

РОЛЬ ОДНОНУКЛЕОТИДНЫХ ПОЛИМОРФИЗМОВ В ОПРЕДЕЛЕНИИ ТАКТИКИ ЛЕЧЕНИЯ, ПРОГНОЗИРОВАНИЯ И РИСКА РАЗВИТИЯ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Бенберин В.В.¹, Шаназаров Н.А.¹, Арипжанова Г.О.¹, Сейдалин Н.К.¹, Жаппаров Е.И.², Вощенко Т.А.¹

¹Больница Медицинского центра Управления делами Президента Республики Казахстан, Нур-Султан, e-mail: nasrulla@inbox.ru;

²ГКП на ПХВ «Многопрофильный медицинский центр», Нур-Султан

Рак молочной железы является наиболее распространенной злокачественной опухолью у женщин во всем мире. Каждая опухоль является сочетанием от нескольких десятков до нескольких сотен потенциально высоко функциональных соматических вариантов мутаций, наряду с гораздо большим количеством, потенциально высоко функциональных вариантов зародышевых мутаций. Совместное действие всех геномных вариаций приводит к клиническому разнообразию течения злокачественных новообразований (ЗНО). За исключением высокого риска развития рака молочной железы у носителей мутаций BRCA1 и BRCA2, а также риска развития рака молочной железы при некоторых однонуклеотидных мутациях в генах TP53, STK11, PTEN, CDH1, NF1 или NBN, проблемой является влияние данных мутаций на ответ опухоли на проводимое лечение, раннее метастазирование и прогноз выживаемости и смертности у больных с РМЖ. Так, существуют группы полиморфизмов, отвечающих за репарационные возможности ДНК, при мутациях rs1323697, rs1264308, rs141308737 и rs1469412 увеличивается риск заболеваемости РМЖ. За прогрессирование рака молочной железы и раннее лимфогенное метастазирование отвечают SNP, связанные с кодированием MMP. Но отдельным вопросом являются мутации генов, которые отвечают за метаболическую активность клеток, приводящие к высокой токсичности химиопрепаратов. Данный обзор рассматривает не только корреляцию полиморфизмов с риском развития РМЖ, но и SNP, влияющие на ответ опухоли на химиотерапию и лучевую терапию.

Ключевые слова: однонуклеотидные полиморфизмы, рак молочной железы, кардиотоксичность, антрациклины, фторпиримидины, SNP.

THE ROLE OF SINGLE-NUCLEOTIDE POLYMORPHISMS IN DETERMINING THE TACTICS OF TREATMENT, PROGNOSIS AND AT RISK OF DEVELOPING BREAST CANCER

Benberin V.V.¹, Shanazarov N.A.¹, Aripzhanova G.O.¹, Seydalin N.K.¹, Zhapparov E.I.², Voschenkova T.A.¹

¹Medical Centre hospital of President's Affairs Administration of the Republic of Kazakhstan, Nur-Sultan, e-mail: nasrulla@inbox.ru;

²SME on the RoEM "Multidisciplinary Medical Center of the Mayor's office of Nur-Sultan"

Breast cancer is the most common cancer in women worldwide. Each tumor is a combination of several dozen to several hundred potentially highly functional somatic mutation variants, along with a much larger number of potentially highly functional germ mutation variants. The combined effect of all genomic variations leads to a clinical diversity of the course of malignant neoplasms (MN). With the exception of the high risk of breast cancer in carriers of BRCA1 and BRCA2 mutations, as well as the risk of breast cancer in certain single-nucleotide mutations in the TP53, STK11, PTEN, CDH1, NF1, or NBN genes, the problem is the impact of these mutations on the tumor response to treatment, early metastasis, and prognosis of survival and mortality in patients with breast cancer. Thus, there are groups of polymorphisms responsible for DNA repair capabilities, with mutations rs1323697, rs1264308, rs141308737 and rs1469412, the risk of breast cancer increases. SNPs associated with MMP encoding are responsible for the progression of breast cancer and early lymphogenic metastasis. Therefore, a separate issue is the mutation of genes that are responsible for the metabolic activity of cells, leading to high toxicity of chemotherapy drugs. This review examines not only the correlation of polymorphisms with the risk of developing breast cancer, but also SNPs that affect the tumor response to chemotherapy and radiation therapy.

Keywords: single-nucleotide polymorphisms, breast cancer, cardiotoxicity, anthracyclines, fluoropyrimidines.

Рак молочной железы (РМЖ) является одним из наиболее распространенных злокачественных новообразований среди женщин во всем мире. По статистическим данным КазНИиОР, в 2018 году в Казахстане было диагностировано 32 228 новых случаев онкологических заболеваний и 14 369 человек умерли от этой болезни [1]. В структуре онкопатологий Республики Казахстан рак молочной железы все также занимает 1-е место среди женской популяции на 2019 год [1]. Патогенез рака молочной железы включает в себя как генетический фактор, так и эндогенные и экзогенные факторы риска.

Первые гены, ассоциированные с раком молочной железы, это BRCA1 и BRCA2. Исследования, проведенные в разных странах мира, показали, что генетические факторы влияют на индивидуальную восприимчивость к РМЖ, особенно одиночные нуклеотидные полиморфизмы (SNPs), связанные с геном P53 [2; 3]. Существуют мутации, которые увеличивают риск развития рака молочной железы, к ним относятся мутации в генах BARD1, BRIP1, CDH1, CHEK2, FANCM, MLH1, MRE11A, MSH2, MSH6, MUTYH, НБН, PALB2, PMS1, PMS2, PTEN, RAD50, RAD51C, STK11 и TP53 гены. Все вместе эти мутации, вероятно, составляют небольшой (от 2 до 5%) процент случаев рака молочной железы. Некоторые варианты SNP могут снизить риск развития рака молочной железы. В 2014 году был обнаружен SNP rs140068132 у латиноамериканских женщин («коренные американцы») и был связан как с более низкой плотностью груди (оценка проводилась при помощи маммографии), так и с 40-60% более низким риском развития рака молочной железы [4].

Материалы и методы исследования. Обзор литературы был выполнен с использованием PubMed для выявления статей и отчетов о случаях заболевания в англоязычной литературе в период с 2003 по 2019 год по риску развития, генетике, лечению, фармакокинетике появления побочных действий лечения и прогнозу рака молочной железы. В данный обзор включены метаанализы отдельных групп однонуклеотидных полиморфизмов. Использована основная характеристика SNP, взятых из международной базы SNPedia.com

Результаты исследования и их обсуждение. Важную роль генетических факторов риска играет неспособность восстановления разрыва двойной нити ДНК. Для устранения таких дефектов нити ДНК существует несколько важных процессов – гомологичная рекомбинация (HR) и негомологичные эндосоединительные пути (NHEJ) [5]. Jie Ge и соавторы провели крупномасштабный метаанализ 14 наборов данных для исследования геномных ассоциаций (GWAS), выбрали 138 генов-кандидатов из Nер-путей, используя «Базу данных молекулярных сигнатур (MsigDB)» и PathCards. Этот анализ показал, что один из факторов, приводящий к дефекту ДНК, – это NER-пути. Авторы выделили четыре независимых SNPs (BIVM-ERCC5 rs1323697_C, GTF2H4 rs1264308_T, COPS2

rs141308737_C и ELL rs1469412_C), ассоциированных с риском РМЖ [6].

Некоторые SNPs, влияют на прогрессирование рака молочной железы, такие как rs1799750, в гене MMP1 и rs3918242, в гене MMP9. Еще в 2007 году Hughes и соавторы провели исследование ассоциации между однонуклеотидными полиморфизмами в промоторных областях MMP-1, MMP-3, MMP-7, MMP-9, MMP-12 и MMP-13 и метастатическим распространением рака молочной железы в лимфатических узлах 223 пациенток и доказали, что однонуклеотидные полиморфизмы MMP влияют на прогрессирование рака молочной железы и что генотип MMP-1 2G/2G повышает риск метастазирования в лимфатические узлы и имеет наиболее неблагоприятный прогноз течения РМЖ [7]. Но есть SNP, связанные с более низким риском развития рака молочной железы, например rs3218536 в гене репарации ДНК XRCC2 и rs1045485 в гене CASP8, который связан с апоптозом [8].

Также у каждого региона есть свои полиморфизмы, ассоциирующиеся с национальной предрасположенностью к развитию РМЖ. Так, в исследовании Боярских У.А. и соавторов в 2009 году были выделены полиморфизмы в пределах интрона 2 гена FGFR2, которые связаны с повышенным риском развития рака молочной железы в европейских и азиатских популяциях. В данной работе участвовало 766 женщин российской популяции и 665 контрольных женщин из Сибири. И из семи SNP FGFR2 выделили два, которые преобладали в популяции женщин Западной Сибири, Российская Федерация - rs2981582 и rs7895676 [9]. Если говорить о странах Азии, то, например, в Южной Корее еще в 2011 году было проведено крупное исследование однонуклеотидных полиморфизмов, связанных с раком молочной железы среди азиатской популяции (в исследование не были включены китайцы). В общей сложности была исследована 3321 больная раком молочной железы и 3500 здоровых женщин, которые составили контрольную группу. Генотипирование SNP включало rs2046210 (6q25.1), rs2981582 (FGFR2), rs889312 (MAP3K1), rs3803662 (TOX3/TNRC9) и rs4973768 (SLC4A7). Опухоли были классифицированы на четыре внутренних подтипа на основе рецептора эстрогена (ER), рецептора прогестерона, экспрессии HER2 и Ki67. Все пять SNP были связаны с риском развития рака молочной железы в доминантных, рецессивных и аддитивных моделях. С помощью SNP была создана многомерная модель риска логистической регрессии. При анализе подтипов все 5 SNPs были связаны с люминальным подтипом А рака молочной железы. Два SNPs (rs2046210 и rs3803662) были связаны с ER-HER2 + подтип, и только rs2046210 SNP был связан с тройным отрицательным подтипом [10].

Крупнейшее же азиатское исследование однонуклеотидных полиморфизмов было проведено в Китае в 2010 году. Jirong Long и соавторы исследовали 6498 случаев рака

молочной железы среди китайского населения и сравнили свои результаты с европейскими клиническими исследованиями. Статистически значимые ассоциации между этнической принадлежностью и раком молочной железы наблюдались в восьми выявленных полиморфизмах, среди которых rs4973768 (3p24/SLC4A7), rs889312 (5q11.2/MAP3K1), rs2046210 (6q25.1), rs1219648 (10q26.13/FGFR2), rs2981582 (10q26.13/FGFR2), rs3817198 (11p15.5/плоскость lsp1), rs8051542 (16q12.1/TOX3), и rs3803662 (16q12.1/TOX3). Два дополнительных SNP, rs10941679 (5p12 / MRPS30) и rs13281615 (8q24. 21), показали незначительно значимую ассоциацию. Некоторые из этих ассоциаций меняли свое значение в зависимости от текущего уровня эстрогена. В анализе точного картирования пять SNP показали последовательную ассоциацию с риском развития рака молочной железы на обеих исследуемых группах: rs10169372 (2q35), rs283720 (8q24.21), rs10515083 (17q23.2/ COX11), rs16955329 (17q23.2/ COX11) и rs2787487 (17q23.2/ COX11) [11].

Помимо риска заболевания и прогноза РМЖ, существуют SNP, которые играют определенную роль в том, как пациенты реагируют на препараты, используемые для лечения рака молочной железы, и лучевую терапию. Значимые ассоциации с нежелательными побочными эффектами лучевой терапии имеет SNP rs1800058 (Leu > Phe), который приводит к плевральному утолщению и фиброзу легких [12].

Несмотря на последние достижения в лечении РМЖ, такие побочные эффекты, как кардиотоксичность, могут быть обусловлены традиционными химиопрепаратами, например антрациклинами, а также более новыми препаратами, такими как трастузумаб, что приводит к высокому уровню смертности больных РМЖ. В 2018 году Vivian Y. Chang и Jessica J. Wang провели обзор причин кардиотоксичности, индуцированной химиотерапией. Они пришли к выводу, что три SNP в трех генах в настоящее время имеют убедительные доказательства в качестве фармакогеномных маркеров для антрациклин-индуцированной кардиотоксичности. Эти ассоциации были воспроизведены по меньшей мере дважды в больших хорошо охарактеризованных популяциях пациентов с клинически значимыми эффектами. Они рекомендовали фармакогеномическое тестирование всех онкологических больных с раком молочной железы с показанием к терапии доксорубицином или даунорубицином для вариантов RARG rs2229774, SLC28A3 rs7853758 и UGT1A6 *4 rs17863783 [13]. Linschoten M. и соавторы в том же году также провели масштабный обзор литературы, где идентифицировали 25 генетических вариантов в 20 генах и 2 межполовых варианта полиморфизмов, связанных с кардиотоксичностью антрациклиновых препаратов и трастузумаба. Хотя общая численность исследуемых групп была ограничена небольшими когортами, что приводило к неспособности оценить происхождение популяции и отсутствию репликации. SNP с самыми надежным уровнем доказательности взаимосвязи с

кардиотоксичностью являются CELF4 rs1786814 (структура и функция саркомеров), RARG rs2229774 (экспрессия топоизомеразы-2β), SLC28A3 rs7853758 (транспорт лекарственных средств), UGT1A6 rs17863783 (метаболизм лекарственных средств) и 1 межполушарный вариант (rs28714259) [14].

Описания клинического случая в Испании в 2016 году демонстрирует пациентку, у которой развилась тяжелая токсичность по отношению к 5-фторурацилу и которая имела мутацию в гене, кодирующем фермент дигидропиримидиндегидрогеназу 2846 A>G (>rs67376798) [15]. Позже в 2018 году в Нидерландах проводилось проспективное многоцентровое исследование, касающееся токсичности фторпиримидинов, которые снижают активность ключевого метаболического фермента DPYD. Были оценены эффекты проспективного скрининга для четырех наиболее значимых вариантов дигидропиримидина дегидрогеназы (DPYD) - DPYD*2A [rs3918290, с. 1905+1G>A, IVS14+1G>>A], с. 2846A>>> T [>>>rs67376798, D949V], с. 1679T>G [rs55886062, DPYD*13, I560S], и с.1236G>>>A [rs56038477, E412E, в гаплотипе B3]. На основе полученных данных 1181 больного они смогли выделить критерии подбора дозы фторпиримидинов для каждого полиморфизма. Уменьшение дозы DPYD на основе генотипа помогло улучшить безопасность пациента лечения фторпиримидином. Для носителей DPYD*2A и с.1679T>G снижение начальной дозы на 50% было адекватным. Для носителей полиморфизма С.1236G>А и С.2846А>>>Т требуется более значительное снижение дозы на 50% (вместо 25%). Поскольку фторпиримидины являются одними из наиболее часто используемых противоопухолевых агентов, эти результаты свидетельствуют о том, что внедрение индивидуального дозирования с учетом генотипа DPYD должно стать новым стандартом лечения [16]. Lam и соавторы также исследовали таблетированную форму фторпиримидинов - капецитабин. Капецитабин активируется до 5-FU при помощи генов CES, CDA и TYMP, из которых клинически значимыми SNP являются полиморфизмы в генах в CDA и CES2, которые отвечают за эффективность и токсичность препарата. Кроме того, варианты в генах 5-FU метаболического пути, включая TYMS, MTHFR и DPYD, могут также влиять на эффективность и токсичность капецитабина. В частности, хорошо известные SNP в TYMS и DPYD имели связь с клиническим исходом, а также с побочными эффектами лечения. Были описаны варианты полиморфизмов DPYD*2A (rs3918290), *13 (rs55886062), -2846A>T (rs67376798) и -1236G>>>A/НаpB3 (rs56038477) - отвечают за высокий риск токсичности данного препарата [17].

Также в немецком исследовании 2013 года, проведенном Seibold P. и соавторами, была выявлена взаимосвязь между однонуклеотидными полиморфизмами и эффектами лучевой терапии, а также выявлены высокие риски смертности. Одиннадцать SNP в в генах

MT2A, NFE2L2, NQO1, PRDX1 и PRDX6 были достоверно связаны с общей смертностью после медианы наблюдения 5,7 года. Три SNP в NQO1 (rs2917667) и PRDX6 (rs7314, rs4916362) были последовательно связаны с повышенным риском смерти во всех исследуемых популяциях. Для CAT_rs769218 была найдена модификация потенциального эффекта при лучевой терапии. Таким образом, было доказано, что генетические варианты в NQO1 и PRDX6 могут изменять прогноз рака молочной железы [18].

Прогноз рака молочной железы значительно отличается у больных раком молочной железы, и наследственные генетические факторы могут помочь объяснить эту вариабельность. Особый интерес представляют гены, участвующие в защите от активных форм кислорода (АФК), поскольку считается, что АФК вызывают повреждение ДНК и способствуют патогенезу рака. Два однонуклеотидных полиморфизма в GPX4 (rs713041 и rs757229) были связаны со смертностью от всех причин РМЖ, связанных как с течением самого заболевания, так и с побочными эффектами проводимого лечения (показатели гипотезы были специально с коррелированы до $P = .0041$ и $P = .0035$). GPX4 rs713041 расположен рядом с элементом последовательности вставки селеноцистеина в GPX4, и редкий аллель этого SNP связан с повышенным риском смерти [19].

Однонуклеотидные полиморфизмы также могут быть ассоциированы с первично множественными формами раков среди женской популяции. Например, BARD1 SNPs G1743C (Cys557Ser), T2006C (Cys645Arg) и G2355A (Ser761Asn) были идентифицированы как ассоциированные с раком яичников, молочной железы и раком яичников и раком молочной железы соответственно [20-23]. Финское популяционное исследование сообщило о трех синонимичных и четырех несинонимичных SNP(NsSNP). NsSNP были представлены мутациями в генах C1207G (Ser378Arg), G1592A (Val507Met), C2045T (Arg658Cys) и G1743C (Cys557Ser). В этом исследовании было обнаружено, что только G1743C (Cys557Ser) ассоциирован с предрасположенностью к раку молочной железы [21]. Тот же SNP был обнаружен ассоциированным с риском развития одиночного и множественного первичного рака молочной железы [24; 25]. Pro24Ser и C1207G (Ser378Arg) могут совместно способствовать восприимчивости к раку молочной железы. В исследовании от 2009 года сообщалось, что G1743C (Cys557Ser) не имеет ассоциации с предрасположенностью к семейному раку молочной железы в австралийском популяционном контрольном исследовании [26; 27]. В когортном исследовании, проведенном на французской популяции, было показано, что девять распространенных SNP, связанных с геном BARD1, включая G1743C (Cys557Ser), не играют никакой роли в качестве модификатора риска у мутантных носителей BRCA1/2 [28].

С 2018 году широко исследуется влияние однонуклеотидных полиморфизмов на ответ

опухоли на различные схемы адъювантной химиотерапии. Так, в январе 2018 года Meiyang Li и соавторы представили результаты когортного исследования у 316 пациентов с трижды-негативным раком молочной железы (ТНРМЖ). Все больные получали курсы адъювантной полихимиотерапии антрациклинами и/или таксанами. Были обнаружены три генотипа AA, GA и GG, в rs473543 гена ATG5. Проведенное исследование показало, что пациенты с аллелем ATG5 rs473543 имели повышенный риск рецидива и более короткий безрецидивный период выживаемости по сравнению с пациентами, носящими вариант генотипа GG в rs473543 ($P = 0.034$). Кроме того, после корректировки на клинические факторы, было установлено, что генотип AA/GA rs473543 был независимым предиктором для безрецидивного периода выживаемости (риск опасности, 1,73; $P = 0,034$). Кроме того, у узло-негативных пациентов с наличием аллеля (AA/GA) безрецидивный период выживаемости был короче, чем у пациентов с отсутствием аллеля ($P = 0,027$). Это показывает, что генотипы ATG5 rs473543 могут служить потенциальным маркером для прогнозирования рецидива у пациентов с ранними стадиями ТНРМЖ, получавших в качестве адъювантной химиотерапии схемы на основе антрациклина и/или таксана [29]. А в апреле 2019 года Rekha Priyadarshini и соавторы представили результаты по влиянию полиморфизмов генов ABCB 1 C3435T и C1236T на опухолевый ответ на неoadъювантную химиотерапию на основе доцетаксела у больных с местнораспространенным раком молочной железы в Южной Индии. Они представили результаты по 162 пациентам, из которых 102 пациента ответили на лечение доцетаксела, а 27 нет. Пациенты с генотипами «СТ /ТТ» гена ABCB 1 (C1236T) показали лучший опухолевый ответ, чем пациенты с генотипом «СС» ($P = 0.03$). Это доказывает, что на ответ опухоли на доцетаксел значительное влияние оказал SNP C1236T гена ABCB 1, кодирующего P-gp [30].

В 2014 году было проведено мультицентровое исследование, в котором участвовало 13 медицинских центров и университетов из 5 стран (Франция, США, Австралия, Канада и Южная Корея). Данное исследование было направлено на внедрение скрининговых программ по выявлению семейных типов рака молочной железы. Всего в данном исследовании участвовало 2436 пациенток, в возрасте от 20 до 60 лет. Удалось выявить 20 новых новых мутаций, а также классифицировать пациенток в категории низкого, среднего и высокого риска развития рака молочной железы [31]. Данное исследование хорошо показывает практическую значимость исследования однонуклеотидных полиморфизмов на популяционном уровне.

Выводы. Таким образом, использованная литература указывает на актуальность этой проблемы. Существует потребность в тестировании прогнозируемых SNP на предмет их функциональных ролей в индивидуализации лечения рака молочной железы.

Исследование выполнено в рамках научно-технической программы BR05236375 «Исследование особенностей генетического риска заболеваний, ассоциированных с метаболическим синдромом в казахской популяции», по заказу ГУ «Комитет науки Министерства образования и науки Республики Казахстан».

Список литературы

1. Нургазиев К.Ш., Сейтказина Г.Д., Байпеисов Д.М. и соавт. Показатели онкологической службы Республики Казахстан за 2018-2019 гг. (статистические материалы), Алматы, 2020.
2. Buyru N., Tigli H., Dalay N. P53 codon 72 polymorphism in breast cancer. *Oncol. Rep.* 2003. V. 10. P. 711- 714.
3. Naseem Akhter, Sajad A. Dar, Shilpi Chattopadhyay, Shafiul Haque, Razique Anwer, Mohd Wahid, Arshad Jawed, Mohtashim Lohani, Raju K. Mandal, N. K. Shukla, Yasir Abdul, Syed Akhtar Husain “Impact of p53 arg72pro SNP on Breast Cancer Risk in North Indian Population”. *Current genomics.* 2018. vol. 19,5. P. 395-410. DOI: 10.2174/1389202919666171205104137.
4. De Silva S., Tennekoon K.H., Karunanayake E.H. Overview of the genetic basis toward early detection of breast cancer. *Breast cancer* (Dove Medical Press). 2019. V. 11. P. 71–80. DOI: 10.2147/BCTT.S185870.
5. Dashti S., Taherian-Esfahani Z., Keshtkar A., Ghafouri-Fard S. Associations between XRCC3 Thr241Met polymorphisms and breast cancer risk: systematic-review and meta-analysis of 55 case-control studies. *BMC Med Genet.* 2019. V. 20(1). P. 79. DOI: 10.1186/s12881-019-0809-8.
6. Ge J., Liu H., Qian D., Wang X., Moorman P.G., Luo S., Hwang S., Wei Q. Genetic variants of genes in the NER pathway associated with risk of breast cancer: A large-scale analysis of 14 published GWAS datasets in the DRIVE study. *Int. J. Cancer.* 2019. V. 145. P. 1270–1279. DOI: 10.1002/ijc.32371.
7. Padala C., Tupurani M.A., Puranam K., Gantala S., Shyamala N., Kondapalli M.S., Gundapaneni K.K., Mudigonda S., Galimudi R.K., Kupsal K., Nanchari S.R., Chavan U., Chinta S.K., Mukta S., Satti V, Hanumanth SR. Synergistic effect of collagenase-1 (MMP1), stromelysin-1 (MMP3) and gelatinase-B (MMP9) gene polymorphisms in breast cancer. *PLoS One.* 2017. V.2 (9). P. e0184448. DOI: 10.1371/journal.pone.0184448.
8. Lin W.Y., Camp N.J., Cannon-Albright L.A., Allen-Brady K., Balasubramanian S., Reed M.W., Hopper J.L., Apicella C., Giles G.G., Southey M.C., Milne R.L., Arias-Pérez J.I., Menéndez-Rodríguez P., Benítez J., Grundmann M., Dubrowinskaja N., Park-Simon T.W., Dörk T., Garcia-Closas M., Figueroa J., Cox A. (2011). A role for XRCC2 gene polymorphisms in breast cancer risk and survival. *Journal of medical genetics.* 2011. V. 48(7). P. 477–484.

9. Boyarskikh U.A., Zarubina, N.A., Biltueva J.A., Sinkina T.V., Voronina E.N., Lazarev A.F., Petrova V.D., Aulchenko Y.S., Filipenko M.L. Association of FGFR2 gene polymorphisms with the risk of breast cancer in population of West Siberia. *European journal of human genetics. EJHG.* 2009. V. 17(12). P. 1688–1691.
10. Wonshik Han, Jung Hoon Woo, Jong-Han Yu, Min-Ju Lee, Hyeong-Gon Moon, Daehee Kang and Dong-Young Noh. Common Genetic Variants Associated with Breast Cancer in Korean Women and Differential Susceptibility According to Intrinsic Subtype Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2011. V. 20(5). P. 793-798. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-10-1282.
11. Jirong Long, Xiao-Ou Shu, Qiuyin Cai, Yu-Tang Gao, Ying Zheng, Guoliang Li, Chun Li, Kai Gu, Wanqing Wen, Yong-Bing Xiang, Wei Lu and Wei Zheng. Evaluation of Breast Cancer Susceptibility Loci in Chinese Women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2010. V. 19(9). P. 2357-2365. DOI:10.1158 /1055-9965.EPI-10-0054.
12. Edvardsen H., Tefre T., Jansen L., Vu P., Haffty B.G., Fosså S.D., Kristensen V.N., Børresen-Dale A.L. Linkage disequilibrium pattern of the ATM gene in breast cancer patients and controls; association of SNPs and haplotypes to radio-sensitivity and post-lumpectomy local recurrence. *Radiation oncology.* 2007. V. 2. P. 25.
13. Chang V.Y., Wang J.J. Pharmacogenetics of Chemotherapy-Induced Cardiotoxicity. *Current oncology reports.* 2018. V. 20(7). P. 52.
14. Marijke Linschoten, Arco J. Teske, Maarten J. Cramer, Elsken van der Wall, Folkert W. Asselbergs. Chemotherapy-Related Cardiac Dysfunction. *Genomic and Precision Medicine.* 2018. V.11. P. e001753.
15. González-Perera I., Gutiérrez-Nicolás F., Nazco-Casariago G.J., Ramos-Díaz R., Hernández-San Gil R., Pérez-Pérez J.A., González García J., González De La Fuente GA. 5-fluorouracil toxicity in the treatment of colon cancer associated with the genetic polymorphism 2846 A>G (rs67376798). *J. Oncol. Pharm Pract.* 2017. V. 23(5). P. 396-398. DOI: 10.1177/1078155216647202.
16. Linda M Henricks, Carin A T C Lunenburg, Femke M de Man, Didier Meulendijks, Geert W J Frederix, Emma Kienhuis, Geert-Jan Creemers, Arnold Baars, Vincent O Dezentjé, Alexander L T Imholz, Frank J F Jeurissen, Prof Johanna E A Portielje, Rob L H Jansen, Paul Hamberg, Albert J ten Tije, Helga J Droogendijk, Prof Miriam Koopman, Peter Nieboer, Marlène H W van de Poel, Caroline M P W Mandigers, Hilde Rosing, Prof Jos H Beijnen, Erik van Werkhoven, André B P van Kuilenburg, Ron H N van Schaik, Prof Ron H J Mathijssen, Jesse J Swen, Prof Hans Gelderblom, Annemieke Cats, Prof Henk-Jan Guchelaar, Jan H M Schellens. DPYD genotype-guided dose individualisation of fluoropyrimidine therapy in patients with cancer: a prospective safety analysis. *Lancet Oncol.* 2018. V. 19 (11).P. 1459–1467. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)

30686-7.

17. Lam S.W., Guchelaar H.J., Boven E. The role of pharmacogenetics in capecitabine efficacy and toxicity. *Cancer Treat Rev.* 2016. V. 50. P. 9-22. DOI: 10.1016/j.ctrv.2016.08.001.
18. Seibold P., Per Hall, Nils Schoof, Heli Nevanlinna, Tuomas Heikkinen, Axel Benner, Jianjun Liu, Peter Schmezer, Odilia Popanda, Dieter Flesch-Janys, Jenny Chang-Claude. Polymorphisms in oxidative stress-related genes and mortality in breast cancer patients--potential differential effects by radiotherapy. *Breast.* 2013. V. 22(5). P. 817• 823. DOI: 10.1016/j.breast.2013.02.008.
19. Li S., Lang G.T., Zhang Y.Z., Yu K.D., Shao Z.M., Zhang Q. Interaction between glutathione S-transferase M1-null/present polymorphism and adjuvant chemotherapy influences the survival of breast cancer. *Cancer Med.* 2018. Sep;7(9):4202-4207. DOI: 10.1002/cam4.1567.
20. Suszynska M., Kluzniak W., Wokolorczyk D., Jakubowska A., Huzarski T., Gronwald J., Debniak T., Szwiec M., Ratajska M., Klonowska K., Narod S., Bogdanova N., Dörk T., Lubinski J., Cybulski C., Kozlowski P. BARD1 is A Low/Moderate Breast Cancer Risk Gene: Evidence Based on An Association Study of the Central European p.Q564X Recurrent Mutation. *Cancers (Basel).* 2019. V. 11(6) P. 740. DOI: 10.3390/cancers11060740.
21. Karppinen S.M., Heikkinen K., Rapakko K., Winqvist R. Mutation screening of the BARD1 gene: evidence for involvement of the Cys557Ser allele in hereditary susceptibility to breast cancer. *J. Med. Genet.* 2204. V. 41. P. e114.
22. To Hoa Thai, Fenghe Du, Julia Tsou Tsan, Ying Jin, Anne Phung, Monique A. Spillman, Hillary F. Massa, Carolyn Y. Muller, Raheela Ashfaq, J. Michael Mathis, David S. Miller, Barbara J. Trask, Richard Baer, Anne M. Bowcock. Mutations in the BRCA1-associated RING domain (BARD1) gene in primary breast, ovarian and uterine cancers. *Hum. Mol. Genet.* 1998. V. 7. P. 195-202 P.
23. Henderson, Beric R. "The BRCA1 Breast Cancer Suppressor: Regulation of Transport, Dynamics, and Function at Multiple Subcellular Locations. *Scientifica.* 2012. vol. 2012. P. 796808.
24. Stacey S.N., Sulem P., Johannsson O.T., Helgason A., Gudmundsson J., Kostic J.P., Kristjansson K., Jonsdottir T., Sigurdsson H., Hrafnkelsson J., Johannsson J., Sveinsson T., Myrdal G., Grimsson H.N., Bergthorsson J.T., Amundadottir L.T., Gulcher J.R., Thorsteinsdottir U., Kong A., Stefansson K. The BARD1 Cys557Ser variant and breast cancer risk in Iceland. *PLoS Med.* 2006. V. 3(7). P. e217. DOI: 10.1371/journal.pmed.0030217.
25. Chen Y.Z., Zuo D., Ren H.L., Fan S.J., Ying G. Bioinformatics Analysis of Expression and Alterations of BARD1 in Breast Cancer. *Technol Cancer Res Treat.* 2019. .V. 18. P. 1533033819892260. DOI: 10.1177/1533033819892260.
26. Johnatty S.E., Jonathan Beesley, Xiaoqing Chen, John L. Hopper, Melissa C. Southey,

Graham G. Giles, David E. Goldgar, Georgia Chenevix-Trench, Amanda B Spurdle. The BARD1 Cys557Ser polymorphism and breast cancer risk: an Australian case-control and family analysis. *Breast Cancer Res Treat.* 2009. V.115(1). P. 145-150.

27. Adaniel C., Salinas F., Donaire J.M., Bravo M.E., Peralta O., Paredes H., Aliaga N., Sola A., Neira P., Behnke C., Rodriguez T., Torres S., Lopez F., Hurtado C. Non-BRCA1/2 Variants Detected in a High-Risk Chilean Cohort With a History of Breast and/or Ovarian Cancer. *J. Glob. Oncol.* 2019. V. 5. P. 1-14. DOI: 10.1200/JGO.18.00163.

28. Spurdle A.B., Marquart L., McGuffog L., Healey S., Sinilnikova O., Wan F., Chen X., Beesley J., Singer C.F., Dressler A.C., Gschwantler-Kaulich D., Blum J.L., Tung N., Weitzel J., Lynch H., Garber J., Easton D.F., Peock S., Cook M., Oliver C.T., Frost D., Conroy D., Evans D.G., Lalloo F., Eeles R., Izatt L., Davidson R., Chu C., Eccles D., Selkirk C.G., Daly M., Isaacs C., Stoppa-Lyonnet D., Sinilnikova O.M., Buecher B., Belotti M., Mazoyer S., Barjhoux L., Verny-Pierre C., Lasset C., Dreyfus H., Pujol P., Collonge-Rame M.A.; GEMO Study Collaborators, Rookus M.A., Verhoef S., Kriege M., Hoogerbrugge N., Ausems M.G., van Os T.A., Wijnen J., Devilee P., Meijers-Heijboer H.E., Blok M.J., Heikkinen T., Nevanlinna H., Jakubowska A., Lubinski J., Huzarski T., Byrski T., Durocher F., Couch F.J., Lindor N.M., Wang X., Thomassen M., Domchek S., Nathanson K., Caligo M., Jernström H., Liljegren A., Ehrencrona H., Karlsson P.; SWE-BRCA, Ganz P.A., Olopade O.I., Tomlinson G., Neuhausen S. Antoniou A.C., Chenevix-Trench G., Rebbeck T.R. Common genetic variation at BARD1 is not associated with breast cancer risk in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2011. V. 20(5). P. 1032-1038. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-10-0909.

29. Li M., Ma F., Wang J., Li Q., Zhang P., Yuan P., Luo Y., Cai R., Fan Y., Chen S., Li Q., Xu B. Genetic polymorphisms of autophagy-related gene 5 (ATG5) rs473543 predict different disease-free survivals of triple-negative breast cancer patients receiving anthracycline- and/or taxane-based adjuvant chemotherapy. *Chin J Cancer.* 2018. V. 37(1). P. 4. DOI: 10.1186/s40880-018-0268-1.

30. Rekha Priyadarshini, Gerard Marshall Raj, Smita Kayal, Ananthakrishnan Ramesh, Deepak Gopal Shewade, Influence of 1 C3435T and C1236T gene polymorphisms on tumour response to docetaxel• based neo• adjuvant chemotherapy in locally advanced breast cancer patients of South India, *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics.* 2019. V. 44. Is. 2. P. 188-196. DOI: 10.1111/jcpt.12797.

31. Damiola F., Pertesi M., Oliver J., Le Calvez-Kelm F., Voegelé C., Young E.L., Robinot N., Forey N., Durand G., Vallée M.P., Tao K., Roane T.C., Williams G.J., Hopper J.L., Southey M.C., Andrulis I.L., John E.M., Goldgar D.E., Lesueur F., Tavtigian S.V. Rare key functional domain missense substitutions in MRE11A, RAD50, and NBN contribute to breast cancer susceptibility: results from a Breast Cancer Family Registry case-control mutation-screening study. *Breast Cancer*

