

<https://doi.org/10.24060/2076-3093-2021-11-2-157-165>

Генетические предикторы развития злокачественных новообразований (обзор литературы)

А.В. Пушкарев, М.Г. Галеев, В.А. Пушкарев*, А.В. Султанбаев

Республиканский клинический онкологический диспансер, Россия, Республика Башкортостан, Уфа

* **Контакты:** Пушкарев Василий Александрович, e-mail: doctorpushkarev@mail.ru

Пушкарев Алексей Васильевич — хирургическое отделение № 5, orcid.org/0000-0002-0931-997X

Галеев Марат Галиакбарович — к.м.н., хирургическое отделение № 5

Пушкарев Василий Александрович — д.м.н., отделение № 8, orcid.org/0000-0001-5569-2321

Султанбаев Александр Валерьевич — к.м.н., отдел противоопухолевой лекарственной терапии, orcid.org/0000-0003-0996-5995

Аннотация

В статье представлен обзор литературы за последние годы, где рак расценивают как генетическое заболевание, способное манифестировать как спорадическими случаями, так и быть наследственным, сопровождающимся различными мутациями в геноме или перестройками на уровне ДНК. Данные изменения могут проявляться в точковых мутациях, хромосомных аберрациях, гиперметилировании, что приводит к дефектам репарации ДНК. Дефекты генов-супрессоров опухолевого роста (*BRCA1*, *BRCA2*, *CHEK2*, *PTCH1* и др.) являются причиной наследственной предрасположенности развития рака молочной железы (РМЖ) и рака яичников (РЯ), обусловленной нарушениями стабильности генома. Выявление соматических мутаций имеет большое значение в изучении механизма канцерогенеза и поиска выбора правильного лечения. Из-за гетерогенности рака идентификация мутаций из опухоли является сложной задачей. Выбор тактики лечения и ее эффективность при РМЖ и РЯ зависят от наличия в опухолевых клетках дефицита гомологичной рекомбинации, обусловленной чаще всего дефектом генов *BRCA1/2*. *CHEK2*-ассоциированные новообразования составляют большую долю наследственного РМЖ, механизмы формирования их связаны с дефектами системы репарации ДНК. Избыточная экспрессия белка *PTCH 1* является мишенью для опухолей молочной железы, легкого, яичников, толстой кишки и др.

Таким образом, генетические исследования коренным образом изменили представления об этиологии и патогенезе злокачественных опухолей у человека. Распознавание молекулярного фенотипа онкозаболеваний служит важнейшим прогностическим фактором болезни и дает возможность персонализировать лечение больных.

Ключевые слова: злокачественные новообразования, гены новообразований, мутации зародышевой линии, гены *BRCA1*, гены *BRCA2*, контрольных точек киназа 2, Patched-1 рецепторы, канцерогенез

Для цитирования: Пушкарев А.В., Галеев М.Г., Пушкарев В.А., Султанбаев А.В. Генетические предикторы развития злокачественных новообразований (обзор литературы). Креативная хирургия и онкология. 2021;11(2):157–165. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2021-11-2-157-165>

Genetic Predictors of Malignancy: a Literature Review

Aleksey V. Pushkarev, Marat G. Galeev, Vasily A. Pushkarev, Aleksandr V. Sultanbaev*

Aleksey V. Pushkarev —
Surgery Unit No. 5,
orcid.org/0000-0002-0931-
997X

Marat G. Galeev —
Cand. Sci. (Med.), Surgery Unit
No. 5

Vasily A. Pushkarev —
Dr. Sci. (Med.), Unit No. 8,
orcid.org/0000-0001-5569-2321

Aleksandr V. Sultanbaev —
Cand. Sci. (Med.), Anticancer
Drug Therapy Unit,
orcid.org/0000-0003-0996-5995

Republican Clinical Oncological Dispensary, Ufa, Russian Federation

* **Correspondence to:** Vasily A. Pushkarev, e-mail: doctorpushkarev@mail.ru

Abstract

The review covers recent research on cancer as a genetic disease manifesting both sporadically and in germline through variant genomic mutations or DNA rearrangements. This change can be point mutations, chromosomal aberrations or hypermethylation leading to DNA repair failures. Defects in tumour suppressor genes (*BRCA1*, *BRCA2*, *CHEK2*, *PTCH1*, etc.) underly hereditary predisposition to breast cancer (BC) and ovarian cancer (OC) due to genome instability. Studying somatic mutations is key to the understanding of carcinogenesis mechanisms and finding apt therapies. Heterogeneity of cancers renders the tumour mutation profiling uneasy. The treatment choice and efficacy in BC and OC depends on homologous recombination defects in tumour cells usually imposed by damaged *BRCA1/2* genes. *CHEK2*-associated neoplasms account for most hereditary BCs linked to flaws in the DNA repair machinery. Overexpression of the *PTCH1* protein is the target in breast, lung, ovarian, colonic cancers, etc.

Genetic research has fundamentally altered our understanding of the aetiology and pathogenesis of human malignancy. The molecular cancer phenotype is of paramount importance in the disease prognosis and treatment personalisation.

Keywords: malignant neoplasms, neoplastic genes, germline mutations, *BRCA1* gene, *BRCA2* gene, checkpoint kinase 2, Patched-1 receptor, carcinogenesis

For citation: Pushkarev A.V., Galeev M.G., Pushkarev V.A., Sultanbaev A.V. Genetic Predictors of Malignancy: a Literature Review. *Creative Surgery and Oncology*. 2021;11(2):157–165. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2021-11-2-157-165>

Введение

В настоящее время не вызывает сомнений ведущая роль генетических повреждений в патологических процессах канцерогенеза и формировании злокачественных новообразований [1, 2]. Развитие опухоли при некоторых условиях может быть следствием поэтапной кумуляции в геноме всевозможных «соматических мутаций», которые могут возникать под влиянием физических, химических, биологических факторов среды [1–3]. Мутации генов и/или аномалии кариотипа выявляются в опухолевых тканях пациентов с раковыми заболеваниями. Диапазон генетических нарушений, сопутствующий опухолевой трансформации клеток, широк и охватывает масштабные или микроперестройки хромосом, амплификацию генов, доминантные или рецессивные мутации некоторых генов, добавляющие мутантным белкам многообразные агрессивные особенности или инактивирующие их [2, 4].

Канцерогенез рассматривается как многостадийный процесс, имеющий периоды инициации, промоции и опухолевого роста. В первоначально здоровой клетке происходит неуклонное нарастание генетических перестроек, которое приводит к разрушению ее митотической активности. Наряду с этим поочередно зарождается сначала одна мутантная опухолевая клетка, далее возникает целый клон аналогичных клеток, из которого в будущем формируется клинически проявляемая опухоль, имеющая преимущественно моноклональное происхождение [1, 2]. Неопластическая перестройка может быть причиной более сотни видов опухолевых новообразований различных органов и тканей, однако злокачественные клетки имеют некоторые совокупные черты, к которым, не считая кумуляции соматических мутаций, можно причислить получение возможности увеличенной неконтролируемой пролиферации, геномную неустойчивость и расстройство цитодифференцировки [1, 5].

Генетические предикторы развития онкозаболеваний

Изучение семейных случаев онкозаболеваний, анализ молекулярно-генетических нарушений и хромосомных aberrаций, исследования интеграции здоровых и опухолевых клеток, вызывающих ослабление признаков злокачественности, обусловили открытие генов-супрессоров онкогенеза, активность которых, как правило, сдерживает канцерогенез. В результате мутации последние обуславливают инициацию, промоцию или прогрессию злокачественного роста клеток. Наследственный синдром рака молочной железы (РМЖ) и рака яичников (РЯ) стал причиной усиленных генетических исследований в начале 90-х годов прошлого века. В 1994 году был открыт первый ген, ассоциированный с этим заболеванием, BRCA1, а годом позже — BRCA2. Первые данные о сопричастности генов BRCA1 и BRCA2 к развитию РМЖ и РЯ были выявлены при исследовании пациенток, живущих в Европе и Северной Америке [1, 2, 5]. С английского языка их название переводится как «ген рака молочной железы»

(breast cancer gene). Упомянутые гены сами по себе не приводят к онкозаболеваниям. Они присутствуют в клетках здорового человека и выполняют важные функции. Риск развития злокачественной опухоли увеличивается, когда деятельность указанных генов нарушается из-за мутаций.

По статистическим данным, мутации в генах BRCA1 и BRCA2 наблюдаются у одного из 300–800 человек. У носителей этих генов возрастает риск развития РМЖ, РЯ, рака фаллопиевых труб, брюшины, предстательной железы, поджелудочной железы, желудка, желчного пузыря и желчных протоков, также меланомы. Если человек унаследует определенные мутации от обоих родителей, у него развивается анемия Фанкони, увеличивается риск формирования некоторых злокачественных заболеваний, острого миелоидного лейкоза [1, 5].

Ген BRCA1, кодирующий белок BRCA1, является геном-супрессором опухоли, значение которого состоит в сдерживании опухолевого развития и сохранении устойчивости генетического аппарата клеток. Он размещен на длинном плече 17-й хромосомы (цитогенетический «адрес» — 17q21) и принадлежит к генам-супрессорам опухоли, а значит, охраняет клетку от злокачественной перестройки, кодируя белки, принимающие участие в регуляции клеточного цикла, восстановлении ДНК. При наличии мутации в этом гене значительно повышается вероятность развития РМЖ и РЯ, которые являются одними из самых распространенных онкозаболеваний. Ген BRCA1 содержит много мутантных аллелей. Мутация, состоящая в присоединении одного нуклеотида-цитозина в позиции 5382, указывается как 5382insC. В итоге смещается граница считывания матричной РНК и появляется преждевременный стоп-кодон в позиции 1829. Как следствие, возникает короткий белок BRCA1, что влечет за собой расстройство его функциональных особенностей и повышает риск развития РЯ и РМЖ. Мутации 5382insC и 4153delA являются причиной почти 86 % семейного РЯ в России. У данного контингента больных мутация 5382insC встречается в 9,7 % случаев. Продукт, кодируемый геном BRCA1, создает комплексы белков BRCA (BRCA-associated genome surveillance complex), которые принимают участие в восстановлении ДНК, обуславливая единство генома [1, 2, 6].

Как следствие расстройства деятельности гена BRCA1, «возможно нарушение связанной с BRCA1 системы репарации ДНК в эпизодических опухолях. В результате опухоли могут стать весьма восприимчивы к цитостатикам, поражающим ДНК, — производным платины» [7]. Препараты платины вызывают двунитевые разрывы ДНК. Ввиду того, что биомеханизм гомологичной рекомбинации не работает, в клетках с расстройством функции гена BRCA1 не восстанавливается ДНК. Применение препаратов платины влечет гибель опухолевых клеток. На утверждении представленных материалов основано соображение, что «дисфункция гена BRCA1, по всей видимости, является потенциальным биомаркером чувствительности к химиотерапии (ХТ) с подключением препаратов платины» [7].

В спорадических случаях опухолей молочной железы дисфункция гена BRCA1 может формироваться по разнообразным механизмам, например по системе спонтанных мутаций гена или по структуре гиперметилирования промотора BRCA1. Подобные эпизодические мутации вызывают снижение или даже отсутствие экспрессии мРНК BRCA1 [7].

Уменьшение интенсивности мРНК BRCA1 в опухолях молочной железы с тройным негативным фенотипом появляется чаще, чем в любых других подтипах [8]. Для славянской этнической категории идентифицирован ряд отличительных мутаций BRCA1 (5382insC, 185delAG, T300G), возникновение которых провоцирует развитие РМЖ [9]. Указанные мутации обуславливают формирование наследственного РМЖ, хотя возможно развитие и случайных мутаций в упомянутых локусах ткани опухоли в результате канцерогенеза [7]. Метилирование промоторной зоны гена BRCA1, по материалам изучения E.H. Lips et al. (2013), фиксируется в 27–37 % случаев ТН РМЖ [10]. В работе S.A. Joosse et al. (2011) 34 % видов базальноподобного РМЖ отличались метилированием промоторного участка BRCA1, что значительно коррелировало с расстройством регуляции BRCA1 (во всех образцах уменьшена экспрессия BRCA1) [11]. Аналогичные результаты достигнуты в более ранних работах, где уровень метилирования промоторного участка гена BRCA1 составил 32 % [12, 13].

В исследованиях D.P. Silver et al. (2010) снижение экспрессии мРНК BRCA1 статистически значимо ассоциировалось с ответом на лечение. В работе оценивали патоморфологические регрессии после проведения 4 курсов ХТ цисплатином в монорежиме. Авторы сделали заключение, что дисфункция BRCA1 является маркером чувствительности к платиносодержащим режимам ХТ [8].

В публикации Y.H. Wen et al. (2012) показано, что гиперэкспрессия белка JD4 в клетках ТН РМЖ выявлялась чаще (> 50 %), чем в клетках ER-позитивного варианта РМЖ (5 %) [14].

Среди пациенток с наследственным РМЖ (нРМЖ) около 25–30 % случаев могут быть связаны с наследственными

изменениями в одном из двух высокопенетрантных генов: BRCA1 или BRCA2. Носительство мутаций в генах BRCA1 или BRCA2 связано с общим суммарным риском развития РМЖ в 60–85 % и риском возникновения РЯ в 30–40 % к возрасту 70 лет соответственно [15, 16]. Гены и локусы, ответственные за развитие семейных форм РМЖ, могут быть поделены на три категории в зависимости от степени риска: высокопенетрантные редкие мутации; умереннопенетрантные и низкопенетрантные с наибольшей частотой встречаемости аллелей [17–19] (табл. 1).

Ген BRCA2 расположен на длинном плече 13-й хромосомы (позиция 13q12.3), относится к опухолевым супрессорам, является геном-супрессором опухолевого роста. Ген расположен в регионе 13q13.1, в норме защищающем клетку от злокачественного перерождения. Ген BRCA2 кодирует одноименный белок, участвующий в репарации ДНК, регуляции клеточного цикла и поддержании генетической стабильности. Мутации в этом гене обнаруживаются у больных РМЖ, РЯ, раком поджелудочной и предстательной желез, анемией Фанкони [20].

База ClinVar содержит информацию о 10 000 вариантов последовательности гена BRCA2, из которых 5133 отнесены к патогенным [21]. Самыми распространенными мутациями гена BRCA2 являются миссенс-мутации (переключение кодона на кодирование другой аминокислоты — 64,2 %), бессмысловые замены (замена нуклеотида в кодоне, не приводящая к изменению последовательности аминокислот в соответствующей полипептидной цепи — 12,4 %), нонсенс-мутации (мутация, в результате которой кодон теряет способность кодировать какую-либо аминокислоту, что приводит к преждевременной остановке синтеза белка — 9,8 %) и мутации со сдвигом рамки считывания (10,8 %). Наиболее распространенная из известных мутаций — 6174delT: делеция тимина в позиции 6174. Делеция инактивирует работу гена, что в итоге может увеличить вероятность развития РЯ, РМЖ и рака предстательной железы [22]. Таким образом, ген BRCA2 участвует в защите организма от случайных повреждений ДНК, поэтому нарушение его работы дает возможность накапливаться мутациям и приводит к злокачественным заболеваниям.

Третьим по частоте геном, мутация в котором обуславливает предрасположенность к РМЖ, является СНЕК2. Ген СНЕК2 (checkpoint kinase 2), является человеческим гомологом генов Rad53 и Cds1. СНЕК2-ядерная серин-треониновая протеинкиназа — один из наиболее важных генов, выполняющих координацию фаз клеточного цикла, работу сигнальной системы восстановления ДНК и регуляции апоптоза. Стимулирующими моментами являются репликативный стресс или образование двухцепочечных повреждений ДНК. Ген СНЕК2 активируется ATM и ATR. Эти протеины ускоряют фосфорилирование индивидуального домена, что влечет к последующим димеризации, аутофосфорилированию и активации. Активированные мономеры фосфорилируют

Гены риска	Повышение риска развития РМЖ	Гены/синдромы
Высокопенетрантные гены	5–20 раз	BRCA1/BRCA2/RAD51C: наследственного РМЖ и РЯ; TP53: синдром Li-Fraumeni; STK11/LKB1: синдром Peutz-Jeghers; PTEN: синдром Cowden
Умереннопенетрантные гены	1,5–5,0 раза	СНЕК2, PALB2, BRIP1, ATM
Малопенетрантные гены	0,7–1,5 раза	FGFR2, TOX3, MAP3K1; CAMK1D, SNRPB; FAM84B/c-MYC, COX11; LSP1, CASP8, ESR1; ANKLE1, MERIT40

Таблица 1. Гены, мутации в которых ассоциированы с риском развития РМЖ в соответствии с их пенетрантностью (Meindl et al., 2011)
Table 1. Mutation penetrance in BC-associated genes (Meindl et al., 2011)

другие компоненты сигнальной цепи, такие как ген-супрессор опухолевого роста p53, семейство белков CDC25 (CDC25C и CDC25A) и BRCA1. В результате цепочки реакций усиливается процесс репарации и синхронно блокируется вхождение в фазу митоза (переход G1/S, S, G2/M) [23]. Регулирование деятельности механизма репарации ДНК наиболее важно после повреждающего генотоксического воздействия, такого как ионизирующее излучение или цитостатическая химиотерапия. В клетках млекопитающих ген CHEK2 активируется ATM в ответ на нарушение ДНК [23].

Риск развития РМЖ на протяжении жизни у носителей мутации гена CHEK2 составляет приблизительно 20 % для женщин с неотяженной наследственностью и 44–57 % для женщин с отяженной наследственностью по РМЖ [23, 24]. Мутация гена CHEK2 1100delC интегрирована с дополнительной вероятностью развития контралатерального РМЖ, к тому же с плохими показателями долгосрочной безрецидивной и общей выживаемости и выживаемости без обнаружения отдаленных метастазов [25–27].

Две наследственные фаундер-мутации в гене CHEK2 являются наиболее хорошо изученными. Доказана очевидная связь мутации 1100delC с вероятностью возникновения РМЖ. Частота аллеля 1100delC в европейской популяции и у населения Северной Америки достигает 0,2–1,5 % [16, 28]. Риск развития РМЖ у женщин — носительниц мутации 1100delC возрастает в 1,4–4,7 раза. В эпизодических случаях установленный эффект проявляется в гомозиготном состоянии. Наряду с этим риск развития РМЖ может увеличиваться вдвое по сравнению с гетерозиготным носительством [29–31]. Мутация в гене CHEK2 1100delC ассоциирована с определенной опасностью формирования контралатерального РМЖ, а также с низкими результатами долговременной безрецидивной и общей выживаемости без возникновения отдаленных метастазов [32–34]. Вышеупомянутая мутация 1100delC широко распространена и в России [29]. Женщины-гомозиготы проявляют более чем двукратное увеличение вероятности развития РМЖ в сопоставлении с гетерозиготным унаследованным носительством [30, 31].

В таблице 2 показаны наиболее распространенные мутации гена CHEK2 в различных странах Европы и в Канаде. Преобладающей разновидностью, наиболее распространенной как в Западной, так и в Восточной Европе, является мутация 1100delC. Известно, что злокачественные новообразования молочной железы, связанные с мутацией в гене CHEK2 1100delC, чаще бывают ЭР-позитивными [32–34].

В меньшей мере исследованы некоторые повторяющиеся транквирующие мутации CHEK2: сплайсинговая мутация CHEK2 — IVS2+1G>A и крупная делеция, которая характеризует экзоны 9 и 10 (del5395). Мутация IVS2+1G>A в сайте сплайсинга экзона 2 гена CHEK2 вызывает нарушение границ сшиваемых экзонов, а также появление в мРНК лишних 4 нуклеотидов и сдвиг рамки считывания. Этот аллель встречается

в Германии (0,4 % жителей), Польше (0,3 % жителей), Белоруссии (0,2 % жителей) [35]. Носительство этого аллеля связано с двукратным повышением риска развития РМЖ [35]. Транквирующий вариант (с.277 delT, p.D265_H282del, del5601) встречается у пациентов из Чехии. Для популяции российских пациентов северо-западного региона, Польши, Германии, Финляндии, Чехии характерны 3 повторяющиеся мутации гена CHEK2: 1100delC, del5395, IVS2+1G>A [35, 36]. CHEK2-ассоциированные опухоли по иммунофенотипической молекулярной классификации представлены в основном люминальными вариантами [16, 36, 37]. Новообразования, содержащие транквирующие мутации CHEK2, чаще относятся к люминальному В подтипу РМЖ, а опухоли, ассоциированные с заменой I157T, — к люминальному А подтипу [38]. Значительная часть CHEK2-ассоциированных опухолей (80–90 %) проявляет экспрессию рецепторов эстрогена (ER) независимо от типа наследственной мутации [36]. Несмотря на то что пациенты с ER/PR-позитивными опухолями имеют лучший прогноз, CHEK2-зависимые опухоли демонстрируют неудовлетворительное течение болезни [33]. Доказано, что CHEK2 1100delC-ассоциированный РМЖ связан с высокой вероятностью риска развития контралатерального РМЖ и плохими показателями 6-летней выживаемости после констатации диагноза [32].

Данные о результатах различных видов лечения для носителей CHEK2-мутаций неоднозначны. Эти больные характеризуются сравнительно неблагоприятным течением заболевания, поэтому выбор предпочтительных схем химиотерапии является важной задачей. Очевидно, интерес вызывает вопрос о внутриопухолевом статусе нормального аллеля CHEK2, т.е. о наличии или отсутствии «потери гетерозиготности» (loss of heterozygosity, LOH), поскольку абсолютная функциональная инактивация гена может быть причиной дефекта гомологичной репарации ДНК и привести к повышенной чувствительности опухолевых клеток к терапии ДНК-повреждающими цитостатиками

Страна	Мутация	Автор-исследователь
Голландия	1100 delC	(Huijts et al., 2013)
Финляндия	1100 delC	(Vahteristo et al., 2002)
Германия	1100 delC	(Rashid et al., 2005)
Польша	1100 delC del5395 IVS2+1G>A I157T	(Cybulski et al., 2007)
Чехия	1100 delC	(Kleibl et al., 2005)
Канада	1100 delC	(Zhang et al., 2008)
Россия	1100 delC	(Chekmariova et al., 2006)

Таблица 2. Преимущественно встречающиеся фаундер-мутации в гене CHEK2 в некоторых странах Европы и в Канаде
Table 2. Prevalent CHEK2 founder mutations in selected European countries and Canada

(цисплатин, митомицин и др.) [39]. Потеря гетерозиготности при СНЕК2-индуцированных типах РМЖ встречается реже, чем при BRCA-ассоциированных опухолях [40]. Соматические мутации СНЕК2 при новообразованиях молочной железы, по данным базы COSMIC, обнаруживаются примерно в 1,2 % случаев. Такие мутации преимущественно представлены однонуклеотидными заменами и не рассматриваются в качестве соматической инактивации гена СНЕК2. Для спорадических опухолей молочной железы с соматическими мутациями СНЕК2, как и для наследственных опухолей, нехарактерны соматические мутации в гене TP53 [41].

Мутации гена PTCH1 при РМЖ коррелируют с рецидивом заболевания. Наиболее высокое соотношение мутаций PTCH1 обнаружено при люминальном В РМЖ без гиперэкспрессии Her-2/neu (67 %) и ТН РМЖ (62 %) по сравнению с другими подтипами. У больных с мутацией PTCH1 было выявлено более высокое соотношение метастазов в легких, в печени и в отдаленных лимфатических узлах. Пациенты с мутациями PTCH1 имели плохую безрецидивную выживаемость. Ген PTCH1 является длинным геном, имеет в общей сложности 23 экзона. Все пациенты с метастазами в легкие, в печень имели мутации в экзоне 22 или 23 PTCH1, который находится в С-конце внутриклеточного домена белка PTCH1. Таким образом, мутация гена PTCH1 является мощным предиктором для больных РМЖ, а экзоны 22 и 23 — потенциально критические сегменты [42].

Ген PTCH1 кодирует патчированный белок гомолог 1 (PTCH1). PTCH1 12-pass трансмембранный белок содержит две большие внеклеточные петли и две большие внутриклеточные петли. Внеклеточная петля белка PTCH1 взаимодействует с белком sonic hedgehog (SHH) или desert hedgehog (DHH). Без связывания лиганда белок PTCH1 ингибирует сглаженные рецепторы (SMO) и инактивирует нисходящие пути. Связывание белка SHH/DHH с рецептором PTCH1 активирует SMO-корцептор и нисходящую сигнализацию GLI1. Без присутствия лиганда hedgehog ген PTCH1 играет другую роль в клетке — ограничение ряда сигналов, блокируя прогрессирование клеточного цикла путем секвенирования циклин В1 или посредством апоптоза клетки через каспазу-3 и каспазу-9 родственных сигнальных путей [43, 44]. Предполагается, что рецептор PTCH1 является супрессором опухоли. Сигнальный путь hedgehog потенциально активирует при РМЖ за счет повышения экспрессии белков SHH, SMO, GLI1 и снижения экспрессии PTCH1 [45]. При РМЖ обнаруживается избыточная экспрессия белка PTCH1, особенно в люминальных В и ТН подтипах [46]. Ген PTCH1 является потенциальной терапевтической мишенью для PTCH1 — гиперэкспрессирующего легкого, молочной железы, простаты, яичников, толстой кишки, головного мозга, меланомы [46]. Редкие мутации в совокупности играют решающую роль в одной четверти всех злокачественных заболеваний человека [47].

Заключение

Соматические мутации спонтанно возникают в клетках организма и накапливаются на протяжении всей жизни, что может способствовать развитию рака и других заболеваний [48, 49]. Напротив, мутации зародышевых линий присутствуют в гаметах и передаются следующему поколению по наследству [50]. Если генетическая мутация дает клон клеток, которые обходят ограничения нормальных клеток, это еще больше способствует развитию и прогрессированию рака [51, 52].

Таким образом, молекулярно-генетические исследования изменили наши представления о значении генетических показателей в возникновении и развитии злокачественных новообразований. Идентификация молекулярного фенотипа этих опухолей является важным прогностическим фактором заболевания и дает возможность персонализировать лечение больных.

Информация о конфликте интересов.

Конфликт интересов отсутствует.

Информация о спонсорстве.

Данная работа не финансировалась.

Список литературы

- 1 Бочков Н.П., Гинтер Е.К., Пузырев В.П. Наследственные болезни: национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2013.
- 2 Williams M.J., Sottoriva A., Graham T.A. Measuring clonal evolution in cancer with genomics. *Annu Rev Genomics Hum Genet.* 2019;20:309–29. DOI: 10.1146/annurev-genom-083117-021712
- 3 Корженевская М.А., Горбунова В.Н. (ред.). Генетика в клинической практике. СПб.: СпецЛит; 2015.
- 4 Alberts B., Johnson A., Lewis J., Raff M., Roberts K., Walter P. *Molecular Biology of the Cell.* 4th ed. New York: Garland Science; 2002.
- 5 Nussbaum R.L., McInnes R.R., Willard H.F., Hamosh A. *Genetics in medicine.* Elsevier; 2007.
- 6 Пушкарев А.В., Меньшиков К.В., Пушкарев В.А., Султанбаев А.В., Галеев М.Г. Роль наследственных факторов в патогенезе рака молочной железы. *Медицинский вестник Башкортостана.* 2020;2(86):70–8.
- 7 Игнатова Е.О., Фролова М.А., Петровский А.В., Малышева Е.В., Ажикина Т.Л., Тюляндин С.А. Дисфункция BRCA1 как маркер чувствительности к производным платины при лечении тройного негативного варианта рака молочной железы. *Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН.* 2014;25(1–2):5–13.
- 8 Silver D.P., Richardson A.L., Eklund A.C., Wang Z.C., Szallasi Z., Li Q, et al. Efficacy of neoadjuvant Cisplatin in triple-negative breast cancer. *J Clin Oncol.* 2010;28(7):1145–53. DOI: 10.1200/JCO.2009.22.4725
- 9 Telli M.L., Hellyer J., Audeh W., Jensen K.C., Bose S., Timms K.M., et al. Homologous recombination deficiency (HRD) status predicts response to standard neoadjuvant chemotherapy in patients with triple-negative or BRCA1/2 mutation-associated breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2018;168(3):625–30. DOI: 10.1007/s10549-017-4624-7
- 10 Lips E.H., Mulder L., Oonk A., van der Kolk L.E., Hogervorst F.B., Imholz A.L., et al. Triple-negative breast cancer: BRCAness and concordance of clinical features with BRCA1-mutation carriers. *Br J Cancer.* 2013;108(10):2172–7. DOI: 10.1038/bjc.2013.144
- 11 Joosse S.A., Brandwijk K.I., Mulder L., Wesseling J., Hannemann J., Nederlof P.M. Genomic signature of BRCA1 deficiency in sporadic basal-like breast tumors. *Genes Chromosomes Cancer.* 2011;50(2):71–81. DOI: 10.1002/gcc.20833
- 12 de Ruijter T.C., van der Heide F., Smits K.M., Aarts M.J., van Engeland M., Heijnen V.C.G. Prognostic DNA methylation markers for hormone receptor breast cancer: a systematic review. *Breast Cancer Res.* 2020;22(1):13. DOI: 10.1186/s13058-020-1250-9
- 13 Darbeheshti F., Izadi P., Emami Razavi A.N., Yekaninejad M.S., Tavakoly Bazzaz J. Comparison of BRCA1 Expression between Triple-

- Negative and Luminal Breast Tumors. *Iran Biomed J.* 2018;22(3):210–4. DOI: 10.22034/ibj.22.3.210
- 14 Wen Y.H., Ho A., Patil S., Akram M., Catalano J., Eaton A., et al. Id4 protein is highly expressed in triple-negative breast carcinomas: possible implications for BRCA1 downregulation. *Breast Cancer Res Treat.* 2012;135(1):93–102. DOI: 10.1007/s10549-012-2070-0
- 15 Aloraifi F., Alshehhi M., McDevitt T., Cody N., Meany M., O'Doherty A., et al. Phenotypic analysis of familial breast cancer: comparison of BRCAx tumors with BRCA1-, BRCA2-carriers and non-familial breast cancer. *Eur J Surg Oncol.* 2015;41(5):641–6. DOI: 10.1016/j.ejso.2015.01.021
- 16 Пушкарев А.В., Султанбаева Н.И., Пушкарев В.А., Насретдинов А.Ф., Меньшиков К.В., Мусин Ш.И. и др. Спектр и частота мутаций в генах BRCA1, BRCA2, CHEK2, PALB2 и RAD50 у пациенток с раком молочной железы в Республике Башкортостан. *Казанский медицинский журнал.* 2020;101(5):691–7. DOI: 10.17816/KMJ2020-691
- 17 Ghossaini M., Pharoah P.D.P., Easton D.F. Inherited genetic susceptibility to breast cancer: the beginning of the end or the end of the beginning? *Am J Pathol.* 2013;183(4):1038–51. DOI: 10.1016/j.ajpath.2013.07.003
- 18 Zhu B., Mukherjee A., Machiela M.J., Song L., Hua X., Shi J., et al. An investigation of the association of genetic susceptibility risk with somatic mutation burden in breast cancer. *Br J Cancer.* 2016;115(6):752–60. DOI: 10.1038/bjc.2016.223
- 19 Iurlaro R., León-Annicchiarico C.L., Muñoz-Pinedo C. Regulation of cancer metabolism by oncogenes and tumor suppressors. *Methods Enzymol.* 2014;542:59–80. DOI: 10.1016/B978-0-12-416618-9.00003-0
- 20 Nalepa G., Clapp D.W. Fanconi anaemia and cancer: an intricate relationship. *Nat Rev Cancer.* 2018;18(3):168–85. DOI: 10.1038/nrc.2017.116
- 21 ClinVar. Bethesda: National Center for Biotechnology Information. [cited 2020 Apr 7]. Available from: <https://www.clinicalgenome.org/data-sharing/clinvar/>
- 22 Cataloge of Somatic Mutations in Cancer. Hinxton: Sanger Institute. C 2004. [cited 2020 Apr 7]. Available from: <https://cancer.sanger.ac.uk/cosmic>
- 23 Leedom T.P., LaDuca H., McFarland R., Li S., Dolinsky J.S., Chao E.C. Breast cancer risk is similar for CHEK2 founder and non-founder mutation carriers. *Cancer Genet.* 2016;209(9):403–7. DOI: 10.1016/j.cancergen.2016.08.005
- 24 Jalilvand M., Oloomi M., Najafipour R., Alizadeh S.A., Saki N., Rad F.S., et al. An association study between CHEK2 gene mutations and susceptibility to breast cancer. *Comp Clin Path.* 2017;26(4):837–45. DOI: 10.1007/s00580-017-2455-x
- 25 Kriege M., Hollestelle A., Jager A., Huijts P.E., Berns E.M., Sieuwerts A.M., et al. Survival and contralateral breast cancer in CHEK2 1100delC breast cancer patients: impact of adjuvant chemotherapy. *Br J Cancer.* 2014;111(5):1004–13. DOI: 10.1038/bjc.2014.306
- 26 Reiner A.S., Sisti J., John E.M., Lynch C.F., Brooks J.D., Mellemkjær L., et al. Breast cancer family history and contralateral breast cancer risk in young women: an update from the women's environmental cancer and radiation epidemiology study. *J Clin Oncol.* 2018;36(15):1513–20. DOI: 10.1200/JCO.2017.77.3424
- 27 Schmidt M.K., Hogervorst F., van Hien R., Cornelissen S., Broeks A., Adank M.A., et al. Age- and Tumor Subtype-Specific Breast Cancer Risk Estimates for CHEK2*1100delC Carriers. *J Clin Oncol.* 2016;34(23):2750–60. DOI: 10.1200/JCO.2016.66.5844
- 28 Zhang S., Phelan C.M., Zhang P., Rousseau F., Ghadirian P., Robidoux A., et al. Frequency of the CHEK2 1100delC mutation among women with breast cancer: an international study. *Cancer Res.* 2008;68(7):2154–7. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-07-5187
- 29 Chekmariova E.V., Sokolenko A.P., Buslov K.G., Iyevleva A.G., Ulibina Y.M., Rozanov M.E., et al. CHEK2 1100delC mutation is frequent among Russian breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat.* 2006;100(1):99–102. DOI: 10.1007/s10549-006-9227-7
- 30 Näslund-Koch C., Nordstgaard B.G., Bojesen S.E. Increased risk for other cancers in addition to breast cancer for CHEK2*1100delC heterozygotes estimated from the Copenhagen general population study. *J Clin Oncol.* 2016;34(11):1208–16. DOI: 10.1200/JCO.2015.63.3594
- 31 Adank M.A., Jonker M.A., Kluij I., van Mil S.E., Oldenburg R.A., Mooi W.J., et al. CHEK2*1100delC homozygosity is associated with a high breast cancer risk in women. *J Med Genet.* 2011;48(12):860–3. DOI: 10.1136/jmedgenet-2011-100380
- 32 Nagel J.H., Peeters J.K., Smid M., Sieuwerts A.M., Wasielewski M., de Weerd V., et al. Gene expression profiling assigns CHEK2 1100delC breast cancers to the luminal intrinsic subtypes. *Breast Cancer Res Treat.* 2012;132(2):439–48. DOI: 10.1007/s10549-011-1588-x
- 33 Huszno J., Kolosza Z. Molecular characteristics of breast cancer according to clinicopathological factors. *Mol Clin Oncol.* 2019;11(2):192–200. DOI: 10.3892/mco.2019.1869
- 34 Muranen T.A., Greco D., Blomqvist C., Aittomäki K., Khan S., Hogervorst F., et al. Genetic modifiers of CHEK2*1100delC-associated breast cancer risk. *Genet Med.* 2017;19(5):599–603. DOI: 10.1038/gim.2016.147
- 35 Bogdanova N., Sokolenko A.P., Iyevleva A.G., Aysheva S.N., Blaut M., Bremer M., et al. PALB2 mutations in German and Russian patients with bilateral breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2011;126(2):545–50. DOI: 10.1007/s10549-010-1290-4
- 36 Domagala P., Wokolorczyk D., Cybulski C., Huzarski T., Lubinski J., Domagala W. Different CHEK2 germline mutations are associated with distinct immunophenotypic molecular subtypes of breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2012;132(3):937–45. DOI: 10.1007/s10549-011-1635-7
- 37 Kleiblova P., Stolarova L., Krizova K., Lhota F., Hojny J., Zemankova P., et al. Germline CHEK2 gene mutations in hereditary breast cancer predisposition — mutation types and their biological and clinical relevance. *Klin Onkol.* 2019;32(Suppl 2):36–50. DOI: 10.14735/amko2019S36
- 38 Kwei K.A., Kung Y., Salari K., Holcomb I.N., Pollack J.R. Genomic instability in breast cancer: pathogenesis and clinical implications. *Mol Oncol.* 2010;4(3):255–66. DOI: 10.1016/j.molonc.2010.04.001
- 39 Lord C.J., Ashworth A. BRCAness revisited. *Nat Rev Cancer.* 2016;16(2):110–20. DOI: 10.1038/nrc.2015.21
- 40 Larsen M.J., Thomassen M., Tan Q., Lænkholm A.V., Bak M., Sørensen K.P., et al. RNA profiling reveals familial aggregation of molecular subtypes in non-BRCA1/2 breast cancer families. *BMC Med Genomics.* 2014;7:9. DOI: 10.1186/1755-8794-7-9
- 41 Knappskog S., Berge E.O., Chrisanthar R., Geisler S., Staalesen V., Leirvaag B., et al. Concomitant inactivation of the p53- and pRb-functional pathways predicts resistance to DNA damaging drugs in breast cancer in vivo. *Mol Oncol.* 2015;9(8):1553–64. DOI: 10.1016/j.molonc.2015.04.008
- 42 Wang C.Y., Chang Y.C., Kuo Y.L., Lee K.T., Chen P.S., Cheung C., et al. Mutation of the PTCH1 gene predicts recurrence of breast cancer. *Sci Rep.* 2019;9(1):16359. DOI: 10.1038/s41598-019-52617-4
- 43 Adolphe C., Hetherington R., Ellis T., Wainwright B. Patched1 functions as a gatekeeper by promoting cell cycle progression. *Cancer Res.* 2006;66(4):2081–8. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-05-2146
- 44 Katoh M. Genomic testing, tumor microenvironment and targeted therapy of Hedgehog-related human cancers. *Clin Sci (Lond).* 2019;133(8):953–70. DOI: 10.1042/CS20180845
- 45 Monkkonen T., Lewis M.T. New paradigms for the Hedgehog signaling network in mammary gland development and breast cancer. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer.* 2017;1868(1):315–32. DOI: 10.1016/j.bbcan.2017.06.003
- 46 Riaz S.K., Khan J.S., Shah S.T.A., Wang F., Ye L., Jiang W.G., et al. Involvement of hedgehog pathway in early onset, aggressive molecular subtypes and metastatic potential of breast cancer. *Cell Commun Signal.* 2018;16(1):3. DOI: 10.1186/s12964-017-0213-y
- 47 Kohno T. Implementation of “clinical sequencing” in cancer genome medicine in Japan. *Cancer Sci.* 2018;109(3):507–12. DOI: 10.1111/cas.13486
- 48 Pennington K.P., Walsh T., Harrell M.I., Lee M.K., Pennil C.C., Rendi M.H., et al. Germline and somatic mutations in homologous recombination genes predict platinum response and survival in ovarian, fallopian tube, and peritoneal carcinomas. *Clin Cancer Res.* 2014;20(3):764–75. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-13-2287
- 49 Janoueix-Lerosey I., Lequin D., Brugières L., Ribeiro A., de Pontual L., Combaret V., et al. Somatic and germline activating mutations of the ALK kinase receptor in neuroblastoma. *Nature.* 2008;455(7215):967–70. DOI: 10.1038/nature07398
- 50 Mitsudomi T., Yatabe Y. Mutations of the epidermal growth factor receptor gene and related genes as determinants of epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors sensitivity in lung cancer. *Cancer Sci.* 2007;98(12):1817–24. DOI: 10.1111/j.1349-7006.2007.00607.x
- 51 Reddy B.Y., Miller D.M., Tsao H. Somatic driver mutations in melanoma. *Cancer.* 2017;123(S11):2104–17. DOI: 10.1002/cncr.30593
- 52 Kim K.B., Dunn C.T., Park K.S. Recent progress in mapping the emerging landscape of the small-cell lung cancer genome. *Exp Mol Med.* 2019;51(12):1–13. DOI: 10.1038/s12276-019-0349-5

References

- Bochkov N.P., Ginter E.K., Puzyrev V.P. Hereditary diseases: national guideline. Moscow: GEOTAR-Media; 2013 (In Russ.).
- Williams M.J., Sottoriva A., Graham T.A. Measuring clonal evolution in cancer with genomics. *Annu Rev Genomics Hum Genet.* 2019;20:309–29. DOI: 10.1146/annurev-genom-083117-021712
- Korzhenevskaya M.A., Gorbunova V.N. (eds) Genetics in clinical practice. Saint Petersburg: SpetsLit; 2015 (In Russ.).
- Alberts B., Johnson A., Lewis J., Raff M., Roberts K., Walter P. *Molecular Biology of the Cell.* 4th ed. New York: Garland Science; 2002.
- Nussbaum R.L., McInnes R.R., Willard H.F., Hamosh A. *Genetics in medicine.* Elsevier; 2007.
- Pushkarev A.V., Menshikov K.V., Pushkarev V.A., Sultanbaev A.V., Galeev M.G. The role of hereditary factors in the pathogenesis of breast cancer. *Bashkortostan Medical Journal.* 2020;2(86):70–8 (In Russ.).
- Ignatova E.O., Frolova M.A., Petrovsky A.V., Malysheva E.V., Azhikina T.L., Tjulandin S.A. BRCA1-associated DNA repair dysfunction as a potential predictive biomarker to platinum-based chemotherapy in patients with triple negative breast cancer. *Journal of N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center RAMS.* 2014;25(1–2):5–13 (In Russ.).
- Silver D.P., Richardson A.L., Eklund A.C., Wang Z.C., Szallasi Z., Li Q, et al. Efficacy of neoadjuvant Cisplatin in triple-negative breast cancer. *J Clin Oncol.* 2010;28(7):1145–53. DOI: 10.1200/JCO.2009.22.4725
- Telli M.L., Hellyer J., Audeh W., Jensen K.C., Bose S., Timms K.M., et al. Homologous recombination deficiency (HRD) status predicts response to standard neoadjuvant chemotherapy in patients with triple-negative or BRCA1/2 mutation-associated breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2018;168(3):625–30. DOI: 10.1007/s10549-017-4624-7
- Lips E.H., Mulder L., Oonk A., van der Kolk L.E., Hogervorst F.B., Imholz A.L., et al. Triple-negative breast cancer: BRCAness and concordance of clinical features with BRCA1-mutation carriers. *Br J Cancer.* 2013;108(10):2172–7. DOI: 10.1038/bjc.2013.144
- Joesse S.A., Brandwijk K.I., Mulder L., Wesseling J., Hannemann J., Nederlof P.M. Genomic signature of BRCA1 deficiency in sporadic basal-like breast tumors. *Genes Chromosomes Cancer.* 2011;50(2):71–81. DOI: 10.1002/gcc.20833
- de Ruijter T.C., van der Heide F., Smits K.M., Aarts M.J., van Engeland M., Heijnen V.C.G. Prognostic DNA methylation markers for hormone receptor breast cancer: a systematic review. *Breast Cancer Res.* 2020;22(1):13. DOI: 10.1186/s13058-020-1250-9
- Darbeheshiti F., Izadi P., Emami Razavi A.N., Yekaninejad M.S., Tavakoly Bazzaz J. Comparison of BRCA1 Expression between Triple-Negative and Luminal Breast Tumors. *Iran Biomed J.* 2018;22(3):210–4. DOI: 10.22034/ibj.22.3.210
- Wen Y.H., Ho A., Patil S., Akram M., Catalano J., Eaton A., et al. Id4 protein is highly expressed in triple-negative breast carcinomas: possible implications for BRCA1 downregulation. *Breast Cancer Res Treat.* 2012;135(1):93–102. DOI: 10.1007/s10549-012-2070-0
- Aloraifi F., Alshehhi M., McDevitt T., Cody N., Meany M., O'Doherty A., et al. Phenotypic analysis of familial breast cancer: comparison of BRCAx tumors with BRCA1-, BRCA2-carriers and non-familial breast cancer. *Eur J Surg Oncol.* 2015;41(5):641–6. DOI: 10.1016/j.ejso.2015.01.021
- Pushkarev A.V., Sultanbaeva N.I., Pushkarev V.A., Nasretidinov A.F., Menshikov K.V., Musin S.H.I., et al. Spectrum and frequency of BRCA1, BRCA2, CHEK2, PALB2, RAD50 mutations in breast cancer patients in the Republic of Bashkortostan. *Kazan medical journal.* 2020;101(5):691–7 (In Russ.). DOI:10.17816/KMJ2020-691
- Ghoussaini M., Pharoah P.D.P., Easton D.F. Inherited genetic susceptibility to breast cancer: the beginning of the end or the end of the beginning? *Am J Pathol.* 2013;183(4):1038–51. DOI: 10.1016/j.ajpath.2013.07.003
- Zhu B., Mukherjee A., Machiela M.J., Song L., Hua X., Shi J., et al. An investigation of the association of genetic susceptibility risk with somatic mutation burden in breast cancer. *Br J Cancer.* 2016;115(6):752–60. DOI: 10.1038/bjc.2016.223
- Iurlaro R., León-Annicchiarico C.L., Muñoz-Pinedo C. Regulation of cancer metabolism by oncogenes and tumor suppressors. *Methods Enzymol.* 2014;542:59–80. DOI: 10.1016/B978-0-12-416618-9.00003-0
- Nalepa G., Clapp D.W. Fanconi anaemia and cancer: an intricate relationship. *Nat Rev Cancer.* 2018;18(3):168–85. DOI: 10.1038/nrc.2017.116
- ClinVar. Bethesda: National Center for Biotechnology Information. [cited 2020 Apr 7]. Available from: <https://www.clinicalgenome.org/data-sharing/clinvar/>
- Catalogue of Somatic Mutations in Cancer. Hinxton: Sanger Institute. C 2004. [cited 2020 Apr 7]. Available from: <https://cancer.sanger.ac.uk/cosmic>
- Leedom T.P., LaDuca H., McFarland R., Li S., Dolinsky J.S., Chao E.C. Breast cancer risk is similar for CHEK2 founder and non-founder mutation carriers. *Cancer Genet.* 2016;209(9):403–7. DOI: 10.1016/j.cancergen.2016.08.005
- Jalilvand M., Oloomi M., Najafipour R., Alizadeh S.A., Saki N., Rad F.S., et al. An association study between CHEK2 gene mutations and susceptibility to breast cancer. *Comp Clin Pathol.* 2017;26(4):837–45. DOI: 10.1007/s00580-017-2455-x
- Kriege M., Hollestelle A., Jager A., Huijts P.E., Berns E.M., Sieuwerts A.M., et al. Survival and contralateral breast cancer in CHEK2 1100delC breast cancer patients: impact of adjuvant chemotherapy. *Br J Cancer.* 2014;111(5):1004–13. DOI: 10.1038/bjc.2014.306
- Reiner A.S., Sisti J., John E.M., Lynch C.F., Brooks J.D., Mellemkjaer L., et al. Breast cancer family history and contralateral breast cancer risk in young women: an update from the women's environmental cancer and radiation epidemiology study. *J Clin Oncol.* 2018;36(15):1513–20. DOI: 10.1200/JCO.2017.77.3424
- Schmidt M.K., Hogervorst F., van Hien R., Cornelissen S., Broeks A., Adank M.A., et al. Age- and Tumor Subtype-Specific Breast Cancer Risk Estimates for CHEK2*1100delC Carriers. *J Clin Oncol.* 2016;34(23):2750–60. DOI: 10.1200/JCO.2016.66.5844
- Zhang S., Phelan C.M., Zhang P., Rousseau F., Ghadirian P., Robidoux A., et al. Frequency of the CHEK2 1100delC mutation among women with breast cancer: an international study. *Cancer Res.* 2008;68(7):2154–7. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-07-5187
- Chekmariova E.V., Sokolenko A.P., Buslov K.G., Iyevleva A.G., Uli-bina Y.M., Rozanov M.E., et al. CHEK2 1100delC mutation is frequent among Russian breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat.* 2006;100(1):99–102. DOI: 10.1007/s10549-006-9227-7
- Näslund-Koch C., Nordestgaard B.G., Bojesen S.E. Increased risk for other cancers in addition to breast cancer for CHEK2*1100delC heterozygotes estimated from the Copenhagen general population study. *J Clin Oncol.* 2016;34(11):1208–16. DOI: 10.1200/JCO.2015.63.3594
- Adank M.A., Jonker M.A., Kluij I., van Mil S.E., Oldenburg R.A., Mooi W.J., et al. CHEK2*1100delC homozygosity is associated with a high breast cancer risk in women. *J Med Genet.* 2011;48(12):860–3. DOI: 10.1136/jmedgenet-2011-100380
- Nagel J.H., Peeters J.K., Smid M., Sieuwerts A.M., Wasielewski M., de Weerd V., et al. Gene expression profiling assigns CHEK2 1100delC breast cancers to the luminal intrinsic subtypes. *Breast Cancer Res Treat.* 2012;132(2):439–48. DOI: 10.1007/s10549-011-1588-x
- Huszno J., Kolosza Z. Molecular characteristics of breast cancer according to clinicopathological factors. *Mol Clin Oncol.* 2019;11(2):192–200. DOI: 10.3892/mco.2019.1869
- Muranen T.A., Greco D., Blomqvist C., Aittomäki K., Khan S., Hogervorst F., et al. Genetic modifiers of CHEK2*1100delC-associated breast cancer risk. *Genet Med.* 2017;19(5):599–603. DOI: 10.1038/gim.2016.147
- Bogdanova N., Sokolenko A.P., Iyevleva A.G., Abyeysheva S.N., Blaut M., Bremer M., et al. PALB2 mutations in German and Russian patients with bilateral breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2011;126(2):545–50. DOI: 10.1007/s10549-010-1290-4
- Domagala P., Wokolorczyk D., Cybulski C., Huzarski T., Lubinski J., Domagala W. Different CHEK2 germline mutations are associated with distinct immunophenotypic molecular subtypes of breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2012;132(3):937–45. DOI: 10.1007/s10549-011-1635-7
- Kleiblova P., Stolarova L., Krizova K., Lhota F., Hojny J., Zemankova P., et al. Germline CHEK2 gene mutations in hereditary breast cancer predisposition — mutation types and their biological and clinical relevance. *Klin Onkol.* 2019;32(Suppl 2):36–50. DOI: 10.14735/amko2019S36
- Kwei K.A., Kung Y., Salari K., Holcomb I.N., Pollack J.R. Genomic instability in breast cancer: pathogenesis and clinical implications. *Mol Oncol.* 2010;4(3):255–66. DOI: 10.1016/j.molonc.2010.04.001
- Lord C.J., Ashworth A. BRCAness revisited. *Nat Rev Cancer.* 2016;16(2):110–20. DOI: 10.1038/nrc.2015.21
- Larsen M.J., Thomassen M., Tan Q., Länkhölm A.V., Bak M., Sorensen K.P., et al. RNA profiling reveals familial aggregation of molecular subtypes in non-BRCA1/2 breast cancer families. *BMC Med Genomics.* 2014;7:9. DOI: 10.1186/1755-8794-7-9
- Knappskog S., Berge E.O., Chrisanthar R., Geisler S., Staalesen V., Leirvaag B., et al. Concomitant inactivation of the p53- and pRB-

- functional pathways predicts resistance to DNA damaging drugs in breast cancer in vivo. *Mol Oncol.* 2015;9(8):1553–64. DOI: 10.1016/j.molonc.2015.04.008
- 42 Wang C.Y., Chang Y.C., Kuo Y.L., Lee K.T., Chen P.S., Cheung C., et al. Mutation of the PTCH1 gene predicts recurrence of breast cancer. *Sci Rep.* 2019;(9):16359. DOI: 10.1038/s41598-019-52617-4
- 43 Adolphe C., Hetherington R., Ellis T., Wainwright B. Patched1 functions as a gatekeeper by promoting cell cycle progression. *Cancer Res.* 2006;66(4):2081–8. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-05-2146
- 44 Katoh M. Genomic testing, tumor microenvironment and targeted therapy of Hedgehog-related human cancers. *Clin Sci (Lond).* 2019;133(8):953–70. DOI: 10.1042/CS20180845
- 45 Monkkonen T., Lewis M.T. New paradigms for the Hedgehog signaling network in mammary gland development and breast Cancer. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer.* 2017;1868(1):315–32. DOI: 10.1016/j.bbcan.2017.06.003
- 46 Riaz S.K., Khan J.S., Shah S.T.A., Wang F., Ye L., Jiang W.G., et al. Involvement of hedgehog pathway in early onset, aggressive molecular subtypes and metastatic potential of breast cancer. *Cell Commun Signal.* 2018;16(1):3. DOI: 10.1186/s12964-017-0213-y
- 47 Kohno T. Implementation of “clinical sequencing” in cancer genome medicine in Japan. *Cancer Sci.* 2018;109(3):507–12. DOI: 10.1111/cas.13486
- 48 Pennington K.P., Walsh T., Harrell M.I., Lee M.K., Pennil C.C., Rendi M.H., et al. Germline and somatic mutations in homologous recombination genes predict platinum response and survival in ovarian, fallopian tube, and peritoneal carcinomas. *Clin Cancer Res.* 2014;20(3):764–75. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-13-2287
- 49 Janoueix-Lerosey I., Lequin D., Brugières L., Ribeiro A., de Pontual L., Combaret V., et al. Somatic and germline activating mutations of the ALK kinase receptor in neuroblastoma. *Nature.* 2008;455(7215):967–70. DOI: 10.1038/nature07398
- 50 Mitsudomi T., Yatabe Y. Mutations of the epidermal growth factor receptor gene and related genes as determinants of epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors sensitivity in lung cancer. *Cancer Sci.* 2007;98(12):1817–24. DOI: 10.1111/j.1349-7006.2007.00607.x
- 51 Reddy B.Y., Miller D.M., Tsao H. Somatic driver mutations in melanoma. *Cancer.* 2017;123(S11):2104–17. DOI: 10.1002/cncr.30593
- 52 Kim K.B., Dunn C.T., Park K.S. Recent progress in mapping the emerging landscape of the small-cell lung cancer genome. *Exp Mol Med.* 2019;51(12):1–13. DOI: 10.1038/s12276-019-0349-5