

Для цитирования: Гервас П.А., Молоков А.Ю., Зарубин А.А., Иванова А.А., Тихонов Д.Г., Киприянова Н.С., Егоров А.Н., Жуйкова Л.Д., Шефер Н.А., Топольницкий Е.Б., Белявская В.А., Писарева Л.Ф., Чойнзоннов Е.Л., Чердынцева Н.В. Новая мутация в гене *PALB2*, ассоциированная с наследственным раком молочной железы у молодой пациентки, принадлежащей к якутской этнической группе. Сибирский онкологический журнал. 2022; 21(4): 72–79. – doi: 10.21294/1814-4861-2022-21-4-72-79

For citation: Gervas P.A., Molokov A.Yu., Zarubin A.A., Ivanova A.A., Tikhonov D.G., Kipriyanova N.S., Egorov A.N., Zhuikova L.D., Shefer N.A., Topolnitskiy E.B., Belyavskaya V.A., Pisareva L.F., Choynzonov E.L., Cherdyntseva N.V. A novel germline mutation of the *PALB2* gene in a young yakut breast cancer woman. Siberian Journal of Oncology. 2022; 21(4): 72–79. – doi: 10.21294/1814-4861-2022-21-4-72-79

## A NOVEL GERMLINE MUTATION OF THE *PALB2* GENE IN A YOUNG YAKUT BREAST CANCER WOMAN

P.A. Gervas<sup>1</sup>, A.Yu. Molokov<sup>1</sup>, A.A. Zarubin<sup>2</sup>, A.A. Ivanova<sup>1</sup>, D.G. Tikhonov<sup>3</sup>,  
N.S. Kipriyanova<sup>3</sup>, A.N. Egorov<sup>3</sup>, L.D. Zhuikova<sup>1</sup>, N.A. Shefer<sup>4,5</sup>,  
E.B. Topolnitskiy<sup>5</sup>, V.A. Belyavskaya<sup>6</sup>, L.F. Pisareva<sup>1</sup>, E.L. Choynzonov<sup>1,5</sup>,  
N.V. Cherdyntseva<sup>1,5</sup>

Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia<sup>1</sup>

5, Kooperativny St., 634009, Tomsk, Russia. E-mail: pgervas@yandex.ru<sup>1</sup>

Research Institute of Medical Genetics, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Science, Tomsk, Russia<sup>2</sup>

10, Nab. Ushaiki, 634050, Tomsk, Russia<sup>2</sup>

M.K. Ammosov North-Eastern Federal University, Yakutsk, Russia<sup>3</sup>

42, Kulakovskiy St., 677007, Yakutsk, Russia<sup>3</sup>

Tomsk Regional Oncological Dispensary, Tomsk, Russia<sup>4</sup>

115, Lenina Ave., 634050, Tomsk, Russia<sup>4</sup>

Siberian State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Tomsk, Russia<sup>5</sup>

2, Moskovskiy tract, 634050, Tomsk, Russia<sup>5</sup>

Research Center of Virology and Biotechnology, Vector, Koltsovo, Novosibirsk, Russia<sup>6</sup>

630559, Koltsovo, Novosibirsk, Russia<sup>6</sup>

### Abstract

**Background.** Breast cancer (BC) is the most common female malignancy worldwide. Partner And Localizer of *BRCA2* gene (*PALB2*) is directly involved in DNA damage response. Germline mutation in *PALB2* has been identified in breast cancer and familial pancreatic cancer cases, accounting for approximately 1–2% and 3–4%, respectively. The goal of this report was to describe new *PALB2* mutation in a young Yakut breast cancer patient with family history of cancer. **Material and Methods.** Genomic DNA were isolated from blood samples and used to prepare libraries using a capture-based target enrichment kit, Hereditary Cancer Solution™ (SOPHiA GENETICS, Switzerland), covering 27 genes (*ATM*, *APC*, *BARD1*, *BRCA1*, *BRCA2*, *BRIP1*, *CDH1*, *CHEK2*, *EPCAM*, *FAM175A*, *MLH1*, *MRE11A*, *MSH2*, *MSH6*, *MUTYH*, *NBN*, *PALB2*, *PIK3CA*, *PMS2*, *PMS2CL*, *PTEN*, *RAD50*, *RAD51C*, *RAD51D*, *STK11*, *TP53* and *XRCC2*). Paired-end sequencing (2 × 150 bp) was conducted using NextSeq 500 system (Illumina, USA). **Results.** Here we describe a case of a never-before-reported mutation in the *PALB2* gene that led to the early onset breast cancer. We report the case of a 39-year-old breast cancer Yakut woman with a family history of pancreatic cancer. Bioinformatics analysis of the NGS data revealed the presence of the new *PALB2* gene germinal frameshift deletion (NM\_024675:exon1:c.47delA:p.K16fs). In accordance with dbPubMed ClinVar, new mutation is located in codon of the *PALB2* gene, where the likely pathogenic donor splice site mutation (NM\_024675.3:c.48+1delG) associated with hereditary cancer-predisposing syndrome has been earlier described. **Conclusion.** We found a new never-before-reported mutation in *PALB2* gene, which probably associated with early onset breast cancer in Yakut indigenous women with a family history of pancreatic cancer.

**Key words:** germline mutation, breast cancer, Asian ancestry ethnic groups in Russia, Yakut, *PALB2*.

## НОВАЯ МУТАЦИЯ В ГЕНЕ *PALB2*, АССОЦИИРОВАННАЯ С НАСЛЕДСТВЕННЫМ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У МОЛОДОЙ ПАЦИЕНТКИ, ПРИНАДЛЕЖАЩЕЙ К ЯКУТСКОЙ ЭТНИЧЕСКОЙ ГРУППЕ

П.А. Гервас<sup>1</sup>, А.Ю. Молоков<sup>1</sup>, А.А. Зарубин<sup>2</sup>, А.А. Иванова<sup>1</sup>, Д.Г. Тихонов<sup>3</sup>,  
Н.С. Киприянова<sup>3</sup>, А.Н. Егоров<sup>3</sup>, Л.Д. Жуйкова<sup>1</sup>, Н.А. Шефер<sup>4,5</sup>,  
Е.Б. Топольницкий<sup>5</sup>, В.А. Белявская<sup>6</sup>, Л.Ф. Писарева<sup>1</sup>, Е.Л. Чойнзонов<sup>1,5</sup>,  
Н.В. Чердынцева<sup>1,5</sup>

Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, г. Томск, Россия<sup>1</sup>

Россия, 634009, г. Томск, пер. Кооперативный, 5. E-mail: pgervas@yandex.ru<sup>1</sup>

Научно-исследовательский институт медицинской генетики, Томский национальный исследовательский медицинский центр, Российская академия наук, г. Томск, Россия<sup>2</sup>

Россия, 634050, г. Томск, ул. Набережная Ушайки, 10<sup>2</sup>

ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова», г. Якутск, Россия<sup>3</sup>

Россия, 677007, г. Якутск, ул. Кулаковского, 42<sup>3</sup>

ОГАУЗ «Томский областной онкологический диспансер», г. Томск, Россия<sup>4</sup>

Россия, 634050, г. Томск, пр. Ленина, 115<sup>4</sup>

ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Томск, Россия<sup>5</sup>

Россия, 634050, г. Томск, Московский тракт, 2<sup>5</sup>

ФБУН «Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии «Вектор», Новосибирск, пос. Кольцово, Россия<sup>6</sup>

Россия, 630559, Новосибирск, пос. Кольцово<sup>6</sup>

### Аннотация

**Актуальность.** Рак молочной железы занимает лидирующие позиции по уровню заболеваемости во всем мире. Ген онкосупрессор *PALB2* наряду с такими генами, как *BRCA1*, *BRCA2*, вовлечен в процессы репарации поврежденной ДНК. Частота встречаемости герминальных мутаций гена *PALB2* при раке молочной железы и семейных случаях рака поджелудочной железы составляет приблизительно 1–2 % и 3–4 % соответственно. Представлен клинический случай 39-летней женщины, принадлежащей к якутской этнической группе, с диагнозом рак молочной железы с семейной историей рака поджелудочной железы. **Материал и методы.** Геномная ДНК выделена из периферической крови, ДНК-библиотеки приготавливали с использованием набора Hereditary Cancer Solution™ (Sophia Genetics, Швейцария) для изучения статуса 27 генов (*ATM*, *APC*, *BARD1*, *BRCA1*, *BRCA2*, *BRIP1*, *CDH1*, *CHEK2*, *EPCAM*, *FAM175A*, *MLH1*, *MRE11A*, *MSH2*, *MSH6*, *MUTYH*, *NBN*, *PALB2*, *PIK3CA*, *PMS2*, *PMS2CL*, *PTEN*, *RAD50*, *RAD51C*, *RAD51D*, *STK11*, *TP53* и *XRCC2*). Секвенирование (2 × 150 п.н.) проводилось с использованием системы NextSeq 500 (Illumina, США). **Результаты.** По результатам биоинформатического анализа данных NGS у 39-летней женщины, принадлежащей к якутской этнической группе, с диагнозом рак молочной железы с семейной историей рака поджелудочной железы обнаружена новая герминальная мутация гена *PALB2* со сдвигом рамки считывания (NM\_024675: Exon1: c.47delA: p.K16FS). В соответствии с dbPubmed ClinVar новая мутация гена *PALB2* расположена в том же кодоне, где ранее была описана, вероятно патогенная, мутация сайта сплайсинга (NM\_024675.3: Exon1: c.48+1delG), вовлеченная в патогенез наследственных форм рака молочной железы и яичника. **Заключение.** Впервые у 39-летней женщины, принадлежащей к якутской этнической группе, с диагнозом рак молочной железы и с семейной историей рака поджелудочной железы обнаружена новая, вероятно патогенная, герминальная мутация гена *PALB2* со сдвигом рамки считывания (NM\_024675: Exon1: c.47delA: p.K16FS).

**Ключевые слова:** наследственные мутации, рак молочной железы, этносы России азиатского происхождения, якуты, *PALB2*.

### Introduction

Breast cancer (BC) is the most common female malignancy worldwide. *BRCA1* and *BRCA2* are the most widely known breast cancer susceptibility genes. However, mutations in *BRCA1/2* genes account for no more than half of all hereditary breast

cancers [1]. DNA damage response genes, such as *ATM*, *BRIP1*, *CDH1*, *CHEK2*, *NBN*, *NF1*, *PALB2*, *RAD51C*, *RAD51D* and others are also involved in a significant number of hereditary breast and ovarian cancer syndromes. Cancer genetic advances allow identification of new mutations associated with breast

cancer (BC). Next generation sequencing allows detection of DNA damage of five levels of pathogenicity: not pathogenic, likely not pathogenic, uncertain, likely pathogenic, and pathogenic. The interpretation of new variants is a major challenge, and its misinterpretation can lead to serious clinical mistakes for patients and their families [2, 3]. In addition, given the fact that *BRCA* gene mutations are ethnospesific, the search and interpretation of new mutations remains open for little-studied populations. For example, there are no reports concerning hereditary BC associated mutations in BC patients from Yakut ethnic group of Asian ancestry living in of the Far North. The Yakuts (Sakha) are a unique indigenous Turkic ethnic group who lives in the Republic of Sakha, which is the largest and coldest region of the Russian Federation (permafrost zone) (Fig. 1). The Yakuts make up about half of the Republic of Sakha population, the population of Yakutsk is about 330,000 (2020) on the 122 sq. km [4].

Results of a comprehensive assessment of breast cancer incidence among indigenous peoples and newcomers in Sakha Republic (Yakutia) were presented by L.F. Pisareva et al. (2007) and M.P. Kirillina et al. (2012) [5, 6]. The breast cancer incidence was found to decrease among indigenous peoples, whereas it tended to increase among newcomers. The breast cancer incidence rate was higher in nonindigenous residents of the Sakha Republic (Yakutia) than in representatives of the indigenous population (60 vs 40%). The disease was more common in women aged 50–59 years (32.6 %) and 60–69 years (21.8 %), regardless of ethnicity. The data obtained point to the most informative criteria for breast tumor malignancy: low expression of estrogen and progesterone receptors, high expression of Ki67 and p53, and low expression of bcl-2. In the published literature there are no data on the frequency of occurrence of *BRCA1/2* gene mutations among patients with breast cancer of the Yakut ethnic group.

**The goal of this report** was to describe new *PALB2* mutations in a young Yakut breast cancer patient with family history of cancer.

### Material and Methods

The eligibility criteria were as follows: early age of onset and/or family history (2 or more close relatives with BC) and/or the presence of synchronous or metachronous multiple primary tumors [7]. Exclusion criteria included the presence of well-known BC-associated *BRCA* gene mutations.

Blood was collected in blood tubes containing K2EDTA. Genomic DNA was extracted from the peripheral blood lymphocytes using the phenol/chloroform method. DNA library were prepared using the Hereditary Cancer Solution™ kit (Sophia GENETICS, Switzerland) to cover 27 genes, such as *ATM*, *APC*, *BARD1*, *BRCA1*, *BRCA2*, *BRIP1*, *CDH1*, *CHEK2*, *EPCAM*, *FAM175A*, *MLH1*, *MRE11A*, *MSH2*, *MSH6*, *MUTYH*, *NBN*, *PALB2*, *PIK3CA*, *PMS2*, *PMS2CL*, *PTEN*, *RAD50*, *RAD51C*, *RAD51D*, *STK11*, *TP53*,

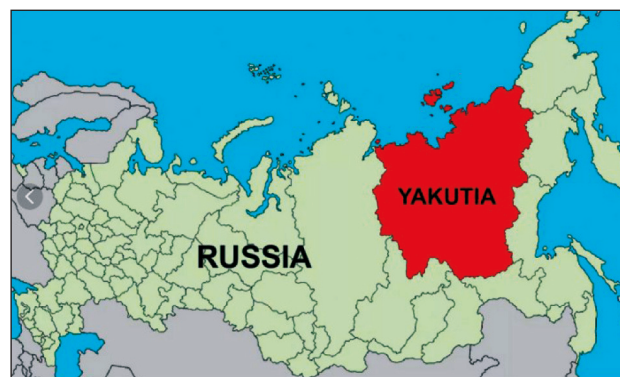


Fig. 1. Republic of Sakha is a federal subject of Russia  
Рис. 1. Республика Саха Якутия – субъект Российской Федерации

and *XRCC2*. Paired-end sequencing (2 × 150 bp) was conducted using NextSeq 500 system (Illumina, USA) [8].

### Bioinformatics analysis

Sequencing data were analyzed according to the GATK (Genome Analysis Toolkit) best practice recommendation for Whole Exome Sequencing using GRCh37 as a reference for Burrows-Wheeler alignment. The obtained variants were annotated with ANNOVAR software and ranged according to population frequency (genomic exome, gnomAD genome, and ExAC), ClinVar, CADD, and literature data [9–11]. Detected sequence variants were annotated using PolyPhen2, Mutation Taster, and SIFT [12–14].

ProteinPaint tool was used to complement existing cancer genome portals and provide a comprehensive and intuitive view of cancer genomic data with advanced visualization features (<https://pecan.stjude.cloud/proteinpaint>).

### Results and Discussion

We report the case of a 39-year-old Yakut woman with invasive ductal carcinoma in the left breast, with a family history of cancer (mother with pancreatic cancer). Immunohistochemistry testing detected estrogen receptor (0), progesterone receptor (0), and positive HER2 (+). After 10 years of follow-up, she is alive with no evidence of disease progression.

Based on the NGS data, mutational analysis revealed the presence of the new germinal frameshift deletion (NM\_024675:exon1:c.47delA:p.K16fs) in exon 1 of *PALB2* gene (Fig. 2).

In accordance with dbPubMed ClinVar, a new mutation is located in codon of the *PALB2* gene, where the likely pathogenic donor splice site mutation (NM\_024675.3:c.48+1delG) associated with hereditary cancer-predisposing syndrome has been earlier described. The c.48+1delG intronic variant results from a deletion of one nucleotide within intron 1 of the *PALB2* gene. This rare variant was not reported in population based cohorts in the databases as Database of Single Nucleotide Polymorphisms

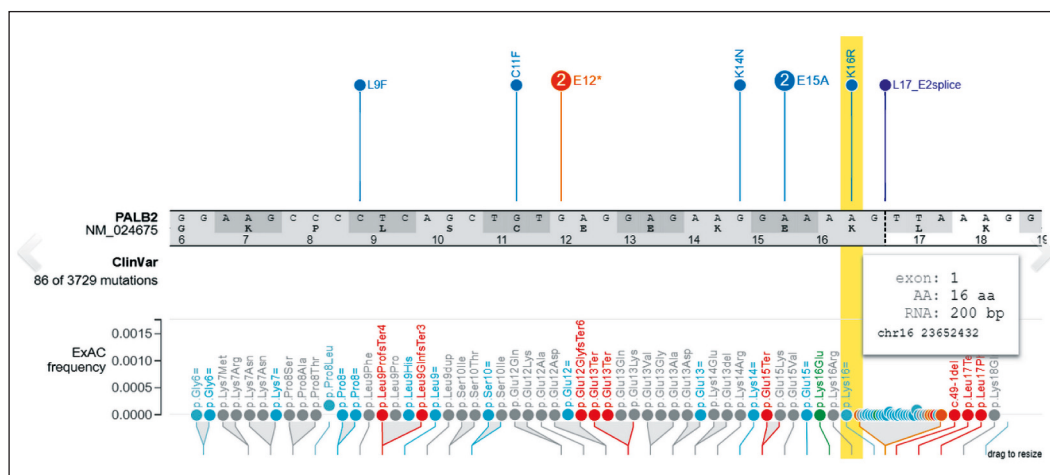


Fig. 2. Visualization of the position of germinal frameshift deletion (NM\_024675:exon1:c.47delA:p.K16fs) in the *PALB2* gene by ProteinPaint tool (hg19)

Рис. 2. Визуализация местоположения новой мутации (NM\_024675:exon1:c.47delA:p.K16fs) в гене *PALB2* с помощью программы ProteinPaint (hg19)

(dbSNP), NHLBI Exome Sequencing Project (ESP), and 1000 Genomes Project and the NHLBI GO Exome Sequencing Project (ESP). This likely pathogenic donor splice site mutation has been detected with an allele frequency of approximately 0.001 % (more than 130000 alleles tested). In accordance to the BDGP and ESEfinder splice site prediction tools, it was reported that this alteration was predicted to destroy the native splice donor site. A splice site mutation is a genetic mutation that inserts and deletes or changes a number of nucleotides in the specific site at which splicing takes place during the processing of precursor messenger RNA into mature messenger RNA.

Thus, a new mutation of the *PALB2* gene (NM\_024675:exon1:c.47delA:p.K16fs) is located in a donor splice site. In accordance to ACMG Recommendations, alterations that disrupt the canonical splice donor site are typically deleterious in nature [15]. However, direct evidence is unavailable. In our study, this variant was classified by us as likely pathogenic, taking into account the early-onset BC woman with a family history of pancreatic cancer. Moreover, our data are consistent with those published in *Gastroenterology Journal* in 2009 and *Fam Cancer Journal* in 2011 and others [16, 17]. M.D. Tischkowitz et al. (2009) found that the prevalence of *PALB2* mutation does not exceed 1 % in patients with pancreatic cancer not selected by family history. S. Jones et al. (2009) and E.P. Slater et al. (2010) found an overall prevalence of 3.1 % of *PALB2* mutation in patients with familial pancreatic cancer [18, 19]. Thus, *PALB2* gene mutations appear to be prevalent in patients with a family history of pancreatic cancer. E.W. Hofstatter et al. (2011) reported that *PALB2* mutations occur with a prevalence of 2.1 % in a population of *BRCA1/2*-negative breast cancer patients specifically selected for a personal and/or family history of pancreatic cancer [16, 17].

Partner And Localizer of *BRCA2* gene (*PALB2*) is

directly involved in DNA damage response. Germline mutations in *PALB2* have been identified in breast cancer and familial pancreatic cancer cases, accounting for approximately 1–2 % and 3–4 %, respectively [20]. It is well known that homologous recombination (HRR) genes, such as *ATM*, *BRIP1*, *CDH1*, *CHEK2* and others are involved in a significant number of hereditary breast and ovarian cancer syndromes [21]. Hereditary Breast and Ovarian Cancer Syndrome associated with *BRCA1/2* mutations is the most common hereditary cancer syndrome. Patients who carry a mutation in *BRCA1/2* genes are well respond to platinum chemotherapy (cisplatin) or PARP inhibitors (PARPi). The identification of molecular alterations in homologous recombination (HRR) genes is an area of active research to expand the use of PARPi. Several studies are ongoing to evaluate the efficacy of PARPi (ClinicalTrials.gov identifiers: NCT02401347 and NCT03330847) in women with germline or somatic mutations in HRR pathway genes including *PALB2*. T. Grellety et al. (2020) reported on the effective PARPi treatment of a *PALB2*-deficient breast cancer in a 42-year-old woman [22]. In our study, we report the case of a 39-year-old Yakut woman with a family history of pancreatic cancer and new detected likely pathogenic germinal mutation of *PALB2* gene (NM\_024675:exon1:c.47delA:p.K16fs). In the case of disease progression, the patient may be considered for the appointment of PARP inhibitors.

### Conclusion

This report is the first to describe the new germinal frameshift deletion (NM\_024675:exon1:c.47delA:p.K16fs) in the *PALB2* gene in a Yakut BC patient with young-onset and familial BC. This mutation likely can be associated with Hereditary Breast and Ovarian Cancer Syndrome. Further studies are required to confirm pathogenicity of new frameshift mutation of the *PALB2* gene in Yakut breast cancer patients.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Gifoni A.C.L.V.C., Gifoni M.A.C., Wotroba C.M., Palmero E.I., Costa E.L.V., Dos Santos W., Achatz M.I. Hereditary Breast Cancer in the Brazilian State of Ceará (The CHANCE Cohort): Higher-Than-Expected Prevalence of Recurrent Germline Pathogenic Variants. *Front Oncol.* 2022; 12. doi: 10.3389/fonc.2022.932957.
2. Plon S.E., Eccles D.M., Easton D., Foulkes W.D., Genuardi M., Greenblatt M.S., Hogervorst F.B., Hoogerbrugge N., Spurdle A.B., Tavtigian S.V.; LARC Unclassified Genetic Variants Working Group. Sequence variant classification and reporting: recommendations for improving the interpretation of cancer susceptibility genetic test results. *Hum Mutat.* 2008; 29(11): 1282–91. doi: 10.1002/humu.20880.
3. Richards S., Aziz N., Bale S., Bick D., Das S., Gastier-Foster J., Grody W.W., Hegde M., Lyon E., Spector E., Voelkerding K., Reh M.H.L.; ACMG Laboratory Quality Assurance Committee. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med.* 2015; 17(5): 405–24. doi: 10.1038/gim.2015.30.
4. Kononova S., Vinokurova D., Barashkov N.A., Semenova A., Sofronova S., Oksana S., Tatiana D., Struchkov V., Burtseva T., Romanova A., Fedorova S. The attitude of young people in the city of Yakutsk to DNA-testing. *Int J Circumpolar Health.* 2021; 80(1). doi: 10.1080/22423982.2021.1973697.
5. Kirillina M.P., Loskutova K.S., Lushnikova E.L., Nepomnyashchikh L.M. Expression of molecular biological markers in breast cancer under conditions of the Sakha Republic (Yakutia). *Bull Exp Biol Med.* 2014; 157(5): 623–7. doi: 10.1007/s10517-014-2630-x.
6. Писарева Л.Ф., Ооинцова И.Н., Иванов П.М., Николаева Т.И. Особенности заболеваемости раком молочной железы коренного и пришлого населения Республики Саха (Якутия). *Сибирский онкологический журнал.* 2007; (3): 69–72. [Pisareva L.F., Odintsova I.N., Ivanov P.M., Nikolaeva T.I. Breast cancer incidence among indigenous peoples and newcomers in Sakha republic (Yakutia). *Siberian Journal of Oncology.* 2007; (3): 69–72. (in Russian)].
7. Eccles D.M. Hereditary cancer: guidelines in clinical practice. Breast and ovarian cancer genetics. *Ann Oncol.* 2004; 15(4): 133–8. doi: 10.1093/annonc/mdh917.
8. Slatko B.E., Gardner A.F., Ausubel F.M. Overview of Next-Generation Sequencing Technologies. *Curr Protoc Mol Biol.* 2018; 122(1): 59. doi: 10.1002/cpmb.59.
9. Van der Auwera G.A., Carneiro M.O., Hartl C., Poplin R., Del Angel G., Levy-Moonshine A., Jordan T., Shakir K., Roazen D., Thibault J., Banks E., Garimella K.V., Altshuler D., Gabriel S., DePristo M.A. From FastQ data to high confidence variant calls: the Genome Analysis Toolkit best practices pipeline. *Curr Protoc Bioinformatics.* 2013; 43(1110): 11.10.1–11.10.33. doi: 10.1002/0471250953.bi1110s43.
10. DePristo M.A., Banks E., Poplin R., Garimella K.V., Maguire J.R., Hartl C., Philippakis A.A., del Angel G., Rivas M.A., Hanna M., McKenna A., Fennell T.J., Kernysky A.M., Sivachenko A.Y., Cibulskis K., Gabriel S.B., Altshuler D., Daly M.J. A framework for variation discovery and genotyping using next-generation DNA sequencing data. *Nature genetics.* 2011; 43(5): 491–8. doi: 10.1038/ng.806.
11. McKenna A., Hanna M., Banks E., Sivachenko A., Cibulskis K., Kernysky A., Garimella K., Altshuler D., Gabriel S., Daly M., DePristo M.A. The Genome Analysis Toolkit: a MapReduce framework for analyzing next-generation DNA sequencing data. *Genome Res.* 2010; 20(9): 1297–303. doi: 10.1101/gr.107524.110.
12. Adzhubei I.A., Schmidt S., Peshkin L., Ramensky V.E., Gerasimova A., Bork P., Kondrashov A.S., Sunyaev S.R. A method and server for predicting damaging missense mutations. *Nat Methods.* 2010; 7(4): 248–9. doi: 10.1038/nmeth0410-248.
13. Schwarz J.M., Cooper D.N., Schuelke M., Seelow D. Mutation-Taster2: mutation prediction for the deep-sequencing age. *Nat Methods.* 2014; 11(4): 361–2. doi: 10.1038/nmeth.2890.
14. Kumar P., Henikoff S., Ng P.C. Predicting the effects of coding non-synonymous variants on protein function using the SIFT algorithm. *Nat Protoc.* 2009; 4(7): 1073–81. doi: 10.1038/nprot.2009.86.
15. Richards C.S., Bale S., Bellissimo D.B., Das S., Grody W.W., Hegde M.R., Lyon E., Ward B.E.; Molecular Subcommittee of the ACMG Laboratory Quality Assurance Committee. ACMG recommendations for standards for interpretation and reporting of sequence variations: Revisions 2007. *Genet Med.* 2008; 10(4): 294–300. doi: 10.1097/GIM.0b013e31816b5cae.
16. Hofstatter E.W., Domchek S.M., Miron A., Garber J., Wang M., Composchi K., Boghossian L., Miron P.L., Nathanson K.L., Tung N. PALB2 mutations in familial breast and pancreatic cancer. *Fam Cancer.* 2011; 10(2): 225–31. doi: 10.1007/s10689-011-9426-1.
17. Tischkowitz M.D., Sabbaghian N., Hamel N., Borgida A., Rosner C., Taherian N., Srivastava A., Holter S., Rothenmund H., Ghadirian P., Foulkes W.D., Gallinger S. Analysis of the gene coding for the BRCA2-interacting protein PALB2 in familial and sporadic pancreatic cancer. *Gastroenterology.* 2009; 137(3): 1183–6. doi: 10.1053/j.gastro.2009.06.055.
18. Jones S., Hruban R.H., Kamiyama M., Borges M., Zhang X., Parsons D.W., Lin J.C., Palmisano E., Brune K., Jaffe E.M., Jacobuzio-Donahue C.A., Maitra A., Parmigiani G., Kern S.E., Velculescu V.E., Kinzler K.W., Vogelstein B., Eshleman J.R., Goggins M., Klein A.P. Exomic sequencing identifies PALB2 as a pancreatic cancer susceptibility gene. *Science.* 2009; 324(5924): 217. doi: 10.1126/science.1171202.
19. Slater E.P., Langer P., Niemczyk E., Strauch K., Butler J., Habbe N., Neoptolemos J.P., Greenhalf W., Bartsch D.K. PALB2 mutations in European familial pancreatic cancer families. *Clin Genet.* 2010; 78(5): 490–4. doi: 10.1111/j.1399-0004.2010.01425.x.
20. Hanenberg H., Andreassen P.R. PALB2 (partner and localizer of BRCA2). *Atlas Genet Cytogenet Oncol Haematol.* 2018; 22(12): 484–90. doi: 10.4267/2042/69016.
21. Practice Bulletin No 182: Hereditary Breast and Ovarian Cancer Syndrome. *Obstet Gynecol.* 2017; 130(3): 110–26. doi: 10.1097/AOG.0000000000002296.
22. Grellety T., Peyraud F., Sevenet N., Tredan O., Dohollou N., Barouk-Simonet E., Kind M., Longy M., Blay J.Y., Italiano A. Dramatic response to PARP inhibition in a PALB2-mutated breast cancer: moving beyond BRCA. *Ann Oncol.* 2020; 31(6): 822–3. doi: 10.1016/j.annonc.2020.03.283.

Поступила/Received 10.08.2022

Одобрена после рецензирования/Revised 17.08.2022

Принята к публикации/Accepted 22.08.2022

## ABOUT THE AUTHORS

**Polina A. Gervas**, MD, PhD, Researcher at the Laboratory of Molecular Oncology and Immunology, Head of the group of molecular-genetic research methods of the reference center, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). E-mail: pgervas@yandex.ru. Researcher ID (WOS): C-5846-2012. Author ID (Scopus): 13613767400. ORCID: 0000-0003-0051-8814.

**Aleksey Yu. Molokov**, Junior Researcher at the Laboratory of Molecular Oncology and Immunology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): AAF-7302-2021. Author ID (Scopus): 57217493727. ORCID: 0000-0002-1475-1185.

**Aleksei A. Zarubin**, Postgraduate, Junior Researcher at the Laboratory researcher of the Evolutionary Genetics Laboratory, Research Institute of Medical Genetics, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Science (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): H-7476-2017. Author ID (Scopus): 57204453703. ORCID: 0000-0001-6568-6339.

**Anna A. Ivanova**, MD, PhD, Researcher at the Laboratory of Molecular Oncology and Immunology, head of the group of molecular-genetic research methods of the reference center, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia).

**Dmitrii G. Tikhonov**, MD, Professor, M.K. Ammosov North-Eastern Federal University (Yakutsk, Russia). Researcher ID (WOS): C-1032-2014. Author ID (Scopus): 7006659217. ORCID: 0000-0003-3385-9471.

**Nadezda S. Kipriyanova**, MD, DSc, Chief Freelance Oncologist in Yakutsk, Professor of the Department of Technosphere Safety, M.K. Ammosov North-Eastern Federal University (Yakutsk, Russia).

**Andrew N. Egorov**, Postgraduate, Institute of Natural Sciences, laboratory assistant at the Research Laboratory of Cell Technologies and Regenerative Medicine, M.K. Ammosov North-Eastern Federal University (Yakutsk, Russia). ORCID: 0000-0003-4610-7105

**Lilia D. Zhuikova**, MD, DSc, Head of the Laboratory of Epidemiology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): C-8293-2012. Author ID (Scopus): 56626111900. ORCID: 0000-0003-3536-8473.

**Nikolay A. Shefer**, MD, PhD, Oncologist, Tomsk Regional Oncological Dispensary; assistant of the Department of Surgery with a course of mobilization training and disaster medicine, Siberian State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Tomsk, Russia). ORCID: 0000-0002-0011-8370.

**Evgenii B. Topolnitskiy**, MD, DSc, Professor of the Department of Surgery with a course of mobilization training and disaster medicine, Siberian State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Tomsk, Russia). ORCID: 0000-0002-5674-0177.

**Valentina A. Belyavskaya**, DSc, Professor, Leading Researcher, Research Center of Virology and Biotechnology, Vector (Koltsovo, Novosibirsk, Russia).

**Lubov F. Pisareva**, MD, DSc, Professor, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): D-2353-2012. Author ID (Scopus): 7003646806. ORCID: 0000-0003-3507-0095.

**Evgeny L. Choynzonov**, MD, DSc, Professor, Full Member of the Russian Academy of Sciences, Director, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences; Head of Oncology Department, Siberian State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): P-1470-2014. Author ID (Scopus): 6603352329. ORCID: 0000-0002-3651-0665.

**Nadezda V. Cherdyntseva**, DSc, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Molecular Oncology and Immunology, Deputy Director for Science, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences; Researcher of the Laboratory of Genetic Technologies, Siberian State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): C-7943-2012. Author ID (Scopus): 6603911744. ORCID: 0000-0003-1526-9013.

#### AUTHOR CONTRIBUTION

**Polina A. Gervas**: writing of the manuscript, study analysis, critical revision with the introduction of valuable intellectual content, study conception and design.

**Aleksey Yu. Molokov**: recruited patients, collected samples and conducted experiments, performed data analysis.

**Aleksei A. Zarubin**: study analysis, critical revision with the introduction of valuable intellectual content, performed data analysis.

**Anna A. Ivanova**: recruited patients, collected samples and conducted experiments.

**Dmitrii G. Tikhonov**: study conception and design, critical revision with the introduction of valuable intellectual content.

**Nadezda S. Kipriyanova**: study conception and design, critical revision with the introduction of valuable intellectual content.

**Andrew N. Egorov**: recruited patients, collected samples and conducted experiments.

**Lilia D. Zhuikova**: recruited patients, collected samples and conducted experiments.

**Nikolay A. Shefer**: recruited patients, collected samples and conducted experiments.

**Evgenii B. Topolnitskiy**: recruited patients, collected samples and conducted experiments.

**Valentina A. Belyavskaya**: study conception and design, critical revision with the introduction of valuable intellectual content.

**Lubov F. Pisareva**: study conception and design, critical revision with the introduction of valuable intellectual content

**Evgeny L. Choynzonov**: study conception and design, critical revision with the introduction of valuable intellectual content.

**Nadezda V. Cherdyntseva**: study conception and design, critical revision with the introduction of valuable intellectual content.

#### *Ethical Approval and Consent to Participate*

*All patients were informed about the study and provided written informed consent, and the process was approved by the Ethics Committee of the Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Science, Tomsk, Russia.*

#### *Availability of data and material*

*The data that support the findings of this study are available from the corresponding author upon reasonable request.*

#### *Funding*

*The study was funded by the Russian Science Foundation, project № 22-25-20032; The Core Facility «Medical genomics», Tomsk NRMС.*

#### *Conflict of interests*

*The authors declare that they have no conflict of interest.*

#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Гервас Полина Анатольевна**, кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории молекулярной онкологии и иммунологии, руководитель группы молекулярно-генетических методов исследований в референсном центре, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). E-mail: pgervas@yandex.ru. SPIN-код: 2934-7970. Researcher ID (WOS): C-5846-2012. Author ID (Scopus): 13613767400. ORCID: 0000-0003-0051-8814.

**Молоков Алексей Юрьевич**, младший научный сотрудник лаборатории молекулярной онкологии и иммунологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии

наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 1347-8410. Researcher ID (WOS): AAF-7302-2021. Author ID (Scopus): 57217493727. ORCID: 0000-0002-1475-1185.

**Зарубин Алексей Андреевич**, аспирант, младший научный сотрудник лаборатории геномики орфанных болезней, Научно-исследовательский институт медицинской генетики, Томский национальный исследовательский медицинский центр, Российская академия наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 7568-0098. Researcher ID (WOS): H-7476-2017. Author ID (Scopus): 57204453703. ORCID: 0000-0001-6568-6339.

**Иванова Анна Александровна**, кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории молекулярной онкологии и иммунологии, руководитель группы молекулярно-генетических методов исследований в референсном центре, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия).

**Тихонов Дмитрий Гаврильевич**, доктор медицинских наук, профессор, ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова» (г. Якутск, Россия). Researcher ID (WOS): C-1032-2014. Author ID (Scopus): 7006659217. ORCID: 0000-0003-3385-9471.

**Киприянова Надежда Сидоровна**, доктор медицинских наук, главный внештатный онколог г. Якутска, профессор кафедры техноферной безопасности, ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова» (г. Якутск, Россия).

**Егоров Андрей Николаевич**, аспирант Института естественных наук, лаборант Научно-исследовательской лаборатории клеточных технологий и регенеративной медицины, ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова» (г. Якутск, Россия). ORCID: 0000-0003-4610-7105.

**Жуйкова Лилия Дмитриевна**, доктор медицинских наук, заведующая лабораторией эпидемиологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 3260-1308. Researcher ID (WOS): C-8293-2012. Author ID (Scopus): 5662611900. ORCID: 0000-0003-3536-8473.

**Шефер Николай Анатольевич**, кандидат медицинских наук, врач-онколог, ОГАУЗ «Томский областной онкологический диспансер»; ассистент кафедры хирургии с курсом мобилизационной подготовки и медицины катастроф, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Томск, Россия). SPIN-код: 3662-7399. ORCID: 0000-0002-0011-8370.

**Топольницкий Евгений Богданович**, доктор медицинских наук, профессор кафедры хирургии с курсом мобилизационной подготовки и медицины катастроф, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Томск, Россия). SPIN-код: 6744-9541. ORCID: 0000-0002-5674-0177.

**Белявская Валентина Александровна**, доктор биологических наук, профессор, ведущий научный сотрудник, ФБУН «Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии «Вектор» (Новосибирск, пос. Кольцово, Россия).

**Писарева Любовь Филипповна**, доктор медицинских наук, профессор, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 3529-0202. Researcher ID (WOS): D-2353-2012. Author ID (Scopus): 7003646806. ORCID: 0000-0003-3507-0095.

**Чойнзюнов Евгений Лхаматцуренович**, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, директор Научно-исследовательского института онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук; заведующий кафедрой онкологии, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Томск, Россия). SPIN-код: 2240-8730. Researcher ID (WOS): P-1470-2014. Author ID (Scopus): 6603352329. ORCID: 0000-0002-3651-0665.

**Чердынцева Надежда Викторовна**, доктор биологических наук, профессор, член-корреспондент РАН, заведующая лабораторией молекулярной онкологии и иммунологии, заместитель директора Научно-исследовательского института онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук; научный сотрудник лаборатории генетических технологий, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Томск, Россия). SPIN-код: 5344-0990. Researcher ID (WOS): C-7943-2012. Author ID (Scopus): 6603911744. ORCID: 0000-0003-1526-9013.

#### ВКЛАД АВТОРОВ

**Гервас Полина Анатольевна**: разработка концепции научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания, сбор биоматериала и информации о пациентке, проведение генетического тестирования, подготовка и редактирование рукописи.

**Молоков Алексей Юрьевич**: проведение генетического тестирования, биоинформатический анализ данных высокопроизводительного секвенирования.

**Зарубин Алексей Андреевич**: биоинформатический анализ данных высокопроизводительного секвенирования.

**Иванова Анна Александровна**: сбор биоматериала и информации о пациентке, проведение генетического тестирования.

**Тихонов Дмитрий Гаврильевич**: общее руководство проектом, анализ результатов научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания, разработка концепции научной работы.

**Киприянова Надежда Сидоровна**: разработка концепции научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

**Егоров Андрей Николаевич**: сбор биоматериала и информации о пациентке, проведение генетического тестирования.

**Жуйкова Лилия Дмитриевна**: сбор биоматериала и информации о пациентке.

**Шефер Николай Анатольевич**: сбор биоматериала и информации о пациентке, проведение генетического тестирования.

**Топольницкий Евгений Богданович**: сбор биоматериала и информации о пациентке, проведение генетического тестирования.

**Белявская Валентина Александровна:** проведение генетического тестирования, анализ результатов научной работы, внесение ценного интеллектуального содержания.

**Писарева Любовь Филипповна:** эпидемиологические исследования, разработка концепции научной работы, анализ результатов научной работы.

**Чойнзонов Евгений Лхаматренович:** общее руководство проектом, разработка концепции научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания

**Чердынцева Надежда Викторовна:** общее руководство проектом, анализ результатов научной работы, разработка концепции исследования, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

#### ***Этические принципы проведения исследования***

*Пациентка была проинформирована об исследовании и дала письменное информированное согласие. Исследование одобрено этическим комитетом НИИ онкологии Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук, Томск, Россия.*

#### ***Доступность данных и материалов***

*Данные, подтверждающие выводы этого исследования, могут быть предоставлены по обоснованному запросу.*

#### ***Финансирование***

*Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ, проект № 22-25-20032; Оборудование ЦКП «Медицинская геномика» Томского НИМЦ.*

#### ***Конфликт интересов***

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*