герминальной мутации в TP53 повышает риск развития РМЖ на 30–40 % [28].

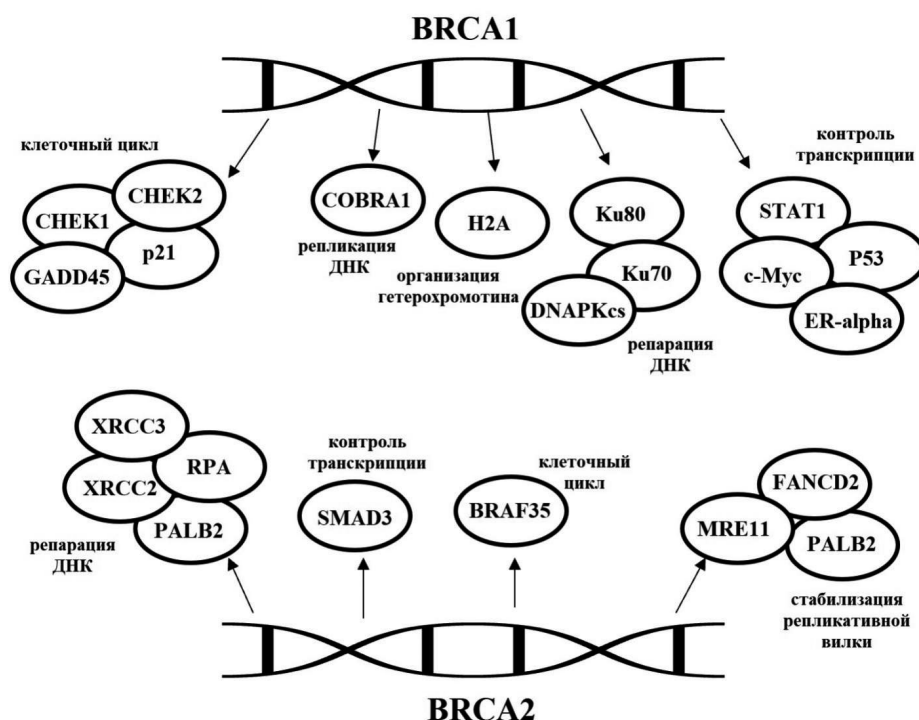


Рис. 3. Участие белков генов BRCA1 и BRCA2 в клеточной регуляции
Fig. 3. Participation of BRCA1 and BRCA2 gene proteins in cellular regulation

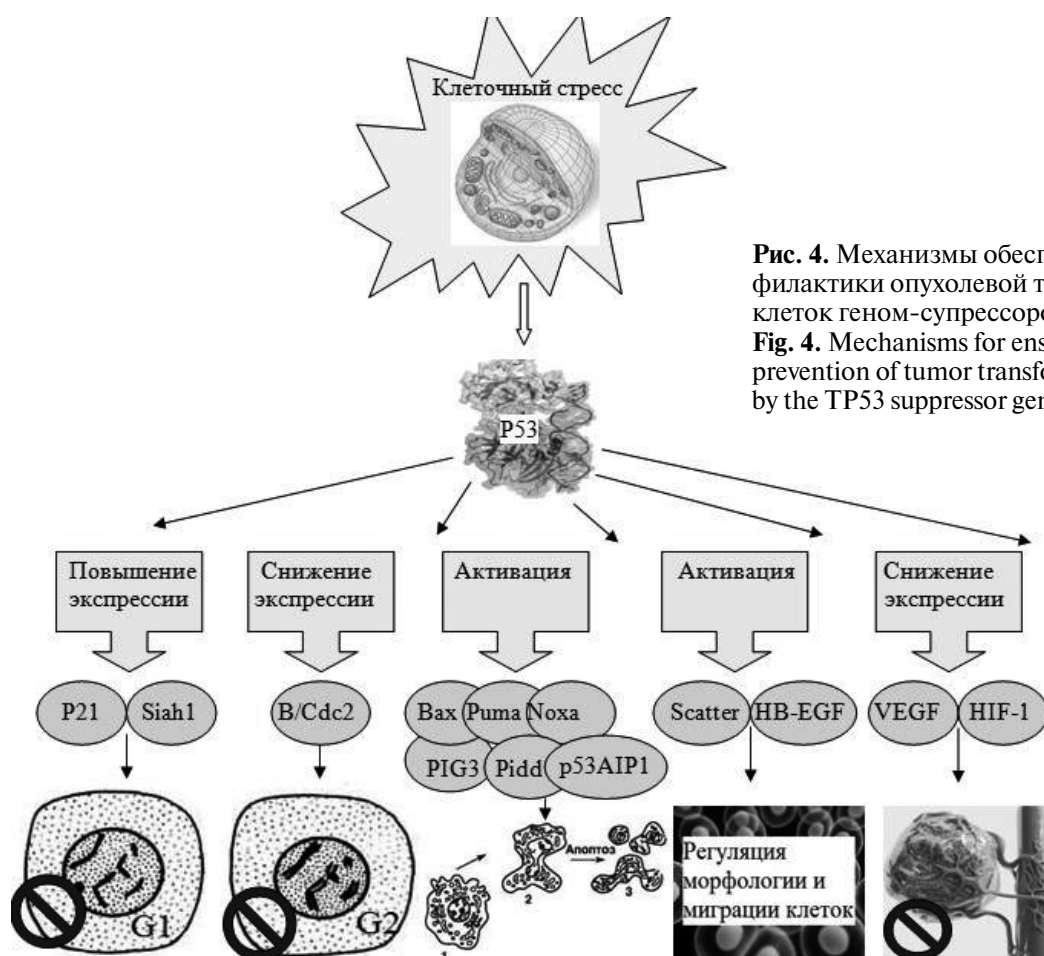


Рис. 4. Механизмы обеспечения профилактики опухолевой трансформации клеток геном-супрессором TP53
Fig. 4. Mechanisms for ensuring the prevention of tumor transformation of cells by the TP53 suppressor gene

Гистологически РМЖ с мутациями в гене TP53 в больше процента случаев представлен дольковой или медулярной карциномой. К числу патоморфологических особенностей ЗНО молочной железы у лиц-носительниц мутантного TP53 относятся низкий уровень экспрессии стероидных рецепторов, HER2-положительный статус. Клинически опухоль имеет большие размеры и часто ассоциирована с наличием метастазов в регионарных лимфатических узлах. Описываемый тип НРМЖ характеризуется высокой степенью злокачественности, в ряде случаев отмечается резистентность к химиотерапии, что обуславливает неблагоприятный прогноз [36].

По данным эпидемиологических исследований наиболее распространённым мутантным вариантом гена TP53 является полиморфизм 16397C>G (*Arg72Pro*). В результате аминокислотной замены происходит трансляция двух функционально различных вариантов белка p53 [37]. В то время как аллель 72Pro характеризуется низкой активностью в отношении ингибирования клеточного роста, аллель 72Arg связан с высокоэффективным проапоптотическим действием белка. Результаты части исследований не подтверждают ассоциации между полиморфизмом *Arg72Pro* и возникновением НРМЖ. В ряде исследований показано, что биаллельные варианты данной мутации связаны с риском возникновения НРМЖ в испанской популяции у женщин-носительниц мутации в гене BRCA2 и в канадской популяции — в гене BRCA1. В работе Costa S et al. указывается на взаимосвязь мутации *Arg72Pro* с высоким риском возникновения лимфатического метастазирования при РМЖ [38].

Работы отечественных авторов указывают на ассоциацию генотипов R72P и P72P гена TP53 с ЗНО молочной железы лишь при наличии мутации C61G в гене BRCA1 у лиц славянского происхождения; для других BRCA1-мутаций такой связи не отмечено [39].

STK11/LKB1

Ген STK11, расположенный в локусе 19p13.3 (коротком плече 19-й хромосомы), состоит из 10 экзонов, 9 из которых являются кодирующими. Продуктом гена STK11 является белок серин-треонинкиназа, которая содержит 433 аминокислоты и экспрессируется во всех тканях и органах. Белковая молекула серин-треонинкиназы характеризуется наличием трёх доменов (N-концевой регуляторный, киназный и C-концевой регуляторный), посттрансляционные модификации которых во многом регулируют функциональную активность белка [40].

Ключевая роль гена сводится к участию в регуляции клеточного метаболизма и поддержании энергетического гомеостаза, что осуществляется во многом за счёт активации белков семейства AMPK. Помимо этого, взаимодействие STK11 с продуктами генов TP53 и PTEN регулирует процессы клеточного цикла и апоптоза. Имеющиеся на сегодняшний день данные свидетельствуют также о возможном противоопухолевом потенциале гена STK11 [41].

Посредством механизма альтернативного сплайсинга возможно существование нескольких изоформ белка — длинной (LKB1L) и короткой (LKB1S), последняя из которых экспрессируется преимущественно в органах репродуктивной системы [42].

В конце 90-х годов прошлого века рабочая группа под руководством *Jenne DE* продемонстрировала, что герминальные мутации в гене STK11, в сочетании с приобретенными генетическими дефектами второго аллеля в соматических клетках, являются причиной развития синдрома Пейтца-Егерса, проявляющееся характерной клинической картиной поражения кожи и гамартомами желудочно-кишечного тракта [43].

По данным *Lim W et al.* относительный риск развития РМЖ относительно общей популяции составляет 13,9 %, в то время как вероятность развития онкопатологии молочной железы достигает 29 % [44].

В исследовании *Spurdle AB et al* показано, что наличие мутантного аллеля *STK11/LKB1* связаны с агрессивным течением РМЖ и ассоциированы с худшими показателями выживаемости пациентов [45]. В ряде исследований показано, что STK11/LKB1-ассоциированные опухоли молочной железы являются эстроген-позитивными. Напротив, на основе данных, представленных *Li JT et al.*, было установлено, что снижение функциональной активности STK11/LKB1 в связи со структурной перестройкой гена коррелирует со сниженным уровнем экспрессии маркеров, связанных с морфологическими особенностями опухоли, а именно рецепторов эстрогена/прогестерона, E-кадгерина и цитокератинов высокой молекулярной массы. Кроме того сообщалось, что нокдаун эндогенного LKB1 способствует дисрегуляции полярности клеток и инвазивному фенотипу раковых клеток [46].

Среднепенетрантные гены / Intermediate-penetrance genes

CHEK2

Ген CHEK2 расположен на 22-й хромосоме 22q12.1 содержит 14 экзонов и занимает 50 кб ДНК. Продукт гена — консервативная ядерная серин/треонин-протеинкиназа, осуществляющая контроль переключения фаз клеточного цикла, работу сигнальной системы репарации ДНК и регуляции апоптоза [47].

Активация киназы CHEK2 под действием репликативного стресса или двуцепочечных разрывов ДНК представляет собой динамический многоступенчатый процесс [48]. Активированная протеинкиназа фосфорилирует другие компоненты сигнальной цепи, вовлеченные в контроль клеточного цикла, апоптоз и репарацию ДНК: опухолевые супрессоры TP53, BRCA1 и BRCA, циклин-зависимую киназу CDC25C, транскрипционные факторы E2F1 и FOXM1 [49].

Благодаря достижениям молекулярной биологии, в гене CHEK2 на сегодняшний день идентифицировано около 100 мутаций, включающих миссенс/

нонсенс-мутаций, делеции, инсерции. База данных v. Professional 2013.4, включающая спектр структурных изменений гена содержит также информацию о 3 сплайс-сайт-мутациях и 2 мутациях в регуляторных регионах CHEK2.

Риск развития РМЖ для носительниц мутаций CHEK2 составляет 20 % в случае отсутствия семейной истории заболевания, и 44–57 % в случае отягощённого семейного анамнеза со стороны онкопатологии [50].

Хорошо изученными являются фенотипические особенности CHEK2-зависимых опухолей, отличаются от BRCA1-ассоциированных и спорадических форм заболевания по профилю экспрессии гормональных рецепторов и чувствительности к проводимой химиотерапии. В ряде исследований продемонстрировано, что для CHEK2-позитивных опухолей характерны положительный ER-статус и люминальный В подтип [51].

В 2002 году зарубежные коллеги впервые указали на ассоциацию мутации *1100delC*, приводящей к сдвигу рамки считывания и появлению стоп-кодона (p.T367Mfs*15), с предрасположенностью к развитию РМЖ [52]. В последующем крупное научное исследование, включающее 10 европейских научных центров, продемонстрировало очевидную связь данной мутации с риском развития онкопатологии молочной железы [53]. Распространённость аллеля *1100delC* в странах Европы и Северной Америки составляет 0,2–1,5 %, в то время как его встречаемость в российской популяции варьирует от 1 до 4 % в зависимости от семейного анамнеза [54, 55].

К числу других, часто-встречающихся в российской популяции, перестроек гена CHEK2 относятся сплайсинговая мутация *CHEK2 IVS2+IG>A* и крупная

делеция, затрагивающая экзоны 9 и 10 (*del5395*). Данные мутации часто обнаруживаются также у пациентов в Восточной Европе и Северной Америке [51]. Идентифицированы и другие транскрибирующие варианты (*c.277delT, p.D265_H282del, del5601*), встречающиеся, например, у пациентов из Чехии [56]. При этом вклад указанных мутаций в развитие НРМЖ среди российских пациентов не изучен. Также достаточно мало работ, посвящённых функциональным последствиям перестроек гена.

АТМ

Ген АТМ расположен в локусе 11q22-23 и занимает 160 Кб геномной ДНК. Белковая молекула, представляющая собой продукт гена АТМ, входит в семейство фосфатидилинозитол-3 киназоподобных сериновых/треониновых протеинкиназ и является компонентом системы эксцизионной репарации нуклеотидов [57] (рис. 5).

Возникающие в ответ на действие повреждающего фактора двуцепочечные разрывы ДНК и/или изменения в структуре хроматина путём механизма аутофосфорилирования серина в позиции 1981 активируют АТМ. В последующем АТМ фосфорилирует множество мишеней, включая p53, CHEK2 и гистон H2AX и инициирует запуск каскада реакций, регулирующих события клеточного цикла [58].

Инактивирующие герминальные гены АТМ ассоциированы с развитием атаксии телеангиэктазии, известной также как синдром Луи-Бар [59].

Имеющиеся многочисленные работы указывают также на связь структурных перестроек гена с повышенным риском развития раков различных локализаций. Показано, что в 40 % случаев полиморфизмы АТМ ассоциированы с развитием лимфомы, в 20 % — рака

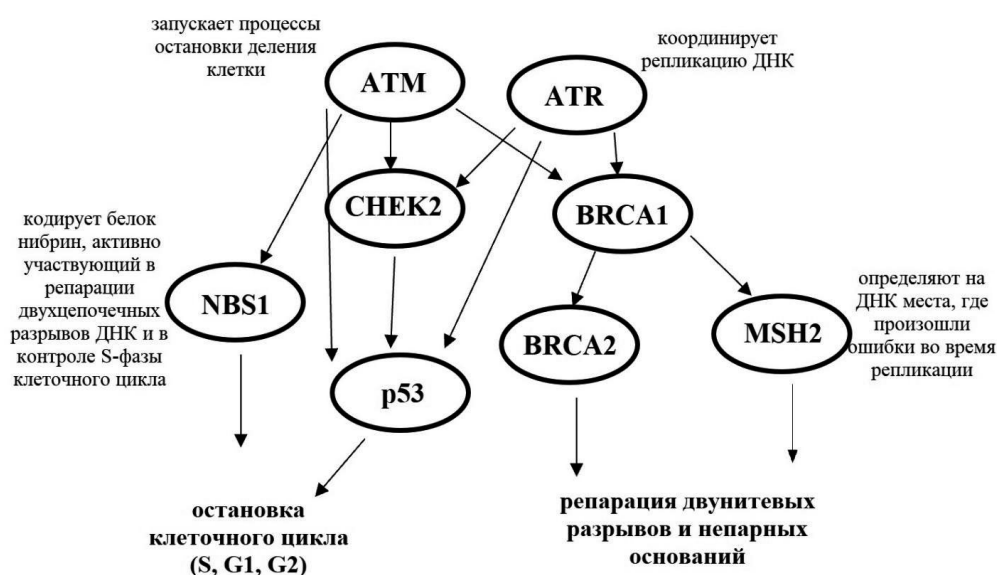


Рис. 5. Сигнальный путь инициируемый геном АТМ, как реакция на повреждение клетки

Fig. 5. Signaling pathway initiated by the ATM gene as a response to cell damage

толстой кишки и матки и 10 % — онкопатологии лёгких и предстательной железы [60–62]. В отношении ЗНО молочной железы, проведенный мета-анализ установил, что у носителей мутаций ATM кумулятивный риск РМЖ к 50 годам составляет 6 %, в то время как к 80 годам — 33 % [63].

В работе *Prokopcova J et al.* показано, что лица, имеющие одну копию ATM с делецией, составляют группу риска в отношении развития РМЖ, что обусловлено снижением экспрессии и функциональной активности белкового продукта гена, что приводит к отсутствию надлежащего контроля в системе репарации ДНК, в результате чего возникают мутации в других генах [64].

Согласно данным литературы, опухоли молочной железы с идентифицированной мутацией гена ATM достоверно чаще представлены люминальным подтипом В [65]. Влияние структурных повреждений ATM на определение прогноза для пациентов с РМЖ остаётся всё ещё дискуссионным вопросом. В ряде работ зарубежных коллег было показано, что более низкие уровни экспрессии продуктов ATM были обнаружены в вариантах РМЖ, характеризующихся высокой степенью злокачественности, что свидетельствует об ассоциации мутаций гена с более агрессивным течением заболевания [66]. В исследовании *Angèle S, Hall J* на большой когорте пациенток с верифицированным диагнозом РМЖ была продемонстрирована сильная корреляция между отсутствием экспрессии белка ATM и отдалёнными метастазами, что соответственно ассоциировалось с ухудшением прогноза для обследуемых женщин [67]. Проведённый статистический анализ в работе *Bueno RC et al.* показал, что ATM является независимым прогностическим фактором наряду с другими клинико-патологическими факторами, такими как размер опухоли и статус регионарных лимфатических узлов [68].

По итогу проведенных исследований *Stucci LS et al.*, авторы сообщают, что большинство пациентов с ATM-ассоциированными новообразованиями молочной железы характеризуются выраженной экспрессией гормональных рецепторов и имеют положительный eHER2-статус [65].

Проведённый метаанализ *Moslemi M et al.* показал, что среди различных исследованных вариантов полиморфизмов миссенс-мутация *V2424G (c. 7271 T>G)* имеет наибольшую ассоциацию с частотой развития онкопатологии молочной железы [69]. Помимо этого установлено, что вариант ATM *D1853V* имеет наименьшую связь с повышенным риском рака молочной железы. В работе, проведённой под руководством *Gao LB et al.*, также показано, что нет существенной связи между миссенс-мутацией *D1853V* гена и риском развития РМЖ [70].

Несмотря на то, что эпидемиологические исследования указывают на более высокие показатели заболеваемости РМЖ в странах Европы, Северной и Южной Америки по сравнению с азиатским континентом, стоит отметить, что связь между вариантами ATM и

РМЖ в азиатских популяциях выше, что, вероятно, обусловлено расовыми различиями [69].

PALB2

Ген PALB2 расположен в локусе 16p12.2 и кодирует одноименный белок, который представляет собой необходимый компонент белкового комплекса, задействованный в процессах гомологической рекомбинации [71]. Ключевая функция продукта гена PALB2 реализуется благодаря взаимодействию с BRCA2 в местах двуцепочечных разрывов ДНК. Данный механизм приводит к стабилизации ядерных структур (хроматина и ядерного матрикса), что позволяет регулировать процесс рекомбинационной репарации в контрольных точках и обеспечивать стабильность генома. Кроме того, PALB2 контролирует точки рестрикции клеточного цикла в S и G2 фазах [72]. Известно, что биаллельные мутации PALB2 вызывают анемию Фанкони, в то время как гетерозиготные дефекты гена ассоциированы с развитием РМЖ, онкопатологии поджелудочной железы и ЗНО других локализаций.

Показано, что у лиц-носителей мутаций PALB2 кумулятивный риск РМЖ к 70 годам варьирует от 33 до 58 в зависимости от семейного онкологического анамнеза [73].

Несколько исследований также показали, что PALB2-ассоциированный РМЖ характеризуется высокой степенью злокачественности [74]. В 2009 году было показано, что для пациенток с РМЖ с идентифицированной мутацией PALB2c.1592delT характерен трижды-негативный подтип опухоли [75]. Этот вывод был дополнительно подтверждён и другими популяционными скрининговыми исследованиями [76]. Кроме того, по данным исследования установлено, что пациентки с PALB2-мутацией находились на поздней стадии заболевания и имели более высокий уровень Ki67 по сравнению с женщинами с другими формами НРМЖ.

В 2015 году впервые были оценены прогностические эффекты двухмутаций *PALB2(509_510delGA и 172_175delTTGT)* в Польше. В этом исследовании 10-летняя выживаемость у женщин, больных РМЖ мутацией PALB2, составила 48,0 % (95 % CI, 36,5–63,2), что указывает на неблагоприятное прогностическое значение мутации гена [77]. Похожие данные были получены недавно при проведении популяционного скрининга в Китае. Оказалось, что пациентки с онкопатологией молочной железы и мутацией PALB2 имели худшие показатели общей выживаемости в сравнении с лицами со спорадическими формами РМЖ [78].

Существует ряд исследований, оценивающих связь между полиморфизмами *PALB2* и риском развития РМЖ в разных популяциях [79–81]. Однако результаты этих исследований в некоторых случаях являются фрагментарными, что может быть объяснено небольшими размером выборки в предыдущих исследованиях и фактом «генетической неоднородности» РМЖ в различных популяциях.

Низкопенетрантные гены / Low-penetrance genes

На сегодняшний день считается, что около 70 % случаев НРМЖ ассоциированы с аллелями низкопенетрантных генов или с неизвестными генетическими факторами [82]. Роль большинства низкопенетрантных генов напрямую связана с координацией деятельности BRCA1, следовательно, их структурные перестройки могут оказывать непосредственное влияние на функциональную активность гена-онкосупрессора.

В последнее время внимание ученых все больше привлекает ген RAP80, который совместно с BRCA1 отвечает за процессы репарации ДНК. Считается, что RAP80 осуществляет поиск разрывов и измененных участков молекулы ДНК. Невозможность взаимодействия мутантных белков гена BRCA1 с RAP80 обуславливает нарушение механизма «распознавания повреждения». Показано, что мутации в низкопенетрантных генах имеют значение в семьях с отягощенным анамнезом в отношении онкологии репродуктивных органов, что указывает на мультифакториальность наследственного заболевания и зависимость от большого количества других факторов в семьях высокого риска РМЖ [83].

Ограничения исследования / Study limitation

К сожалению, существующие к настоящему времени данные клинических исследований не дают полного представления об особенностях течения различных форм НРМЖ, чувствительности к терапевтическим агентам, адекватных объемах обследования и профилактических мероприятий. В связи с этим возникает необходимость проведения проспективных рандомизированных исследований для оптимизации программ лечения, скрининга и профилактики для пациентов с РМЖ.

Заключение / Conclusion

Механизм развития НРМЖ опосредован перестройками в генах репарации ДНК различной степени пенетрантности. Характер генетических мутаций в генах-кандидатах обуславливают фенотипические, иммуногистохимические и клинические особенности течения РМЖ. Выявление мутаций в генах репарации ДНК имеет важное значение не только для ранней диагностики онкопатологии, но и представляет важное стратегическое значение для осуществления перехода от эмпирического к целенаправленному персонализированному подходу в лечении разных типов РМЖ.

Кроме того, более подробное понимание патогенеза заболевания на молекулярном уровне позволяет совершить прорыв в области фармакологических инноваций с целью создания новых селективных классов препаратов в таргетной терапии, что позволит в дальнейшем улучшить эффективность лечения и повысить показатели продолжительности жизни онкобольных.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ ADDITIONAL INFORMATION

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов при подготовке данной статьи.

Conflict of interest. The authors state that there is no conflict of interest in the preparation of this article.

Финансирование. Работа профинансирована государственным заданием FZEG-2023-0009 «Изучение гетерогенности микроокружения опухоли как фактора её агрессивности и резистентности к терапии», по соглашению Минобрнауки России и ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского» № 075-01400-23-00 от 29.12.22, тема № 123030700011-4 от 07.03.2023.

Financing. The work was funded by the state task FZEG-2023-0009 «Study of heterogeneity of the tumor microenvironment as a factor of its aggressiveness and resistance to therapy», under the agreement of the Ministry of Education and Science of Russia and the Federal State Educational Institution of Higher Education «V.I. Vernadsky CFU» No. 075-01400-23-00 dated December 29, 22, topic No. 123030700011-4 dated 03/07/2023.

Участие авторов. Серебрякова А. В. — сбор и анализ литературы; Алиев К. А. — дизайн работы, редактирование клинических данных текста; Сорокина Л. Е. — написание текста, иллюстраций, оформление библиографии; Грицкевич О. Ю. — редактирование иллюстраций и данных молекулярно-генетических исследований; Зяблицкая Е. Ю. — редактирование и финальное утверждение рукописи.

Participation of authors. Serebryakova AV — collection and analysis of literature; Aliyev KA — design of the work, editing of clinical data of the text; Sorokina LE — writing of the text, illustrations, bibliography design; Gritskevich OYu — editing of illustrations and data of molecular genetic studies; Zyablitskaya EYu — editing and final approval of the manuscript.

Все иллюстрации являются авторскими. Источник: Серебрякова А. В., Алиев К. А., Сорокина Л. Е. и др., 2023.

All illustrations are copyrighted. Source: Serebryakova AV, Aliyev KA, Sorokina LE et al., 2023. In English.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ / ABOUT THE AUTHORS

Серебрякова Анна Вячеславовна

e-mail: any_serebrycova03061996@mail.ru
 ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1048-5158>
 SPIN-код: 5045-1140
 м. н. с. Центральной научно-исследовательской лаборатории Института «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского» ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского», Симферополь, Российская Федерация

Алиев Казим А.

e-mail: kazimaliev1986@gmail.com
 ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3911-1245>
 к. м. н., доцент кафедры Института «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского» ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского», Симферополь, Российская Федерация

Сорокина Лея Евгеньевна

e-mail: leya.sorokina@mail.ru
 ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1862-6816>
 SPIN-код: 5934-0679
 ординатор ФГБУ «ГНЦ Института иммунологии и аллергологии» ФМБА России, Москва, Российская Федерация

Грицкевич Ольга Юрьевна

e-mail: sudmedma@mail.ru
 ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0312-9972>
 SPIN-код: 5305-7655
 м. н. с. Центральной научно-исследовательской лаборатории Института «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского» ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского», Симферополь, Российская Федерация

Зяблицкая Евгения Юрьевна

Автор, ответственный за переписку
 e-mail: evgu79@mail.ru
 ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8216-4196>
 д. м. н., доцент, в. н. с. Центральной научно-исследовательской лаборатории Института «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского» ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского», Симферополь, Российская Федерация

Anna V. Serebryakova

e-mail: any_serebrycova03061996@mail.ru
 ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1048-5158>
 SPIN code: 5045-1140
 junior research assistant Central Research Laboratory of the Institute «Medical Academy named after S.I. Georgievsky» V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russian Federation

Kazim A. Aliyev

e-mail: kazimaliev1986@gmail.com
 ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3911-1245>
 Dr. Sci. (Med.), Associate Professor of the Oncology Department, Institute «Medical Academy named after S.I. Georgievsky» V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russian Federation

Leya E. Sorokina

e-mail: leya.sorokina@mail.ru
 ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1862-6816>
 SPIN code: 5934-0679
 Resident of FSBI «SSC Institute of Immunology and Allergology» FMBA of Russia, Moscow, Russian Federation

Olga Yu. Gritskevich

e-mail: sudmedma@mail.ru
 ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0312-9972>
 SPIN code: 5305-7655
 junior research assistant Central Research Laboratory of the Institute «Medical Academy named after S.I. Georgievsky» V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russian Federation

Evgenia Yu. Zyablitskaya

Corresponding author
 e-mail: evgu79@mail.ru
 ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8216-4196>
 Dr. Sci. (Med.), Professor, leading researcher Central Research Laboratory of the Institute «Medical Academy named after S.I. Georgievsky» V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russian Federation

Список литературы / References

1. Злокачественные новообразования в России в 2020 г. (заболеваемость и смертность) / под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2021. [Malignant tumors in Russia in 2020 (morbidity and mortality) / Ed by. AD Kaprina, VV Starinskogo, GV Petrovoi. Moscow: P.A. Herzen MSIOI — filial of NMRC of radiology Ministry of Public Health of the Russian Federation, 2021 (In Russ.)].
2. World Health Organization. The Global Cancer Observatory (включая базу данных GLOBOCAN 2018). Geneva: WHO; 2021.
3. Alberts B, Johnson A, Lewis J, et al. Molecular Biology of the Cell. NY: Garland Science; 2012. p. 1205-1268.

4. Бит-Сава Е.М., Белогурова М.Б. Наследственный рак молочной железы. *Сибирский онкологический журнал*. 2013;55(1):75–81. [Bit-Sava EM, Belogurova NB. Hereditary breast cancer. *Siberian journal of oncology*. 2013;55(1):75–81. (In Russ.)].
5. European Society for Medical Oncology. BRCA in breast cancer: ESMO Clinical Recommendations. 2018.
6. Duijff PHG, Nanayakkara D, Nones K, et al. Mechanisms of Genomic Instability in Breast Cancer. *Trends Mol Med*. 2019;25(7):595–611. DOI: 10.1016/j.molmed.2019.04.004.
7. 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 Feb 8;21(3):1128. DOI: 10.3390/ijms21031128.

8. Имянитов Е.Н. Молекулярная диагностика в онкологии: новые тенденции. *Медицинский академический журнал*. 2019;19(4):25–32. [Imyanitov EN. Molecular diagnostics in oncology: new trends. *Meditsinskiy akademicheskiy zhurnal = Medical Academic Journal*. 2019;19(4):25–32. (In Russ.)]. DOI: 10.17816/MAJ19281.
9. Zimmer K, Kocher F, Puccini A, Seeber A. Targeting BRCA and DNA Damage Repair Genes in G1 Cancers: Pathophysiology and Clinical Perspectives. *Front Oncol*. 2021 Oct 11;11:662055. DOI: 10.3389/fonc.2021.662055.
10. Welch PL, King MC. BRCA1 and BRCA2 and the genetics of breast and ovarian cancer. *Hum Mol Genet*. 2001;10(7):705–713. DOI: 10.1093/hmg/10.7.705.
11. Бабушкина Н.П., Постригань А.Е., Кучер А.Н. Вовлеченность генов белков BRCA1-ассоциированного комплекса наблюдения за геномом (BASC) в развитие многофакторной патологии. *Молекулярная биология*. 2021;55(2):318–337 [Babushkina NP, Postrikan' AE, Kucher AN. Vovlechnennost' genov belkov BRSA1-associirovannogo kompleksa nabljudeniya za genomom (BASC) v razvitiye mnogofaktornoj patologii. *Molekuljarnaja biologija*. 2021;55(2):318–337 (In Russ.)]. DOI: 10.31857/S0026898421020038.
12. Gorriani C, Baniasadi PS, Harris IS, et al. BRCA1 interacts with Nrf2 to regulate antioxidant signaling and cell survival. *J Exp Med*. 2013; 210(8):1529–1544. DOI: 10.1084/jem.20121337.
13. Wang L, Di LJ. BRCA1 and estrogen/estrogen receptor in breast cancer: where they interact? *Int J Biol Sci*. 2014;10(5):566–575. DOI: 10.7150/ijbs.8579.
14. Breast Cancer Information Core [Internet]. National Human Genome Research Institute. URL: <https://research.nhgri.nih.gov/bic/>. [cited 2022 Dec 20].
15. Barnes DR, Rookus MA, Mc Guffog L, et al. Polygenic risk scores and breast and epithelial ovarian cancer risks for carriers of BRCA1 and BRCA2 pathogenic variants. *Genet Med*. 2020;22(10):1653–1666. DOI: 10.1038/s41436-020-0862-x.
16. Рассказова Е.А. Тройной негативный рак молочной железы. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена*. 2014;3(5):65–70. [Rasskazova EA. Triple-negative breast cancer. *P.A. Herzen Journal of Oncology*. 2014;3(5): 65–70. (In Russ.)].
17. Anders CK, Winer EP, Ford JM, et al. Poly(ADP-Ribose) polymerase inhibition: «targeted» therapy for triple-negative breast cancer. *Clin Cancer Res*. 2010;16(19):4702–10. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-10-0939.
18. Stoppa-Lyonnet D, Ansquer Y, Dreyfus H, et al. Familial invasive breast cancers: worse outcome related to BRCA1 mutations. *J Clin Oncol*. 2000;18(24):4053–9. DOI: 10.1200/JCO.2000.18.24.4053.
19. Lee EH, Park SK, Park B, et al. Effect of BRCA1/2 mutation on short-term and long-term breast cancer survival: a systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat*. 2010;122(1):11–25. DOI: 10.1007/s10549-010-0859-2.
20. Janavičius R. Founder BRCA1/2 mutations in the Europe: implications for hereditary breast-ovarian cancer prevention and control. *EPMA J*. 2010;1(3):397–412. DOI: 10.1007/s13167-010-0037-y.
21. Батенева Е.И., Мешеряков А.А., Любченко Л.Н. и др. Частота одиннадцати мутаций генов BRCA1 и BRCA2 в неотобранной выборке больных раком молочной железы россиянок. *Уральский медицинский журнал*. 2011;3(81):69–73. [Bateneva EI, Meshcheryakov AA, Lyubchenko LN et al. Chastota odinnadcati mutacij genov BRCA1 i BRCA2 v neotobrannoj vyborke bol'nyh rakom molochnoj zhelezy rossiiyanok. *Ural'skij medicinskij zhurnal*. 2011;3(81):69–73. (In Russ.)].
22. Грудина Н.А., Голубков В.И., Тихомирова О.С. и др. Преобладание широко распространенных мутаций в гене BRCA1 у больных семейными формами рака молочной железы Санкт-Петербурга. *Генетика*. 2005;41(3):405. [Grudinina NA, Golubkov VI, Tihomirova OS et al. Preobladanie shirokorasprostranennyh mutacij v gene BRCA1 u bol'nyh semejnymi formami рака molochnoj zhelezy Sankt-Peterburga. *Genetika*. 2005;41(3):405. (In Russ.)].
23. Федорова О.Е., Любченко Л.Н., Паяниди Ю.Г. и др. Использование биочипов при изучении распространенных мутаций в генах BRCA 1/2 и CHEK2 у больных органоспецифическим раком яичников и первично множественными злокачественными новообразованиями с поражением яичников (российская популяция). *Молекулярная биология*. 2007;41:37–42. [Fedorova OE, Lyubchenko LN, Pajanidi Ju Getal. Ispol'zovanie biochipov pri izuchenii rasprostranennyh mutacij v genah BRCA 1/2 i CHEK2 u bol'nyh organospecificeskim rakom jaichnikov i pervichnomnozhestvennymi zlokachestvennymi novoobrazovanijami s porazheniem jaichnikov (rossijskaja populjacija). *Molekuljarnaja biologija*. 2007;41:37–42. (In Russ.)].
24. Часовникова О.Б., Митрофанов Д.В., Демченко Д.О. и др. BRCA 1 и BRCA 2 мутации у больных раком молочной железы в сибирском регионе. *Сибирский онкологический журнал*. 2010;5:32–5. [Chasovnikova OB, Mitrofanov DV, Demchenko DO et al. BRCA 1 i BRCA 2 mutacii u bol'nyh rakom molochnoj zhelezy v sibirskom regione. *Sibirskij onkologicheskij zhurnal*. 2010;5:32–5. (In Russ.)].
25. Федорова С.А., Хуснутдинова Э.К. Генофонд народов Республики Саха (Якутия): структура, происхождение, генетические взаимоотношения. *Генетика*. 2010;46(9):1244–1246. [Fedorova SA, Khunutdinova EK. Gene Pools of Peoples from the Republic Sakha (Yakutia): Structure, Origin, Genetic Relationships. *Genetika*. 2010;46(9):1244–1246. (In Russ.)].
26. Копнин Б.П. Опухолевые супрессоры и мутаторные гены. В кн.: Канцерогенез. Под ред. Д.Г. Заридзе. Москва: Медицина, 2004. с.125–156 [Kopnin BP. Opuholevy supressory i mutatornye geny. V kn.: *Kancerogenez*. Ed by. DG Zaridze. Moscow: Medicina, 2004. (In Russ.)].
27. Loizidou MA, Hadjisavvas A, Tanteles GA, et al. Fanconi anemia-D1 due to homozygosity for the BRCA2 gene Cypriot founder mutation: A case report. *Oncol Lett*. 2016;11(1):471–473. DOI: 10.3892/ol.2015.3852.
28. Карпухин А.В., Логинова А.Н., Хомич Е.В., Поспехова Н.И. Наследственная предрасположенность к раку молочной железы. *Медицинская генетика*. 2002;1(6):254–261. [Karpuhin AV, Loginova AN, Homich EV, Posphehova NI. Nasledstvennaja predispolozhennost' k raku molochnoj zhelezy. *Medicinskaja genetika*. 2002;1(6):254–261 (In Russ.)].
29. Lakhani SR, Van De Vijver MJ, Jacquemier J, et al. The pathology of familial breast cancer: predictive value of immunohistochemical markers estrogen receptor, progesterone receptor, HER-2, and p53 in patients with mutations in BRCA1 and BRCA2. *J Clin Oncol*. 2002;20(9):2310–8. DOI: 10.1200/JCO.2002.09.023.
30. Shanmughapriya S, Nachiappan V, Natarajaseenivasan K. BRCA1 and BRCA2 mutations in the ovarian cancer population across race and ethnicity: special reference to Asia. *Oncology*. 2013;84(4):226–232. DOI: 10.1159/000346593.
31. Любченко Л.Н., Портной С.М., Поспехова Н.И. и др. Клинико-молекулярные аспекты наследственного рака молочной железы. Молекул мед. 2007;(1):8–9. [Lyubchenko LN, Portnoj SM, Posphehova NI et al. Kliniko-molekuljarnye aspekty nasledstvennogo рака molochnoj zhelezy. *Molekul med*. 2007;(1):8–9. (In Russ.)].
32. Matlashewski G, Lamb P, Pim D, et al. Isolation and characterization of a human p53 cDNA clone: expression of the human p53 gene. *EMBO J*. 1984;3(13):3257–62. DOI: 10.1002/j.1460-2075.1984.tb02287.x.
33. Ventura A, Kirsch DG, McLaughlin ME, et al. Restoration of p53 function leads to tumor regression *in vivo*. *Nature*. 2007 Feb 8;445(7128):661–5. DOI: 10.1038/nature05541.
34. Olivier M, Petitjean A, Teague J, et al. Somatic mutation databases as tools for molecular epidemiology and molecular pathology of cancer: proposed guidelines for improving data collection, distribution, and integration. *Hum Mutat*. 2009;30(3):275–82. DOI: 10.1002/humu.20832.
35. Любченко Л.Н., Семьянихина А.В., Фу Р.Г. и др. Синдром Ли-Фраумени: TP53-ассоциированные первично-множественные злокачественные опухоли. *Вестник РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН*. 2012;23(2):52–58. [Lyubchenko LN, Semyanikhina AV, Fu RG et al. Li-Fraumeni syndrome: TP53-associated multiple primary malignant tumors. *Journal of N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center RAMS*. 2012;23(2):52–58. (In Russ.)].
36. Petitjean A, Achatz MI, Borresen-Dale AL, Hainaut P, Olivier M. TP53 mutations in human cancers: functional selection and impact on cancer prognosis and outcomes. *Oncogene*. 2007;26(15):2157–65. DOI: 10.1038/sj.onc.1210302.
37. Denisov EV, Cherdynseva NV, Litvyakov NV, et al. TP53 mutations and Arg72Pro polymorphism in breast cancers. *Cancer Genet Cytogenet*. 2009 Jul 15;192(2):93–5. DOI: 10.1016/j.cancergencyto.2009.03.014.
38. Costa S, Pinto D, Pereira D, et al. Importance of TP53 codon 72 and intron 3 duplication 16bp polymorphisms in prediction of susceptibility on breast cancer. *BMC Cancer*. 2008;8:32. DOI: 10.1186/1471-2407-8-32.
39. Поспехова Н.И. Комплексный анализ наследственной формы рака молочной железы и/или яичников: молекулярно-генетические и фенотипические характеристики. Автореф. 2010. [Posphehova NI. Kompleksnyj analiz nasledstvennoj formy рака molochnoj zhelezy i/ilijaichnikov: molekuljarno-geneticheskie i fenotipicheskie harakteristiki. Avtoref. 2010. (In Russ.)].
40. Hemminki A, Markie D, Tomlinson I, et al. A serine/threonine kinase gene defective in Peutz-Jeghers syndrome. *Nature*. 1998;391(6663):184–7. DOI: 10.1038/34432.
41. Hezel AF, Bardeesy N. LKB1; linking cell structure and tumor suppression. *Oncogene*. 2008;27(55):6908–19. DOI: 10.1038/onc.2008.342.

42. Kong F, Wang M, Huang X, et al. Differential regulation of spermatogenic process by Lkb1 isoforms in mouse testis. *Cell Death Dis.* 2017;8(10):e312. DOI: 10.1038/cddis.2017.527.
43. Jenne DE, Reimann H, Nezu J, et al. Peutz-Jeghers syndrome is caused by mutations in a novel serine threonine kinase. *Nat Genet.* 1998;18(1):38–43. DOI: 10.1038/ng0198-38.
44. Lim W, Hearle N, Shah B, et al. Further observations on LKB1/STK11 status and cancer risk in Peutz-Jeghers syndrome. *Br J Cancer.* 2003;89(2):308–13. DOI: 10.1038/sj.bjc.6601030.
45. Spurdle AB, Dite GS, Chen X, et al. Androgen receptor exon 1 CAG repeat length and breast cancer in women before age forty years. *J Natl Cancer Inst.* 1999;91(11):961–6. DOI: 10.1093/jnci/91.11.961.
46. Li J, Liu J, Li P, et al. Loss of LKB1 disrupts breast epithelial cell polarity and promotes breast cancer metastasis and invasion. *J Exp Clin Cancer Res.* 2014;33(1):70. DOI: 10.1186/s13046-014-0070-0.
47. Vahteristo P, Bartkova J, Eerola H, et al. A CHEK2 genetic variant contributing to a substantial fraction of familial breast cancer. *Am J Hum Genet.* 2002;71(2):432–438. DOI: 10.1086/341943.
48. Cai Z, Chehab NH, Pavletich NP. Structure and activation mechanism of the CHK2 DNA damage checkpoint kinase. *Mol Cell.* 2009;35(6):818–829. DOI: 10.1016/j.molcel.2009.09.007.
49. Harper JW, Elledge SJ. The DNA damage response: ten years after. *Mol Cell.* 2007;28(5):739–745. DOI: 10.1016/j.molcel.2007.11.015.
50. Cybulski C, Wokolorczyk D, Jakubowska A, et al. Risk of breast cancer in women with a CHEK2 mutation with and without a family history of breast cancer. *J Clin Oncol.* 2011;29(28):3747–52. DOI: 10.1200/JCO.2010.34.0778.
51. Domagala P, Wokolorczyk D, Cybulski C, et al. Different CHEK2 germline mutations are associated with distinct immunophenotypic molecular subtypes of breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2012;132(3):937–45. DOI: 10.1007/s10549-011-1635-7.
52. Meijers-Heijboer H, van den Ouweland A, Klijn J, 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. DOI: 10.1038/ng879.
53. CHEK2 Breast Cancer Case-Control Consortium. CHEK2*1100delC and susceptibility to breast cancer: a collaborative analysis involving 10,860 breast cancer cases and 9,065 controls from 10 studies. *Am J Hum Genet.* 2004;74(6):1175–82. DOI: 10.1086/421251.
54. Zhang S, Phelan CM, Zhang P, et al. Frequency of the CHEK2 1100delC mutation among women with breast cancer: an international study. *Cancer Res.* 2008;68(7):2154–7. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-07-5187.
55. Sokolenko AP, Rozanov ME, Mitushkina NV, et al. Founder mutations in early-onset, familial and bilateral breast cancer patients from Russia. *Fam Cancer.* 2007;6(3):281–6. DOI: 10.1007/s10689-007-9120-5.
56. Kleiblova P, Stolarova L, Krizova K, et al. Identification of deleterious germline CHEK2 mutations and their association with breast and ovarian cancer. *Int J Cancer.* 2019;145(7):1782–97. DOI: 10.1002/ijc.32385.
57. Blackford AN, Jackson SP. ATM, ATR, and DNA-PK: The Trinity at the Heart of the DNA Damage Response. *Mol Cell.* 2017;66(6):801–17. DOI: 10.1016/j.molcel.2017.05.015.
58. Bakkenist CJ, Kastan MB. DNA damage activates ATM through intermolecular autophosphorylation and dimer dissociation. *Nature.* 2003;421(6922):499–506. DOI: 10.1038/nature01368.
59. Kuznetsova MV, Trofimov DY, Shubina ES, et al. Two Novel Mutations Associated With Ataxia-Telangiectasia Identified Using an Ion Ampli Seq Inherited Disease Panel. *Front Neurol.* 2017;8:570. DOI: 10.3389/fneur.2017.00570.
60. Gao J, Aksoy BA, Dogrusoz U, et al. Integrative analysis of complex cancer genomics and clinical profiles using the cBio Portal. *Sci Signal.* 2013;6(269):pl1. DOI: 10.1126/scisignal.2004088.
61. Cerami E, Gao J, Dogrusoz U, et al. The cBio cancer genomics portal: an open platform for exploring multidimensional cancer genomics data. *Cancer Discov.* 2012;2(5):401–4. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-12-0095.
62. Choi M, Kipps T, Kurzrock R. ATM Mutations in Cancer: Therapeutic Implications. *Mol Cancer Ther.* 2016;15(8):1781–91. DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-15-0945.
63. Marabelli M, Cheng SC, Parmigiani G. Penetrance of ATM Gene Mutations in Breast Cancer: A Meta-Analysis of Different Measures of Risk. *Genet Epidemiol.* 2016;40(5):425–31. DOI: 10.1002/gepi.21971.
64. Prokopcova J, Kleibl Z, Banwell CM, Pohleisch P. The role of ATM in breast cancer development. *Breast Cancer Res Treat.* 2007;104(2):121–8. DOI: 10.1007/s10549-006-9406-6.
65. Stucci LS, Internò V, Tucci M, et al. The ATM Gene in Breast Cancer: Its Relevance in Clinical Practice. *Genes (Basel).* 2021;12(5):727. DOI: 10.3390/genes12050727.
66. Ye C, Cai Q, Dai Q, et al. Expression patterns of the ATM gene in mammary tissues and their associations with breast cancer survival. *Cancer.* 2007;109(9):1729–35. DOI: 10.1002/cncr.22592.
67. Angèle S, Hall J. The ATM gene and breast cancer: is it really a risk factor? *Mutat Res.* 2000 Apr;462(2-3):167–78. DOI: 10.1016/s1383-5742(00)00034-x.
68. Bueno RC, Canevari RA, Villacis RA, et al. ATM down-regulation is associated with poor prognosis in sporadic breast carcinomas. *Ann Oncol.* 2014 Jan;25(1):69–75. DOI: 10.1093/annonc/mdt421.
69. Moslemi M, Moradi Y, Dehghanbanadaki H, et al. The association between ATM variants and risk of breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer.* 2021 Jan 5;21(1):27. DOI: 10.1186/s12885-020-07749-6.
70. Gao LB, Pan XM, Sun H, et al. The association between ATM D1853N polymorphism and breast cancer susceptibility: a meta-analysis. *J Exp Clin Cancer Res.* 2010 Aug 27;29(1):117. DOI: 10.1186/1756-9966-29-117.
71. Xia B, Dorsman JC, Ameiziane N, et al. Fanconi anemia is associated with a defect in the BRCA2 partner PALB2. *Nat Genet.* 2007;39(2):159–61. DOI: 10.1038/ng1942.
72. Sy SM, Huen MS, Chen J. PALB2 is an integral component of the BRCA complex required for homologous recombination repair. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2009 Apr 28;106(17):7155–60. DOI: 10.1073/pnas.0811159106.
73. Antoniou AC, Casadei S, Heikkinen T, et al. Breast-cancer risk in families with mutations in PALB2. *N Engl J Med.* 2014 Aug 7;371(6):497–506. DOI: 10.1056/NEJMoa1400382.
74. Wu S, Zhou J, Zhang K, et al. Molecular Mechanisms of PALB2 Function and Its Role in Breast Cancer Management. *Front Oncol.* 2020 Feb 28;10:301. DOI: 10.3389/fonc.2020.00301.
75. Heikkinen T, Karkkainen H, Aaltonen K, et al. The breast cancer susceptibility mutation PALB2 1592delT is associated with an aggressive tumor phenotype. *Clin Cancer Res.* 2009;15:3214–22. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-08-3128.
76. Garcia MJ, Fernandez V, Osorio A, et al. Analysis of FANCB and FANCN/PALB2 Fanconi anemia genes in BRCA1/2-negative Spanish breast cancer families. *Breast Cancer Res Treat.* 2009;113:545–51. DOI: 10.1007/s10549-008-9945-0.
77. Cybulski C, Kluźniak W, Huzarski T, et al. Clinical outcomes in women with breast cancer and a PALB2 mutation: a prospective cohort analysis. *Lancet Oncol.* 2015;16(6):638–44. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)70142-7.
78. Deng M, Chen HH, Zhu X, et al. Prevalence and clinical outcomes of germline mutations in BRCA1/2 and PALB2 genes in 2769 unselected breast cancer patients in China. *Int J Cancer.* 2019;145:1517–28. DOI: 10.1002/ijc.32184.
79. Antoniou AC, Casadei S, Heikkinen T, et al. Breast-cancer risk in families with mutations in PALB2. *N Engl J Med.* 2014;371(6):497–506. DOI: 10.1056/NEJMoa1400382.
80. Li YT, Jiang WH, Wang XW, et al. PALB2 mutations in breast cancer patients from a multi-ethnic region in northwest China. *Eur J Med Res.* 2015;20:85. DOI: 10.1186/s40001-015-0182-9.
81. Гервас П.А., Молоков А.Ю., Зарубин А.А., и др. Новая мутация в гене PALB2, ассоциированная с наследственным раком молочной железы у молодой пациентки, принадлежащей к якутской этнической группе. *Сибирский онкологический журнал.* 2022;21(4):72–79. [Gervas PA, Molokov AYU, Zarubin AA, et al. A novel germline mutation of the PALB2 gene in a young Yakut breast cancer woman. *Siberian journal of oncology.* 2022;21(4):72–79. (In Russ.)]. DOI: 10.21294/1814-4861-2022-21-4-72-79.
82. Weber BL, Nathanson KL. Low penetrance genes associated with increased risk for breast cancer. *Eur J Cancer.* 2000;36(10):1193–9. DOI: 10.1016/s0959-8049(00)00082-4.
83. Meindl A, Ditsch N, Kast K, et al. Hereditary breast and ovarian cancer: new genes, new treatments, new concepts. *Dtsch Arztebl Int.* 2011 May;108(19):323–30. DOI: 10.3238/arztebl.2011.0323.