

Обзоры и лекции / Reviews and lectures

© С. А. Лаптиев, М. А. Корженевская, Е. Н. Имянитов, 2017 г.
УДК 618.19-006.6:575

С. А. Лаптиев¹, М. А. Корженевская¹, Е. Н. Имянитов²

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

² Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт онкологии имени Н. Н. Петрова», Санкт-Петербург, Россия

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЙ «ПОРТРЕТ» РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Резюме

Понимание генетических механизмов и выявление биологических маркеров опухолевого роста формируют индивидуальный молекулярный фенотип трансформированных клеток, который характеризует степень злокачественности опухоли, способность к метастазированию, гормональную чувствительность, эффективность химиотерапии и т. д. В опухолях пациентов с онкологическими заболеваниями обнаруживаются мутации прото- и антионкогенов, контролирующих митотическую активность клеток и их способность к репарации ДНК. Дефекты классических генов-супрессоров опухолевого роста (BRCA1/2, CHEK2, ATM, PALB2, NBS1, TP53 и др.) детерминируют наследственную предрасположенность к развитию рака молочной железы (РМЖ), обусловленную нарушением стабильности генома и возникновением «химерных» генов, анеуплоидий или хромосомных aberrаций. РМЖ представляет собой генетически гетерогенное заболевание с различными молекулярно-биологическими и клиническими особенностями. Идентификация молекулярного фенотипа карцином молочной железы является важным прогностическим фактором заболевания и позволяет персонализировать лечение больных.

Ключевые слова: рак молочной железы, протоонкогены, антионкогены, молекулярные маркеры опухолевых клеток, онкоассоциированные мутации

Лаптиев С. А., Корженевская М. А., Имянитов Е. Н. Молекулярно-генетический «портрет» рака молочной железы. Ученые записки СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова. 2017;24(2):12–22. DOI: 10.24884/1607-4181-2017-24-2-12-22.

* Автор для связи: Лаптиев Сергей Александрович, ФГБОУ ВО «ПСБГМУ им. акад. И. П. Павлова» Минздрава России, ул. Льва Толстого, д. 6-8, Санкт-Петербург, Россия, 197022. E-mail: telula87@gmail.com

© S. A. Laptiev, M. A. Korzhenevskaya, E. N. Imyaninov, 2017
UDC 618.19-006.6:575

S. A. Laptiev¹, M. A. Korzhenevskaya¹, E. N. Imyaninov²

¹ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Academician I. P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, St. Petersburg, Russia

² FSBI «N. N. Petrov Institute of Oncology» Ministry of Health of the Russian Federation, St. Petersburg, Russia

MOLECULAR-GENETIC «PORTRAIT» OF BREAST CANCER

Abstract

Understanding genetic mechanisms and detection of biological markers of tumor growth forms an individual molecular phenotype of transformed cells that characterizes stage of tumor, the ability to metastasize, hormonal sensitivity, chemotherapy efficiency etc. Mutations in proto- and anti-oncogenes controlling mitotic activity of cells and their ability to DNA repair are often found in tumor cells in patients with cancer. Defects of classical tumor suppressor genes (BRCA1/2, CHEK2, ATM, PALB2, NBS1, TP53, etc.) determine the hereditary predisposition to breast cancer caused by genomic instability and appearance of «chimeric» genes, aneuploidies and chromosomal aberrations. Breast cancer is a genetically heterogeneous disease with various molecular, biological and clinical features. Identification of the molecular phenotype of breast carcinomas is an important prognostic factor of the disease, and it helps to individualize the therapeutic approach for patients.

Key words: breast cancer, proto-oncogenes, anti-oncogenes, molecular markers of tumor cells, cancer predisposing mutations

Laptiev S. A., Korzhenevskaya M. A., Imyaninov E. N. Molecular-genetic «portrait» of breast cancer. The Scientific Notes of IPP-SPSMU. 2017;24(2):12–22. (In Russ.). DOI: 10.24884/1607-4181-2017-24-2-12-22.

* Corresponding author: Sergey A. Laptiev. FSBEI HE I. P. Pavlov SpBSMU MOH Russia, 6-8 L'va Tolstogo street, Saint-Petersburg, Russia, 197022. E-mail: telula87@gmail.com

ВВЕДЕНИЕ

Рак молочной железы (РМЖ) занимает 1-е место среди всех онкологических заболеваний у женщин [1]. Ежегодно в мире регистрируется около 1,7 млн новых случаев РМЖ, которые составляют социальную и медицинскую проблему в связи с высокой смертностью среди женского населения [2]. Самые значимые показатели заболеваемости регистрируются в США, более низкие — в странах Европы и России, редко РМЖ встречается в странах Африки и Азии [3, 4].

Прогноз заболевания у пациентов с РМЖ строится на основе нескольких факторов: возраст пациента, размер опухоли, степень злокачественности, молекулярный фенотип опухолевых клеток и т. д. Тем не менее все пациенты с РМЖ крайне неоднородны в своем ответе на получаемое противоопухолевое лечение [5].

Большое значение в диагностике и лечении РМЖ на сегодняшний день имеют биологические маркеры, определяемые непосредственно в опухолевой ткани. Данные маркеры характеризуют индивидуальные особенности опухоли: склонность к инвазии, метастазированию, гормональную чувствительность и т. д. [3]. Уточнение молекулярно-биологических и патогенетических характеристик РМЖ позволяет ближе подойти к индивидуализации системной терапии и в ряде случаев отказаться от заведомо неэффективного, токсичного и дорогостоящего лечения [6]. Разработка индивидуального подхода к лечению РМЖ способствует улучшению прогноза самого онкологического заболевания и качества жизни у пациентов [3, 7].

РОЛЬ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ В РАЗВИТИИ РАКА

В настоящее время не вызывает сомнений ключевая роль генетических нарушений в полиэтиологическом процессе канцерогенеза или возникновения злокачественных новообразований [8]. Согласно мутационной теории канцерогенеза, впервые сформулированной Т. Boveri и К. Н. Bauer еще в начале XX столетия, существует наследственная «склонность тканей образовывать опухоли при определенных внешних условиях». Эта склонность проявляется вследствие постепенного накопления в геномном разнообразных «соматических мутаций», которые возникают под воздействием многих физических, химических и биологических факторов среды и, как правило, становятся триггером неопластического процесса [8]. Мутации генов и/или аномалии кариотипа обнаруживаются в опухолевых тканях пациентов с раковыми заболеваниями и в многочисленных культивируемых раковых линиях клеток. Спектр генетических нарушений, сопровождающих злокачественную трансформацию клеток, очень широк и включает [8, 9]: крупные или микроперестройки хромосом;

амплификацию генов; доминантные или рецессивные мутации отдельных генов, придающие мутантным белкам новые агрессивные свойства или инактивирующие их; а также эпигенетические модификации генной экспрессии.

Сегодня принято рассматривать канцерогенез как многоступенчатый процесс, включающий этапы инициации, промоции и опухолевой прогрессии. На всех его этапах в исходно нормальной единственной клетке происходит постепенное накопление генетических изменений, приводящее к нарушению ее митотической активности. При этом последовательно возникает сначала одна мутантная злокачественная клетка, затем — целый клон подобных клеток, из которого в последующем формируется клинически выявляемая опухоль, имеющая обычно моноклональное происхождение.

Многоступенчатость развития раковых заболеваний обусловлена прохождением нормальной клеткой нескольких последовательных биохимических этапов, изменяющих клеточный гомеостаз и способствующих приобретению клеткой новых злокачественных свойств. Неопластическая трансформация может приводить более чем к ста разновидностям опухолевых новообразований различных органов и тканей, однако опухолевые клетки имеют некие общие черты, к которым, помимо накопления соматических мутаций, можно отнести приобретение способности к повышенной неконтролируемой пролиферации, геномную нестабильность и нарушение цитодифференцировки [10].

ОТЛИЧИЯ ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТОК ОТ НОРМАЛЬНЫХ

В первую очередь, у трансформированных клеток меняется структура цитоскелета, а также метаболические и адгезивные свойства поверхностного аппарата: усиливается транспорт разных метаболитов, например, факторов роста (ФР), нарушается формирование механических контактов и выполнение рецепторно-сигнальной функции [9, 10]. Изменение адгезивных свойств поверхностного аппарата и нарушение формирования механических контактов приводят к слабому сцеплению между опухолевыми клетками, поэтому они могут легко отделяться друг от друга и распространяться по организму, образуя вторичные опухоли — метастазы, поражающие новые системы органов. Отдельные опухолевые клетки становятся способными секретировать протеазы, облегчающие их инвазивный рост или прорастание в окружающие неизменные ткани, что причиняет организму значительный ущерб.

Другим отличительным свойством раковых клеток является уменьшение потребности в ФР [10]. Клетки становятся способны постоянно увеличиваться в размере и делиться, не подчиняясь

регуляторным сигналам о запуске механизмов апоптоза. При этом апоптотические белки в опухолевых клетках не синтезируются. Способность к неограниченному или гиперактивному размножению является аналогом «бессмертия», или им-мортализации.

Одновременно у трансформированных клеток наблюдается нарушение процесса цитодифференцировки, они дедифференцируются, поскольку в них обнаруживаются белковые компоненты, характерные для эмбриональных структур (антигены реверсии) или для клеток других тканей (антигены дивергенции, т. е. происходит изменение антигенного состава).

И, наконец, трансформированные клетки характеризуются генетической нестабильностью, на уровне как отдельных генов, так и целых хромосом. Нестабильность генетического материала проявляется в возникновении одно- и двунитевых разрывов ДНК, появлении дополнительных копий ДНК, хромосомных aberrаций и анеуплоидий [9].

Некоторые мутации могут придать опухолевым клеткам свойство устойчивости к лекарственным химиопрепаратам, а также возможность остаться неуязвимыми для иммунной системы за счет снижения экспрессии антигенов главного комплекса гистосовместимости (human leucocyte antigens, HLA) класса I [10].

Способность к неограниченному размножению и генетическая нестабильность являются наиболее важными свойствами раковых клеток, что свидетельствует о тесной связи канцерогенеза

с генетическим контролем стабильности генома и клеточных делений.

ГЕНЕТИЧЕСКИЙ КОНТРОЛЬ КЛЕТОЧНОГО ЦИКЛА

В развитие опухолей вовлекается огромное количество разнообразных генов, регулирующих механизмы клеточной пролиферации, репарации ДНК, стабильности хромосом, межклеточных взаимодействий, клеточного старения и апоптоза.

Ключевую роль в возникновении указанных выше свойств трансформированных клеток играют гены контроля клеточного цикла (КЦ), условно подразделяемые на два семейства [9 – 11].

Гены 1-го семейства обеспечивают стимуляцию клеточных делений, их нормальные аллели называют «протоонкогенами». Гены 2-го семейства подавляют клеточные деления, их нормальные аллели называют «антионкогенами», или «супрессорами опухолевого роста». Исследования последних лет позволили идентифицировать продукты многих генов, которые контролируют сложные пути передачи сигнала и целые сигнальные каскады в клетке, регулируя клеточную пролиферацию, дифференцировку, апоптоз, репликацию и репарацию ДНК (рис. 1) [11].

СЕМЕЙСТВО ПРОТООНКОГЕНОВ

К 1-му семейству протоонкогенов относятся гены сигнальной трансдукции, запускающие КЦ. Их продуктами являются белки-ФР, рецепторы ФР, G-белки, мембранные протеинкиназы (ПК) и транскрипционные факторы, которые, как правило, участвуют в позитивном контроле клеточного роста и деления. В настоящее время в геноме человека выявлено примерно 150 протоонкогенов (среди них HER2/neu, ER, PgR, EGFR, VEGFR, Bcl-2, гены семейства RAS, RAF и др.). Мутантные аллели этих генов называются «онкогенами», они доминантны, и их действие может приводить к гиперактивности клеточных делений, вызванных либо производством аномального продукта с новой функцией, либо гиперэкспрессией этого продукта с агрессивными для клетки последствиями [8 – 10]. Возможна также эктопическая экспрессия или работа генов в неподходящий момент онтогенетического развития или в несоответствующем типе клеток.

Агрессивной активностью могут обладать так называемые слитные белки – продукты «химерных» генов, образующихся при хромосомных перестройках, которые

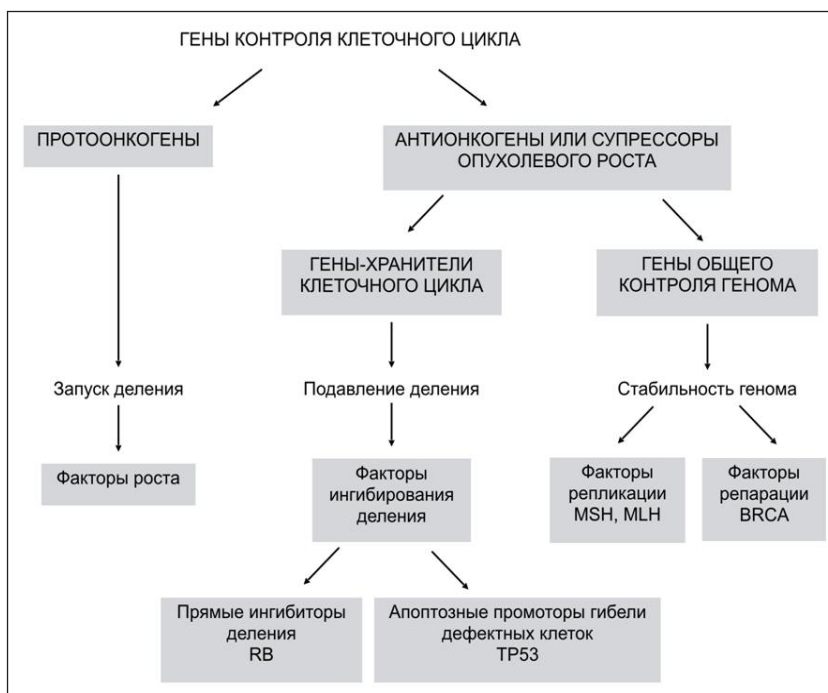


Рис. 1. Генетический контроль клеточного цикла
Fig. 1. Genetic control of cell life cycle

приводят к конверсии протоонкогена в онкоген. При подобном слиянии изменяется действие белковых продуктов генов или активируются новые транскрипционные факторы [8]. В результате транслокаций между протоонкогенами в опухолевых клетках могут образовываться не только известные «химерные» белки, но и «химерные» кольцевые молекулы РНК. Данные молекулы РНК обладают трансформирующей активностью и способны влиять на чувствительность клеток к противоопухолевой терапии [12]. Активация протеинкиназной функции перестроенных онкогенов является потенциальной мишенью эффективной противоопухолевой терапии, которая на сегодняшний день активно применяется в клинической практике [13].

РЕЦЕПТОРНО-СИГНАЛЬНЫЙ ПУТЬ

Оказалось, что основные семейства онкогенов связаны с рецепторно-сигнальной системой регуляции клеточного деления [10, 14].

Семейство онкогенов *sis* кодирует белок, который по структуре близок к тромбоцитарному ФР. Его онкогенное действие связано с тем, что ФР образуется постоянно и в больших количествах, что стимулирует клеточные деления. Белки *sis* часто обнаруживаются в опухолевых тканях при РМЖ и желудка.

Семейства онкогенов *erb* и *neu* кодируют дефектные рецепторы ФР эпидермиса. Эти рецепторы дают постоянный сигнал о клеточном делении, независимо от того, взаимодействует ли рецептор с ФР, или нет. Амплификация гена *neu* наблюдается в 30 % случаев при РМЖ и раке яичников, а также при множественной миеломе.

Семейства онкогенов *gas* и *gab* кодируют ГТФ-связывающие белки (G-белки), отличающиеся от нормальных G-белков только одной аминокислотной заменой. Однако такая замена приводит к нарушению ГТФ-азной активности и к повышению концентрации внутриклеточных медиаторов ц-АМФ, ДАГ и I_3 Ф, что делает клетку сверхчувствительной к ФР. Продукты семейства *gas* обнаруживаются в 90 % случаев при раке поджелудочной железы и в 50 % случаев при раке легких.

Семейства онкогенов *src*, *raf* и *yes* кодируют мембранные или цитоплазматические ПК, фосфорилирующие субстраты по тирозину. Они отличаются от нормальных ПК нерегулируемой активностью. Продукты этого семейства обнаруживаются в 100 % случаев

при кишечной карциноме, при доброкачественных и злокачественных полипах кишечника и при раке желудка.

Семейства *fos*, *myc* и *ski* кодируют транскрипционные факторы или ядерные белки, которые взаимодействуют с ДНК на уровне регуляторных последовательностей. Гиперэкспрессия этих продуктов обнаруживается в клетках опухолей мозга, яичника и при лейкемии.

КЛИНИЧЕСКИ ЗНАЧИМЫЕ МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МАРКЕРЫ ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТОК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Гиперэкспрессия онкогенов в опухолевых клетках, которые необходимы для их роста и развития, часто достигается за счет амплификации или избирательного увеличения числа копий, что характерно, например, для генов белков-ФР и их рецепторов. Амплификация различных онкогенов в опухолевых клетках является важным прогностическим фактором развития рака, а также может изменить подход к лекарственной терапии (химиотерапии, гормонотерапии, таргетной терапии) опухолей определенных локализаций (табл. 1) [7, 14]. На сегодняшний день известно более 100 потенциальных молекулярных мишеней на клетках для таргетной (биологически направленной) терапии РМЖ, важнейшими из которых являются рецепторы эстрогенов (ER) и семейства рецепторов эпидермального ФР (HER2) [3, 15]. Использование таргетных препаратов в практике лечения РМЖ имеет важное значение, поскольку позволяет разработать индивидуальный подход к лечению заболевания.

Таблица 1

Значение определения экспрессии онкогенов в диагностике и лечении РМЖ [14]

Table 1

The importance of characterization of oncogenes expression in diagnosis and management of breast cancer [14]

Ген	Частота экспрессии/амплификации	Клиническая значимость
<i>HER2</i>	До 30 %	Ответ на лечение Тростузумабом в комбинации с химиотерапией
<i>ER1</i>	Более 50 %	Ответ на гормональную терапию
<i>EGFR</i>	1) 0,8–6 % среди «случайных» пациентов с РМЖ; 2) 25 % метастатического типа РМЖ; 3) 5–10 % базального типа РМЖ	Возможный предиктивный маркер ответа при лечении ингибиторами тирозинкиназы
<i>TOP2A</i>	25–40 % HER2-позитивного РМЖ	Ответ на лечение схемами химиотерапии, основанными на препаратах антрациклинового ряда
<i>FGFR1</i>	1) 8 % среди «случайных» пациентов с РМЖ; 2) 10 % ER-позитивный РМЖ	Возможный предиктивный маркер ответа при лечении ингибиторами тирозинкиназы
<i>ETV6/NTRK3</i>	–	Диагностика секреторной карциномы

Наиболее известным молекулярным маркером является рецептор ФР HER2 (тирозинкиназный рецептор), способный к самостоятельной передаче сигналов о делении клетки в ядро. Гиперэкспрессия этого рецептора и/или амплификация его гена в опухолевых клетках регистрируется в 15–25 % случаев при РМЖ. При этом рак характеризуется агрессивным течением, низкой выживаемостью и высокой частотой метастазирования во внутренние органы [16]. Назначение Трастузумаба (Герцептина) — первого инновационного таргетного препарата для лечения РМЖ — снижает риск рецидива опухоли и смерти у пациентов с РМЖ [6, 7, 17].

Однако первыми вошедшими в практику лечения пациентов с РМЖ показателями, относящимися к категории биологических маркеров, являются рецепторы стероидных гормонов (эстрогенов и прогестерона). Известно, что гормонзависимые карциномы молочной железы имеют более благоприятное течение и обладают наибольшей чувствительностью к терапии, направленной против источника эстрогенов в организме [18]. Так, например, усиление экспрессии генов рецепторов эстрогенов обнаруживается более чем в половине всех случаев РМЖ. Экспрессия этих генов является наилучшим предиктором положительного исхода лечения у пациенток, получающих Тамоксифен — препарат, способный оказывать антипролиферативное воздействие на опухолевые клетки молочной железы [11, 19]. Рецепторы прогестерона (PgR) являются важным звеном реакции опухолевых клеток на прогестины и определяют их чувствительность к соответствующим препаратам. Кроме того, синтез рецепторов прогестерона индуцируется эстрогенами, поэтому наличие этих рецепторов может свидетельствовать о функциональной активности рецепторов эстрогенов в опухолевых клетках молочной железы [18].

В целом разрабатываемая на основе молекулярного фенотипа опухолевых клеток индивидуальная терапия позволяет изменить природу заболевания РМЖ: снижает риск рецидива опухоли и смерти пациентов, а также увеличивает выживаемость без прогрессирования заболевания и общую выживаемость больных РМЖ [3, 17].

Как было сказано выше, важную роль в патогенезе опухолей играют хромосомные транслокации, приводящие к возникновению «химерных» онкогенов. В частности, секреторные карциномы молочной железы, являющиеся низко дифференцированными злокачественными опухолями, поражающими пациентов препубертатного возраста, часто несут сбалансированную транслокацию t(12;15)(p13;q25). Перестройка между генами ETV6 (на хромосоме 12) и NTRK3 (на хромосоме 15) приводит к образованию слитного, или «химерного», гена. Выявление этой хромосомной перестройки

имеет важное клиническое и прогностическое значение, поскольку секреторные формы РМЖ характеризуются более благоприятным прогнозом для жизни [14].

СЕМЕЙСТВО АНТИОНКОГЕНОВ

Гены 2-го семейства — антионкогены, или супрессоры опухолевого роста, — включают в себя 2 подгруппы [10]. Первая — «gatekeepers» — «гены — хранители клеточного цикла» (ГХКЦ) (гены TP53, Rb, p16INK4a, pARF и др.), контролирующие апоптоз и КЦ, обеспечивающие запрет на пролиферацию клеток с различными генетическими мутациями. Продуктами ГХКЦ могут быть белки — факторы ингибирования деления, которые представляют собой негативные регуляторы клеточного роста, т. е. подавляют клеточные деления и, следовательно, в норме обладают противоопухолевым эффектом. Кроме того, они контролируют апоптоз и прохождение клетки через все стадии клеточного цикла, включая рестрикционные или проверочные точки (check-point) повреждений в молекуле ДНК. Так, прямым ингибитором опухолевого роста является белок Rb, подавляющий активность транскрипционного фактора E₂F, важного для перехода клетки в следующую стадию КЦ. Апоптозными промоторами гибели дефектных клеток являются белки — продукты генов p53, p21 и p16, которые опосредованно запускают апоптоз при серьезных неисправляемых повреждениях ДНК. Поскольку апоптоз относится к наиболее эффективным механизмам поддержания генетической стабильности, избирательно уничтожая клетки с поврежденной ДНК, то мутации гена TP53, обнаруживаемые в клетках злокачественных опухолей человека, свидетельствуют о неблагоприятном прогнозе в отношении развития опухоли [20, 21]. Около 50–75 % спорадических форм рака имеют молекулярные дефекты в гене TP53. Герминальные (наследуемые) мутации гена TP53 являются генетической основой синдрома Ли — Фраумени (Li — Fraumeni-syndrome), симптомокомплекс которого включает РМЖ у молодых женщин и злокачественные новообразования других локализаций (мягкотканые саркомы, остеосаркомы, опухоли головного мозга, лейкозы, рак коры надпочечников) [22].

Вторая подгруппа генов — «caretakers», или «гены — смотрители стабильности генома» (ГСГ) (гены MSH, MLH, BRCA1/2, CHEK1/2, ATM, ATR и др.), которые контролируют проведение сигнала от поврежденной ДНК к каким-либо эффекторным белкам, запускающим механизмы репарации. ГСГ обеспечивают целостность генов и хромосом и поддерживают стабильность генетического материала при клеточном делении. Наиболее важными репаративными белками считаются сходные по структуре и функции ПК ATM (Ataxia-Telangiectasia Mutated) и ATR (ATM Related), запускающие

последовательный каскад фосфорилирования эффекторных белков — продуктов генов CHEK1/2, TP53, BRCA1/2, что вызывает остановку КЦ и направление клетки либо по пути репарации ДНК, либо по пути апоптоза [20]. Опухолевый супрессор BRCA1 способен связывать рецептор эстрогенов, сдерживая избыточную пролиферацию клеток молочной железы и других эстрогензависимых органов. Инактивация гена BRCA1 объясняет, очевидно, возникновение опухолей именно молочной железы и яичника [10]. В клетках, имеющих дефектный ген BRCA1, наблюдается повышение частоты возникновения хромосомных транслокаций, анеуплоидии и других мутаций.

Мутантные аллели 2-го семейства генов также называются «онкогены», они рецессивны, их возникновение приводит к гиперактивации митотических делений и нарушениям механизмов апоптоза, процессов репарации и репликации ДНК. Дефектными продуктами этих онкогенов являются ферменты репарации, не способные восстанавливать повреждения ДНК. При этом накопление нерепарируемых повреждений ДНК приводит к хромосомным разрывам и перестройкам и, следовательно, к нарушениям стабильности клеточного генома. В случае отмены апоптоза для таких генетически поврежденных клеток резко увеличивается вероятность их размножения, что и приводит к трансформирующему эффекту.

Инактивация группы ГСГ обнаруживается во многих типах опухолевых клеток, характеризуется подавлением генной экспрессии и возникновением гибридных (химерных) генов с аномальной функцией. Поэтому, очевидно, что онкогенный потенциал мутаций генов TP53, MSH, MLH, BRCA1/2, CHEK1/2, ATM, ATR и других генов связан с нарушениями реакций клетки на повреждения ДНК и возникающей в связи с этим генетической нестабильностью [10].

ГЕНЫ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Одним из достижений молекулярной генетики явилось картирование генов, ответственных за наследственную предрасположенность к РМЖ, — BRCA1/2, CHEK2, NBS1, PALB2, ATM, BLM, CDH1, TP53, PTEN и др. [23, 24]. Все эти гены относятся к семейству антионкогенов и принимают участие в репарации повреждений ДНК. Известно, что мутации в некоторых из этих генов в гомозиготном состоянии вызывают развитие ауто-сомно-рецессивных синдромов.

При этом РМЖ вовсе не является основным клиническим проявлением этих заболеваний (синдром Ниймегена, синдром Луи — Бар, синдром Блума), однако гетерозиготное носительство мутаций в этих генах повышает, в том числе, риск развития РМЖ. Для других генов РМЖ характерна ассоциация с опухолями определенных локализаций. В этом случае гетерозиготное носительство мутаций в этой группе генов будет связано как с увеличением риска развития РМЖ, так и с наследственным раковым синдромом (BRCA-ассоциированный РМЖ и рак яичников) [8, 25].

Однако пенетрантность самих мутаций, predisposing к развитию наследственных форм рака, может сильно отличаться даже у разных антионкогенов, принимающих участие в одном и том же молекулярном процессе в клетке (табл. 2) [14, 23, 24].

К 50 — 90 %-му риску возникновения РМЖ приводят высокопенетрантные мутации генов BRCA1 (OMIM # 113705) и BRCA2 (OMIM # 600185), унаследованные от родителей. Особенностью мутаций в этих генах является то, что они характерны для наследственных форм рака и значительно реже обнаруживаются при ненаследственных опухолях той же локализации [10]. Примечательно, что мутации генов BRCA1/2 наблюдаются не более чем в 20 — 30 % всех случаев наследственного РМЖ [25].

Интересной особенностью российских пациенток является относительно частая встречаемость мутаций в гене CHEK2 (OMIM # 604373). Гетерозиготная инактивация гена CHEK2 сопровождается промежуточным повышением риска развития РМЖ [25].

Таблица 2
Величина риска развития РМЖ в случае гетерозиготных мутаций в кандидатных антионкогенах [14, 23, 24]

Table 2

Breast cancer risk in the case of heterozygous mutations in candidate anti-oncogenes [14, 23, 24]

Ген	Локус	Функция	Риск
BRCA1	17q21	Репарация двунитевых разрывов ДНК; транскрипция апоптоза и контроль КЦ; угнетает транскрипционную функцию рецептора эстрогенов	Высокий
BRCA2	13q12	Репарация двунитевых разрывов ДНК; регуляция транскрипции	Высокий
TP53	17p13.1	Транскрипционный фактор; работает в ответ на повреждение ДНК и клеточный стресс; регуляция апоптоза	Высокий
ATM	11q22	Репарация двунитевых разрывов ДНК; активация <i>p53</i> , <i>BRCA1</i> , <i>Chk2</i> , <i>NBS1</i>	Промежуточный
PTEN	10q23	Контроль роста и пролиферации клеток	Промежуточный
CHEK2	22q12.1	Чекпойнткиназа; остановка КЦ; активация <i>p53</i>	Промежуточный
NBS1	8q21	Репарация двунитевых разрывов ДНК; остановка КЦ	Промежуточный
MSH, MLH	–	Репарация неспаренных нуклеотидов («мисмэтчей»)	Низкий

Еще один значимый для российских пациенток ген — NBS1/NBN (OMIM # 602667). Гетерозиготное носительство мутаций гена NBS1 наблюдается преимущественно у славян и ассоциировано с промежуточным риском развития РМЖ [25]. Гомозиготные мутации в этом гене вызывают синдром Ниймегена (Nijmegen Breakage-Syndrome), характеризующийся иммунодефицитом, генетической нестабильностью и повышенной предрасположенностью к развитию лимфоидных новообразований. Соматические мутации в гене NBS1 выявляются в 10–20 % случаев наследственных форм острого лимфобластного лейкоза [10].

«ДВУХУДАРНАЯ» МОДЕЛЬ РАЗВИТИЯ ОПУХОЛЕЙ

Процесс возникновения опухолей можно рассматривать как генетическое заболевание, развивающееся в результате множества мутаций, возникающих спорадически в соматических клетках или наследуемых от родителей. В 1971 г. Альфред Кнудсен сформулировал «двухударную» теорию развития опухолей, согласно которой, одна соматическая мутация в клетке только повышает риск ее трансформации в раковую, а мутационное повреждение второго аллеля того же гена приведет к безостановочному росту клетки и образованию опухоли [26, 27]. Другими словами, спорадическое возникновение опухоли требует двух независимых мутационных событий в ГХКЦ (AA--Aa--aa--опухоли) (рис. 2) [9]. При наследственных формах опухолей одна наследственная — «герминаль-

ная» — мутация передается пациенту от родителей, но для злокачественной трансформации клетки необходимо еще одно мутационное событие в другом аллеле того же гена (Aa--aa--опухоли). Если же спонтанное мутационное событие затрагивает гены ГСГ, то повышается вероятность мутирования ГХКЦ за счет нарушения работы системы репарации, а накопление мутаций в других ГСГ приведет к быстрому росту опухоли [10]. При наследовании одной мутации ГСГ от родителей для развития опухоли будут необходимы три независимых мутационных события: вторая мутация ГСГ и две мутации ГХКЦ (AaBB--aaBB--aaBv--aавв--опухоли). При этом риск развития опухоли для носителя мутации ГСГ окажется на порядок ниже, чем у носителя мутации ГХКЦ.

Гетерозиготные носители мутаций в генах — опухолевых супрессорах часто имеют повышенную наследственную предрасположенность к возникновению онкологических заболеваний, манифестирующих в относительно раннем возрасте. Для проявления трансформирующего эффекта одного рецессивного онкогена необходима инактивация обоих гомологичных аллелей. Такое явление получило название «потеря гетерозиготности» (loss of heterozygosity) [21, 25]. Инактивация второго гомологичного аллеля, как правило, достигается за счет либо мутаций, либо эпигенетических модификаций соответствующего гена — супрессора опухолевого роста [9].

В настоящее время можно с уверенностью утверждать, что генетические нарушения в работе

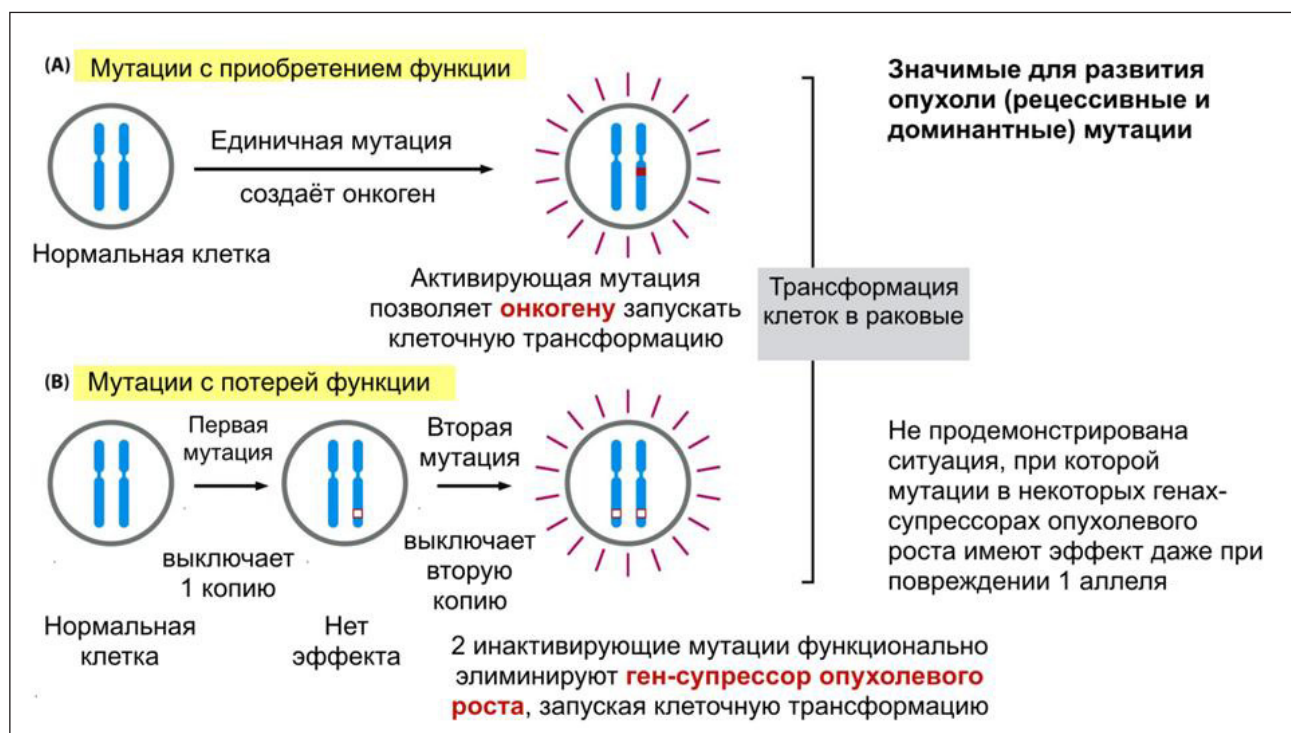


Рис. 2. Мутации в протоонкогенах и антионкогенах [9]
Fig. 2. Mutations in protooncogenes and anti-oncogenes [9]

антионкогенов, участвующих в контроле клеточного цикла и в репарации ДНК, являются ведущими в этиологии подавляющего большинства злокачественных новообразований человека. Для возникновения трансформированного клеточного клона необходимо, как минимум, 5–10 и более мутаций в разных прото- и антионкогенах. Учитывая скорость мутационных процессов, подобное накопление мутаций в одной и той же клетке представляется событием маловероятным. Очевидно, что на каком-то из промежуточных этапов трансформации клон опухолевых клеток приобретает «мутагорный фенотип», или способность к ускоренному мутагенезу, за счет повышенной частоты возникновения спонтанных соматических мутаций.

ПРАКТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ НАСЛЕДСТВЕННЫХ И НЕНАСЛЕДСТВЕННЫХ ФОРМ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Известно, что широкий спектр различных онкологических заболеваний включает наследственные и ненаследственные, или спорадические, формы. Риск развития спорадических форм РМЖ у представительниц европейской популяции в возрасте после 70 лет составляет 1:10. Изучение

семей с РМЖ показало, что у женщин, имеющих родственников 1-й степени родства с РМЖ, риск развития новообразований оказывается намного выше популяционного для данной локализации [4]. Причиной увеличения риска развития РМЖ является носительство наследуемых (онкоассоциированных) мутаций в кандидатных генах [28]. Наследственная предрасположенность к раку передается как обычный Менделевский доминантный признак с разной степенью пенетрантности и манифестацией в более раннем возрасте, чем спорадические формы рака (рис. 3) [4, 28].

Наследственные опухолевые синдромы составляют незначительную часть от общего числа новообразований (около 1 %), хотя для отдельных локализаций (молочная железа, яичник, толстая кишка) их удельный вклад достигает значительно более высоких показателей (5–20 %). РМЖ, ассоциированный с мутациями в генах BRCA1/2, имеет определенные молекулярно-генетические характеристики. При BRCA1-ассоциированном раке в опухолевых клетках часто обнаруживается мутация в гене TP53. Эти клетки чаще проявляют высокую степень злокачественности и соответствуют так называемому «трижды негативному» молекулярному подтипу РМЖ, при котором на

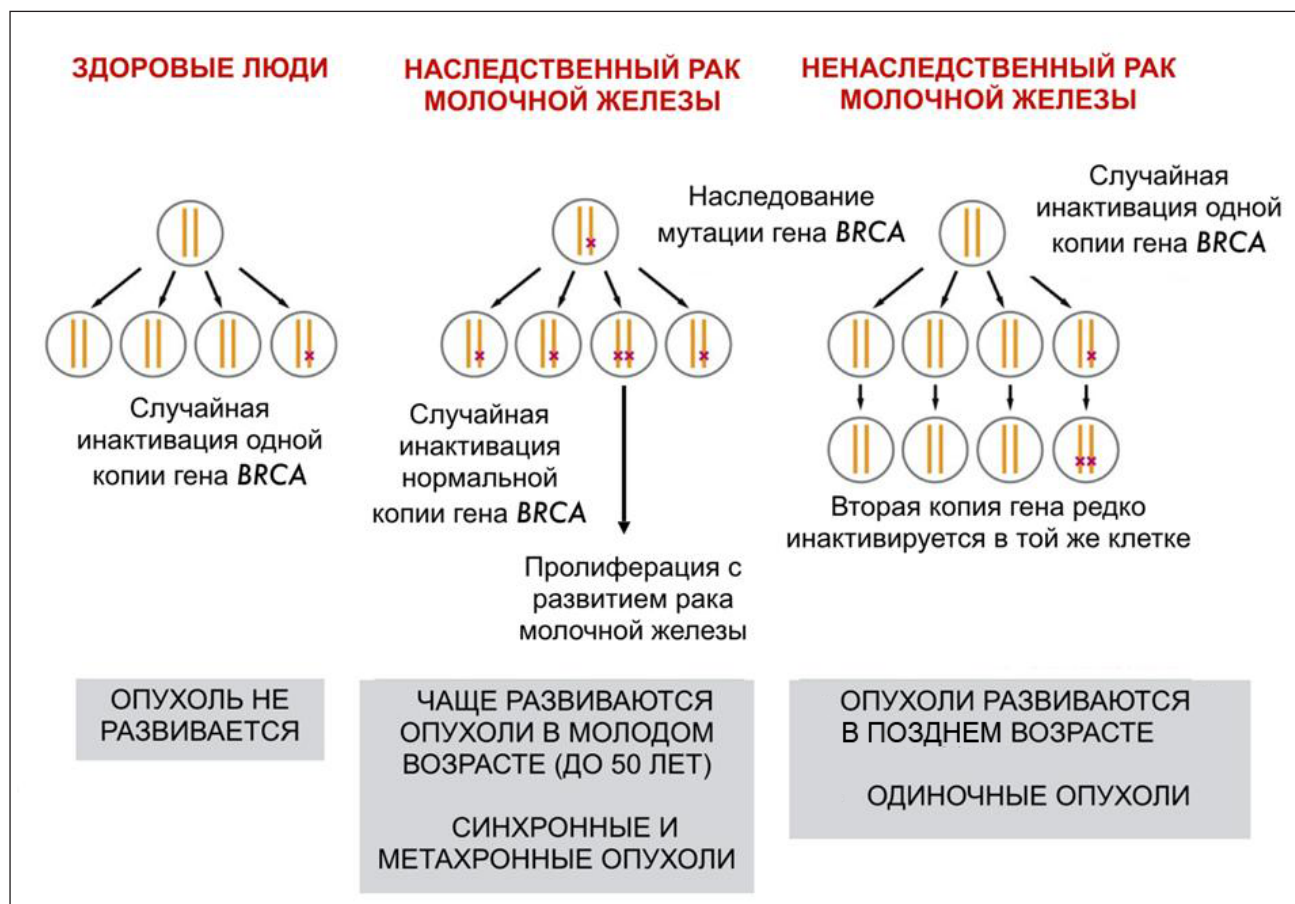


Рис. 3. Наследственный и ненаследственный рак (модифицированная схема) [9]

Fig. 3. Hereditary and non-hereditary cancer (modified image) [9]

Молекулярно-генетические характеристики BRCA1/2-ассоциированных карцином молочной железы [30]

Таблица 3

Table 3

Molecular genetic characteristics of BRCA1/2-associated breast carcinomas [30]

Фенотип	BRCA1-ассоциированный рак	BRCA2-ассоциированный рак
Морфология	Протоковый рак; атипичные медуллярные карциномы (около 10 %)	Протоковый рак; атипичные медуллярные карциномы (до 5 %)
Экспрессия рецептора эстрогенов	Негативная (75 %)	Позитивная (75 %)
Экспрессия HER2	Негативная (95 %)	Негативная (95 %)
Экспрессия p53	Позитивная (50 %)	Позитивная (40 %)
Экспрессия циклина D1	Негативная (90 %)	Позитивная (60 %)
Рак <i>in situ</i>	Редко	Часто

поверхности опухолевых клеток не экспрессируются рецепторы к эстрогенам (ER), прогестерону (PgR) и тирозин-киназные рецепторы (HER2) [29]. BRCA2-ассоциированные опухоли характеризуются сходными молекулярными особенностями со спорадическим РМЖ (табл. 3) [30].

С практической точки зрения, важное значение имеет определение влияния мутаций в генах репарации ДНК на прогноз и эффективность системного лечения наследственного РМЖ. Поэтому диагностика наследственных форм РМЖ в значительной мере отражается на организации оказания медицинской помощи при этой категории рака [25, 28].

Во-первых, она позволяет изменить тактику лечения у пациенток с наследственным РМЖ. Так, например, было обнаружено, что BRCA-1-ассоциированный РМЖ обладает особым спектром химиочувствительности. Эти опухоли характеризуются резистентностью к «золотому стандарту» лечения РМЖ препаратами из группы таксанов [31]. В то же время опухолевые клетки молочной железы, утратившие оставшийся аллель гена BRCA1, демонстрируют дефицит некоторых компонентов системы репарации ДНК [32]. Поэтому BRCA-1-дефицитные клетки проявляют исключительную уязвимость при лечении препаратами платины (Цисплатин), не входящими в стандарты терапии карцином молочной железы [33]. Значение исследований мутаций гена BRCA1 не ограничивается только семейными случаями рака. Показано, что так называемый «трижды негативный» молекулярный подтип РМЖ (ER-/PR-/HER2-) зачастую характеризуется соматической инактивацией гена BRCA1 и также может демонстрировать чувствительность к препаратам платины [34].

Во-вторых, она позволяет выявить носителей онкоассоциированных мутаций среди здоровых родственников пациенток. Женщины — гетерозиготы по генам BRCA1/2 имеют повышенный риск развития РМЖ по сравнению с популяционным, поэтому для них могут быть разработаны рекомендации по профилактике и ранней диагностике рака [4, 28].

Однако на сегодняшний день такого рода рекомендации разработаны только в случае носительства высокопенетрантных мутаций в генах наследственного РМЖ [25].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Поскольку РМЖ представляет собой генетически гетерогенное заболевание, то систематический поиск и выявление спектра мутаций в онкоассоциированных генах является основой разработки новых подходов к лечению онкологических больных. Идентификация молекулярного фенотипа карци-

ном молочной железы становится существенным прогностическим и персонифицирующим фактором, поэтому в последние годы постоянно разрабатываются и внедряются в практику новые виды противоопухолевых препаратов.

В частности, показано, что использование ингибитора ПК PIM1, активация которой характерна для «трижды негативного» молекулярного подтипа карцином молочной железы, замедляет пролиферацию опухолевых клеток в клеточных культурах РМЖ [35]. Применение ингибитора лиганда прогестеронрегулируемого рецептора RANK (Деносумаб) в рамках пилотного клинического исследования продемонстрировало снижение пролиферации клеток молочной железы у носительниц мутаций в гене BRCA1 [36, 37].

Таким образом, разработка новых подходов противоопухолевой терапии может являться потенциально эффективной стратегией лекарственной профилактики РМЖ, улучшать прогноз самого заболевания и качество жизни у пациенток.

Конфликт интересов

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов.

Conflicts of interest

Authors declare no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА

- Каприн А. Д., Старинский В. В., Петрова Г. В. Злокачественные новообразования в России в 2015 году (заболеваемость и смертность). — М.: МНИОИ им. П. А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2017. — 250 с.
- Любченко Л. Н., Батенева Е. И. Медико-генетическое консультирование и ДНК-диагностика при наследственной предрасположенности к раку молочной железы и раку яичников. — М.: ИГ РОНЦ, 2014. — 75 с.
- Семиглазов В. Ф., Семиглазов В. В. Скрининг рака молочной железы // Прак. онкол. — 2010. — № 11 (2). — С. 60–65.
- Turnpenny P., Ellard S. Emery's elements of human genetics // UK, Elsevier. — 2009. — № 13. — P. 196–212.
- Gonzalez-Reymundez A. et al. Prediction of years of life after diagnosis of breast cancer using OMICs and OMIC-by-treatment interactions // Eur. J. Hum. Genet. — 2017. — № 25. — P. 538–544.

6. Семглазов В. Ф. и др. Неоадьювантная таргетная терапия рака молочной железы // Эффективная фармакотерапия. — 2013. — № 6. — С. 12–16.
7. Семглазов В. Ф. Рак молочной железы: мультидисциплинарный подход к лечению // Практик. онкол. — 2015. — № 16 (2). — С. 49–54.
8. Корженевская М. А., Горбунова В. Н. и др. Генетика в клинической практике. — СПб.: СпецЛит, 2015. — С. 293–305.
9. Alberts B. et al. Molecular biology of the cell // Garland Sci. — 2012. — № 5. — P. 1205–1268.
10. Заридзе Д. Г. Канцерогенез. — М.: Медицина, 2004. — 576 с.
11. Торопова Н. Е. и др. Молекулярно-генетические исследования в практике онкологической клиники // Известия Самар. науч. центра РАН. — 2015. — № 17 (3). — С. 690–696.
12. Guarnerio J. et al. Oncogenic role of fusion -circRNAs derived from cancer-associated chromosomal translocations // Cell. — 2016. — № 165 (2). — P. 289–302.
13. Имянитов Е. Н. Фундаментальная онкология в 2016 году: обзор наиболее интересных открытий // Практик. онкол. — 2017. — № 18 (1). — С. 85–92.
14. Marchio C., Reis-Filho J. S. Molecular diagnosis in breast cancer // Diagnostic. histopathol. — 2008. — № 15 (4). — P. 202–213.
15. Имянитов Е. Н. Общие представления о таргетной терапии // Практик. онкол. — 2010. № 3. — С. 123–130.
16. Семглазов В. Ф. Стратегические и практические подходы к решению проблемы рака молочной железы // Вопросы онкол. — 2012. — № 58 (2). — С. 148–152.
17. Тюляндин С. А. и др. Минимальные клинические рекомендации Европейского общества медицинской онкологии (ESMO). — М.: РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, 2010. — С. 8–27.
18. Переводчикова Н. И., Стенина М. Б. и др. Гормонотерапия рака молочной железы. — М., 2010. — 71 с.
19. Семглазов В. Ф., Семглазов В. В., Дашян Г. А. Эндокринотерапия раннего рака молочной железы. — М.: МЕДпресс-информ, 2011. — 96 с.
20. Чумаков П. М. Белок p53 и его универсальные функции в многоклеточном организме // Успехи биол. химии. — 2007. — № 47. — С. 3–52.
21. Майборода А. А. Молекулярно-генетические основы онкогенеза // Сибир. мед. журн. — 2013. — № 116 (1). — С. 134–138.
22. Любченко Л. Н. и др. Наследственный рак молочной железы и яичников // Журн. злокачеств. опухолей. — 2013. — С. 53–61.
23. Ergul E., Sazci A. Molecular genetics of breast cancer // Turk. J. Med. Sci. — 2001. — № 31. — P. 1–14.
24. Groep P. et al. Pathology of hereditary breast cancer // Cell. Oncol. — 2011. — № 34. — P. 71–88.
25. Соколенко А. П., Ивлева А. Г., Имянитов Е. Н. Что нужно знать о наследственном раке молочной железы и яичников. — СПб.: СЗГМУ им. И. И. Мечникова МЗ РФ, 2016. — 46 с.
26. Knudson A. et al. Mutation and cancer: statistical study of retinoblastoma // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 1971. — № 68 (4). — P. 820–823.
27. Knudson A. et al. Two genetics hits (more or less) to cancer // Nature Rev. Can. — 2001. — № 1. — P. 157–162.
28. Имянитов Е. Н. Скрининг для лиц с наследственной предрасположенностью к раку // Практик. онкол. — 2011. — № 2. — С. 102–109.
29. Liedtke C. et al. Genomic profiling in triple-negative breast cancer // Br. Care (Basel). — 2013. — № 8 (6). — P. 408–413.
30. Narod S. A., Foulkes W. D. BRCA1 and BRCA2: 1994 and beyond // Nat Rev. Can. — 2004. — № 4. — P. 665–676.
31. Byrski T. et al. Pathologic complete response rates in young women with BRCA-1 positive breast cancers after neoadjuvant chemotherapy // J. Clin. Oncol. — 2010. — № 28. — P. 375–379.
32. Iyevleva A. G., Imyanitov E. N. Cytotoxic and targeted therapy for hereditary cancers // Hered. Can Clin. Pract. — 2016. — № 14 (1). — P. 1–17.
33. Moiseyenko V. M. et al. High sensitivity of BRCA1-associated tumors to cisplatin monotherapy: report of two cases // Cancer Genet. Cytogenet. — 2010. — № 197. — P. 91–94.
34. Имянитов Е. Н. Принципы индивидуализации противоопухолевой терапии // Практик. онкол. — 2013. — № 14 (4). — С. 187–194.
35. Braso-Maristany F. et al. PIM1 kinase regulates cell death, tumor growth and chemotherapy response in triple-negative breast cancer // Nature. — 2016. — № 539 (7627). — P. 107–111.
36. Nolan E. et al. RANK ligand as a potential target for breast cancer prevention in BRCA1-mutation carriers // Nat. Med. — 2016. — № 22 (8). — P. 933–939.
37. Nolan E. et al. Out-RANKing BRCA1 in mutation carriers // Can. Res. — 2017. — № 77 (3). — P. 595–600.

REFERENCES

1. Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Petrova G.V. Malignant tumors in Russia in 2015 year (morbidity and mortality). M., «P. Herzen Moscow Oncology Research Institute» - branch of the FSBI «National Medical Research Radiological Center» of the Ministry of Health of the Russian Federation. 2017; 250 pp. (in Russ.)
2. Lyubchenko L.N., Bateneva E.I. Medical genetic counseling and DNA testing when hereditary predisposition to breast and ovarian cancer. M., FSBI «Russian Cancer Research Center named after N.N. Blokhin» of the Russian Ministry of Health. 2014; 75 pp. (in Russ.)
3. Semiglazov V.F., Semiglazov V.V. Genetic screening in breast cancer. Pract oncol. 2010; 11(2): 60-65. (in Russ.)
4. Turnpenny P., Ellard S. Emery's elements of human genetics. UK, Elsevier. 2009; 13: 196-212.
5. Gonzalez-Reymundez A. et al. Prediction of years of life after diagnosis of breast cancer using OMICs and OMIC-by-treatment interactions. Europ J Hum Genet. 2017; 25: 538-544.
6. Semiglazov V.F. et al. Neoadjuvant targeted therapy for breast cancer. Effectiv Pharmacother. 2013; 6: 12-16. (in Russ.)
7. Semiglazov V.F. Breast cancer: multidisciplinary approach to treatment. Pract oncol. 2015; 16(2): 49-54. (in Russ.)
8. Korzhenevskaya M.A., Gorbunova V.N. et al. Genetics in clinical practice. SPb., «SpetsLit». 2015; 293-305. (in Russ.)
9. Alberts B. et al. Molecular biology of the cell. NY, Garland Sci. 2012; 5: 1205-1268.
10. Zaridze D.G. Cancerogenesis. M., «Medicine». 2004; 576 pp. (in Russ.)
11. Toporova N.E. et al. Molecular genetic studies in the practice of oncological clinic. Izvest Samara Sc Cen Rus Acad Sc. 2015; 17(3): 690-696. (in Russ.)
12. Guarnerio J. et al. Oncogenic role of fusion -circRNAs derived from cancer-associated chromosomal translocations. Cell. 2016; 165(2): 289-302.
13. Imyanitov E.N. Fundamental oncology in 2016 year: a review of the most interesting discoveries. Pract oncol. 2017; 18 (1): 85-92. (in Russ.)
14. Marchio C, Reis-Filho J.S. Molecular diagnosis in breast cancer. Diagnostic histopathol. 2008; 15(4): 202-213.
15. Imyanitov E.N. General ideas about targeted therapy. Pract oncol. 2010; 3: 123-130. (in Russ.)
16. Semiglazov V.F. Strategy and practical approaches to solve the problem of breast cancer. Oncol Iss. 2012; 58(2): 148-152. (in Russ.)
17. Tyulyandin S.A. et al. Minimal clinical recommendations of the ESMO. M., FSBI «Russian Cancer Research Center named after N.N. Blokhin» of the Russian Ministry of Health. 2010; 8-27. (in Russ.)

18. Perevodchikova N.I., Stenina M.B. et al. Hormonotherapy in breast cancer. M. 2010; 71 pp. (in Russ.)
19. Semiglazov V.F., Semiglazov V.V., Dashyan G.A. Endocrinotherapy of early breast cancer. M., «MEDpress-inform». 2011; 96 pp. (in Russ.)
20. Chumakov P.M. P53 protein and its universal functions in multicellular organism. Advan Biol Chemistr. 2007; 47: 3-52. (in Russ.)
21. Mayboroda A.A. Molecular genetic basis of oncogenesis. Siberian Med J. 2013; 116 (1): 134-138. (in Russ.)
22. Lyubchenko L.N. et al. Hereditary breast and ovarian cancer. J Malign Tum. 2013; 53-61. (in Russ.)
23. Ergul E., Sazci A. Molecular genetics of breast cancer. Turk J Med Sci. 2001; 31: 1-14.
24. Groep P. et al. Pathology of hereditary breast cancer. Cell Oncol. 2011; 34: 71-88.
25. Sokolenko A.P., Iyevleva A.G., Imyanitov E.N. What do you need to know about hereditary breast and ovarian cancer. SPb., SBEI of Higher Professional Education «North-Western Medical University named after I.I. Mechnikov» of the Ministry of Health of the Russian Federation. 2016; 46 pp. (in Russ.)
26. Knudson A. et al. Mutation and cancer: statistical study of retinoblastoma. Proc Natl Acad Sci USA. 1971; 68(4): 820–823.
27. Knudson A. et al. Two genetics hits (more or less) to cancer. Nature Rev Can. 2001; 1: 157-162.
28. Imyanitov E.N. Screening in persons with hereditary predisposition to cancer. Pract oncol. 2011; 2: 102-109. (in Russ.)
29. Liedtke C. et al. Genomic profiling in triple-negative breast cancer. Br Care (Basel). 2013; 8(6): 408-413.
30. Narod S.A., Foulkes W.D. BRCA1 and BRCA2: 1994 and beyond. Nat Rev Can. 2004; 4: 665-676.
31. Byrski T. et al., Pathologic complete response rates in young women with BRCA-1 positive breast cancers after neo-adjuvant chemotherapy. J Clin Oncol. 2010; 28: 375-379.
32. Iyevleva A.G., Imyanitov E.N. Cytotoxic and targeted therapy for hereditary cancers. Hered Can Clin Pract. 2016; 14(1): 1-17.
33. Moiseyenko V. M. et al., High sensitivity of BRCA1 associated tumors to cisplatin monotherapy: report of two cases. Cancer Genet Cytogenet. 2010; 197: 91-94.
34. Imyanitov E.N. Principles of individualization of anticancer therapy. Pract oncol. 2013; 14(4): 187-194. (in Russ.)
35. Braso-Maristany F. et al. PIM1 kinase regulates cell death, tumor growth and chemotherapy response in triple-negative breast cancer. Nature. 2016; 539(7627): 107-111.
36. Nolan E. et al. RANK ligand as a potential target for breast cancer prevention in BRCA1-mutation carriers. Nat Med. 2016; 22(8): 933-939.
37. Nolan E. et al. Out-RANKing BRCA1 in mutation carriers. Can Res. 2017; 77(3): 595-600.

Дата поступления статьи 28.03.2017

Дата публикации статьи 25.06.2017