

## КЛИНИЧЕСКИЕ МОЛЕКУЛЯРНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2021

Водолажский Д.И., Маяковская А.В., Кубышкин А.В., Алиев К.А., Фомочкина И.И.

### КЛИНИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ НАСЛЕДСТВЕННОЙ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТИ К РАКУ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И ЯИЧНИКОВ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Медицинская академия имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», 295051, Симферополь, Россия

*В обзоре приведены классические и современные взгляды на молекулярно-генетические маркеры, обуславливающие наследственную предрасположенность к раку молочной железы и яичников. Компьютеризированный поиск литературы проводился в электронных базах данных MEDLINE, Scopus, и Web of Science, опубликованных в период с января 1994 г. по май 2021 г., с использованием ключевых слов: «hereditary breast and ovarian cancer», «BRCA» и «DNA repair». Приведены современные взгляды на роль герминальных мутаций в генах предрасположенности к наследственному раку молочной железы (нРМЖ) и наследственному раку яичников (нРЯ): BRCA1, BRCA2, PALB2, TP53, CHEK2, PTEN, ATM и PPM1D. Герминальные мутации в рассматриваемых генах в 90% клинических случаев являются причиной инициирования малигнизации тканей и многократно увеличивают риск развития наследственных РМЖ и РЯ. Рассмотрены роль комплекса генов, участвующих в репарации повреждений ДНК с использованием механизма гомологичной рекомбинации и роль утраты гетерозиготности в этих генах, увеличивающая уровень хромосомной нестабильности и приводящая к повышению риска злокачественной трансформации клеток. В обзоре подчеркивается комплексный характер патогенеза и значительный полиморфизм генетических мишеней для нРМЖ и нРЯ. На основании проведенного анализа для предотвращения ложно-отрицательных результатов диагностики делается вывод о необходимости использования NGS-панелей для комплексного скрининга генов наследственной предрасположенности к этим онкологическим заболеваниям в условиях популяционного полиморфизма. Приведены данные по клинической значимости каждой группы генов наследственной предрасположенности к нРМЖ и нРЯ, а также продемонстрирована возможная роль метилирования промоторных участков генов и состояния митохондриальной ДНК в развитии этой патологии. Целью данного обзора служило расширение кругозора специалистов в области онкологии и клинической диагностики в условиях стремительно расширяющегося спектра молекулярно-генетических маркеров нРМЖ и нРЯ.*

**Ключевые слова:** обзор; наследственный РМЖ; наследственный РЯ; пенетрантность; SNP; BRCA 1/2; MRN; NBS1; митохондриальная ДНК; SNP.

**Для цитирования:** Водолажский Д.И., Маяковская А.В., Кубышкин А.В., Алиев К.А., Фомочкина И.И. Клиническая значимость полиморфизма генов наследственной предрасположенности к раку молочной железы и яичников (обзор литературы). *Клиническая лабораторная диагностика*. 2021; 66 (12): 760-767. DOI: <https://dx.doi.org/10.51620/0869-2084-2021-66-12-760-767>

**Для корреспонденции:** Маяковская Анастасия Владимировна, мл. науч. сотр., Центральная научно-исследовательская лаборатория; e-mail: [anastasiia.maiakovska@gmail.com](mailto:anastasiia.maiakovska@gmail.com)

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование.** Работа выполнена при финансовой поддержке в рамках государственного задания № FZEG-2020-0060 Минобрнауки России в сфере научной деятельности темы «Алгоритмы молекулярно-генетической диагностики злокачественных новообразований и подходы к их таргетной терапии с применением клеточных и генетических технологий».

Поступила 24.08.2021

Принята к печати 31.08.2021

Опубликовано 22.12.2021

*Vodolazhsky D.I., Mayakovskaya A.V., Kubyshkin A.V., Aliev K.A., Fomochkina I.I.*

#### CLINICAL SIGNIFICANCE OF GENE POLYMORPHISMS FOR HEREDITARY PREDISPOSITION TO BREAST AND OVARIAN CANCER (REVIEW OF LITERATURE)

Medical Academy named after S.I. Georgievsky of Vernadsky CFU, 295051, Simferopol, Russia

*The review presents classical and modern views on the molecular genetic causes underlying hereditary predisposition to breast and ovarian cancer. A computerized literature search was carried out in the electronic databases MEDLINE, Scopus, and Web of Science, published between January 1994 and May 2021, using the keywords: «hereditary breast and ovarian cancer», «BRCA» and «DNA repair». Current views on the role of germline mutations in genes for susceptibility to breast cancer (BC): BRCA1, BRCA2, PALB2, TP53, CHEK2, PTEN, ATM, and PPM1D are presented. The role of a complex of genes involved in homologous DNA repair and causing other hereditary oncological diseases is considered. The role of the loss of heterozygosity in these genes, which increases the level of chromosomal instability and leads to an increased risk of malignant transformation, is considered. Germinal mutations in the genes under consideration in 90% of clinical cases are the cause of initiation of tissue malignancy and greatly increase the risk of developing hereditary breast cancer and OC. The review emphasizes the complex nature of pathogenesis and significant polymorphism of genetic targets for hereditary breast cancer and OC. It is concluded that it is*

necessary to use NGS panels for complex screening of genes of hereditary susceptibility to these oncological diseases. The review provides data on the clinical significance of each group of genes of hereditary predisposition in the pathogenesis of breast cancer and OC, and also demonstrates the possible role of methylation of the promoter regions of genes and the state of mitochondrial DNA in the development of these pathologies. The purpose of this review was to broaden the horizons of specialists in the field of oncology and clinical diagnostics in the context of the rapidly expanding spectrum of molecular genetic markers of hereditary breast and ovarian cancers.

**Key words:** review; hereditary breast cancer; hereditary ovarian cancer; penetrance; SNP, BRCA 1/2; MRN; NBS1; mitochondrial DNA; SNP.

**For citation:** Vodolazhsky D.I., Mayakovskaya A.V., Kubyshkin A.V., Aliev K.A., Fomochkina I.I. Clinical significance of gene polymorphisms for hereditary predisposition to breast and ovarian cancer (review of literature). *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)*. 2021; 66 (12): 760-767 (in Russ.). DOI: <https://dx.doi.org/10.51620/0869-2084-2021-66-12-760-767>

**For correspondence:** Mayakovskaya A.V., junior researcher, Central Research Laboratory; e-mail: [anastasiia.maiakovska@gmail.com](mailto:anastasiia.maiakovska@gmail.com)

**Information about authors:**

Vodolazhsky D.I., <https://orcid.org/0000-0003-1114-8732>;  
Mayakovskaya A.V., <https://orcid.org/0000-0003-0157-0550>;  
Kubyshkin A.V., <https://orcid.org/0000-0002-1309-4005>;  
Aliev K. A., <http://orcid.org/0000-0003-3911-1245>;  
Fomochkina I.I., <https://orcid.org/0000-0003-3065-5748>.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Acknowledgments.** This work was financially supported by state task No FZEG-2020-0060 of the Russian Ministry of Science in the field of scientific research on the topic «Algorithms for molecular-genetic diagnosis of malignant neoplasms and approaches to their targeted therapy using cellular and genetic technologies».

Received 24.08.2021

Accepted 31.08.2021

Published 22.12.2021

**Введение.** По данным ВОЗ, рак молочной железы (РМЖ) ежегодно диагностируется приблизительно у 1 млн 400 тысяч женщин<sup>1</sup>. В Российской Федерации в 2019 г. РМЖ занимал 21,2% в структуре всех онкологических заболеваний и является ведущей онкологической патологией среди женщин. Рак яичников (РЯ) представлен в существенно меньшей степени (4,1%). Годовой прирост показателей заболеваемости РМЖ в 2019 г. по сравнению с 2018 г. составил 2,5%. В структуре онкологической заболеваемости женщин злокачественные новообразования органов репродуктивной системы женщин занимают 38,8%, поэтому решение этой проблемы имеет важнейшее значение для решения демографических и экономических задач [1]. Предрасположенность пациентов к наследственным заболеваниям РМЖ и РЯ известна как «синдром наследственного рака молочной железы и яичников» (Hereditary Breast and Ovarian Cancer – НВОС или НРМЖЯ). Принято считать, что синдром НРМЖЯ является результатом герминальных мутаций в генах *BRCA1* или *BRCA2*. Однако и другие гены или их аллельные состояния с более низкой степенью пенетрантности могут быть связаны с клиническим фенотипом НРМЖЯ. Растет понимание того, что взаимосвязь между кластером генов *BRCA* и анемией Фанкони (АФ), генов репарации ошибочно спаренных оснований (MMR) и статусом генов репарации ДНК играет ключевую роль в патогенезе синдромов предрасположенности к возникновению этих опухолей [2].

Наследственные РМЖ и РЯ составляют 5–10% от всех случаев этих заболеваний. Пожизненный риск развития РМЖ у носителей герминальных мутаций в генах *BRCA1/2* составляет 60-80% и, соответственно, для рака яичников – 20-40% [3].

Целью данного обзора служило расширение знаний специалистов в области онкологии и клинической диагностики стремительно расширяющегося спектра молекулярно-генетических маркеров наследственных РМЖ и РЯ.

Проведен компьютеризированный поиск литературы в электронных базах данных MEDLINE (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez>), Scopus (<https://www.scopus.com/search/form.uri?display=basic#basic>), Web of Science ([https://apps.webofknowledge.com/WOS\\_GeneralSearch](https://apps.webofknowledge.com/WOS_GeneralSearch)), ClinVar (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/>) опубликованных в период с января 1994 г. по май 2021 г, с использованием ключевых слов: «hereditary breast and ovarian cancer», «BRCA» и «DNA repair». В зависимости от поисковой базы данных использовались различные комбинации терминов. Каждый ген был также связан со страницами NCBI Entrez Gene [<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene>]. Для детализации в каждой статье был произведен поиск ссылок на дополнительные источники.

**Нарушение систем репарации ДНК.** Генетические и эпигенетические мутации, сопровождающиеся утратой функций генов, участвующих в репарации повреждений ДНК, приводят к повышенному риску развития широкого спектра онкологических заболеваний, в том числе нРМЖ и нРЯ [4]. Далеко не во всех случаях нРМЖ и нРЯ удаётся обнаружить герминальные мутации в генах *BRCA1/2*, особенно с использованием стандартных клинических наборов. Для объяснения этого феномена была предложена концепция «BRCAness». Каноническое определение фенотипа онкопатологии BRCAness (BRCA-подобный) – это наличие дефектов в системе репарации ДНК, в частности гомологичной рекомбинации, имитирующие функциональную утрату генов *BRCA1* или *BRCA2* (за исключением синонимичных

<sup>1</sup>Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries Freddie Bray, BSc, MSc, PhD; Jacques Ferlay, ME; Isabelle Soerjomataram, MD, MSc, PhD et al. CA CANCER J. CLIN.; 2018.

замен) [3]. Клетки, несущие мутации в генах *BRCA1/2*, проявляют признаки нарушения путей репарации ДНК, что вызывает у них повышенную геномную нестабильность, которая может быть ответственной за повышенную чувствительность к ДНК-повреждающим агентам (например, препаратам платины), и ингибиторам поли(АДФ) – рибозо-полимеразы (PARP) [4]. С точки зрения клинической значимости герминальных мутаций, ответственных за предрасположенность к развитию нРМЖ и нРЯ, их обычно классифицируют на 3 группы: мутации в генах высокой пенетрантности, мутации в генах средней и низкой степени пенетрантности. Однако клиническое значение мутаций в генах нРМЖ и нРЯ определяется также и таким показателем, как частота встречаемости данной мутации в популяции.

**Мутации в генах высокой степени пенетрантности.** К этой категории традиционно относятся мутации в генах *BRCA1* и *BRCA2*, а также мутации в генах *TP53*, *STK11*, *PTEN* и *CDH1*. Наличие герминальных мутаций в этих генах ассоциировано приблизительно с 20% всех случаев нРМЖ и нРЯ [5].

Гены *BRCA1* и *BRCA2*. Риск развития нРМЖ и нРЯ у носителей этих герминальных мутаций приблизительно в 10–20 раз выше (Relative Risk или  $RR \geq 10$ ), чем у пациентов, не несущих этих мутаций в генах *BRCA*. Средняя распространенность носителей мутаций в генах *BRCA* в мировой популяции составляет от 1:800 до 1:1000 [6]. Гены *BRCA1* и *BRCA2* принадлежат к семейству генов-супрессоров опухолей, поскольку они обладают способностью выполнять репарацию двух-цепочечных разрывов ДНК с использованием механизмов гомологичной рекомбинации (HR). По данным базы ClinVar (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/?term=BRCA1%5Bgene%5D>) для гена *BRCA1* на сегодняшний день известны 12126 генетических полиморфизмов, а для гена *BRCA2* – 13810. Таким образом полиморфизм генов *BRCA1/2* демонстрирует очень высокие показатели. Это наглядно свидетельствует о большом разнообразии аллельных вариантов и очень высокой степени полиморфизма этих генов, которые могут быть использованы в клинических исследованиях и которые не могут быть обнаружены с использованием стандартных клинических RT-PCR наборов. Однако не все эти полиморфизмы имеют статус патогенных.

В одном из исследований были объединены мета-данные родословных из 22 исследований с участием 8139 первичных случайных пациентов, с женским (86%), мужским (2%) РМЖ или эпителиальным РЯ (12%), у 500 (6%) из которых были обнаружены герминальные мутации в генах *BRCA1* или *BRCA2*. Средний кумулятивный относительный риск развития (RR) заболевания у носителей мутации *BRCA1* к возрасту 70 лет составлял в среднем 65% для РМЖ и 39% – для РЯ. Соответствующие оценки для *BRCA2* составляют 45% и 11% соответственно. Также, по данным этого исследования (мета-анализ) RR развития РМЖ значительно снижается с возрастом для носителей мутации *BRCA1*, но не для носителей мутации *BRCA2* [7].

**Ген *STK11*.** Функция STK11 при малигнизации клеток, как правило, инактивирована. Сигнальный путь STK11-AMPK служит контрольной точкой метаболизма в клетке, останавливая рост клеток в условиях низких уровней внутриклеточной АТФ, например, в условиях с низким содержанием питательных веществ. Одним из центральных митогенных путей, который подавляется

передачей сигналов STK11 и AMPK, является сигнальный путь комплекса mTOR. Активация передачи сигналов STK11-AMPK может способствовать уменьшению риска развития опухоли [8].

При наличии функционально значимых герминальных мутаций в гене *STK11* пожизненный риск развития РМЖ к 60 годам в среднем составляет 32–54%. Также носители мутаций в гене *STK11* имеют совокупный риск развития любого другого онкологического заболевания в течение жизни до 85%. Ген *STK11* действует как опухолевый супрессор. Утрата или понижение активности *STK11* связана с очень агрессивным *HER2/neu* позитивным РМЖ. При наличии герминальных мутаций в гене *STK11*, наблюдается манифестация синдрома Пейтца-Егерса (СПЕ, OMIM # 175200), а также РМЖ. СПЕ — это относительно редкое наследственное аутосомно-доминантное полипозное заболевание с повышенным риском онко-трансформации. Мутации в гене *STK11*, обнаруженные при СПЕ, активизируют экспрессию циклина D1, что приводит к увеличению клеточной пролиферации и росту опухолевой массы. Низкая экспрессия гена *STK11* при спорадическом РМЖ в значительной степени связана с более короткой выживаемостью пациентов. Описана 41-летняя пациентка с агрессивным РМЖ (СПЕ), которая имела не только герминальную мутацию в гене *STK11*, но и утрату гомологичного нормального аллеля этого гена. По данным базы ClinVar (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/?term=STK11+%5Bgene%5D>) для гена *STK11* на сегодняшний день известны 1782 генетических полиморфизма, только часть из которых (но весьма немалая) имеет статус патогенных. [9]

**Ген *PTEN*.** Герминальные мутации в гене *PTEN* связаны с возникновением относительно редкого PTEN-ассоциированного наследственного синдрома развития гамартомных опухолей (The PTEN hamartoma tumor syndrome – PHTS). Это заболевание охватывает относительно широкий клинический спектр наследственных заболеваний, включая синдром Коудена (СК), Коуден-подобный синдром (КПС), синдром Баянэя – Райли – Рувалькабы, а также синдром Протеея и Протей-подобный синдромы. Оценочный риск развития РМЖ для женщин с герминальными мутациями в гене *PTEN* составляет 70–90% и клинически аналогичны тем, которые указаны для пациентов с герминальными мутациями в генах *BRCA1/2*. Пациенты с РМЖ с выявленной герминальной мутацией в гене *PTEN* подвергаются также повышенному риску развития рака эндометрия, щитовидной железы, почек и толстой кишки. В остальном синдром характеризуется множественными гамартомами желудочно-кишечного тракта, макроцефалией и доброкачественными опухолями, такими как липомы. Ген *PTEN* кодирует многофункциональный белок, участвующий в работе сигнального пути PI3K/AKT-mTOR. Истинная распространенность СК остается в значительной степени неизвестной, поскольку в литературе встречается такая оценка как 1 случай на 200 000 человек, что, вероятно, является заниженным показателем. Выяснение истинной распространенности PHTS оказалось трудным, поскольку многие люди могут оставаться не диагностированными из-за незначительных фенотипических проявлений и вариативности их состояния. Около 80% пациентов, которые соответствовали строгим диагностическим критериям PHTS, имели герминальную мутацию в гене *PTEN*. Для пациентов с PHTS, у которых не была обнаружена герминальная мутация в гене *PTEN* за-

родышевой линии, можно предположить, что несколько других генов могут участвовать в качестве модификаторов риска развития этого онкологического заболевания. Также нельзя исключать и популяционный полиморфизм этого гена. По данным базы ClinVar (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/?term=PTEN+%5Bgene%5D>) для гена *PTEN* на сегодняшний день известны 2200 генетических полиморфизмов, часть из которых (но весьма немалая) имеет статус патогенных, несмотря на заявленный статус гамартомных [10].

**Ген *SDH1*.** Герминальные мутации в субъединицах комплекса сукцинат-дегидрогеназы, или в гене *SDH1*, встречаются приблизительно у 8% индивидуумов с СК и КПС с отрицательными результатами наличия мутаций в гене *PTEN*. У 6% пациентов, положительных по результатам тестов мутаций в гене *PTEN*, также были обнаружены герминальные мутации в гене *SDH1*. У лиц с наличием мутаций в гене *SDH1* повышен риск развития РМЖ, а также почек и щитовидной железы. Причем величина этого риска выше, чем у лиц с идентифицированной мутацией в гене *PTEN* [11].

**Ген *CDH1*.** Высокий риск развития РМЖ также связан с наличием герминальных мутаций в гене *E-кадгерина* (*CDH1*, не путать с белком-активатором *APC/C CDH1*). Ген *CDH1* также относится к опухолевому супрессору. Ген *CDH1* кодирует белок, который ответственен за межклеточную адгезию и супрессию клеточной инвазии. Функционально значимые герминальные мутации в гене *CDH1* встречаются у пациентов с наследственным диффузным раком желудка (НДРЖ). Носители усеченных вариантов этого белка имеют очень высокий риск развития диффузного карциномы желудка в молодом возрасте и, кроме того, RR развития РМЖ составляет величину равную 6,6. Существуют экспериментальные доказательства наличия лобулярного РМЖ как первого симптома HDGC. Значимые мутации в гене *CDH1* были выявлены у женщин с двусторонним дольковым РМЖ, у которых в семейном анамнезе не было диффузного рака желудка. По данным базы ClinVar (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/?term=CDH1+%5Bgene%5D>) для гена *CDH1* на сегодняшний день известны 2744 генетических полиморфизмов, часть из которых имеет статус патогенных [12].

**Гены *AKT1* и *PIK3CA*.** Приблизительно одиннадцать процентов пациентов с СК и КПС, не имеющие герминальных мутаций в генах *PTEN/SDH1/KILLIN*, являются носителями герминальных мутаций либо в гене *AKT1* (RAC-альфа серин/треонин-протеин киназа), либо в *PIK3CA*. В работе китайских исследователей на китайской популяции пациентов были изучены опухоли 507 пациентов с РМЖ из больниц Западного Китая в период с 2008 по 2013 годы. В свежемороженых опухолях были исследованы полные экзомы генов *AKT1* и *PIK3CA* с использованием метода NGS, а также была проанализирована взаимосвязь между наличием/отсутствием мутаций *PIK3CA/AKT1* и клинико-патологическими особенностями пациентов. Мутации в гене *AKT1* были обнаружены у 3,6% (18/507) пациентов. Опухоли, ассоциированные с мутациями в гене *AKT1*, имели люминальный молекулярно-биологический подтип и в большинстве случаев проявляли высокие уровни экспрессии гена *Ki67*. По данным базы ClinVar (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/?term=AKT1+%5Bgene%5D>) для гена *AKT1* на сегодняшний день известны 334 генетических полиморфизмов, часть из которых имеет статус па-

тогенных. Мутации в гене *PIK3CA* проявлялись в 46,5% (236/507), и 6,9% пациентов (35/507) были носителями двух или трех вариантов аллелей *PIK3CA*. Наличие мутаций в гене *PIK3CA* также было связано с гормон-зависимым статусом опухоли. Прогноз пациентов с наличием одной мутации в гене *PIK3CA* (или *PIK3CA/AKT1*) существенно не отличался от прогноза пациентов с *PIK3CA* дикого типа (или *PIK3CA/AKT1*), в то время как у пациентов с двумя или тремя вариантами мутаций в гене *PIK3CA* (или *PIK3CA/AKT1*) имели место худшие показатели общей выживаемости. У пациентов с РМЖ в китайской популяции наблюдается высокая частота встречаемости соматических мутаций в гене *PIK3CA*. Мутационная нагрузка опухолей в генах *PIK3CA* и *AKT1* должна вызывать беспокойство, поскольку повышенная частота детектируемых мутаций в этих генах может быть связана с неблагоприятным прогнозом [13]. По данным базы ClinVar (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/?term=PIK3CA+%5Bgene%5D>) для гена *PIK3CA* на сегодняшний день известны 480 генетических полиморфизмов, часть из которых имеет статус патогенных.

Таким образом, пациенты с отрицательным результатом теста на герминальные мутации в гене *PIK3CA* могут иметь изменения в других генах-модификаторах, не включенных в большинство панелей NGS и, тем более RT-PCR, специфичных для РМЖ.

**Ген *TP53*.** Синдром Ли – Фраумени (ЛФС) вызывается наличием герминальных мутаций в генах *TP53* (ЛФС1) и *CHEK2* (ЛФС2). Этот синдром приводит к очень ранней манифестации РМЖ. Более 70% семей с ЛФС1 имеют мутации в гене *TP53*. Важность распознавания этого синдрома заключается в том, что женщины с ЛФС имеют более высокий риск развития злокачественных новообразований, поэтому им не следует проходить лучевую терапию. Только <0,1% случаев РМЖ вызваны ЛФС1, однако в случаях с мутациями в гене *TP53*, RR развития РМЖ составляет от 18 до 60, по сравнению с общей популяцией лиц моложе 45 лет [14]. Бразильскими клиницистами было проведено исследование, связанное с комплексным нРМЖ и нРЯ, обусловленными наличием герминальных мутаций в генах *BRCA1/2*, *CHEK2* и *TP53*. Мутационный статус этих генов у 44 пациентов с высоким риском нРМЖ и нРЯ по данным семейного анамнеза был проверен методом HRM (High Resolution Melt) и подтвержден последующим секвенированием. В рамках проведенного исследования в генах *BRCA* были идентифицированы 46 вариантов герминальных мутаций, 38 из которых не имели клинического значения и 8 патогенных мутаций, включая новую патогенную мутацию в гене *BRCA1* (c.4688\_4694delACCTGGGinsG). Наиболее распространенной патогенной мутацией была c.4829\_4830delTG в гене *BRCA2*. Эта мутация ранее не была описана в популяции Бразилии, и в этом исследовании она встречалась с частотой 6,8%. Также была обнаружена мутация p.R337H в гене *TP53* у одного пациента с клиническим диагнозом комплексного нРМЖ и нРЯ и без клинических критериев синдрома Ли-Фраумени. В гене *CHEK2* был обнаружен неописанный патогенный вариант мутации c.485A>G. Таким образом, патогенные мутации были обнаружены у 29,5% пациентов: у 11,3% – в гене *BRCA1*, у 15,9% – в гене *BRCA2* и у 2,3% – в гене *TP53*. Авторы исследования пришли к выводу о том, что бразильская популяция является одной из самых неоднородных в мире, и знание мутационного профиля генов, связанных с комплекс-

ным нРМЖ и нРЯ, из разных регионов может способствовать определению более экономически эффективных стратегий профилактики, выявления и лечения рака [15]. По данным базы ClinVar (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/?term=TP53+%5Bgene%5D>) для гена *TP53* на сегодняшний день известны 2240 генетических полиморфизмов, часть из которых имеет статус патогенных.

**Гены средней пенетрантности.** У значительной части женщин с наследственными РМЖ/РЯ или раком маточных труб, имеющих в семейном анамнезе наследственные заболевания, мутации в генах с высокой степенью пенетрантности (например, *BRCA 1/2*) не детектируются. Причина этого может заключаться в наличии герминальных мутаций в таких генах, как *CHEK2*, *ATM*, *BRIP1*, гены анемии Фанкони, а также ген *PALB2*. Все эти гены также участвуют в репарации поврежденной ДНК. Эти группы генетических вариантов, связанных с наследственными РМЖ и РЯ, имеют частоту встречаемости минорных аллелей (MAF) 0,005–0,01 и увеличивают RR развития данной патологии от 2 до 4 раз. Эти мутации не являются полностью пенетрантными, что означает, что у некоторых членов семьи, унаследовавших мутацию предрасположенности к раку, опухолевый процесс может не развиваться в течение всей жизни [16].

**Ген ATM.** Первоначально ген *ATM* был идентифицирован на основании его измененного мутационного статуса у пациентов с А-Т. Клетки от пациентов с атаксией-телеангиэктазией при воздействии ионизирующего излучения демонстрируют повышенное количество двунитевых разрывов ДНК и снижение выживаемости в клоногенных анализах. А-Т возникает в результате биаллельных мутаций в гене *ATM*, которые приводят к низким или неопределяемым уровням продукции белка *ATM*. Из 1345 мутаций, зарегистрированных у пациентов с А-Т, перечисленных в базе данных мутаций *ATM*, более 80% укорачивают белок. Ген *ATM* кодирует белок – серин/треониновую протеинкиназу *ATM*, которая активируется при возникновении разрывов в ДНК, а также играет важную роль в фосфорилировании белков, регулирующих процессы апоптоза, репарации ДНК, блокировке клеточного цикла. Мутированный ген *ATM* приводит к наследственному заболеванию – атаксии-телеангиэктазии (А-Т), а также к развитию других злокачественных новообразований. Наблюдается приблизительно 25% увеличение риска развития РМЖ у пациентов, если они гетерозиготы по патогенному варианту гена *ATM*. Этим пациентам следует проходить ежегодный маммографический скрининг, начиная, по меньшей мере, с 40-летнего возраста. Более того, для женщин этой группы, имеющихотягощенный семейный анамнез РМЖ, необходимо проводить ранний скрининг методами магнитно-резонансной томографии и маммографии. Функционально значимые герминальные мутации в гене *ATM*, с клинической точки зрения, проявляют пенетрантность при РМЖ на уровне приблизительно 15%. Гетерозиготы *ATM* являются причиной повышенного риска развития РМЖ. Пациенты с А-Т имеют высокую частоту заболеваемости лимфо-пролиферативными заболеваниями, обычно развивающегося в первые два десятилетия жизни. У пожилых пациентов повышен риск развития солидных опухолей, включая РМЖ и рак желудка. У родственниц первой степени родства пациентов с А-Т наблюдается повышенная заболеваемость РМЖ. Последующие исследования семей с высоким риском развития РМЖ выявили статистически значимые

связи между гетерозиготностью мутаций в гене *ATM* (то есть мутациями, которые обычно вызывают А-Т) и РМЖ. Аналогичные ассоциации с наличием герминальных мутаций в гене *ATM* наблюдались также при семейном раке желудка и поджелудочной железы. Учитывая, что продукты ряда генов, которые уже вовлечены в риск развития нРМЖ, таких как *BRCA1*, *BRCA2*, *TP53*, *PALB2*, *CHEK2* и *NBN*, либо непосредственно фосфорилируются *ATM*, либо зависят от функции *ATM* для их индуцированного облучением фосфорилирования, значение *ATM*-мутаций в риске развития РМЖ, особенно у лиц, подвергшихся радиационному облучению, весьма высоко. [17] По данным базы ClinVar (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/?term=ATM+%5Bgene%5D>) для гена *ATM* на сегодняшний день известны 10089 генетических полиморфизмов, часть из которых имеет статус патогенных.

**Ген BRIP1.** *BRIP1* (также известный как *BACH1*) кодирует *DEAN* хеликазу, которая взаимодействует с доменом *BRCA1* и играет важную роль в *BRCA1*-зависимой ДНК репарации и функционировании точек контроля клеточного цикла, тем самым повышая восприимчивость носителей с мутациями в гене *BRCA1* к развитию РМЖ. Мутации в гене *BRIP1* увеличивают RR развития РМЖ в 2,0 раза. Носители би-аллельных мутаций в гене *BRIP1* подвержены риску заболевания, известного как АФ-*J*. Фенотип пациентов с АФ-*J* отличается от пациентов с биаллельными мутациями в *BRCA2* тем, что они имеют более низкую частоту возникновения солидных опухолей у детей [18]. По данным базы ClinVar (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/?term=BRIP1+%5Bgene%5D>) для гена *BRIP1* на сегодняшний день известны 3389 генетических полиморфизмов, часть из которых имеет статус патогенных.

**Ген PALB2.** Ген *PALB2* кодирует белок, который повышает эффективность репарации ДНК за счет стабилизации и локализации *BRCA2*. Подобно би-аллельным мутациям в гене *BRCA2*, биаллельные мутации в гене *PALB2* приводят к АФ-*N* [19]. *PALB2*-дефицитные клетки чувствительны к ингибиторам *PARP* [42]. По данным базы ClinVar (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/?term=PALB2+%5Bgene%5D>) для гена *PALB2* на сегодняшний день известны 3872 генетических полиморфизма, часть из которых имеет статус патогенных.

**Ген CHEK2.** Ген *CHEK2* кодирует опухолевый супрессор «чек-пойнт-киназа 2» и играет важную роль в передаче сигнала о повреждении ДНК белкам, которые принимают участие в репарации разрывов двухцепочечной ДНК путем добавления фосфатной группы в *BRCA1* и *p53*, блокировке клеточного цикла и апоптозе. Наследственные мутации в гене *CHEK2*, вносят свой вклад в виде умеренного риска развития РМЖ, рака предстательной железы и других онкологических заболеваний. Было выдвинуто предположение о генетической ассоциации маркеров между раком щитовидной железы и РМЖ. Исследуя возможную ассоциацию между наличием мутаций в гене *CHEK2* и раком щитовидной железы, были генотипированы 468 случайных пациентов с папиллярным раком щитовидной железы и 468 пациентов без рака, взятых в качестве контрольной группы для четырех основных мутаций гена *CHEK2* (1100delC, IVS2 + 1G>A, del5395 и I157T). Результаты продемонстрировали, что мутации в гене *CHEK2* являются предиктивными факторами развития рака щитовидной железы, РМЖ и удваивают RR развития рака

щитовидной железы и РМЖ. Наиболее распространённой герминальной мутацией в гене *CHEK2* является мутация с.1100delC, которая приводит к синтезу укороченного белка и увеличивает относительный риск для развития РМЖ [20]. По данным базы ClinVar (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/?term=CHEK2+++%5Bgene%5D>) для гена *CHEK2* на сегодняшний день известны 2534 генетических полиморфизма, часть из которых имеет статус патогенных.

**Гены низкой пенетрантности.** Герминальные мутации в генах высокой или средней пенетрантности не являются причиной наследственной предрасположенности к РМЖ. Уровень риска развития онкологических заболеваний у людей, являющихся носителями других мутаций, будет определяться серией однонуклеотидных полиморфизмов (SNP) или вариантов генов с низкой пенетрантностью. Таким образом, предпринимаются попытки идентифицировать дополнительные гены или SNP, в том числе, обнаруженные при РМЖ. Известно, что некоторые из этих генов служат модификаторами *BRCA1* и *BRCA2*. Что касается самих этих генов (*BRCA1* и *BRCA2*), то в них было обнаружено не менее 90 подтвержденных SNP. Исследование риска развития РМЖ в течение жизни показало, что только пять из SNP у носителей мутации *BRCA2* необходимы для определения риска развития РМЖ, и эти SNP повышают его с 45% до 95%. Мутации в генах *RAD51C* и *RAD51D* группы *RAD51* были обнаружены у родственников пациентов с диагнозом РМЖ или РЯ, но не в семьях, которые страдают исключительно РМЖ [21].

**Комплекс MRN.** Комплекс *MRE11-RAD50-NBS1* (или MRN) известен как комплекс, играющий важную роль в репарации дву-нитевых разрывов ДНК (DSB), путём гомологичной рекомбинации и не гомологичного соединения концов ДНК (non-homologous end joining, NHEJ). В образовании этого комплекса участвуют димеры белков, кодируемых генами *MRE11A*, *RAD50* и *NBN*. Нарушение регуляции передачи сигналов о повреждении ДНК, контрольных точек и путей репарации связано с прогрессированием онкологических заболеваний и ответом на такие генотоксические виды терапии, как ионизирующее излучение и различные химиотерапевтические препараты. Ответ на повреждение ДНК, координируемый комплексом *ATM/MRN*, обычно может быть активирован на ранних стадиях различных видов рака, и все больше данных свидетельствует о том, что повреждение ДНК и репликативный стресс, вызванный онкогенами, также могут активировать работу этого комплекса. Таким образом, эффективный ответ на повреждение ДНК считается потенциальным препятствием для развития онкологических заболеваний. Пациенты, несущие гены би-аллельного мутантного комплекса MRN, проявляют повышенную чувствительность к воздействию ионизирующего излучения в виде нарушения систем репарации двунитевых разрывов ДНК и нестабильности генома [22]. Гомозиготные герминальные мутации у пациентов в гене *NBS1* были идентифицированы как синдром неймегенского или берлинского повреждения (Nijmegen breakage syndrom, NBS). Это редкая ауто-сомно-рецессивная врожденная патология, вызывающая хромосомную нестабильность и проявляющаяся в повышенном риске развития онкологических заболеваний.

**NBS1.** Среди трех генов, входящих в комплекс MRN (*MRE11*, *RAD50*, *NBS1*) наследственные мутации в гене *NBS1* представляют наиболее убедительные до-

казательства того, что *NBS1* действует как ген предрасположенности к развитию нРМЖ. Гетерозиготные герминальные мутации в генах комплекса MRN могут потенциально приводить к развитию различных типов онкологических заболеваний, таких как РМЖ и РЯ. Инактивирующие мутации в гене *MRE11A* могут приводить к недостаточной экспрессии всех белков комплекса MRN у пациентов с наследственным РМЖ, не имеющих мутаций в генах *BRCA1/2*. Подавление комплекса MRN и его функциональный дефект могут приводить к накоплению повреждений в ДНК, более высокой склонности к дестабилизации клеток и онко-трансформации клеток при развитии опухоли. Сверх-экспрессия белков комплекса MRN связана с устойчивостью к химиолучевому воздействию благодаря его жизненно важной роли в репарации двунитевых разрывов в ДНК. Экспрессия MRN является ключевым фактором, влияющим на ответ раковых клеток на химиотерапию, лучевую терапию и уровень апоптоза. Гомологичная рекомбинационная репарация двуцепочечных разрывов ДНК служит мишенью для разработки соответствующих терапевтических стратегий, например, использования ингибиторов PARP для онкологических заболеваний с мутациями в генах *BRCA1/2* [23]. Дефицит гомологичной рекомбинации, связанный с наличием мутаций в генах комплекса MRN, повышает чувствительность раковых клеток к терапии ингибиторами PARP и, таким образом, может быть применим для обеспечения прогнозирующего биомаркера терапии на основе PARP-ингибиторов. По данным базы ClinVar (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/?term=MRE11+%5Bgene%5D>) для гена *MRE11* на сегодняшний день известны 1174 генетических полиморфизма, часть из которых имеет статус патогенных. По данным базы ClinVar (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/?term=RAD50+%5Bgene%5D>) для гена *RAD50* на сегодняшний день известны 2555 генетических полиморфизмов, часть из которых имеет статус патогенных.

**Роль митохондриальной ДНК в онкогенезе.** Митохондриальная ДНК (мтДНК) является одним из важных регуляторов патогенеза РМЖ и РЯ. При уменьшении количества копий мтДНК снижается экспрессия митохондриальных генов, и ингибируются процессы окислительного фосфорилирования. С другой стороны, герминальные или соматические мутации в мтДНК, путем ингибирования процессов окислительного фосфорилирования, также могут приводить к повышенному риску развития РМЖ, возможно в силу того, что в клетках индуцируются гликолитические процессы, напоминающие эффект Варбурга [24]. Показана потенциальная роль соматических митохондриальных мутаций в развитии онкологических заболеваний. Чтобы проанализировать роль соматических мутаций в митохондриях при РМЖ и определить, коррелирует ли мутационная нагрузка митохондриальной ДНК (мтДНК) с общей выживаемостью (ОВ), была секвенирована полная мтДНК из 92 пар первичных опухолей молочной железы и периферической крови. Всего в опухолях было обнаружено 324 варианта герминальных и 173 соматические мутации. Наиболее распространенным аллелем герминальных мутаций был 663G (12S PНК). Гетероплазмическая нагрузка в опухолях была выше, чем в нормальных тканях. Соматические мутации в мтДНК обнаружены в 73,9% опухолей молочной железы; 59% этих мутаций были локализованы в кодирующей области (66,7% несинонимичных и 33,3% синонимичных мутаций). Хотя ген *COI*

продемонстрировал наибольшее количество мутаций, гены тРНК (Т, С и W), 12S рРНК, а также *ATP6* также продемонстрировали высокую частоту мутаций. Не было обнаружено никаких специфических мутационных профилей мтДНК, связанных с молекулярными подтипами РМЖ, и не было обнаружено корреляции между мутационной нагрузкой мтДНК и показателями общей выживаемости пациентов [25]. В другом исследовании продемонстрировано значительное более низкое количество копий мтДНК в образцах крови пациентов с РМЖ по сравнению с контрольной (здоровой) группой. В опухолевой ткани наблюдалось значительно большее количество копий мтДНК по сравнению с неопухоловой тканью, что может свидетельствовать об интенсификации процессов окислительного фосфорилирования в опухолевой ткани или о нарушении механизма регуляции копийности мтДНК [26].

**Заключение.** Рутинные методы клинической диагностики наследственных РМЖ и РЯ на современном этапе предполагают внедрение в клинику быстрых и экономичных методов исследований, таргетирующих ограниченное число генетических локусов с использованием метода RT-PCR [27]. Использование на практике этих методов не учитывает всего многообразия генетических полиморфизмов, ответственных за наследственные РМЖ и РЯ. Это подтверждается результатами полногеномного поиска ассоциаций (Genome-Wide Association Studies – GWAS) в клинико-популяционных исследованиях РМЖ и РЯ. Эти исследования позволили дополнительно выявить функционально значимые генетические аллели в генах с высокой (например, *BRCA1*, *BRCA2*, *TP53*, *STK11*, *PTEN* и *CDH1*), средней (*CHEK2*, *ATM*, *BRIP1*, *PALB2*) или низкой степенью пенетрантности (*MRE11-RAD50-NBS1*, *RAD51*) в разных популяциях или субпопуляциях мира [28]. Эти аллели связаны с предрасположенностью к наследственным онкологическим заболеваниям молочной железы и яичников, вызванные нарушениями молекулярных и клеточных сигнальных путей, участвующих в регуляции многих биологических процессов. Поэтому в нашем обзоре приведены наглядные доказательства наличия многочисленных генетических модификаторов РМЖ и РЯ, которые могут играть существенную роль в патогенезе данного заболевания не только в качестве дополнительных маркеров этих заболеваний, но и в качестве маркеров популяционного полиморфизма уже известных вариантов генетических локусов. Выходом из сложившейся ситуации может быть только разработка и использование клинических наборов для тестирования десятков генов с использованием метода NGS. Однако, медико-генетическое тестирование (МГТ) с использованием метода NGS на сегодняшний день не является стандартом медико-генетического тестирования в РФ. В то же время в зарубежных клинических рекомендациях (NCCN, ESMO) технологии NGS уже рекомендованы для широкого использования в качестве, как основного, так и альтернативного метода тестирования в целях диагностики, определения характеристик и прогноза заболевания, выбора и оценки эффективности терапии. Необходимость внедрения комплексного медико-генетического профилирования с использованием NGS продиктовано множественностью потенциальных генетических мишеней и их популяционным полиморфизмом, обуславливающих предрасположенность к онкологическим заболеваниям и возможностью их использования в качестве

терапевтических мишеней. Только при реализации этого подхода в клинической практике можно будет говорить о персонализированной медицине максимально исключая ложно-отрицательные выводы о генетической предрасположенности к наследственным онкологическим заболеваниям.

---

ЛИТЕРАТУРА (п.п. 2 – 26, 28, 29)  
см. REFERENCES)

1. Злокачественные новообразования в России в 2019 году. (Заболеваемость и смертность). Доступно по адресу: <http://www.demoscope.ru/weekly/2021/0889/biblio05.php>.
27. Шатова Ю.С., Чеботарева Е.А., Златник Е.Ю., Новикова И. А., Водолажский Д.И., Дженкова Е.А. Некоторые клинико-морфологические и молекулярно-генетические аспекты у пациенток с клиническими признаками наследственного рака молочной железы. *Казанский медицинский журнал*. 2018. 99(2): 224-9. Doi: 10.17816/KMJ2018-224.

---

REFERENCES

1. Malignant neoplasms in Russia in 2019. (Morbidity and mortality). Available at: <http://www.demoscope.ru/weekly/2021/0889/biblio05.php>. (in Russian)
2. Kobayashi H., Ohno S., Sasaki Y., Matsuura M. Hereditary breast and ovarian cancer susceptibility genes (Review). *Oncology reports*. 2013. 30(3):1019-29.
3. Turner N., Tutt A., Ashworth A. Hallmarks of 'BRCAness' in sporadic cancers. *Nat.Rev. Cancer*. 2004. 4(10): 814-9. Doi: 10.1038/nrc1457.
4. Varol U., Kucukzeybek Y., Alacacioglu A., Somali I., Altun Z., Aktas S. et al. BRCA genes: BRCA 1 and BRCA 2. *J.BUON*. 2018; 23(4): 862-6.
5. Wendt C., Margolin S. Identifying breast cancer susceptibility genes – a review of the genetic background in familial breast cancer. *Acta. Oncol*. 2019. 58(2): 135-46. Doi: 10.1080/0284186X.2018.1529428.
6. Lee E.G., Kang H.J., Lim M.C., Park B., Park S.J., Jung S.Y. et al. Different Patterns of Risk Reducing Decisions in Affected or Unaffected *BRCA* Pathogenic Variant Carriers. *Cancer Res. Treat*. 2019. 51(1): 280-8. Doi: 10.4143/crt.2018.079.
7. Antoniou A., Pharoah P.D., Narod S., Risch H.A., Eyfjord J.E., Hopper J.L. et al. Average risks of breast and ovarian cancer associated with *BRCA1* or *BRCA2* mutations detected in case Series unselected for family history: a combined analysis of 22 studies. *Am. J. Hum. Genet*. 2003. 72(5): 1117-30. Doi: 10.1086/375033.
8. Shackelford D.B., Shaw R.J. The LKB1-AMPK pathway: metabolism and growth control in tumor suppression. *Nat.Rev.Cancer*. 2009. 9(8): 563-75. Doi: 10.1038/nrc2676.
9. Nakanishi C., Yamaguchi T., Iijima T., Saji S., Toi M., Mori T. et al. Germline mutation of the *LKB1/STK11* gene with loss of the normal allele in an aggressive breast cancer of Peutz-Jeghers syndrome. *Oncology*. 2004. 67(5-6): 476-9. Doi: 10.1159/000082933.
10. Macken W.L., Tischkowitz M., Lachlan K.L. PTEN Hamartoma tumor syndrome in childhood: A review of the clinical literature. *Am. J. Med. Genet. C. Semin. Med. Genet*. 2019. 181(4): 591-610. Doi: 10.1002/ajmg.c.31743.
11. Yehia L., Ni Y., Feng F., Seyfi M., Sadler T., Frazier T.W. et al. Distinct Alterations in Tricarboxylic Acid Cycle Metabolites Associate with Cancer and Autism Phenotypes in Cowden Syndrome and Bannayan-Riley-Ruvalcaba Syndrome. *Am. J. Hum. Genet*. 2019. 105(4): 813-21. Doi: 10.1016/j.ajhg.2019.09.004.
12. 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. Doi: 10.1007/s10689-016-9869-5. PMID: 26759166.
13. Deng L., Zhu X., Sun Y., Wang J., Zhong X., Li J. et al. Prevalence and Prognostic Role of *PIK3CA/AKT1* Mutations in Chinese Breast Cancer Patients. *Cancer Res. Treat*. 2019. 51(1): 128-40. Doi: 10.4143/crt.2017.598.

14. Schon K., Tischkowitz M. Clinical implications of germline mutations in breast cancer: *TP53*. *Breast Cancer Res. Treat.* 2018. 167 (2): 417-23. Doi: 10.1007/s10549-017-4531-y.
15. Cipriano N.M. Jr, de Brito A.M., de Oliveira E.S., de Faria F.C., Lemos S., Rodrigues A.N. et al. Mutation screening of *TP53*, *CHEK2* and *BRCA* genes in patients at high risk for hereditary breast and ovarian cancer (HBOC) in Brazil. *Breast Cancer*. 2019. 26(3): 397-405. Doi: 10.1007/s12282-018-00938-z.
16. Lima Z.S., Ghadamzadeh M., Arashloo F.T., Amjad G., Ebadi M.R., Younesi L. Recent advances of therapeutic targets based on the molecular signature in breast cancer: genetic mutations and implications for current treatment paradigms. *J.Hematol.Oncol.* 2019. 12(1): 38. Doi: 10.1186/s13045-019-0725-6.
17. Tung N.M., Boughey J.C., Pierce L.J., Robson M.E., Bedrosian I., Dietz J.R. et al. Management of Hereditary Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology, American Society for Radiation Oncology, and Society of Surgical Oncology Guideline. *J. Clin.Oncol.* 2020. 38(18): 2080-2106. Doi: 10.1200/JCO.20.00299.
18. 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. Doi: 10.1038/ng1902.
19. Antoniou A.C., Casadei S., Heikkinen T., Barrowdale D., Pylkäs K., Roberts J. et al. Breast-cancer risk in families with mutations in *PALB2*. *The New England Journal of Medicine*. 2014. 371 (6): 497-506. Doi:10.1056/NEJMoa1400382.
20. Siołek M., Cybulski C., Gąsior-Perczak D., Kowalik A., Kozak-Klonowska B., Kowalska A. et al. *CHEK2* mutations and the risk of papillary thyroid cancer. *Int. J. Cancer*. 2015. 137(3): 548-52. Doi: 10.1002/ijc.29426.
21. Sullivan M.R., Bernstein K.A. RAD-ical New Insights into *RAD51* Regulation. *Genes (Basel)*. 2018. 9(12): 629. Doi: 10.3390/genes9120629.
22. Bian L., Meng Y., Zhang M., Li D. MRE11-RAD50-NBS1 complex alterations and DNA damage response: implications for cancer treatment. *Mol. Cancer*. 2019. 18(1): 169. Doi: 10.1186/s12943-019-1100-5.
23. Pilié P.G., Gay C.M., Byers L.A., O'Connor M.J., Yap T.A. PARP Inhibitors: Extending Benefit Beyond *BRCA*-Mutant Cancers. *Clin. Cancer Res.* 2019. 25(13): 3759-71. Doi: 10.1158/1078-0432.CCR-18-0968.
24. Luo Y., Ma J., Lu W. The Significance of Mitochondrial Dysfunction in Cancer. *Int. J. Mol. Sci.* 2020; 21(16): 5598. Doi: 10.3390/ijms21165598.
25. Pérez-Amado C.J., Tovar H., Gómez-Romero L., Beltrán-Anaya F.O., Bautista-Piña V., Dominguez-Reyes C. et al. Mitochondrial DNA Mutation Analysis in Breast Cancer: Shifting From Germline Heteroplasmy Toward Homoplasmy in Tumors. *Front. Oncol.* 2020; 10: 572954. Doi: 10.3389/fonc.2020.572954.
26. Rai N.K., Panjwani G., Ghosh A.K., Haque R., Sharma L.K. Analysis of mitochondrial DNA copy number variation in blood and tissue samples of metastatic breast cancer patients (A pilot study). *Biochem.Biophys. Rep.* 2021. 26: 100931. Doi: 10.1016/j.bbrep.2021.100931.
27. Shatova Yu.S., Chebotareva E.A., Zlatnik E.Yu., Novikova I.A., Vodolazhskiy D.I., Dzhenkova E.A. Some clinical, morphological and molecular genetic aspects in patients with clinical signs of hereditary breast cancer. *Kazanskiy meditsinskiy zhurnal*. 2018. 99(2): 224-9. Doi: 10.17816/KMJ2018-224. (in Russian)
28. Michailidou K., Lindström S., Dennis J., Beesley J., Hui S., Kar S. et al. Association analysis identifies 65 new breast cancer risk loci. *Nature*. 2017. 551(7678): 92-4.
29. Nielsen F.C., van Overeem H.T., Sørensen C.S. Hereditary breast and ovarian cancer: new genes in confined pathways. *Nat. Rev.Cancer*. 2016. 16(9): 599-612.