



© А.С. Мартьянов^{1,2}, Е.Ш. Кулигина¹, А.А. Романько¹, Г.А. Янус^{1,2},
 А.В. Тумакова², М.В. Семина¹, А.П. Попова¹, Е.Н. Суспицин^{1,2}, Е.Н. Имянитов^{1,2,3}

Ассоциация наследственных вариантов генов иммунного ответа с возрастом манифестации *BRCA1*-обусловленного рака молочной железы*

¹Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

²Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

³Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

© Aleksandr S. Martianov^{1,2}, Ekaterina S. Kuligina¹, Aleksandr A. Romanko¹, Grigoriy A. Yanus^{1,2},
 Anastasia V. Tumakova², Maria V. Semina¹, Anastasia P. Popova¹, Evgeny N. Suspitsin^{1,2},
 Evgeny N. Imyanitov^{1,2,3}

Association of Germline Variants in Immune Response Genes with Age at Onset of *BRCA1*-Driven Breast Cancer**

¹N.N. Petrov National Medicine Research Center of Oncology, St. Petersburg, the Russian Federation

²St. Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, the Russian Federation

³North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg, the Russian Federation

Введение. Наследственные дефекты *BRCA1/2* — наиболее частая причина наследственного рака молочной железы (РМЖ), однако не все носительницы мутаций в этих генах заболевают раком в течение жизни. Для *BRCA1*-ассоциированных опухолей характерна хромосомная нестабильность и, как следствие, повышенная антигенная нагрузка, что делает эти неоплазмы достаточно иммуногенными. Мы предположили, что наследственные особенности иммунной системы могут модифицировать риск развития РМЖ у носительниц мутаций *BRCA1*, способствуя или отдалая дебют заболевания.

Цель. Поиск наследственных вариантов генов иммунного ответа, влияющих на возраст манифестации *BRCA1*-ассоциированного РМЖ.

Материалы и методы. Поиск наследственных риск-модифицирующих вариантов производился посредством таргетного секвенирования 353 генов иммунного ответа у 42 пациенток с ранним (< 39 лет) и 35 с поздним (> 57 лет) началом *BRCA1*-ассоциированного РМЖ. Молекулярно-эпидемиологическая валидация кандидатных вариантов проводилась на «пилотной» выборке (90 «ранних» и 90 «поздних» случаев) с помощью HRM-ПЦР (*high-resolution melting*) и секвенирования по Сэнгеру. Анализ мутации *PRF1 p.Ala91Val* в когортах раннего (n = 164) и позднего (n = 218) начала производился с помощью аллель-специфической ПЦР.

Результаты. Методом таргетного секвенирования было выявлено 22 потенциально значимых варианта, предположительно ассоциированных с необычно ранним или поздним дебютом РМЖ. Кандидатные мутации затем были проанализированы в расширенных когортах. Вариант *PRF1*

Introduction. Hereditary defects in *BRCA1/2* are the most common cause of inherited breast cancer (BC). However, not all carriers of pathogenic variants in these genes develop cancer during their lifetime. *BRCA1*-associated tumors are characterized by chromosomal instability and a consequent high neoantigen load, rendering them highly immunogenic. We hypothesized that germline genetic variation in immune response pathways may modify BC risk in *BRCA1* mutation carriers, potentially accelerating or delaying disease onset.

Aim. To identify germline variants in immune response genes that influence the age at onset of *BRCA1*-associated BC.

Materials and Methods. The search for hereditary risk-modifying variants was performed via targeted sequencing of 353 immune response genes in 42 patients with young-onset (<39 years) and 35 patients with late-onset (> 57 years) *BRCA1*-associated BC. Molecular epidemiological validation of candidate variants was subsequently performed on a pilot cohort consisting of 90 young-onset and 90 late-onset cases, utilizing high-resolution melting PCR (*HRM-PCR*) and Sanger sequencing. The *PRF1 p.Ala91Val* missense variant was analyzed in expanded cohorts (young-onset, n = 164; late-onset, n = 218) using allele-specific PCR (*AS-PCR*).

Results. Targeted sequencing identified 22 potentially significant variants associated with unusually young or late disease onset. Among these, the *PRF1 p.Ala91Val* variant was detected in 9.6 % of young-onset patients but was absent in the late-onset group (7/73 vs. 0/78, p = 0.005). This association

* Статья содержит онлайн-приложение, в котором размещены дополнительные материалы.

** The article contains an online application that contains additional materials.

p.Ala91Val обнаружен у 9,6 % пациентов с ранним началом, в группе пациентов старшего возраста этот аллель не встречался (7/73 против 0/78, $p = 0,005$). Значимость данной мутации была подтверждена в дополнительной группе российских больных молодого и зрелого возраста (5/50 против 2/117, $p = 0,026$). Данная тенденция сохранилась и при объединенном анализе российских и польских пациентов (15/164 против 9/218, $p = 0,055$).

Выводы. Варианты генов иммунного ответа, такие как *PRF1 p.Ala91Val*, могут влиять на возраст-зависимую пенетрантность мутаций *BRCA1*. Экзомный скрининг онкологически здоровых и больных носительниц патогенных вариантов *BRCA1/2*, а также больных *BRCA1/2*-ассоциированным РМЖ с ранним и поздним дебютом заболевания может способствовать выявлению новых генетических модификаторов риска РМЖ.

Ключевые слова: рак молочной железы; *BRCA1*; наследственные мутации; возраст манифестации; пенетрантность; противоопухолевый иммунитет; *PRF1*

Для цитирования: Мартьянов А.С., Кулигина Е.Ш., Романько А.А., Янус Г.А., Тумакова А.В., Семина М.В., Попова А.П., Суспицин Е.Н., Имянитов Е.Н. Ассоциация наследственных вариантов генов иммунного ответа с возрастом манифестации *BRCA1*-обусловленного рака молочной железы. *Вопросы онкологии*. 2026; 72(2): 355-363.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2026-72-2-OF-2541>

✉ Контакты: Мартьянов Александр Сергеевич, aleksandr.s.martianov@gmail.com

Введение

Вклад наследственных инактивирующих мутаций генов *BRCA1/2* в заболеваемость раком молочной железы (РМЖ) и яичника (РЯ) составляет не менее 10 % [1]. Носительство патогенных вариантов *BRCA1* практически неизбежно приводит к развитию онкологической патологии. Тем не менее, пенетрантность мутаций *BRCA1* не достигает 100 %, а возраст возникновения *BRCA1*-ассоциированных опухолей варьирует в широких пределах [2]. Большие усилия международных консорциумов (CIMBA), направленные на идентификацию полиморфизмов, модифицирующих риск онкологического заболевания у носителей мутаций *BRCA1*, пока не принесли ожидаемых результатов и не позволили в полной мере объяснить вариабельность клинических проявлений *BRCA1*-зависимого РМЖ [3]. К числу подтвержденных генетических модификаторов риска относят несколько десятков частых однонуклеотидных замен (SNP, *single-nucleotide polymorphism*) в онкологически релевантных локусах — *CASP8* rs1045485, *TERT* rs10069690, *EMBP1* rs11249433 и аббераций копияности (например, делеции *SULT1A1* или *GTF2H2*). Некоторые из этих полиморфизмов включены в предиктивные модели оценки риска, однако их предсказательная значимость весьма умеренна [4]. Что же касается возраста манифестации заболевания, он до сих пор остается малопредсказуемым, что сильно затрудняет своевременное

проведение профилактических мероприятий, в том числе и хирургических.

Conclusion. Germline variants in immune response genes, such as *PRF1 p.Ala91Val*, may modulate the age-dependent penetrance of *BRCA1* mutations. Exome-wide screening of cancer-free carriers and affected individuals with *BRCA1/2* pathogenic variants, as well as *BRCA1/2*-associated BC patients with young and late onset, could reveal novel genetic modifiers of BC risk.

Keywords: breast cancer; *BRCA1*; germline mutation; age at onset; penetrance; antitumor immunity; *PRF1*

For Citation: Aleksandr S. Martianov, Ekaterina S. Kuligina, Aleksandr A. Romanko, Grigoriy A. Yanus, Anastasia V. Tumakova, Maria V. Semina, Anastasia P. Popova, Evgeny N. Suspitsin, Evgeny N. Imyanotov. Association of Germline Variants in Immune Response Genes with Age at Onset of *BRCA1*-Driven Breast Cancer. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2026; 72(2): 355-363.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2026-72-2-OF-2541>

проведение профилактических мероприятий, в том числе и хирургических.

Мы предположили, что врожденные особенности иммунной системы организма могут быть ответственны за модификацию риска и характера проявления онкологических заболеваний у носительниц мутаций в гене *BRCA1*. Сама по себе мысль о роли индивидуальных особенностей иммунной системы в предрасположенности к раку и эффективности его терапии кажется достаточно логичной [5]. Иммуноопосредованные механизмы развития опухолей могут иметь особое значение для неоплазий, обусловленных мутациями в генах *BRCA1/2*, поскольку инактивация этих генов связана с дефицитом репарации ДНК путем гомологичной рекомбинации, хромосомной нестабильностью и, как следствие, повышенной антигенностью опухоли [6, 7]. Существует несколько сотен генов, инактивация которых ассоциирована с врожденными нарушениями иммунитета (IEI, *inborn errors of immunity*) и которые теоретически могут выступать в роли модификаторов пенетрантности «главного гена рака», в частности *BRCA1*. Мы выдвинули гипотезу о том, что врожденные дефекты функционирования некоторых генов иммунного ответа могут проявляться в виде субклинических вариаций иммунодефицита (включая противоопухолевый) и влиять на пенетрантность патогенных аллелей генов *BRCA1/2*.

При разработке дизайна исследования мы учли низкую частоту герминальных мутаций

BRCA2 среди жительниц Северо-Запада РФ, а также клиничко-патологические различия между *BRCA1*- и *BRCA2*-ассоциированными опухолями [8] и намеренно ограничили данное исследование геном *BRCA1*. Известно, что распределение патогенных аллелей *BRCA1* подвержено межэтническим вариациям [9], поэтому для валидации полученных данных секвенирования генов иммунного ответа мы привлекли выборки пациентов из двух неродственных славянских популяций — российской и польской. Во-вторых, хотя мутации *BRCA1* предрасполагают к развитию как РМЖ, так и РЯ, случаи РМЖ встречаются значительно чаще [10], поэтому мы сосредоточились только на данной категории пациентов. В-третьих, корректная оценка пенетрантности мутаций *BRCA1* требует сравнения групп больных раком и «контрольных» здоровых индивидов. Сбор достаточного количества носителей мутаций *BRCA1* без онкопатологии затруднен, поскольку эти дефекты связаны с исключительно высоким риском заболеть раком в течение жизни, и, таким образом, статус «истинно свободного от рака» можно присвоить индивиду только после достижения им определенного возрастного порога. В нашем предыдущем исследовании мы реализовали альтернативный подход к анализу пенетрантности мутаций *BRCA1* [11]. Мы предположили, что носители патогенных вариантов *BRCA1* с неблагоприятным генетическим фоном с большей вероятностью заболевают раком в более раннем возрасте по сравнению с женщинами, обладающими «протективными» аллельными комбинациями. Следовательно, сопоставление генотипов пациентов с ранней и поздней манифестацией РМЖ потенциально позволяет выявить модификаторы пенетрантности мутаций *BRCA1*. В данной работе представлены результаты исследования предположительно патогенных вариантов генов иммунного ответа в этих группах пациентов.

Материалы и методы

Для определения возрастных границ для отбора случаев «ранней» и необычно «поздней» манифестации РМЖ было проанализировано распределение по возрасту проявления РМЖ в группе 1200 носительниц патогенных вариантов *BRCA1*, прошедших молекулярно-генетическое тестирование в период с 2008 по 2022 г. Пациенткам проводилось лечение в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова (Санкт-Петербург, Россия) в период 2008–2022 г. В итоге в качестве пороговых значений был принят возраст, ограничивающий 1-й и 3-й квартили распределения: < 39 лет для раннего и > 57 лет для позднего дебюта.

Секвенирование нового поколения (NGS, *next-generation sequencing*) генов иммунного ответа проведено для 42 пациенток с ранним (< 39 лет) и 35 с поздним (> 57 лет) *BRCA1*-ассоциированным РМЖ. Клиничко-патологические параметры, а также спектр патогенных вариантов *BRCA1* представлены в табл. 1 в дополнительных материалах.

Для тестирования использовалась геномная ДНК, выделенная из крови. Рабочая схема представлена на рис. 1.

Таргетная NGS-панель включала 353 гена, мутации которых связаны с врожденными нарушениями иммунитета согласно классификации IUIS (International Union of Immunological Societies) [12]. Наборы зондов для приготовления библиотек были разработаны при помощи инструмента NimbleDesign [13]. Перечень генов, вошедших в панель NGS, представлен в табл. 2 в дополнительных материалах. Библиотеки ДНК готовились с использованием набора Кара HyperPlus Kit (Roche). Гибридизационное обогащение выполнялось системой SeqCapEZ (Roche). Секвенирование проводилось на платформе Illumina MiSeq с покрытием 70–90×. Считывания выравнивались на референсный геном GRCh37 (hg19) с помощью BWA 0.7.15. Фильтрация качества проводилась с помощью программного обеспечения VCFtools 1.2. Коллинг вариантов осуществлялся инструментом GATK 3.6. Мультисемпловый файл аннотировался программой snpEff v.4.3t [14]. Для дальнейшего анализа отбирались варианты с предполагаемым высоким или умеренным влиянием на функцию белка. Клиническая интерпретация проводилась согласно руководству ACMG/AMP [15]. Потенциально значимые варианты проверялись вручную в геномном браузере IGV [<http://www.broadinstitute.org/igv/home>] и при необходимости подтверждались секвенированием по Сэнгеру.

Выявленные кандидатные варианты проходили двухэтапную молекулярно-эпидемиологическую валидацию на выборках из 254 пациенток с ранним (< 39 лет) и 308 с поздним (> 57 лет) началом *BRCA1*-ассоциированного РМЖ. Группа «раннего дебюта» (медиана возраста — 33 года; диапазон — 25–38) включала 140 россиянок («СПб», НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, Санкт-Петербург, Россия) и 114 пациенток из Польши («PUM», Поморский медицинский университет, Щецин, Польша). Группа «позднего дебюта» (медиана — 61 год; диапазон — 58–80) состояла из 207 российских и 101 польской пациентки.

На первом этапе наиболее перспективные варианты, отобранные по результатам NGS, анализировались методом ПЦР с высокоточным ана-

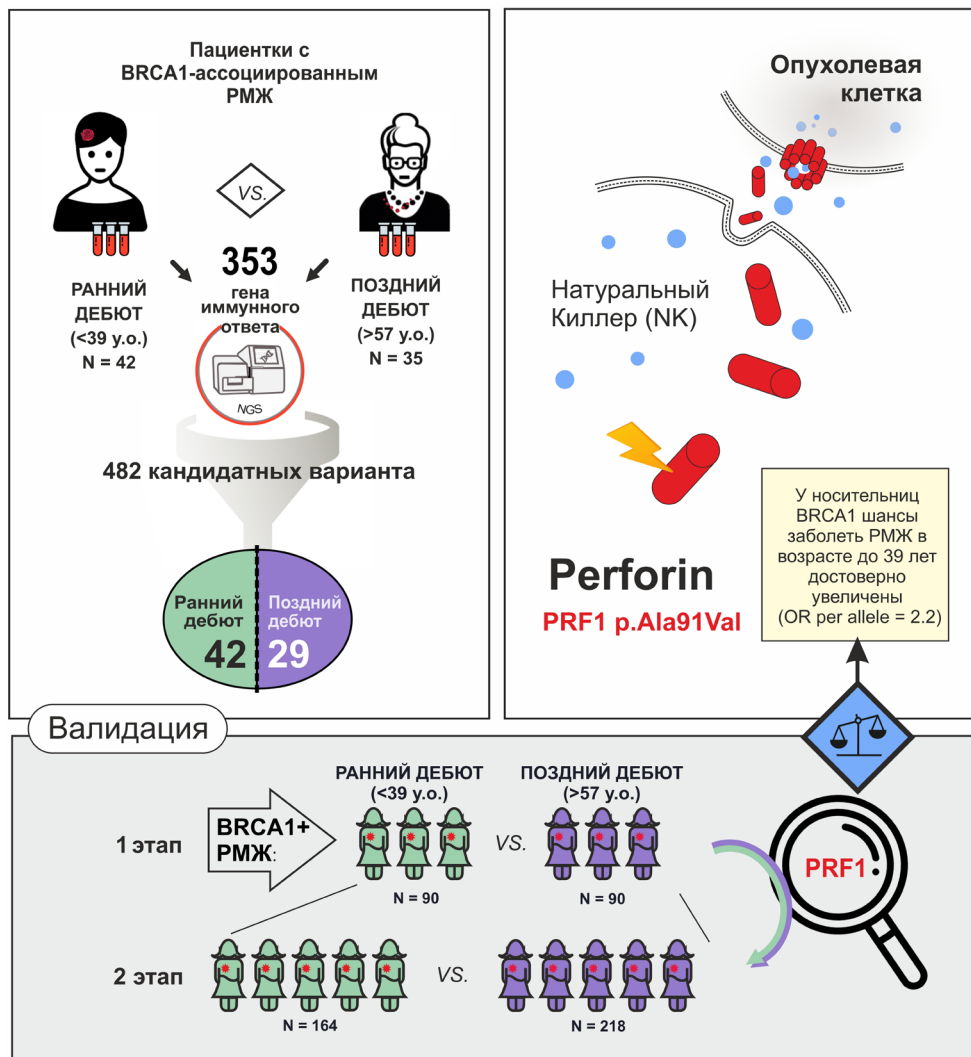


Рис. 1. Схема исследования: NGS-анализ генов иммунного ответа и молекулярно-эпидемиологическая валидация выбранных кандидатных вариантов *BRCA1*-ассоциированного рака молочной железы

Fig. 1. Study design: NGS analysis of immune response genes and molecular epidemiological validation of selected candidate variants of *BRCA1*-associated breast cancer

лизом кривых плавления (HRM, *high resolution melting*) с последующим секвенированием по Сэнгеру («пилотная» выборка составила 90 ранних и 90 поздних случаев). Частота кандидатной мутации *PRF1 p.Ala91Val* анализировалась дополнительно в когортах 164 раннего и 218 позднего начала (СПб и РМ). Статистическая обработка частот проводилась в SPSS Statistics v22 с использованием двусторонних критериев Фишера, χ^2 или Мантэля — Хензеля. Для корректировки множественных сравнений был применен метод Бонферрони — Холма.

Результаты

Всего было выявлено 2054 несинонимичных кодирующих варианта у 42 пациенток с ранним и 35 пациенток с поздним началом *BRCA1*-ассоциированного РМЖ, этапы фильтрации представлены на рис. 2.

В окончательный анализ вошли редкие (gnomAD MAF < 5 %) инактивирующие варианты (n = 80) и миссенс-мутации с показателями патогенности CADD ≥ 25 (n = 105). Затем отбирались мутации, встретившиеся исключительно в одной из возрастных групп. Согласно нашей гипотезе, аллели, ассоциированные с ранним началом, повышают пенетрантность мутаций *BRCA1*, тогда как варианты, характерные для позднего начала, обладают защитным эффектом. Приоритет присваивался мутациям с признаками патогенности: i) статус «патогенная/вероятно патогенная» по системе INVERVAR; ii) повышенная частота в исследуемой когорте по сравнению с популяцией (данные gnomAD v2), отношение шансов (ОШ) > 2 при $p < 0,05$ [16]; iii) повторяющиеся в нашей когорте редкие варианты; iv) затронутый ген имел выраженные онкологически значимые функции (ответ на повреждение ДНК, пролиферация, апоптоз и др.).

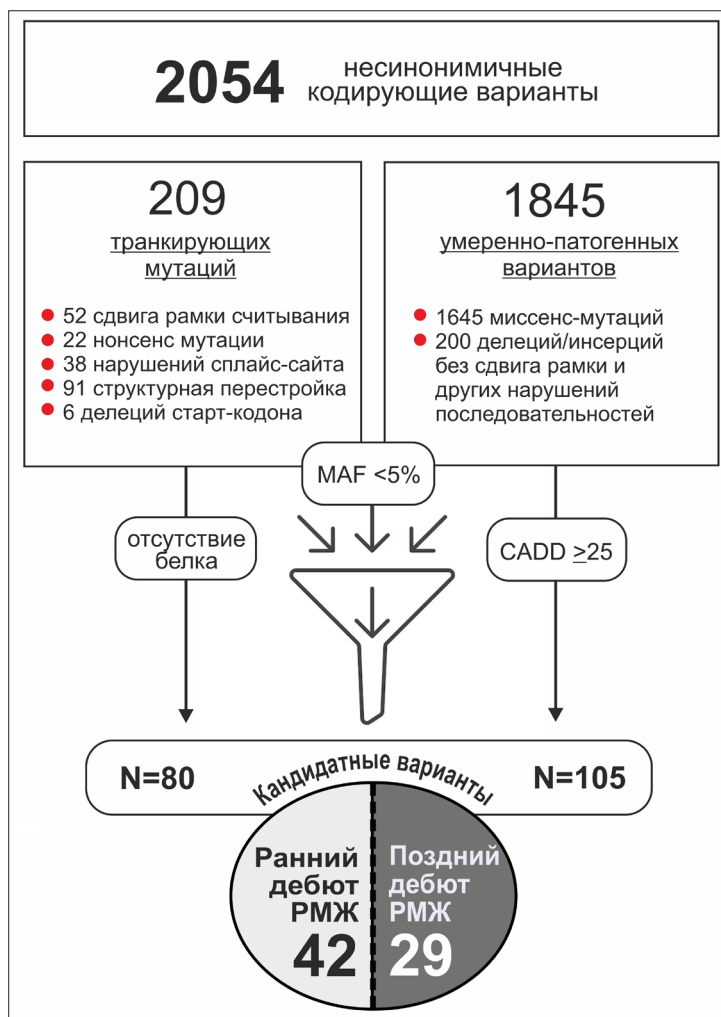


Рис. 2. Результаты таргетного секвенирования 353 генов иммунного ответа: отбор кандидатных вариантов для дальнейшего анализа
 Fig. 2. Results of targeted sequencing of 353 immune response genes: selection of candidate variants for further analysis

Согласно этим критериям, в список кандидатов попало 29 потенциально «защитных» вариантов и 42 варианта, увеличивающих пенетрантность мутаций *BRCAl*. Частота 22 наиболее «перспективных» кандидатных вариантов оценена в «пилотном» исследовании случай-контроль (90 «ранних» vs 90 «поздних» случаев, СПб). Подробные результаты «пилотного» исследования представлены в табл. 3 в дополнительных материалах.

12 мутаций не были выявлены ни в одной группе; девять встречались с низкой частотой (1–5 %) без различий между группами. Только один вариант — *PRF1 p.Ala91Val (rs35947132)* — встречался исключительно у пациенток с ранним дебютом (7/73 [9,6 %] против 0/78 [0 %], $p = 0,005$, после поправки на множественное сравнение — $p = 0,055$). Он был включен в расширенный анализ на независимых выборках больных (164 ранних, 218 поздних случаев, Польша + Россия; табл. 4).

По результатам этого исследования, в российской когорте («СПб») *PRF1 p.Ala91Val* выявлялся

достоверно чаще у пациенток с ранним началом [5/50 (10 %) против 2/117 (1,7 %), $p = 0,026$]. При объединенном анализе частота носительства также была выше в группе раннего начала [6/100 (6 %) против 2/234 (1,6 %), $p = 0,01$]. В польской выборке («PUM») аналогичная тенденция наблюдалась, но без статистической значимости. В объединенном анализе обеих когорт связь аллеля *p.Ala91Val* с более ранним возрастом манифестации сохранялась [15/164 (9,1 %) против 9/218 (4,1 %), $p = 0,055$]; скорректированное ОШ на носителя = 2,0 [95 % ДИ: 0,86–4,62], ОШ на аллель = 2,2 [95 % ДИ: 1,00–5,02], $p = 0,162$ и $p = 0,085$ (тест Мантэля — Хензеля).

Обсуждение

Ген *PRF1* кодирует перфорин — один из ключевых эффекторных белков цитотоксических лимфоцитов (цитотоксических Т-лимфоцитов и НК-клеток). Совместно с сериновыми протеазами — гранзимами, он участвует в уничтожении инфицированных или опухолевых клеток. Пер-

Таблица 4. Частота мутаций PRF1 p.Ala91Val в группах с ранним и поздним дебютом BRCA1-ассоциированного РМЖ: результаты расширенного исследования

Группа	Возраст дебюта	PRF1 p.Ala91Val носители (%)	N пациентов	p*	ОШ (95% ДИ) (для носителей)	PRF1 p.Ala91Val mut/ mut (%)	N пациентов	p*	ОШ (95% ДИ) (для гомозигот)	PRF1 p.Ala91Val аллелей (%)	N аллелей	p*	ОШ (95% ДИ) (для аллелей)
СПб	< 39 лет ранний	5 (10%)	50	0,026	6,4 [1,20-34,13] p = 0,030	1** (2%)	50	0,303	7,1 [0,28-177,85] p = 0,232	6 (6%)	100	0,01	7,4 [1,47-37,35] p = 0,015
	> 57 лет поздний	2 (1,7%)	117			0 (0%)	117			2 (1,6%)	234		
PUM	< 39 лет ранний	10 (8,8%)	114	0,800	1,3 [0,47-3,52] p = 0,618	1** (0,9%)	114	1,000	2,7 [0,11-66,60] p = 0,540	11 (4,8%)	228	0,630	1,4 [0,54-3,71] p = 0,484
	> 57 лет поздний	7 (7,6%)	101			0 (0%)	101			7 (3,5%)	202		
СПб + PUM	< 39 лет ранний	15 (9,1%)	164	0,055	2,3 [0,99-5,48] p = 0,051	2** (1,2%)	164	0,184	6,7 [0,32-140,99] p = 0,220	17 (5,1%)	328	0,025	2,6 [1,14-5,89] p = 0,023
	> 57 лет поздний	9 (4,0%)	218			0 (0%)	218			9 (3,0%)	436		

* Точный критерий Фишера; ** у носителей гомозиготного генотипа PRF1 p.Ala91Val РМЖ манифестировал в возрасте 27 и 36 лет.

Table 4. Frequency of PRF1 p.Ala91Val mutations in young- and late-onset BRCA1-associated breast cancer groups: results of an expanded study

Groups	Age at onset	PRF1 p.Ala91Val carriers (%)	N patients	p-value*	OR (95% CI) (for carriers)	PRF1 p.Ala91Val mut (%)	N patients	p-value*	OR (95% CI) (for homozygotes)	PRF1 p.Ala91Val alleles (%)	N alleles	p-value*	OR (95% CI) (for alleles)
SPb	< 39 y.o. youngonset	5 (10%)	50	0,026	6,4 [1,20-34,13] p = 0,030	1** (2%)	50	0,303	7,1 [0,28-177,85] p = 0,232	6 (6%)	100	0,01	7,4 [1,47-37,35] p = 0,015
	> 57 y.o. lateonset	2 (1,7%)	117			0 (0%)	117			2 (1,6%)	234		
PUM	< 39 y.o. youngonset	10 (8,8%)	114	0,800	1,3 [0,47-3,52] p = 0,618	1** (0,9%)	114	1,000	2,7 [0,11-66,60] p = 0,540	11 (4,8%)	228	0,630	1,4 [0,54-3,71] p = 0,484
	> 57 y.o. lateonset	7 (7,6%)	101			0 (0%)	101			7 (3,5%)	202		
SPb + PUM	< 39 y.o. youngonset	15 (9,1%)	164	0,055	2,3 [0,99-5,48] p = 0,051	2** (1,2%)	164	0,184	6,7 [0,32-140,99] p = 0,220	17 (5,1%)	328	0,025	2,6 [1,14-5,89] p = 0,023
	> 57 y.o. lateonset	9 (4,0%)	218			0 (0%)	218			9 (3,0%)	436		

*Fisher's exact test; ** among carriers of the homozygous PRF1 p.Ala91Val genotype, breast cancer manifested at ages 27 and 36 years.

форин формирует поры в мембране клетки-мишени, позволяя проникнуть внутрь гранзимам, запускающим каспаза-зависимый апоптоз [28]. Биаллельная инактивация *PRF1* (10q22.1) приводит к развитию семейного гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза типа 2 (FHL2) — наследственного гипервоспалительного синдрома, связанного с дефицитом цитотоксической функции NK и CD8⁺ Т-клеток. Это нарушение приводит к неконтролируемой пролиферации Т-клеток, цитокиновому шторму и чрезмерной активации макрофагов [17]. Частичный дефицит перфорина у гетерозиготных носителей дефектных аллелей может способствовать развитию атипичной формы FHL или иных воспалительных/неопластических заболеваний [17].

В нашем исследовании частота варианта *PRF1 p.Ala91Val* у пациенток с ранним началом *BRCA1*-ассоциированного РМЖ была почти вдвое выше, чем у пациенток с поздним (9,1 против 4,1 %). Аллель *p.Ala91Val (rs35947132)* — наиболее распространенный в европеоидной популяции (MAF 7–9 %). Хотя изначально данный вариант считался нейтральным, в дальнейшем его функциональная значимость была подтверждена: моноаллельная замена снижает цитолитическую активность перфорина в 2–10 раз вследствие нарушения укладки белка, что приводит к уменьшению цитотоксической активности NK-клеток [18, 19]. Гомозиготное и компаунд-гетерозиготное (*p.Ala91Val* со второй мутацией *PRF1*) носительство данного варианта ассоциировано с FHL2 с неполной пенетрантностью [17, 20], в то время как у гетерозиготных носителей могут наблюдаться признаки субклинического иммунодефицита [21]. Кроме того, *PRF1 p.Ala91Val* связан с повышенным риском развития гематологических опухолей — В- и Т-клеточных лимфом, острого лимфобластного лейкоза [22, 23]. Наличие одной копии аллеля не вызывает рак напрямую, но может ослаблять противоопухолевый иммунный ответ, способствуя более ранней манифестации иммунозависимых опухолей, включая *BRCA1*-ассоциированный РМЖ.

Ограничения исследования

Статистически значимый эффект мутации *PRF1 p.Ala91Val* выявлен, главным образом, у российских, но не у польских пациенток, что может отражать как случайные колебания частот аллелей, так и этнические особенности генетической архитектуры системы модификаторов *BRCA1*-ассоциированного риска в двух неродственных славянских популяциях. Влияние географических и этнических факторов на пенетрантность мутаций *BRCA1/2* изучено недостаточно [2, 24]. Хотя в нашей работе распреде-

ление *p.Ala91Val* достоверно различалось между когортами раннего и позднего дебюта РМЖ, модифицирующую роль этого варианта еще предстоит подтвердить в серии дополнительных молекулярно-эпидемиологических исследований.

Заключение

Исследование подчеркивает необходимость анализа редких вариантов генов с разнообразными функциями при оценке рисков, ассоциированного с носительством мутаций *BRCA1/2*. Ранее показано, что патогенные варианты низкопенетрантных генов могут способствовать развитию РМЖ у носителей мутаций *BRCA1/2* [25]. Настоящая работа впервые указывает на роль вариантов генов, связанных с первичными иммунодефицитами, в модификации возраст-зависимого риска РМЖ. Систематический сравнительный экзомный скрининг онкологически здоровых и больных носителей мутаций *BRCA1/2*, а также групп пациенток с ранней и поздней манифестацией *BRCA1/2*-ассоциированного РМЖ позволит выявить новые модификаторы пенетрантности этих генов.

Благодарности

Авторы выражают благодарность сотрудникам Центра наследственных раковых заболеваний Поморского медицинского университета в Щецине (Польша, PUM) Dr. Aniruddh Kashyap, Prof. Cezary Cybulski, Prof. Jan Lubiński за предоставление коллекции образцов ДНК от носительниц мутаций *BRCA1* разного возраста.

Acknowledgments

The authors are grateful to Dr. Aniruddh Kashyap, Prof. Cezary Cybulski, and Prof. Jan Lubiński from the Center for Hereditary Cancer at the Pomeranian Medical University in Szczecin, Poland, for providing the DNA sample collection from female *BRCA1* mutation carriers of different ages.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Финансирование

Исследование было поддержано грантом Российского научного фонда № 22-15-00278.

Funding

This research was supported by the Russian Science Foundation (Grant No 22-15-00278).

Соблюдение правил биоэтики

Исследование выполнено в соответствии с Хельсинкской декларацией ВМА в редакции 2013 г. Протокол исследования был рассмотрен и одобрен локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (протокол № 36/302 от 22.10.2021). Все больные подписывали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with the rules of bioethics

The study was conducted in accordance with the ethical standards of the Declaration of Helsinki (2013 revision). The

study protocol was reviewed and approved by the Local Ethics Committee of the N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of the Russian Federation (Protocol No. 36/302, dated October 22, 2021). Written informed consent was obtained from all participants.

Участие авторов

Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE.

Кулигина Е.Ш., Янус Г.А., Суспицин Е.Н., Семина М.В. — разработка концепции научной работы, написание текста статьи, статистический анализ и интерпретация данных; Романько А.А., Тумакова А.В., Попова А.П., Мартянов А.С. — сбор материала исследования, разработка дизайна и проведение молекулярно-генетического исследования;

Имянитов Е.Н., Кулигина Е.Ш., Мартянов А.С. — критический анализ работы и редактирование текста с внесением ценного интеллектуального содержания.

Authors' contributions

All authors confirm that their contributions meet the ICMJE authorship criteria.

Kuligina E.S., Yanus G.A., Suspitsin E.N., Semina M.V.: study conception and design, manuscript drafting, data analysis and interpretation.

Romanko A.A., Tumakova A.V., Popova A.P., Martianov A.S.: sample collection, study design, and execution of molecular-genetic analyses.

Imyanitov E.N., Kuligina E.S., Martianov A.S.: critical review and revision of the manuscript, providing substantial intellectual content.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Huang K.L., Mashl R.J., Wu Y., et al. Pathogenic germline variants in 10,389 adult cancers. *Cell*. 2018; 173(2): 355-370.e14.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2018.03.039>.
- Chen S., Parmigiani G. Meta-analysis of BRCA1 and BRCA2 penetrance. *J Clin Oncol*. 2007; 25(11): 1329-1333.-DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.2006.09.1066>.
- Chenevix-Trench G., Milne R.L., Antoniou A.C., et al. An international initiative to identify genetic modifiers of cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: the Consortium of Investigators of Modifiers of BRCA1 and BRCA2 (CIMBA). *Breast Cancer Res*. 2007; 9(2): 104.-DOI: <https://doi.org/10.1186/bcr1670>.
- Mavaddat N., Ficoirella L., Carver T., et al. Incorporating alternative polygenic risk scores into the BOADICEA breast cancer risk prediction model. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2023; 32(3): 422-427.-DOI: <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-22-0756>. Erratum in: *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2025; 34(1): 205.-DOI: <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-24-1661>.
- Chao B.N., Carrick D.M., Filipski K.K., Nelson S.A. Overview of research on germline genetic variation in immune genes and cancer outcomes. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2022; 31(3): 495-506.-DOI: <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-21-0583>.
- Lee E.C.Y., Kok J.S.T., Teh B.T., Lim K.S. Interplay between the DNA damage response and immunotherapy response in cancer. *Int J Mol Sci*. 2022; 23(21): 13356.-DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms232113356>.
- Wu B., Qi L., Chiang H.C., et al. BRCA1 deficiency in mature CD8+ T lymphocytes impairs antitumor immunity. *J Immunother Cancer*. 2023; 11(2): e005852.-DOI: <https://doi.org/10.1136/jitc-2022-005852>.
- Sokolenko A.P., Bakaeva E.K., Venina A.R., et al. Ethnicity-specific BRCA1, BRCA2, PALB2, and ATM pathogenic alleles in breast and ovarian cancer patients from the North Caucasus. *Breast Cancer Res Treat*. 2024; 203(2): 307-315. -DOI: <https://doi.org/10.1007/s10549-023-07135-3>.
- Wang S.M. A global perspective on the ethnic-specific BRCA variation and its implication in clinical application. *J Natl Cancer Cent*. 2022; 3(1): 14-20.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jncc.2022.12.001>.
- Kuchenbaecker K.B., Hopper J.L., Barnes D.R., et al. Risks of breast, ovarian, and contralateral breast cancer for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *JAMA*. 2017; 317(23): 2402-2416.-DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2017.7112>.
- Kuligina E.S., Romanko A.A., Jankevicius T., et al. HLA gene polymorphism is a modifier of age-related breast cancer penetrance in carriers of BRCA1 pathogenic alleles. *Breast Cancer Res Treat*. 2025; 209(2): 341-354.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s10549-024-07497-2>.
- Bousfiha A., Jeddane L., Picard C., et al. Human inborn errors of immunity: 2019 Update of the IUIS phenotypical classification. *J Clin Immunol*. 2020; 40(1): 66-81.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s10875-020-00758-x>.
- Suspitsin E.N., Guseva M.N., Kostik M.M., et al. Next generation sequencing analysis of consecutive Russian patients with clinical suspicion of inborn errors of immunity. *Clin Genet*. 2020; 98(3): 231-239.-DOI: <https://doi.org/10.1111/cge.13789>.
- Cingolani P., Platts A., Wang le L., et al. A program for annotating and predicting the effects of single nucleotide polymorphisms, SnpEff: SNPs in the genome of *Drosophila melanogaster* strain w1118; iso-2; iso-3. *Fly (Austin)*. 2012; 6(2): 80-92.-DOI: <https://doi.org/10.4161/fly.19695>.
- Richardson M.E., Bishop M.F.H., Holdren M.A., et al. Specifications of the ACMG/AMP variant curation guidelines for the analysis of germline PALB2 sequence variants. *Am J Hum Genet*. 2025; 112(10): 2266-2280.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2025.08.020>.
- Gudmundsson S., Singer-Berk M., Watts N.A., et al. Variant interpretation using population databases: Lessons from gnomAD. *Hum Mutat*. 2022; 43(8): 1012-1030.-DOI: <https://doi.org/10.1002/humu.24309>.
- Voskoboinik I., Whisstock J.C., Trapani J.A. Perforin and granzymes: function, dysfunction and human pathology. *Nat Rev Immunol*. 2015; 15(6): 388-400.-DOI: <https://doi.org/10.1038/nri3839>.
- Voskoboinik I., Sutton V.R., Ciccone A., et al. Perforin activity and immune homeostasis: the common A91V polymorphism in perforin results in both pre-synaptic and postsynaptic defects in function. *Blood*. 2007; 110(4): 1184-1190.-DOI: <https://doi.org/10.1182/blood-2007-02-072850>.
- House I.G., Thia K., Brennan A.J., et al. Heterozygosity for the common perforin mutation, p.A91V, impairs the cytotoxicity of primary natural killer cells from healthy individuals. *Immunol Cell Biol*. 2015; 93(6): 575-580.-DOI: <https://doi.org/10.1038/icb.2015.1>.
- Sidore C., Orrù V., Cocco E., et al. PRF1 mutation alters immune system activation, inflammation, and risk of autoimmunity. *Mult Scler*. 2021; 27(9): 1332-1340.-DOI: <https://doi.org/10.1177/1352458520963937>.
- Brennan A.J., Chia J., Trapani J.A., Voskoboinik I. Perforin deficiency and susceptibility to cancer. *Cell Death Differ*. 2010; 17(4): 607-615.-DOI: <https://doi.org/10.1038/cdd.2009.212>.

22. Clementi R., Locatelli F., Dupré L., et al. A proportion of patients with lymphoma may harbor mutations of the perforin gene. *Blood*. 2005; 105(11): 4424-4428.-DOI: <https://doi.org/10.1182/blood-2004-04-1477>.
23. Chaudhry M.S., Gilmour K.C., House I.G., et al. Missense mutations in the perforin (PRF1) gene as a cause of hereditary cancer predisposition. *Oncoimmunology*. 2016; 5(7): e1179415.-DOI: <https://doi.org/10.1080/2162402X.2016.1179415>.
24. Ho W.K., Hassan N.T., Yoon S.Y., et al. Age-specific breast and ovarian cancer risks associated with germline BRCA1 or BRCA2 pathogenic variants — an Asian study of 572 families. *Lancet Reg Health West Pac*. 2024; 44: 101017.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.lanwpc.2024.101017>.
25. Sokolenko A.P., Bogdanova N., Kluzniak W., et al. Double heterozygotes among breast cancer patients analyzed for BRCA1, CHEK2, ATM, NBN/NBS1, and BLM germ-line mutations. *Breast Cancer Res Treat*. 2014; 145(2): 553-562.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s10549-014-2971-1>.

Поступила в редакцию / Received / 21.11.2025
 Прошла рецензирование / Reviewed / 14.12.2025
 Принята к печати / Accepted for publication / 18.12.2025

Сведения об авторах / Author Information / ORCID

Александр Сергеевич Мартянов / Aleksandr S. Martianov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7690-8328>.
 Екатерина Шотовна Кулигина / Ekaterina S. Kuligina / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2396-6540>.
 Александр Андреевич Романько / Aleksandr A. Romanko / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6549-8378>.
 Григорий Аркадьевич Янус / Grigoriy A. Yanus / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9844-4536>.
 Анастасия Валерьевна Тумакова / Anastasia V. Tumakova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7506-893X>.
 Мария Вячеславовна Семина / Maria V. Semina / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0003-3206-2871>.
 Анастасия Павловна Попова / Anastasia P. Popova / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0003-4563-7347>.
 Евгений Николаевич Суспицин / Evgeny N. Suspitsin / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9764-2090>.
 Евгений Наумович Имянитов / Evgeny N. Imyanitov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4529-7891>.

