

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

УДК 618.19-006.6-02:616-056.7:577.113.3

*К.В. Сытенкова¹, Н.И. Поспехова², И.В. Поддубная¹ Л.Н. Любченко³***КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ РАЗЛИЧНЫХ ГЕНОТИПИЧЕСКИХ ВАРИАНТОВ ПРИ НАСЛЕДСТВЕННОМ И СПОРАДИЧЕСКОМ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**¹ГОУ ДПО Российская медицинская академия последипломного образования Росздрава, Кафедра онкологии, Москва²Медико-генетический научный центр РАМН, Москва³РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва**Контактная информация:**

Любченко Людмила Николаевна, д-р медицинских наук, заведующая лабораторией клинической онкогенетики НИИ клинической онкологии

адрес: 115478, Москва, Каширское ш., 24; тел. +7(495)324-43-21;

e-mail: clingen@mail.ru

Статья поступила: 16.01.2011, принята к печати 18.03.2011.

Резюме

Работа посвящена анализу проблемы наследственного и спорадического рака молочной железы и влиянию однонуклеотидных полиморфных вариантов в генах *BRCA1*, *BRCA2* и *TP53* на риск развития и клинические особенности наследственного рака молочной железы в современном аспекте.

Наследственный рак молочной железы – заболевание с выраженной генотипической и фенотипической гетерогенностью. Большая часть случаев наследственного рака молочной железы и яичников ассоциирована с мутациями в генах с высокой пенетрантностью (*BRCA1*, *BRCA2*, *TP53*) и в генах средней и низкой пенетрантности: *CHEK2*, *PTEN*, *NBS1*, *ATM*. На сегодняшний день идентифицировано более 1536 различных полиморфизмов в гене *BRCA1* и около 1885 – в гене *BRCA2*. Однако их клиническая значимость освещена недостаточно, а результаты ряда исследований обосновывают необходимость и перспективность в изучении клинической значимости полиморфизмов в генах *BRCA1*, *BRCA2* и *TP53* в качестве модификаторов риска и молекулярно-диагностических маркеров рака молочной железы.

Ключевые слова: наследственный рак молочной железы, спорадический рак молочной железы, однонуклеотидные полиморфизмы.

*K.V. Sytenkova¹, N.I. Pospekhova, I.V. Poddubnaya, L.N. Lyubchenko***CLINICAL FEATURES OF DIFFERENT GENOTYPIC VARIANTS, ASSOCIATED WITH HEREDITARY AND SPORADIC BREAST CANCER**¹Russian Medical Graduate Academy, Moscow²Medical Genetic Research Center of RAMS, Moscow³N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center of RAMS, Moscow**Abstract**

The purpose of this study was to analyze the problem of hereditary and sporadic breast cancer, to estimate the influence of single nucleotide polymorphisms in *BRCA1*, *BRCA2* and *TP53* genes on the risk of the development and clinical features of hereditary breast cancer.

Hereditary breast cancer is a disease with a significant genotypic and phenotypic heterogeneity. Most of the cases of hereditary breast and ovarian cancer are associated with mutations in the highly penetrant genes – *BRCA1*, *BRCA2*, *TP53* and in the low-penetrance genes, such as: *CHEK2*, *PTEN*, *NBS1*, *ATM*. Nowadays more than 1536 different polymorphisms in *BRCA1* gene and for about 1885 in *BRCA2* gene have already been identified. But their clinical significance is insufficiently studied and the results of the number of the investigations, concerning single nucleotide polymorphisms in *BRCA1*, *BRCA2* and *TP53* genes prove the importance and opportunity to study their clinical significance as risk modifier and molecular diagnostic marker of hereditary breast cancer.

Key words: hereditary breast cancer, sporadic breast cancer, single nucleotide polymorphism.

Заболеемость раком молочной железы

Рак молочной железы является одним из самых распространенных онкологических заболеваний на сегодняшний день, поскольку среди женского населения в структуре заболеваемости ему принадлежит первое место в большинстве экономически развитых стран.

В мире ежегодно выявляется около 1,2 млн случаев этой патологии: в Европе эта цифра соот-

ветствует – 361 000, а в Северной Америке – 230 000 новых случаев в год. Число заболевших раком молочной железы год от года увеличивается примерно на 20 тысяч.

С начала 1990-х гг., благодаря ранней диагностике и адъювантной терапии РМЖ смертность во многих западных странах стабильно снижается, но все же рак молочной железы остается ведущей причиной смерти от онкологических заболеваний среди женщин.

В России в структуре онкологической заболеваемости женщин рак молочной железы занимает первое место. На сегодняшний день под наблюдением находятся около 500 000 женщин с диагнозом «рак молочной железы». В 2007 г. зарегистрировано 51 865 новых больных, а заболеваемость составила 42,7 случая на 100 000 населения. Максимальные показатели заболеваемости приходится на мегаполисы: так, по стандартизованному показателю заболеваемости раком молочной железы Москва занимает 4 место по России (52,3 на 100 000 женщин) из 79 регионов, а Санкт-Петербург – 7 место – 48,1 на 100 000 женщин. Также высокие показатели заболеваемости зарегистрированы в Чечне – 55,3 на 100 000 женщин, на Чукотке – 75,1 на 100 000, в Магаданской, Томской и Иркутской областях – 53,7; 50,7 и 49 на 100 000 женщин соответственно [1]. Низкие цифры заболеваемости характерны для республик Марий Эл – 31 на 100 000, Калмыкии – 30,4 на 100 000, Дагестана – 26,2 на 100 000 и Тывы – 18,7 на 100 000 [3]. На протяжении жизни 1 из 12 женщин в России имеет риск заболеть раком молочной железы, тогда как для США этот риск выше – 1 из 7.

В России в структуре онкологической заболеваемости смертность от РМЖ также находится на первом месте и составляет 17,4 %; так, в 2007 г. от рака молочной железы умерло 23 064 человека. Наибольшие показатели смертности отмечены в Москве и Московской области, Санкт-Петербурге, Чукотском автономном округе – от 20,9 до 34,4 на 100 000 женщин [1]. Нужно отметить, что заболеваемость и смертность от рака молочной железы за 30 лет выросли в 4 раза: так, в 1970 г. стандартизованные показатели заболеваемости и смертности на 100 000 населения составляли 9,6 и 4,2 [4]; в 2000 – 38,3 и 17 [3]; в 2003 – 38,7 и 17,4, а в 2007 году, как уже выше было отмечено, – 42,7 и 17,4 соответственно [1]. Именно поэтому рак молочной железы имеет большую социальную значимость, требует дальнейшего детального изучения и в зависимости от гетерогенности заболевания выбора метода диагностики, подбора специфического лечения и возможной профилактики в зависимости от индивидуального генотипа.

Наследственная предрасположенность

Еще в 100 году н.э. в древнеримской литературе описывались случаи заболеваемости раком молочной железы у близких родственников (мать, дочь, сестры, бабушка, тетя). А в 1982 W.A. Albano et al. выделили наследственный рак молочной железы в особую группу, в пределах которой существуют различные генетически детерминированные формы и синдромы [14]. Наличие наблюдаемой высокой частоты рака молочной железы в отдельных семьях стало основной причиной для генетической гипотезы и изучения этого заболевания.

На сегодняшний день в спектре рака молочной железы выделяют: спорадический, семейный и наследственный, или, как его еще называют, генетически детерминированный рак молочной железы. Стоит сразу сказать, что к пациенткам со спорадическим раком молочной железы, которых около 68 %, следует относить тех, у кого нет злокачественных опухолей в семейном анамнезе. Семейный рак (около 23 %) – это накопление случаев рака молочной железы в семье. Наследственный рак молочной железы (5–15 %) развивается как результат герминальных мутаций в генах предрасположенности, передающихся из поколения в поколение [21; 29; 43].

Наследственный канцерогенез рака молочной железы представляет собой повреждение генетиче-

ского аппарата клетки, передающееся из поколения в поколение. Установлено, что среди женщин, чьи кровные родственницы по материнской линии страдали раком молочной железы, риск появления этого заболевания возрастает в 2–3 раза по сравнению с женщинами, не имеющими подобной наследственности. А в случае наличия рака молочной железы у родной сестры этот риск увеличивается в 8 раз. Стоит также отметить, что риск возникновения рака молочной железы тем выше, чем моложе заболевшая РМЖ родственница [30]. В настоящее время существует реальная возможность поиска и изучения генетических маркеров, указывающих на предрасположенность к раку молочной железы в определенных семьях.

Критерии постановки генетического диагноза наследственного РМЖ [2; 41; 43]:

- ранний возраст манифестации патологии;
- наличие двух и более родственников, страдающих раком молочной железы и/или раком яичника;
- двустороннее поражение;
- рак молочной железы у мужчины;
- специфические опухолевые ассоциации (генетически детерминированные формы, сочетающие РМЖ со злокачественными новообразованиями других органов);
- первичная множественность новообразований у пациента и/или его родственников.

Большим достижением в изучении этиологии и патогенеза наследственного рака молочной железы явилось открытие генов, структурно-функциональные перестройки и уровень экспрессии которых ассоциированы с этой формой заболевания. По праву их можно считать генетическими маркерами. Большая часть случаев наследственного рака молочной железы и яичников вызвана мутациями в высокопенетрантных генах *BRCA1* (17q21, Breast Cancer Associated gene 1), *BRCA2* (13q12.3, Breast Cancer Associated gene 2), *TP53* (17p13.1) и в генах средней и низкой пенетрантности: *CHEK2* (или *CHK2* – 22q12.1, Cell-cycle checkpoint kinase), *PTEN* (или *MMAC1*, или *TEP1* – 10q23.3, phosphates and tensin homolog), *NBS1* (или *NBN* – 8q21, Nijmegen breakage syndrome), *ATM* (11q22-q23, Ataxia-Telangiectasia Mutated locus), *CDH1* (16q22.1, E-кадгерин), *BRIP1* (17q22-q24), *STK11* (или *LKB1* – 19q13.3), *MLH1* (3p21.3), *MSH2* (2p22-p21), *ING4* (12p13.31) [28; 71; 76; 83; 98]. Если герминальные мутации в генах низкой пенетрантности (*ATM*, *PTEN*, *BRIP1* и других) увеличивают индивидуальный риск развития наследственного рака молочной железы менее чем в 2 раза, а в генах средней пенетрантности (*CHEK2* и других) от 2 до 5 раз, то мутации в генах высокой пенетрантности (*BRCA1/2*, *TP53*) повышают этот риск в 10 раз [87; 100]. Также следует отметить, что результаты многочисленных исследований генома констатируют рост числа аллельных вариантов, ассоциированных с низким риском возникновения рака молочной железы. Но подобные аллели встречаются относительно часто в популяции и поэтому их можно использовать для селективного скрининга пациентов с целью идентификации женщин с низким или средним риском развития РМЖ [22].

Особое внимание в структуре семейного рака молочной железы уделяется наследственным онкологическим синдромам, ассоциированным с высоким риском развития рака молочной железы, верификация которых проводится с помощью генетического и молекулярного исследований. Изучение этих синдромов позволяет понять механизм возникновения рака молочной железы, в основе которого лежат структурно-функциональные перестройки генов.

Синдром наследственного рака молочной железы и яичников (ССРМЖЯ или hereditary breast-ovarian cancer (HBOC), обусловлен мутациями в генах высокой пенетрантности – *BRCA1/2* и является причиной развития около 30 % случаев наследственного рака молочной железы [12].

Наследственный синдром «атаксия-телеангиэктазия» (синдром Луи-Бара) – аутосомно-рецессивное нарушение, которое развивается вследствие биаллельных мутаций гена *ATM* на 11 хромосоме. Этот синдром характеризуется прогрессирующей церебральной атаксией, нарушениями со стороны иммунной системы.

Синдром Коудена (синдром множественных гамартом), связан с мутацией в гене-супрессоре *P TEN*; женщины с этим синдромом имеют высокий риск развития рака молочной железы в течение жизни (20–50 %). Рак молочной железы у женщин с этим синдромом возникает примерно на 10 лет раньше, чем спорадический рак той же локализации [64]. Кроме того, синдром Коудена ассоциирован с высоким риском развития доброкачественных опухолей молочных желез (65 %), риском развития рака тела матки (5–10 %), рака и доброкачественных опухолей щитовидной железы [84] и риском развития рака молочной железы у мужчин [40].

Синдром Пейтца-Егерса, связан с повреждением супрессорного гена *STK1*, увеличивающего риск заболеть раком молочной железы в течение жизни до 50 %. Основным его клиническим признаком является обнаружение множественных гамартомных полипов в пищеварительном тракте, что существенно увеличивает риск развития рака ободочной и прямой кишки; часто имеет место развитие рака яичников, тела матки, легких.

Синдром Ли-Фраумени включает спектр злокачественных новообразований различной локализации, в том числе одно- и двусторонний рак молочной железы. Развитие этого синдрома связано с мутациями в двух генах: *TP53* и *CHEK2*. У носителей мутантного гена *CHEK2* риск развития рака молочной железы повышен в 2–5 раз среди женщин и в 10 раз среди мужчин. А вероятность развития двустороннего рака молочной железы при этом синдроме, ассоциированном с мутацией гена *CHEK2*, составляет 26 % [29; 100].

Синдром Линч II связан с мутациями в нескольких генах, вовлеченных в репарацию ДНК – *MLH1*, *MSH2* и *MSH6*. У носителей мутаций в данных генах в 70–90 % случаев развивается рак толстой кишки, в 50 % случаев – рак матки, в 10 % – рак яичников и в 15–17 % случаев – рак молочной железы [84].

Мутации в генах, ассоциированные с развитием наследственного рака молочной железы, передаются из поколения в поколение, что позволяет при учете семей выявлять мутации у еще незаболевших носителей дефектных генов. Учитывая этот факт, трудно переоценить важность изучения подобных дефектов для сфокусированной адекватной профилактики и ранней диагностики РМЖ.

Значение генов *BRCA1* и *BRCA2*

Доказано, что гены *BRCA1* и *BRCA2* являются супрессорными генами с аутосомно-доминантным типом наследования, высокой пенетрантностью в пределах одной семьи [67].

Мутации в этих генах объясняют 36–90 % случаев наследственного рака молочной железы и яичников [65].

Ген *BRCA1* расположен на длинном плече 17 хромосомы (17q 12–21) и кодирует ядерный фосфо-белок, который участвует в репаративных процессах в клетке и в регуляции клеточного цикла. Кроме того, белковый продукт гена *BRCA1* репрессирует транскрипционную функцию гена рецепторов эстрогена, сдерживая избыточную пролиферацию клеток молочной железы и других эстрогензависимых органов, особенно при половом созревании и беременности. Это первый ген, для которого было определено явное участие в этиологии семейного рака молочной железы [56]. Мутации в гене *BRCA1* в 45 % случаев ответственны за развитие только рака молочной железы, а более чем в 90 % случаев – за развитие рака молочной железы, сочетающегося с раком яичников. Риск развития рака во второй молочной железе у женщин с наличием мутации в гене *BRCA1* на протяжении жизни составляет 40–60 %, а рака яичников – 15–45 %. Повреждение гена *BRCA1* также увеличивает риск развития рака шейки и тела матки, рака поджелудочной железы и рака толстой кишки [57; 93].

Ген *BRCA2* находится на длинном плече 13 хромосомы (13q 12 – 27) и кодирует аминокислотную последовательность ядерного белка, который участвует в регуляции репарации ДНК и размножения клеток. Ген *BRCA2* «дикого» типа, как и ген *BRCA1*, выступает в качестве супрессора опухоли и обеспечивает целостность генома. Мутации в данном гене ответственны лишь за 35 % случаев семейной формы рака молочной железы, а также ассоциированы с раком молочной железы у мужчин – 6–7 % (что в 150–200 раз выше, чем в обычной популяции), раком яичников – 28 %, желудка, желчного пузыря, меланомой, раком предстательной и поджелудочной желез [51; 71; 82].

Риск развития рака молочной железы в течение жизни у женщин с мутациями в генах *BRCA1* и *BRCA2* составляет 67–87 % [19; 43; 68]; примерно 1 из 800 человек в общей популяции может нести патологическую мутацию в гене *BRCA1* [66; 77].

С учетом генотипических характеристик изучение прогностически значимых признаков определило фенотип BRCA-ассоциированного наследственного рака молочной железы [10; 61]:

- более молодой возраст заболевших (*BRCA1/2*),
- преобладание инфильтративно-протокового, медуллярного и атипично-медуллярного рака для носителей гена *BRCA1*,
- дольковый и тубуло-дольковый вариант опухоли для носителей *BRCA2*,
- высокая степень злокачественности опухоли (*BRCA1/2*),
- формирование выраженного лимфоцитарного инфильтрата вокруг опухоли (*BRCA1/2*),
- отрицательный рецепторный статус (*BRCA1*).
- Показано также, что сочетание экспрессии гена *BRCA1* в опухоли и герминальных BRCA-мутаций увеличивают риск развития наследственных форм рака молочной железы у женщин в более раннем возрасте: в 33–50 % случаев в возрасте до 50 лет и в 56–87 % – до 70 лет [21].
- *BRCA1*-экспрессирующие опухоли молочной железы характеризуются:
 - низкой степенью дифференцировки,
 - высоким ядерным индексом Блэка,
 - низкой экспрессией циклина D1, p27 и АКТ,

- высоким уровнем GMP,
- сверхэкспрессией циклина E и p53,
- преобладанием инфильтративного протокового рака (93 %)
- «тройным»-негативным рецепторным статусом [61; 78; 80].

BRCA1-ассоциированные опухоли обычно характеризуются частой амплификацией гена *тус* и гена рецептора EGF.

С другой стороны, в литературе высказывается мнение о том, что экспрессия гена *BRCA2* увеличивает риск развития высокодифференцированных форм рака молочной железы с низким митотическим индексом до 85 % и положительным рецепторным статусом, с преобладанием тубуло-долькового инвазивного рака – 52 % [44; 61].

Следует упомянуть, что в некоторых случаях у больных-носителей мутаций в гене *BRCA2* имеет место необычно высокий уровень стероидных рецепторов в опухоли [28].

Интересно отметить сведения о том, что носители BRCA-мутаций имеют повышенный риск прогрессирования болезни не в виде метастатического поражения, а в виде развития вторых первичных ипсилатеральных и контралатеральных опухолей молочной железы – 39 и 64 % соответственно [21]. Так при определении частоты первично-множественных злокачественных образований в российской выборке больных, лечившихся в РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, показано, что риск развития второй первичной опухоли молочной железы у пациенток с раком молочной железы, ассоциированным с мутациями в гене *BRCA2*, составляет 64 %, а риск развития после рака молочной железы рака яичника выше у пациенток-носителей герминальных мутаций именно в гене *BRCA1* и составляет – 28,6 % [8]. Что касается спорадического рака молочной железы, то считается, что он возникает чаще у женщин после 60 лет [84], не передается по наследству и риск возникновения контралатерального рака в данном случае минимален – 5–12 % [9].

Патологические аллельные варианты генов *BRCA1/2* и их сочетания могут выступать в некоторых случаях как в роли инактиваторов, так и модификаторов злокачественной трансформации [18; 47; 56]. Идентифицировано более 1536 различных мутаций или полиморфизмов в гене *BRCA1* и около 1885 в гене *BRCA2*, а также зарегистрировано более 600 различных миссенс-вариантов обоих генов, большинство выявлены единожды [19].

Распространенность этих мутаций зависит от этнической группы и географического региона, причем многие миссенс-мутации представлены в этих группах с очень низкой частотой. Специфические популяционные мутации были описаны преимущественно в семьях евреев-ашкенази (выходцы из Германии, большинство евреев Европы и Северной Америки):

1. В гене *BRCA1* -185delAG (делеция двух нуклеотидов аденина и гуанина в экзоне 2 гена *BRCA1* – мутация сдвига рамки считывания с образованием стоп-кодона 39). Данная мутация обнаруживается у 16 % женщин – евреек-ашкенази, страдающих раком молочной железы, и 39 % женщин, страдающих раком молочной железы и яичников, проявляющихся чаще в возрасте до 50 лет [86; 90].
2. В гене *BRCA2* – 6174delT (делеция одного нуклеотида – тимина – мутация сдвига рамки считывания) – имеет место у 8 % евреек-ашкенази, страдающих раком молочной железы и/или яичников [15; 91].

Другие специфические популяционные мутации отмечены в таких странах как Исландия – *BRCA2* 995del5, Нидерланды – *BRCA1* 2804delAA, Швеция – *BRCA1* 3171ins5 [39; 72], Италия – *BRCA1* 5083del19 и *BRCA2* 8765delAG [17; 74]. У русского населения, также как у венгерского и польского, частой является мутация в 20 экзоне гена *BRCA1* – 5382insC – мутация сдвига рамки считывания, которая приводит к образованию стоп-кодона 1829, тем самым приводя к дефекту (укорачиванию) белка [6]. Данная мутация в гене *BRCA1* составляет 80 % спектра мутаций в гене *BRCA1* и 60 % от общего спектра мутаций в генах *BRCA1/2* [9; 33; 48]. Ген *BRCA2* не имеет «горячих точек», мутации распределены по всей кодирующей части гена. В целом, в Европе популяционная частота мутаций в генах *BRCA1* и *BRCA2* составляет от 0,2 до 2 %, то есть около 2 % населения Европы подвержены риску развития рака молочной железы только за счет именно этих мутаций. Многие авторы считают, что герминальные мутации в генах *BRCA1* и *BRCA2* обуславливают предрасположенность к раку молочной железы и яичников в 27–70 % при двух синдромах: синдроме семейного рака молочной железы и синдроме семейного рака молочной железы/яичников [12]. Вместе с тем, установлено, что герминальные мутации в генах *BRCA1* и *BRCA2* не объясняют весь спектр наследственных форм РМЖ и органов женской репродуктивной системы. У 20–55 % больных с другими семейными синдромами эти гены не выявляются.

Значение гена *TP53*

В настоящее время важная роль отводится гену *TP53*, участвующему в индукции и прогрессии опухолевого роста при раке молочной железы. Это ген-супрессор, который локализован на коротком плече 17 хромосомы (17p13.1), кодирует белок p53.

В норме *TP53* участвует в регуляции клеточного цикла, запускает апоптоз; мутация *TP53* регистрируется практически во всех видах опухолей, так 50–80 % различных солидных опухолей содержат мутации в гене *TP53*. Повреждение гена *TP53* не только способствует неопластическому росту, но и может быть связано с низкими показателями выживаемости, обусловленными устойчивостью к проводимому лечению [23].

Ген *TP53* стал одним из первых генов, утрата нормальной функции которого была обнаружена при наследственном онкологическом синдроме Ли-Фраумени (Li-Fraumeni) – синдроме с аутосомно-доминантным типом наследования, характеризующимся высокой частотой возникновения различных типов опухолей: сарком мягких тканей, остеогенной саркомы, опухолей головного мозга, острых лейкозов, рака надпочечников в сочетании с раком молочной железы [63].

В литературе отсутствует единая точка зрения относительно частоты встречаемости опухолей при мутациях в гене *TP53*. Ранее считалось, что мутации в гене *TP53* объясняют менее 1 % всех наследственных форм рака молочной железы, но недавние исследования показали, что на их долю приходится гораздо большее количество случаев этой патологии, особенно, если речь идет о возникновении заболевания в раннем возрасте – до 30 лет [31; 81; 94].

Существует мнение, что во многих случаях рака молочной железы ген *TP53* не поврежден, но, с другой стороны установлено, что в некоторых ситуациях уровень белка MDM2 увеличивается и он связывается с белком p53, ингибируя его противоопухолевую активность.

Это стимулирует рост злокачественных опухолевых клеток в ткани молочной железы и ингибирует путь апоптоза, индуцируемый p53 [88].

Доказано, что в случае наличия мутации в данном гене, риск развития рака молочной железы увеличивается на 30–40 %. Мутантный ген *TP53* экспрессируется в разных клинико-морфологических вариантах РМЖ с неодинаковой частотой: в 50 % случаев при метастатическом раке молочной железы, в 25 % – при инвазивном раке молочной железы и в 13–20 % случаев при протоковом раке *in situ* и характеризуется плохим прогнозом [5].

Структурные перестройки и полиморфные варианты генов *BRCA1*, *BRCA2* и *TP53*

В настоящее время проводится много исследований по изучению влияния частых низкопенетрантных однонуклеотидных полиморфизмов различных генов на риск развития рака молочной железы. Однонуклеотидные полиморфизмы или *Single nucleotide polymorphism (SNP)* – это отличия последовательности ДНК размером в один нуклеотид (А, Т, G или С) в геноме представителей одного вида или между участками гомологичных хромосом индивида. Для определения генетических локусов, ассоциированных с развитием спорадического рака молочной железы, было изучено более 220 000 однонуклеотидных полиморфизмов в различных генах и обнаружено 5 независимых локусов с тесной связью возникновения РМЖ [38]. В другом исследовании определяли гены-кандидаты на ассоциацию с развитием рака молочной железы: анализировано 710 однонуклеотидных полиморфизмов в 120 генах с заведомо известной функцией у 4400 больных РМЖ и в равной по объему контрольной выборке женщин. В результате были определены относительные риски развития рака молочной железы. Наиболее значимыми представляются аллельные варианты в генах, регулирующих клеточный цикл, вовлеченных в метаболизм стероидных гормонов и выполняющих сигнализирующую о повреждении ДНК функцию [73]. В последнем исследовании С. Turnbull et al. проанализировано 582,886 однонуклеотидных вариантов. Обнаружено еще 5 новых локусов в 9; 10 и 11 хромосомах и идентифицированы однонуклеотидные варианты в 6 и 8 хромосомах, имеющие более значимую ассоциацию с риском возникновения рака молочной железы, чем многие другие изученные в предыдущих исследованиях [96]. Эти результаты смогут помочь правильно сориентировать исследователей и врачей, в каком направлении следует двигаться в дальнейшей идентификации «чувствительных» аллелей.

За последние 10 лет появилось много работ, идентифицирующих новые однонуклеотидные полиморфизмы и гаплотипы в *BRCA1*, *BRCA2*, *TP53* и других генах, ассоциированных с риском возникновения рака молочной железы и оценивающих их клиническую значимость. Отмечено, что большое значение в развитии наследственного рака молочной железы имеют определенные однонуклеотидные полиморфные варианты генов-супрессоров *BRCA1*, *BRCA2* и *TP53*.

BRCA2 – один из крупнейших протеинов у человека, имеющий несколько высококонсервативных сайтов. Миссенс-варианты в гене *BRCA2* являются наиболее частыми изменениями и составляют 54% всех мутаций, о половине из них сообщается лишь единожды. Ассоциация с предрасположенностью к раку молочной железы доказана только для небольшого числа вариантов. Так, в гене *BRCA2* большое значение уделяется миссенс-варианту Ex10+321A>C

(rs144848) – N372H (Arg372His) в 10 экзоне – это полиморфизм в гене, приводящий к замене кодируемой аминокислоты, частота его встречаемости по редкому аллелю 372H довольно высока во всех популяциях и превышает 10 %. Замена аминокислоты N372H касается региона белка *BRCA2* (290–453 аминокислотных остатка), взаимодействующего с транскрипционным коактиваторным белком P/CAF (p300/CBP-Associated Factor), обладающим гистон ацетилтрансферазной активностью для активации транскрипции других генов [45]. В исследовании, проведенном РОНЦ им. Н.Н.Блохина РАМН совместно с МГНЦ РАМН для изучения полиморфизма N372H, было генотипировано три группы пациентов: семейно-отягощенные *BRCA1* и *BRCA2*-негативные больные раком молочной железы; больные со спорадическим раком молочной железы (без семейных случаев РМЖ); контрольная группа здоровых женщин. Результаты показали, что частота гомозиготного варианта N372H в группе семейного рака молочной железы в два раза превышает таковую в контрольной группе, она выше и в группе со спорадическим раком. Аллельная частота минорного гомозиготного варианта 372H также выше в группах больных РМЖ (неопубликованные данные). По результатам многих исследований гомозиготный НН-аллельный вариант (372H/H) ассоциируется с повышенным риском развития рака молочной железы в 1,3–1,5 раза по сравнению с среднепопуляционным и увеличивает риск развития рака яичников (этот вариант может объяснить около 2 % случаев возникновения рака яичников) [16; 50; 52; 85; 89]. В отличие от женщин мужчины чаще являются носителями гомозиготного варианта. Соответственно, они обладают повышенным риском развития РМЖ, особенно если их возраст меньше 60 лет [70].

Высказывается мнение, что аминокислотная замена в 2 экзоне гена *BRCA2* – 203 G/A в 5'-нетранслируемой области (Ex2+14G/A, rs1799943), также ассоциируется с повышенным риском развития рака молочной железы и яичников у носителей мутаций в гене *BRCA1*. Эти данные также требуют дальнейшего детального изучения для создания правильного подхода к диагностике, лечению и профилактики рака молочной железы, связанного с данной миссенс-мутацией.

Последовательность гена *BRCA1* очень вариабельна; вероятно, некоторые его участки имеют незначительную структурную консервативность, и аминокислотные замены внутри них не оказывают влияния на функциональную активность белка. В то же время имеются высококонсервативные участки, например, домены RING-finger и BRCT. Миссенс-варианты внутри этих доменов с большей вероятностью ассоциированы с предрасположенностью к раку молочной железы, чем мутации, расположенные в других участках. Несколько менее консервативная последовательность белка кодируется 11 экзонами гена. Установлено, что в гене *BRCA1* присутствует гаплотип из 11 однонуклеотидных полиморфных вариантов (IVS1-103T/C – 1 интрон, IVS1-115T/C – 1 интрон, IVS8-58delT – 8 интрон, S694S – 11 экзон, L771L – 11 экзон, P871L – 11 экзон, E1038G – 11 экзон, K1183R – 11 экзон, S1436S – 13 экзон), которые находятся почти в полном неравновесии по сцеплению по отношению друг к другу и наследуются как цепи. Их делят на два основных гаплотипа, названных: гаплотип А и гаплотип В [5]. Гаплотип А более частый вариант. При исследовании пробандов семей со случаями рака молочной железы установлено, что имеется ассоциация между гомозиготным вариантом N372H в гене *BRCA2* и гаплотипом

В в гене *BRCA1*, а при дальнейшем исследовании обнаружено, что носительство гетерозиготного генотипа АВ – N372H связано с высоким риском развития рака молочной железы [12]. Однако клиническая значимость этих гаплотипов не определена.

Проведенные российскими и иностранными авторами исследования по оценке клинической значимости вышеуказанных аллельных *BRCA* вариантов были направлены на оценку возраста, менструального статуса, связи применения гормонозаместительной терапии с последующим риском развития рака молочной железы, морфологических характеристик опухолей и риска развития рака молочной железы у мужчин-носителей. В этих работах было отмечено, что гомозиготный вариант N372H гена *BRCA2* на 30 % увеличивает риск развития рака молочной железы у женщин моложе 45 лет (что предположительно связано с высоким уровнем стероидных гормонов в молодом возрасте), особенно в таких странах как Великобритания, Финляндия, Германия, Австралия [50; 89], но подобной тенденции не отмечено, например, в Японии и США [46; 54]; также N372H вариант является причиной развития рака яичников у женщин, проживающих в Австралии и Великобритании [16], чего опять же не отмечено у женщин на территории США [101]. Что касается гетерозиготного N372H варианта, то мужчины с наличием подобного полиморфизма часто страдают (первичным) бесплодием, азооспермией или тяжелой формой олигозооспермии (олигоспермии) [102].

При изучении гена *TP53* получены данные о наличии полиморфизмов, также ответственных за риск развития рака молочной железы. В целом, в гене *TP53* выявлено около 80 полиморфизмов. Наиболее информативным считается однонуклеотидный полиморфизм Ex4+119 G>C (*Arg72Pro*, rs1042522), где имеет место замена аргинина на пролин в 72 кодоне 4 экзона. Это ведет к трансляции двух функционально и биохимически разных вариантов белка p53: с аргинином или пролином в 72-м кодоне области, богатой пролиновыми остатками, которая вовлечена в апоптотическую деятельность p53. В ряде клинических исследований было показано, что полиморфные варианты p53Arg и p53Pro обладают различными функциональными свойствами: в частности, форма 72Arg p53 значительно более эффективно, чем форма 72Pro запускает запрограммированную клеточную смерть. Кроме того, в опухолевой ткани при раке молочной железы установлена потеря аллеля С гена *TP53*, кодирующего более функциональный в плане трансактивации и репарации ДНК белок p53Pro [20; 35; 60]. Установлено, что полиморфизм *Arg72Pro* гена *TP53* вносит значительный вклад в развитие локорегионарного метастазирования: при генотипе *Arg/Arg* РМЖ чаще характеризуются мультицентрическим характером роста и имеет повышенный риск развития отдаленного метастазирования, тогда как при генотипе *Pro/Pro* РМЖ характеризуется низкой частотой лимфогенного метастазирования и уницентрическим ростом, что означает умеренную злокачественность опухоли и более благоприятное клиническое течение заболевания [35]. В тоже время по данным других исследований не было выявлено ассоциации между полиморфизмом *Arg72Pro* и возникновением наследственного рака молочной железы [21; 95; 99]. В нескольких исследованиях было отмечено, что наличие полиморфизма *Arg72Pro* (*Pro/Pro* генотип) ассоциируется с риском возникновения наследственного рака молочной железы или рака яичников в раннем возрасте (до 35 лет) у женщин-носительниц мутации в гене *BRCA2* в Испании [69] и женщин-носительниц мутации в гене

BRCA1 в Канаде [27]. Причем в Канаде женщины-носительницы мутации в гене *BRCA2* и гомозиготного полиморфизма *Pro72Pro* характеризуются значительно более старшим возрастом развития рака молочной железы [27].

Изучается роль другого полиморфизма в гене *TP53* – dup16bp (rs17878362), который впервые был описан V. Lazar et al. в 1993 г. Полиморфизм характеризуется дупликацией 16 пар нуклеотидов в 3 интроне (5'-gacctggagggtctggg-3', нуклеотиды с 11951 по 11966; [62]). Но результаты нескольких исследований дают достаточно противоречивые выводы в отношении риска развития рака молочной железы, ассоциированного с этим полиморфизмом [24; 32; 36; 99]. В исследовании S. Wang-Gohriке et al. установлено, что полиморфизм dup16bp гена *TP53* значительно увеличивает риск возникновения наследственного рака молочной железы у женщин к 50 годам [99]. В другом исследовании S. Costa et al. показывают, что полиморфизм dup16bp является фактором риска развития как наследственного, так и случаев спорадического рака молочной железы. Более того, этот полиморфизм, как и полиморфизм *Arg72Pro*, ассоциируется с высоким риском возникновения лимфатического метастазирования при раке молочной железы [32]. В то же время, в другом исследовании G. De Vecchi et al. не было выявлено связи ни полиморфизма ins3 dup16, ни *Arg72Pro* с вероятностью возникновения наследственного рака молочной железы как у носителей мутаций в генах *BRCA1/2*, так и у женщин без структурных перестроек этих генов [36].

Интересные результаты были получены в исследовании, проведенном В.М. Перельмутером и соавт., в которое были включены 525 женщин (от 35 лет и старше) с инфильтративным раком молочной железы. Данные показали, что у женщин в менопаузе имеет место модифицирующее влияние носительства мажорных аллелей гена *TP53*, а именно, функционально значимого полиморфизма *Arg72Pro* и его сочетание с функционально полноценными генотипами интрона 3 dup16 и интрона 6 G13494A, (rs1625895), что значительно повышает риск развития рака молочной железы [11].

Накопление стареющих клеток ведет к дегенерации и изменению функции ткани, приобретению клетками микроокружения способности к промоции опухолевого фенотипа. Высокая активность белка p53 защищает от злокачественной трансформации в раннем возрасте, но ускоряет приобретение фенотипа старения и связанного с этим развития рака молочной железы в пожилом возрасте [79]. Все вышесказанное указывает на существование различных механизмов вовлечения гена *TP53* в патогенез рака молочной железы у женщин репродуктивного и менопаузального возрастов. Многие авторы считают, что распространенные аллели генов, в том числе *BRCA1*, *BRCA2* и *TP53*, влияние которых на риск развития РМЖ невелико, при сочетании с другими аллелями низкой пенетрантности могут существенно увеличивать риск развития рака [13; 15; 56]. Так, была предложена полигенная модель развития семейного рака молочной железы, предполагающая ассоциированное влияние на риск развития онкологических заболеваний полиморфных вариантов ряда генов, белковые продукты которых взаимодействуют друг с другом при выполнении взаимосвязанных функций [75]. Выраженная тканевая специфичность опухолей при мутациях в генах *BRCA1* и *BRCA2* свидетельствует об участии этих генов в развитии как наследственного, так семейного и спорадического рака молочной железы. Некоторые герминальные миссенс-мутации и полиморфные варианты этих генов являются низкопенетрантными аллелями риска развития рака молочной железы [47; 56; 89].

Безусловно, для раннего выявления и профилактики развития наследственного РМЖ большое значения придается скрининговым программам, химиопрофилактике, соблюдению или при необходимости изменению образа жизни и репродуктивного поведения, различным лечебным мероприятиям, но не стоит забывать о клинической значимости однонуклеотидных полиморфизмов генов *BRCA1*, *BRCA2* и *TP53*, ассоциированных с достаточно высоким риском возникновения наследственного варианта рака молочной железы. Данные многих исследований указывают на необходимость и перспективность изучения клинической значимости однонуклеотидных полиморфизмов этих генов в качестве модификаторов риска. Важен также тот факт, что вероятность наследования потомством мутаций и аллельных вариантов, ассоциированных с риском развития наследственного РМЖ, составляет 50 %. Наследование происходит по объемам линиям. Интересно и то, что наличие полиморфных вариантов в гене *BRCA2* способно воздействовать на внутриутробную выживаемость плода в зависимости от пола [50; 92].

В других исследованиях [34; 59] также отмечено неравномерное соотношение пола новорожденных, чьи матери являлись носительницами различных аллельных вариантов в *BRCA1* и *BRCA2*, что возможно связано с пренатальной выживаемостью. Установлено, что новорожденные девочки с гетерозиготными вариантами полиморфизмов *BRCA1* рождаются со значительно меньшей массой тела [53; 55]. В США проанализированы случаи отсутствия беременности у женщин после ЭКО и переноса эмбриона. Выяснилось, что гомозиготный вариант Pro/Pro72 полиморфизма Arg72Pro *TP53* является причиной угрозы прерывания беременности после ЭКО [58].

Перспективы ЛТ наследственного РМЖ

Согласно данным последних исследований, прогноз течения рака молочной железы у пациенток с мутациями в генах *BRCA1* и *BRCA2* незначительно отличается от прогноза течения sporадического рака молочной железы. Высказывается мнение о том, что наличие мутаций в этих генах является фактором, прогнозирующим химиочувствительность опухоли. Как показали недавно выполненные исследования, клетки с мутациями в генах *BRCA1* и *BRCA2* чувствительны к препаратам платины, что требует детального изучения и говорит о возможности применения платиносодержащих препаратов у женщин с наследственным РМЖ [25; 26; 42].

Литература

1. Аксель Е.М., Давыдов М.И. Статистика заболеваемости и смертности от злокачественных новообразований в 2008 году. – Злокачественные новообразования в России и странах СНГ в 2008 г. – М.: РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, 2009. – С. 85–106.
2. Гарькавцева Р.Ф., Казубская Т.П., Любченко Л.Н. Наследственный рак: идентификация, генетическая гетерогенность, медико-генетическое консультирование // Вестн. РАМН. – 2001. – 9. – С. 27–32.
3. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2004 г. // Вестн. РОНЦ им. Н.Н. Блохина. – 2006. – Т. 17, № 3.
4. Злокачественные новообразования в СССР и союзных республиках «Статистический справочник» в 2 частях. Под редакцией Н.Н. Трапезникова, Г.Ф.Церковного, Б.В.Билетова, В.В. Двойрина. – М.: Медицина, 1989.
5. Карпунин А.В., Логинова А.Н., Хомич Е.Н., Поспехова Н.И. Наследственная предрасположенность к раку молочной железы // Мед генет. – 2002. – 1(6). – С. 254–61.
6. Карпунин А.В., Поспехова Н.И., Музаффарова Т.А. и др. Молекулярная диагностика моногенных форм рака // Медицинская генетика. – 2006. – 5(прил. 2). – С. 2–7.
7. Любченко Л.Н., Гарькавцева Р.Ф. ДНК-диагностика и медико-генетическое консультирование при наследственных формах рака молочной железы. – В кн.: Рак молочной железы / Под ред. Н.Е. Кушлинского, С.М. Портного, К.П. Локтионова. – М., 2005. – С. 198–209.

Наличие выраженного лимфоцитарного инфильтрата, обнаруженного у пациентов с BRCA-ассоциированным раком молочной железы, может отражать иммунологические характеристики опухоли и указывать на возможность применения в будущем иммунотерапии и иммунопрофилактики наследственного варианта рака молочной железы [7]. Так, например, некоторые авторы считают перспективным использование ингибиторов PARP (Poly(ADP-ribose) Polymerase) в качестве терапевтических агентов у пациенток с наследственным раком молочной железы и яичников (BRCA-ассоциированным).

PARP-ингибиторы блокируют путь репарации однонитевых разрывов ДНК и приводят к апоптозу в BRCA-дефицитных опухолевых клетках, которые уже имеют дефицит репарации путем гомологичной рекомбинации [37; 42; 80]. В настоящее время в некоторых учреждениях в рамках профилактических терапевтических подходов у пациенток с высоким риском развития наследственного рака молочной железы применяют антиэстрогенные препараты [49; 97], а в перспективе планируется использование ингибиторов PARP [80].

До сих пор не поставлена точка в выборе режимов химиотерапии для пациентов с BRCA-ассоциированным РМЖ. Поэтому на сегодняшний день при выборе адъювантной химиотерапии для лечения данной категории больных используют стандартные прогностические факторы.

Заключение

Обзор представленных данных, неоднозначность полученных результатов, возможности новых терапевтических подходов обосновывают необходимость дальнейшего изучения клинической значимости полиморфизмов и их ассоциаций в генах *BRCA1*, *BRCA2* и *TP53*, связанных с развитием РМЖ. Медико-генетическое консультирование, усовершенствованное с учетом молекулярно-генетических данных позволит оценить клинические особенности заболевания, оптимизировать тактику лечения и разработать профилактические мероприятия наследственного и sporадического рака молочной железы с учетом индивидуального генотипа с целью снижения заболеваемости и смертности от РМЖ.

Работа частично поддержана грантом Министерства образования и науки Российской Федерации № 02.512.11.2339

8. Любченко Л.Н., Поспехова Н.И., Портной С.М. и др. Наследственные формы рака молочной железы и/или яичников: прогноз, тактика лечения и профилактика // Материалы VII Российской онкологической конференции. – 2003.
9. Любченко Л.Н., Портной С.М., Поспехова Н.И. и др. Клинико-молекулярные аспекты наследственного рака молочной железы // Молекул. Мед. – 2007. – №1. – С. 8.
10. Любченко Л.Н., Поспехова Н.И., Парохонная А.А. Рак молочной железы и /или яичников в составе наследственного онкологического синдрома //Опухоли женской репродуктивной системы. – 2009. – № 1–2. – С. 59–63.
11. Перельмутер В.М., Завьялова М.В., Вторушин С.В. Генетические и клинико-патологические особенности рака молочной железы у больных с сохраненной менструальной функцией и в менопаузе // Успехи геронтологии. – 2000. – Т. 21, № 4. – С. 643–53.
12. Поспехова Н.И., Логинова А.Н., Любченко Л.Н. и др. Молекулярно-генетические аспекты наследственной предрасположенности к раку молочной железы и/или яичников. С чем связана различная локализация рака при мутациях в генах BRCA // Мед генет. – 2005. – 1. – С. 23–7.
13. Тарасов В.А., Асланян М.М., Цырендоржиева Е.С. Популяционно-генетический анализ связи полиморфизмов генов BRCA1 и P53 с развитием спорадического рака молочной железы // Генетика. – 2005. – Т. 41, № 8. – С. 1115–24.
14. Albano W.A., Recabaren J.A., Lynch H.T. Natural history of hereditary cancer of the breast and colon // Cancer. – 1982. – 50. – P. 360–3.
15. Antoniou A.C., Goldgar D.E., Andrieu N. A weighted cohort approach for analysing factors modifying disease risks in carriers of high-risk susceptibility genes // Genet Epidemiol. – 2005. – 29. – P. 1–11.
16. Auranen A., Spurdle A.B., Chen X. BRCA2 Arg372 His polymorphism and epithelial ovarian cancer risk // Int J Cancer. – 2003. – 103. – P. 427–30.
17. Baudi F., Quaresima B., Grandinetti C. Evidence of founder mutation of BRCA1 in a highly homogeneous population from southern Italy with breast/ovarian cancer // Hum Mutat. – 2001. – 18. – P. 163–4.
18. Baynes C., Healey C.S., Pooley K.A. Common variants in the ATM, BRCA1, BRCA2, CHEK2 and TP53 cancer susceptibility genes are unlikely to increase breast cancer risk // Breast Cancer Research. – 2007. – 9. – P. 27.
19. BIC date base online. <http://www.nchgr.nih.gov/bic/>.
20. Bonafé M., Ceccarelli C., Farabegoli F. et al. Retention of the p53 codon 72 arginine allele is associated with a reduction of disease-free and overall survival in arginine/proline heterozygous breast cancer patients // Clin Cancer Res. – 2003. – 15. – P. 4860–4.
21. Breast Cancer Linkage Consortium (BCLC) 2003. Familial Cancer. – 2003. – 2. – P. 18–32.
22. Brody L.C. Current knowledge on genetic predispositions for breast cancer // The Breast. – 2009. – Suppl. 1. – 18: S4 (Abstr. S9).
23. Bunz F., Hwang P.M., Torrance C. et al. Disruption of p53 in human cancer cells alters the responses to therapeutic agents // J. Clin. Invest. – 1999. – 104. – P. 263–9.
24. Buyru N., Altinisik J., Demokan S., Dalay N. p53 genotypes and haplotypes associated with risk of breast cancer // Cancer Detect Prev. – 2007. – 31. – P. 207–13.
25. Byrski T., Gronwald J., Huzarski T. et al. Pathologic complete response in young women with BCRA1-positive breast cancer after neoadjuvant chemotherapy // J Clin Oncol. – 2010. – 28. – P. 375–379.
26. Byrski T., Huzarski T., Dent R. et al. Response to neoadjuvant therapy with cisplatin in BCRA1-positive breast cancer patients // Breast Cancer Res Treat. – 2009. – 115. – P. 359–63.
27. Cavallone L., Arcand S.L., Maugard C. Haplotype analysis of TP53 polymorphism, Arg72Pro and Ins16, in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers of French Canadian descent // BMC Cancer. – 2008. – 10. – P. 96.
28. Campeau P.M., Foulkes W.D., Tischkowitz M.D. Hereditary breast cancer: New genetic developments, new therapeutic avenues // Human Genetics. – 2008. – 124. – P. 31–42.
29. Cipollini G., Tommasi S., Paradiso A. Genetic alterations in hereditary breast cancer // Annals of Oncology 15 (Supplement 1): i7–i13, 2004.
30. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Familial breast cancer: collaborative reanalysis of individual data from 52 epidemiological studies including 58,209 women with breast cancer and 101,986 women without the disease // Lancet. – 2001. – 358. – P. 1389–99.
31. Cooper G. Oncogenes // Jones and Bartlett Publishers. – 1995. – P. 151–2, 175–6.
32. Costa S., Pinto D., Pereira D., Rodrigues H. Importance of TP53 codon 72 and intron 3 duplication 16bp polymorphisms in prediction of susceptibility on breast cancer // BMC Cancer. – 2008. – 8. – P. 32.
33. Csokay B., Tihomirova L., Strengrevics A. et al. Strong founder effects in BRCA1 mutation carriers breast cancer patients from Latvia. Mutation in brief no. 258 // Hum Mutat. – 1999. – 14. – P. 92.
34. de la Hoya M., Fernández J.M., Tosar A. Association between BRCA1 mutations and ratio of female to male births in offspring of families with breast cancer, ovarian cancer, or both // JAMA. – 2003. – 290. – P. 929–31.
35. Denisov E.V., Cherdyntseva N.V., Litvyakov N.V. et al. TP53 mutations and Arg72Pro polymorphism in breast cancers // Cancer Genet Cytogenet. – 2009. – 192. – P. 93–5.
36. De Vicchi G., Verderio P., Pizzamiglio S. et al. The p53 Arg72Pro and Ins16bp polymorphisms and their haplotypes are not associated with breast cancer risk in BRCA-mutation negative familial cases // Cancer Detect Prev. – 2008. – 32. – P. 140–3.
37. Drew Y., Calvert H. The potential of PARB inhibitors in genetic breast and ovarian cancer // Ann N Y Acad Sci. – 2008. – 1138. – 136–45.
38. Easton D.F., Pooley K.A., Dunning A.M., Pharoah P.D.P. et al. Genome-wide association study identifies novel breast cancer susceptibility loci // Nature. – 2007. – 447. – P. 1087–93.
39. Einbeigi Z., Bergman A., Kindblom L.G. et al. A founder mutation of the BRCA1 gene in Western Sweden associated with a high incidence of breast and ovarian cancer // Eur J Cancer. – 2001. – 37. – P. 1904–9.
40. Fackenthal J.D., Marsh D.J., Richardson A.L. et al. Male breast cancer in Cowden syndrome patients with germline PTEN mutations // J Med Genet. – 2001. – 38. – P. 159–64.

41. *Fackenthal J.D., Olopade O.I.* Breast cancer risk associated with BRCA1 and BRCA2 in diverse populations // *Nat Rev Cancer*. – 2007. – 7. – P. 937–48.
42. *Farmer H., McCabe N., Lord C.J. et al.* Targeting the DNA repair defect in BRCA mutant cells as a therapeutic strategy // *Nature*. – 2005. – 434. – P. 917–21.
43. *Ford D., Easton D.F., Stratton M. et al.* Genetic heterogeneity and penetrance analysis of the BRCA1 and BRCA2 genes in breast cancer families // *The Breast Cancer Linkage Consortium. Am J Hum Genet*. – 1998. – 62. – P. 676–89.
44. *Frank T.S., Deffenbaugh A.M., Reid J.E. et al.* Clinical characteristics of individuals with germline mutations in BRCA1 and BRCA2: analysis of 10 000 individuals // *J Clin Oncol*. – 2003. – 20. – P. 1480–90.
45. *Fuks F., Milner J., Kouzarides T.* BRCA2 associates with acetyltransferase activity when bound to P/CAF // *Oncogene*. – 1998. – 17. – P. 2531–4.
46. *Garcia-Closas M., Egan K.M., Newcomb P.A. et al.* Polymorphisms in DNA double-strand break repair genes and risk of breast cancer: two population-based studies in USA and Poland, meta-analyses // *Hum Genet*. – 2006. – 119. – P. 376–88.
47. *Ginolhac S.M., Gad S., Corbex M. et al.* BRCA1 wild-type allele modifies risk of breast/ ovarian cancer in carriers of BRCA1 germ-line mutations // *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. – 2003. – 12. – P. 90–5.
48. *Górski B., Byrski T., Huzarski T. et al.* Founder mutations in the BRCA1 gene in Polish families with breast-ovarian cancer // *Am J Hum Genet*. – 2000. – 66. – P. 1963–8.
49. *Gronwald J., Tung N., Foulkes W.D. et al.* Tamoxifen and contralateral breast cancer in BRCA1 and BRCA2 carriers: an update // *Int J Cancer*. – 2006. – 118. – P. 2281–4.
50. *Healey C.S., Dunning A.M., Teare M.D. et al.* A common variant in BRCA2 is associated with both breast cancer risk and prenatal viability // *Nat Genet*. – 2000. – 26. – P. 362–4.
51. *Hemminki K., Vaittinen P.* Familial breast cancer in the family-cancer database // *Int J Cancer*. – 1998. – 77. – P. 386–91.
52. *Hughe D., Ginolhac S., Coupret A.* Common BRCA2 variants and modification of breast and ovarian cancer risk in BRCA1 mutation carriers // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev*. – 2006. – 14(1). – P. 265–7.
53. *Huttley G.A., Easton S., Southey M.C. et al.* Adaptive evolution of the tumour suppressor BRCA1 in humans and chimpanzees. Australian Breast Cancer Family Study // *Nat Genet*. – 2000. – 25. – P. 410–3.
54. *Ishitobi M., Miyoshi Y., Ando A. et al.* Association of BRCA2 polymorphism at codon 784 (Met/Val) with breast cancer risk and prognosis // *Clin Cancer Res*. – 2003. – 9. – P. 1376–80.
55. *Jernström H., Johannsson O., Borg A. et al.* BRCA1-positive patients are small for gestational age compared with their unaffected relatives // *Eur J Cancer*. – 1998. – 34. – P. 368–71.
56. *Johnson N., Fletcher O., Palles C. et al.* Counting potentially functional variants in BRCA1, BRCA2 and ATM predicts breast cancer susceptibility // *Hum. Mol. Genet*. – 2007. – 16. – P. 1051–7.
57. *Kadouri L., Hubert A., Rotenberg Y. et al.* Cancer risks in carriers of the BRCA1/2 Ashkenazi founder mutations // *Journal of Medical Genetics*. – 2007. – 44. – P. 467–71.
58. *Kay C., Jeyendran R.S., Coulam C.B.* p53 tumour suppressor gene polymorphism is associated with recurrent implantation failure // *Reprod Biomed Online*. – 2006. – 13. – P. 492–6.
59. *Kotar K., Brunet J.S., Möller P. et al.* Ratio of female to male offspring of women tested for BRCA1 and BRCA2 mutations // *J Med Genet*. – 2004. – 41. – P. 103.
60. *Kyndi M., Alsner J., Hansen L.L. et al.* LOH rather than genotypes of TP53 codon 72 is associated with disease-free survival in primary breast cancer // *Acta Oncol*. – 2006. – 45. – P. 602–9.
61. *Lakhani S.R., Van De Vijver M.J., Jacquemier J.* 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 Oncology*. – 2002. – 20. – P. 2310–8.
62. *Lazar V., Hazard F., Bertin F. et al.* Simple sequence repeat polymorphism within the p53 gene // *Oncogene*. – 1993. – 8. – P. 1703–5.
63. *Li F.P., Fraumeni J.F.* Soft-tissue sarcomas, breast cancer, and other neoplasms. A familial syndrome? // *Ann Intern Med*. – 1969. – 71. – P. 747–52.
64. *Lindor N.M., Greene M.H.* The concise handbook of family cancer syndromes // *Familial Cancer Program. J Natl Cancer Inst*. – 1998. – 90. – P. 1039–71.
65. *Lynch H.T., Silva E., Snyder C., Lynch J.F.* Hereditary breast cancer: Part I. Diagnosing hereditary breast cancer syndromes // *The Breast Journal*. – 2008. – 14. – P. 3–13.
66. *Malone K.E., Daling J.R., Thompson J.D. et al.* BRCA1 mutations and breast cancer in the general population: analyses in women before 35 years and in women before age 45 years with first-degree family history // *JAMA*. – 1998. – 279. – P. 922–9.
67. *Malone K.E., Daling J.R., Doody D.R. et al.* Prevalence and predictors of BRCA1 and BRCA2 mutations in a population-based study of breast cancer in white and black American women ages 35 to 64 year // *Cancer Research*. – 2006. – 66. – P. 8297–308.
68. *Marcus J.* Hereditary breast cancer: Pathobiology, prognosis, BRCA1 and BRCA2 linkage // *Cancer*. – 1996. – 77. – P. 697–709.
69. *Osorio A., Martínez-Delgado B., Pollán M. et al.* A haplotype containing the p53 polymorphisms Ins16bp and Arg72Pro modifies cancer risk in BRCA2 mutation carriers // *Hum Mutat*. – 2006. – 27. – P. 242–8.
70. *Palli D., Falchetti M., Masala G. et al.* Association between the BRCA2 N372H variant and male breast cancer risk: a population-based case-control study in Tuscany, Central Italy // *BMC Cancer*. – 2008. – 7. – P. 170.
71. **PDQ® Cancer Information Summary.** National Cancer Institute; Bethesda, MD. Genetics of Breast and Ovarian Cancer (PDQ®) – Health Professional. Date last modified 04/24/2009. Available at <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/genetics/breast-and-ovarian/healthprofessional>. Accessed 05/15/2009.
72. *Peelen T., van Viet M., Petrij-Bosch A. et al.* A high proportion of novel mutations in BRCA1 with strong founder effects among Dutch and Belgian hereditary breast and ovarian cancer families // *Am J Hum Genet*. – 1997. – 60. – P. 1041–9.

73. *Pharoah P.D., Tyrer J., Dunning A.M. et al.* Association between common variation in 120 candidate genes and breast cancer risk // *PLoS Genet.* – 2007. – 3. – P. 42.
74. *Pisano M., Cossu A., Persico I.* Identification of a founder BRCA2 mutation in Sardinia // *Br J Cancer.* – 2000. – 82. – P.553–9.
75. *Ponder B.A., Antoniou A., Dunning A. et al.* Polygenic inherited predisposition to breast cancer // *Cold Spring Harb Symp Quant Biol.* – 2005. – 70. – P. 35–41.
76. *Rahman N., Scott R.H.* Cancer genes associated with phenotypes in monoallelic and biallelic mutation carriers: new lessons from old players // *Hum Mol Genet.* – 2007. – 1. – P. 60–6.
77. *Risch H.A., McLaughlin J.R., Cole D.E. et al.* Prevalence and penetrance of germline BRCA1 and BRCA2 mutations in a population series of 649 women with ovarian cancer // *Am J Hum Genet.* – 2001. – 68. – P. 700–10.
78. *Robson M.* Clinical management of the BRCA heterozygote // *ECCO 10.* – 1999; Vienna, Austria.
79. *Rodier F., Campisi J., Bhaumic D.* Two faces of p53: aging and tumor suppression // *Nucleic Acid Res.* – 2007. – 35 – P. 7475–84.
80. *Rottenberg S., Jaspers J.E., Kersbergen A. et al.* High sensitivity of BRCA 1-deficient mammary tumors to PARP inhibitor AZD2281 alone and in combination with platinum drug // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2008. – 105. – P. 17079–84.
81. *Ruijs M.W., Verhoef S., Rookus M.A. et al.* TP53 germline mutation testing in 180 families suspected of Li-Fraumeni syndrome: mutation detection rate and relative frequency of cancers in different familial phenotypes // *J Med Genet.* – 2010. – 47. – P. 421–8.
82. *Sakorafas G.H., Krespis E., Pavlakis G.* Risk estimation for breast cancer development; clinical perspective // *Surg Oncol.* – 2002. – 10. – P. 183–92.
83. *Seal S., Thompson D., Renwick A. et al.* Truncating mutations in the Fanconi anemia J gene BRIP1 are low-penetrance breast cancer susceptibility alleles // *Nat Genet.* – 2006. – 38. – P. 1239–41.
84. *Sifri R., Gangadharappa S., Acheson L.S.* Identifying and testing for hereditary susceptibility to common cancers // *Cancer Journal for Clinicians.* – 2004. – 54. – P. 309–26.
85. *Sigurdson A.J., Hauptmann M., Chatterjee N. et al.* Kin-cohort estimates for familial breast cancer risk in relation to variants in DNA base excision repair, BRCA1 interacting and growth factor genes // *BMC Cancer.* – 2004. – 4. – P. 9.
86. *Simard J., Tonin P., Durocher F. et al.* Common origins of BRCA1 mutations in Canadian breast and ovarian cancer families // *Nat Genet.* – 1994. – 8. – P. 392–8.
87. *Soukupova J., Dundr P., Kleibl Z. et al.* Contribution of mutations in ATM to breast cancer development in Czech population // *Oncol Rep.* – 2008. – 19. – P. 1505–10.
88. *Soussi T., Beroud C.* Assessing TP53 status in human tumours to evaluate clinical outcome // *National Reviews Cancer.* – 2001. – 1. – P. 233–40.
89. *Spurdle A.B., Hopper J.L., Chen X. et al.* The BRCA2 372 HH genotype is associated with risk of breast cancer in Australian women under age 60 years // *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev.* – 2002. – 11. – P. 413–6.
90. *Struewing J.P., Hartge P., Wacholder S. et al.* The risk of cancer associated with specific mutations of BRCA1 and BRCA2 among Ashkenazi Jews // *New England Journal of Medicine.* – 1997. – 336. – P. 1401–8.
91. *Tavtigian S.V., Simard J., Rommens J. et al.* The complete BRCA2 gene and mutations in chromosome 13q-linked kindreds // *Nat Genet.* – 1996. – 12. – P. 333–7.
92. *Teare M.D., Cox A., Shorto J. et al.* Heterozygote excess is repeatedly observed in females at the BRCA2 locus N372H // *J Med Genet.* – 2004. – 41. – P. 523–8.
93. *Thompson D., Easton D.F.* The Breast Cancer Linkage Consortium. Cancer incidence in BRCA1 mutation carriers // *Journal of the National Cancer Institute.* – 2002. – 94. – P. 1358–65.
94. *Thull D.L., Vogel V.G.* Recognition and management of hereditary breast cancer Syndromes // *The Oncologist.* – 2004. – 9. – P. 13–24.
95. *Tommiska J., Eerola H., Heinonen M. et al.* Breast cancer patients with p53 Pro72 homozygous genotype have a poorer survival // *Clin Cancer Res.* – 2005. – 11. – P. 5098–103.
96. *Turnbull C., Ahmed S., Morrison J. et al.* Genome-wide association study identifies five new breast cancer susceptibility loci // *Nat Genet.* – 2010. – 42. – P. 504–7.
97. *Veronesi U., Maisonneuve P., Costa A. et al.* Prevention of breast cancer with tamoxifen: Preliminary findings from the Italian randomized trial among hysterectomized women // *Lancet.* – 1998. – 352. – P. 93–7.
98. *Walsh T., Casadei S., Coats K.H. et al.* Spectrum of mutations in BRCA1, BRCA2, CHEK2 and TP53 in families at high risk of breast cancer // *JAMA.* – 2006. – 295. – P. 1379–88.
99. *Wang-Gohrke S., Becher H., Kreienberg R. et al.* Intron 3 16 bp duplication polymorphism of p53 is associated with an increased risk for breast cancer by the age of 50 years // *Pharmacogenetics.* – 2002. – 12. – P. 269–72.
100. *Weischer M., Bojesen S.E., Tybjaerg-Hansen A. et al.* Increased risk of breast cancer associated with CHEK2*1100delC // *J Clin Oncol.* – 2008. – 26. – P. 3092–4.
101. *Wenham R.M., Schildkraut J.M., McLean K. et al.* Polymorphisms in BRCA1 and BRCA2 and risk of epithelial ovarian cancer // *Clin Cancer Res.* – 2003. – 9. – P. 4396–403.
102. *Zhoucun A., Zhang S., Yang Y. et al.* The common variant N372H in BRCA2 gene may be associated with idiopathic male infertility with azoospermia or severe oligozoospermia // *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* – 2006. – 124. – P. 61–4.
103. <http://ghr.nlm.nih.gov/gene/BRCA1>
104. <http://ghr.nlm.nih.gov/gene/BRCA2>
105. <http://ghr.nlm.nih.gov/gene/TP53>