

© А.А. Перевалова¹, А.С. Мартьянов¹, Е.Ш. Кулигина¹, А.А. Романько¹,
Т.Н. Соколова¹, Т.Э. Янкевич³, Д.Ю. Трофимов³, Е.Н. Имянитов^{1,2,4}

Роль генотипов *HLA* в вариабельности возраста манифестации *BRCA1*-ассоциированного 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

³Общество с ограниченной ответственностью «Научно-производственная фирма ДНК-Технология», Москва, Российская Федерация

⁴Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

© Arina A. Perevalova¹, Aleksandr S. Martianov¹, Ekaterina S. Kuligina¹, Aleksandr A. Romanko¹,
Tatyana N. Sokolova¹, Tatjana E. Jankevic³, Dmitry Yu. Trofimov³, Evgeny N. Imyanitov^{1,2,4}

Role of *HLA* Genotypes in the Age Variability at Onset of *BRCA1*-Associated 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

³DNA-Technology LLC, Moscow, the Russian Federation

⁴North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg, the Russian Federation

Введение. Носительницы патогенных вариантов гена *BRCA1* характеризуются значительной вариабельностью возраста манифестации рака молочной железы (РМЖ). *HLA* I и II классов играют ключевую роль в презентации опухолевых антигенов, однако существующие полногеномные исследования ассоциаций (GWAS) не позволяют оценить их вклад в модификацию пенетрантности из-за высокой полиморфности и структурной сложности этого региона генома, вследствие чего роль генотипов *HLA* в возраст-зависимой реализации риска *BRCA1*-ассоциированного РМЖ остается неизученной.

Цель. Оценить связь генотипов локусов *HLA* I и II классов, а также гомозиготности *HLA* с возрастом манифестации РМЖ у носительниц мутаций *BRCA1*.

Материалы и методы. В исследование включено 323 носительницы патогенных аллелей *BRCA1* с верифицированным РМЖ из России и Польши, разделенные на группы с ранним (≤ 39 лет, $n = 215$) и поздним (≥ 57 лет, $n = 108$) дебютом заболевания. *HLA*-типирование локусов *A*, *B*, *C*, *DPB1*, *DQB1*, *DRB1/3/4/5* выполняли методом высокопроизводительного секвенирования (NGS). Частоты аллелей и долю гомозиготных генотипов сравнивали с использованием критерия χ^2 и точного критерия Фишера; рассчитывали отношение рисков (ОР).

Результаты. Аллель *HLA-DQB1*06:03P* статистически значимо чаще встречался в группе с поздним началом РМЖ по сравнению с группой раннего дебюта (13,8 против 5,1 %; ОР = 2,91 (95 % ДИ 1,62–5,22); $p = 0,0001$). Аллель *HLA-C*03:04P* ассоциирован с повышенным риском ранней манифестации (7,7 против 3,2 %; $p = 0,027$). Обнаружена статистически значимая связь гомозиготности по локусу

Introduction. Carriers of pathogenic *BRCA1* variants exhibit significant variability in the age at onset of breast cancer (BC). Human leukocyte antigen (*HLA*) class I and II molecules are central to tumor antigen presentation. However, existing genome-wide association studies (GWAS) cannot adequately assess their role in penetrance modification due to the high polymorphism and structural complexity of the *HLA* region. Consequently, the contribution of *HLA* genotypes to the age-dependent realization of *BRCA1*-associated BC risk remains largely unknown.

Aim. To evaluate the association of *HLA* class I and II genotypes, as well as *HLA* homozygosity, with the age at BC onset in *BRCA1* mutation carriers.

Materials and Methods. The study included 323 carriers of pathogenic *BRCA1* alleles with confirmed BC from Russia and Poland, stratified into groups with early (≤ 39 years, $n = 215$) and late (≥ 57 years, $n = 108$) disease onset. High-resolution *HLA* typing of loci *A*, *B*, *C*, *DPB1*, *DQB1*, *DRB1/3/4/5* was performed by next-generation sequencing (NGS). Allele frequencies and the proportion of homozygous genotypes were compared using the χ^2 test and Fisher's exact test, with calculation of odds ratios (OR).

Results. The *HLA-DQB1*06:03P* allele was significantly more frequent in the late-onset BC group compared to the early-onset group (13.8 vs. 5.1 %; OR = 2.91, 95 % CI 1.62–5.22; $p = 0.0001$). The *HLA-C*03:04P* allele was associated with an increased risk of early onset (7.7 vs. 3.2 %; $p = 0.027$). Homozygosity at the *HLA-A* locus was significantly associated with BC development at a young age (14.4 vs. 6.5 %; OR = 2.4,

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

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

HLA-A с развитием РМЖ в молодом возрасте (14,4 против 6,5 %; $OR = 2,4$ (95 % ДИ: 1,03–5,72); $p = 0,037$). Для остальных локусов *HLA* класса I прослеживалась аналогичная тенденция к преобладанию гомозигот у пациенток с ранним дебютом.

Выводы. Генотип *HLA* может модифицировать возраст-зависимую пенетрантность патогенных мутаций *BRCA1*. Наличие аллеля *HLA-DQB1*06:03P* ассоциировано с отсроченным развитием РМЖ; гомозиготность по локусам *HLA* класса I способствует более ранней реализации онкологического риска.

Ключевые слова: рак молочной железы; *BRCA1*; *HLA*, наследственные мутации; возраст манифестации; пенетрантность; противопухольный иммунитет

Для цитирования: Перевалова А.А., Мартянов А.С., Кулигина Е.Ш., Романько А.А., Соколова Т.Н., Янкевич Т.Э., Трофимов Д.Ю., Имянитов Е.Н. Роль генотипов *HLA* в вариабельности возраста манифестации *BRCA1*-ассоциированного рака молочной железы. *Вопросы онкологии*. 2026; 72(3): 524-531.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2026-72-3-2674>

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

Введение

Вклад наследственных мутаций *BRCA1* в заболеваемость рака молочной железы (РМЖ) в России составляет не менее 4 % [1]. Формирование клинических рекомендаций для выявленных носительниц патогенных аллелей *BRCA1* требует персонализированной оценки онкологического риска. Действительно, пока у данной категории лиц основными методами предотвращения РМЖ и рака яичников (РЯ) остаются профилактические хирургические вмешательства (бilateralная мастэктомия, сальпингоофорэктомия) [2]. Для адекватной оценки порогового возраста, начиная с которого следует рекомендовать хирургическую профилактику, требуется надежная оценка возраст-зависимой пенетрантности мутаций *BRCA1*. По разным оценкам, риск развития РМЖ в течение жизни у носительниц герминальных дефектов *BRCA1* очень высок и составляет 65–72 % [3]. При этом возраст дебюта заболевания значительно варьирует даже у носительниц одной и той же мутации, что указывает на наличие дополнительных модифицирующих факторов, в том числе, по-видимому, и наследственных.

За последние два десятилетия был принят ряд масштабных исследований, нацеленных на поиск генетических модификаторов пенетрантности *BRCA1* и *BRCA2*. Основным подходом для этих работ стал полногеномный скрининг ассоциаций (GWAS). К настоящему времени с помощью GWAS выявлено множество полиморфизмов, влияющих на риск развития РМЖ, и, как следствие, на возраст манифестации заболевания [4]. В итоге были созданы полигенные модели предикции риска (polygenic risk score, PRS), основанные на анализе сотен

95 % CI 1.03–5.72; $p = 0.037$). A similar trend towards a higher frequency of homozygosity in early-onset patients was observed for the remaining *HLA* class I loci.

Conclusion. The *HLA* genotype may modify the age-dependent penetrance of pathogenic *BRCA1* mutations. The presence of the *HLA-DQB1*06:03P* allele is associated with delayed BC development, whereas homozygosity at *HLA* class I loci is linked to earlier manifestation of cancer risk.

Keywords: breast cancer; *BRCA1*; *HLA*; hereditary mutations; age at onset; penetrance; antitumor immunity

For Citation: Arina A. Perevalova, Aleksandr S. Martianov, Ekaterina S. Kuligina, Aleksandr A. Romanko, Tatjana N. Sokolova, Tatjana E. Jankevic, Dmitry Yu. Trofimov, Evgeny N. Imyaninov. Role of *HLA* genotypes in the age variability at onset of *BRCA1*-associated breast cancer. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2026; 72(3): 524-531.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2026-72-3-2674>

однонуклеотидных полиморфизмов [5]. Однако существующие в настоящий момент прогностические модели объясняют менее 10 % вариабельности риска РМЖ у носительниц мутаций *BRCA1* [6], а диапазон расчетного риска РМЖ между носительницами мутаций в крайних децилях PRS составляет от 21 до 39 % к 50 годам и от 56 до 75 % к 80-летнему возрасту [7]. Более того, их прогностическая ценность существенно варьирует в разных этнических группах, что было подтверждено в исследованиях на азиатских популяциях, где PRS, разработанные для европейцев, показали меньшую предсказательную способность [8]. Мультифакторные модели, учитывающие семейный анамнез и другие факторы риска, демонстрируют лучшую дискриминационную способность, но всё равно оказываются недостаточно надежными, чтобы быть внедренными в клиническую практику [9].

Важно отметить, что традиционные полногеномные исследования ассоциаций (GWAS) имеют серьезные ограничения при изучении высокополиморфных участков генома, в том числе локусов *HLA* [10]. К тому же отсутствие детальных клинических данных пациентов в исследуемых GWAS когортах затрудняет проведение корректного стратифицированного анализа и может приводить к потере значимых ассоциаций, специфичных для определенных групп пациентов. В-третьих, большинство исследуемых когорт представлены популяциями европейского происхождения, что ограничивает возможность экстраполяции полученных результатов на другие этнические группы [11]. Таким образом, роль генотипов локусов *HLA* в модификации возраст-специфичной пенетрантности наследственных мутаций *BRCA1* может оказаться недооценена.

Генные кластеры антигенов лейкоцитов человека (*HLA*) I и II классов являются наиболее полиморфными участками человеческого генома. Согласно базе данных IPD-IMGT/*HLA*, этом регионе генома картируется более 40 000 аллелей *HLA* со сложной структурой неравновесного сцепления. Исключительное структурное разнообразие молекул *HLA* необходимо для эффективной иммунной защиты от генетически чужеродных агентов, в том числе для надзора за возникающими злокачественными клонами [12]. Классические молекулы *HLA*-I (*HLA*-A, *HLA*-B и *HLA*-C) представляют опухоль-специфические неоантигены на поверхности клеток, что позволяет цитотоксическим Т-лимфоцитам CD8⁺ распознавать и атаковать неопластические клетки [13]. Молекулы *HLA*-II (*HLA*-DR, *HLA*-DQ, *HLA*-DP) участвуют в иммунной регуляции через действие CD4⁺ Т-хелперов, которые обычно не обладают цитолитической активностью, а секретируют цитокины, усиливающие воспаление, активирующие CD8⁺ Т-клетки и привлекающие «натуральных киллеров» [14]. Длительный противоопухолевый иммунитет обеспечивается координированной активностью путей, зависящих от *HLA*-I и *HLA*-II. Утрата функции *HLA* связана со снижением противоопухолевой защиты и низкой эффективностью терапии ингибиторами иммунных контрольных точек [15]. Мы предполагаем, что врожденные вариации антиген-презентирующего звена противоопухолевого иммунитета могут оказаться особенно значимыми именно для *BRCA1*-ассоциированных раков, поскольку инактивация *BRCA1* сопровождается нарушением гомологичной репарации ДНК и, как следствие, повышенной иммуногенностью таких неоплазм [16–18].

В основе данного исследования лежит гипотеза о том, что снижение разнообразия молекул *HLA*, вызванное гомозиготностью по одному или нескольким локусам *HLA* I и II классов, может способствовать возникновению онкологического заболевания у носительниц мутаций *BRCA1*. Каждый вариант молекулы *HLA* способен связывать и презентовать на клеточной поверхности только полипептиды с определенной «якорной» последовательностью [19]. Соответственно, гомозиготность по одному и более локусам *HLA* может приводить к сужению спектра презентуемых антигенов, что, в свою очередь, способствует ускользанию опухоли от иммунного надзора. Таким образом, обеднение репертуара *HLA* может быть ассоциировано с более ранней манифестацией *BRCA1*-ассоциированного РМЖ. В то же время мы ожидаем, что у пациентов с максимальной представленностью гетерозиготных генотипов развитие опухоли дол-

ше «сдерживается» иммунными механизмами, и клинически регистрируемые новообразования проявляются в более преклонном возрасте.

Поиск модификаторов пенетрантности *BRCA1* затруднен необходимостью включения в анализ большого числа здоровых людей, остающихся без онкологических заболеваний в зрелом возрасте, несмотря на наличие патогенного варианта. Действительно, обширные коллекции гетерозиготных носителей мутаций *BRCA1* больных раком, как правило, имеются в распоряжении большинства центров изучения наследственного рака; однако набрать соответствующую контрольную «*BRCA1*-позитивную» онкологически здоровую группу для молекулярно-эпидемиологического исследования весьма затруднительно, поскольку риск заболеть раком у таких людей практически фатальный. В данной работе мы обходим это затруднение следующим образом: в исследование включались только пациенты с *BRCA1*-ассоциированным РМЖ и сравнивалось распределение генотипов *HLA* у больных с ранним и необычно поздним началом заболевания. Предполагалось, что среди пациентов с ранним дебютом заболевания будет наблюдаться обогащение генетическими вариантами, повышающими пенетрантность патогенных аллелей *BRCA1*. Подобный подход уже был нами использован ранее при поиске модификаторов риска *BRCA1*-ассоциированного РМЖ среди генов-регуляторов иммунного ответа [20].

Материалы и методы

В исследовании были приглашены больные РМЖ носительницы патогенных аллелей *BRCA1*, которые проходили лечение в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова (Санкт-Петербург, Россия) или Поморском медицинском университете (Щецин, Польша) в период 2009–2024 гг. Целью данного исследования было сравнение больных РМЖ с ранним и поздним началом заболевания, поэтому мы провели анализ последовательно отобранных пациентов с РМЖ, имеющих мутацию гена *BRCA1*, для определения соответствующих пороговых значений. Для определения возрастных границ «ранних» и «поздних» случаев, был выполнен анализ распределения возраста манифестации РМЖ в группе из 1200 носительниц патогенных вариантов *BRCA1*, прошедших молекулярно-генетическое тестирование в период с 2008 по 2022 гг. [20]. В качестве пороговых значений был принят возраст, отграничивающий 1-й и 3-й квартили распределения: < 39 лет для раннего и > 57 лет для позднего дебюта. Для исследования были доступны образцы ДНК 146 российских (< 39 лет: n = 101; > 57 лет: n = 45) и 177 польских (< 39 лет: n = 114; > 57 лет:

n = 63) больных, являющихся гетерозиготными носителями патогенных вариантов *BRCA1*. В общей сложности генотипирование *HLA* было проведено для 215 пациенток с ранним началом и 108 пациенток с поздним началом рака молочной железы, являющихся носителями патогенных аллелей *BRCA1*.

Анализ локусов *HLA* производили с помощью высокопроизводительного секвенирования нового поколения (NGS). Для подготовки библиотек фрагментов генов использовали набор реагентов «HLA-Эксперт» (ООО «НПФ ДНК-Технология», Россия, РУ № РЗН 2019/9208) в соответствии с инструкцией производителя. Данная методика позволяет определить все вариации в экзонах 2 и 3 генов *HLA* класса I (*HLA-A*, *HLA-B*, *HLA-C*) и в экзоне 2 генов *HLA* класса II (*HLA-DRB1*, *HLA-DQB1*, *HLA-DPB1*, *HLA-DRB3/4/5*). Секвенирование выполняли на приборе MiSeq (Illumina, USA). Среднее покрытие составило 150–200 ×, учитывались варианты с высоким показателем качества (PHRED > 100). Для обработки данных использовали программный пакет «HLA-Эксперт». Кластеризация и выравнивание ридов производились по критерию совпадения с референсными последовательностями экзонов базы данных аллелей *HLA* — IPD-IMGT/HLA [<https://www.ebi.ac.uk/ipd/imgt/hla/>]. Использованный нами метод *HLA*-генотипирования позволяет с высокой достоверностью дифференцировать носительниц гетерозиготных и гомозиготных генотипов. К числу гомозиготных вариантов мы относили не только истинные гомозиготы, но и так называемые «функциональные» гомозиготы, представляющие собой сочетания двух аллелей из одного «супертипа» — не идентичных, но обладающих одинаковыми возможностями в плане презентации неоантигенов [21]. Статистическая обработка частот проводилась в SPSS Statistics v22 с использованием двусторонних критериев Фишера, χ^2 или Мантэля–Хензеля. Для коррективы множественных сравнений был применён метод Бонферрони–Холма.

Результаты

Частоты аллелей генов *HLA-A*, *HLA-B*, *HLA-C*, *HLA-DPB1*, *HLA-DQB1* и *HLA-DRB1/3/4/5* у пациенток с РМЖ, обусловленным мутацией гена *BRCA1*, как с ранним, так и с поздним началом заболевания

Анализ генотипов локусов *HLA* класса I и II был проведен у польских (PUM, n = 177) и российских (SPb, n = 146) пациенток. Для проверки возможности проведения объединенного анализа российских и польских образцов мы статистически сравнили возрастной спектр и частоты аллелей между этими двумя группами пациентов.

Различий между группами, как и отклонений от равновесия Харди — Вайнберга по каждому из исследованных локусов, выявлено не было.

Частоты аллелей (> 1 %) локусов *HLA* приведены в табл. 1 в дополнительных материалах. Для локуса *HLA-A* варианты серогруппы A2 составляли 28,9 % от всех аллелей *HLA-A*. В общей сложности было идентифицировано двадцать семь различных аллелей *HLA-A*. Из них наиболее распространенным был A*02:01P (27,2 %), за ним следовали A*01:01P (13,2 %), A*03:01P (13,6 %), A*24:02P (8,8 %), A*25:01P (6,2 %), A*11:01P (5,6 %) и A*26:01P (5,6 %).

Локус *HLA-B* показал наибольшее разнообразие: идентифицировано 49 аллелей. Частота аллелей B*07:02P (9,6 %), B*08:01P (9,4 %), B*15:01P (7,3 %), B*35:01P (7,1 %), B*18:01P (6,5 %), B*44:02P (5,9 %) и B*27:05P (5,3 %) превышала 5 %.

В локусе *HLA-C* обнаружено 22 аллеля со значительной частотой. Наиболее распространенными были C*04:01P (13,3 %) и C*07:01P (13,5 %), за которыми следовали C*06:02P (10,8 %), C*07:02P (10,4 %), C*12:03P (8,7 %), C*02:02P (6,8 %), C*03:04P (6,2 %), C*01:02P (5,3 %) и C*03:03P (5,3 %).

В локусе *HLA-DPB1* идентифицировано 20 аллелей. Наиболее распространенным был *DPB1*04:01P* (43,5 %), за которым следовали *DPB1*02:01P* (15,2 %), *DPB1*04:02P* (15,6 %) и *DPB1*03:01P* (8,8 %); остальные аллели имели частоту < 5 %.

В локусе *HLA-DQB1* наблюдалось 17 аллелей с ненулевыми частотами. Суммарная частота аллелей *DQB1*03* составила 33,9 %. Частоты *DQB1*02:01P*, *DQB1*05:01P*, *DQB1*06:02P*, *DQB1*06:03P* и *DQB1*05:02P* составили 20,6, 13,2, 10,4, 7,3 и 5,6 % соответственно.

Локус *HLA-DRB1* также оказался высокополиморфным (31 аллель). Наиболее часто встречались *DRB1*01:01P*, *DRB1*03:01P*, *DRB1*07:01P* и *DRB1*15:01P* (11–12 %), за ними следовали *DRB1*04:01P*, *DRB1*11:01P*, *DRB1*11:04P* и *DRB1*13:01P* (5–7 %).

Анализ распределения аллелей *HLA* I и II у пациенток с ранним и поздним началом РМЖ выявил значительные различия для трех аллелей. Частота аллеля *HLA-C*03:04P* была повышена в группе с ранним дебютом (7,67 против 3,24 %; p = 0,027 (критерий χ^2), тогда как аллели *HLA-DQB1*06:03P* и *HLA-DRB1*13:01P* были более распространены в группе с поздним началом: 13,8 против 5,1 % (p = 0,0001) и 9,7 против 5,4 % (p = 0,037) соответственно (рис. 1).

«Защитный» эффект *HLA-DQB1*06:03P* (ассоциация с поздним дебютом) оставался статистически значимым после поправки на множественные сравнения (FDR): OR = 2,91 (95 % ДИ

1,62–5,22); $p = 0,0003$. Повышенная распространенность этого варианта в группе с поздним началом была обусловлена как избытком носителей аллеля (25/108 (23,1 %) против 22/215 (10,2 %); $OR = 2,64$ (95 % ДИ 1,41–4,95); $p = 0,002$ (критерий χ^2), так и тенденцией к преобладанию гомозигот (3/108 (2,8 %) против 0/215 (0 %); $p = 0,08$ (точный критерий Фишера). Стратификация выборки на русскую и польскую популяции выявила идентичные тенденции в обеих

когортах: скорректированный $OR = 2,96$ (95 % ДИ 1,58–5,56); $p < 0,001$; (тест Мантеля — Хензеля) (табл. 2 в дополнительных материалах). Анализ супертипов *HLA* не выявил дополнительных генетических детерминант, связанных с возрастной пенетрантностью.

Распределение гомозиготных генотипов *HLA* у пациентов с раком молочной железы, обусловленным мутацией *BRCA1*, с ранним и поздним началом заболевания

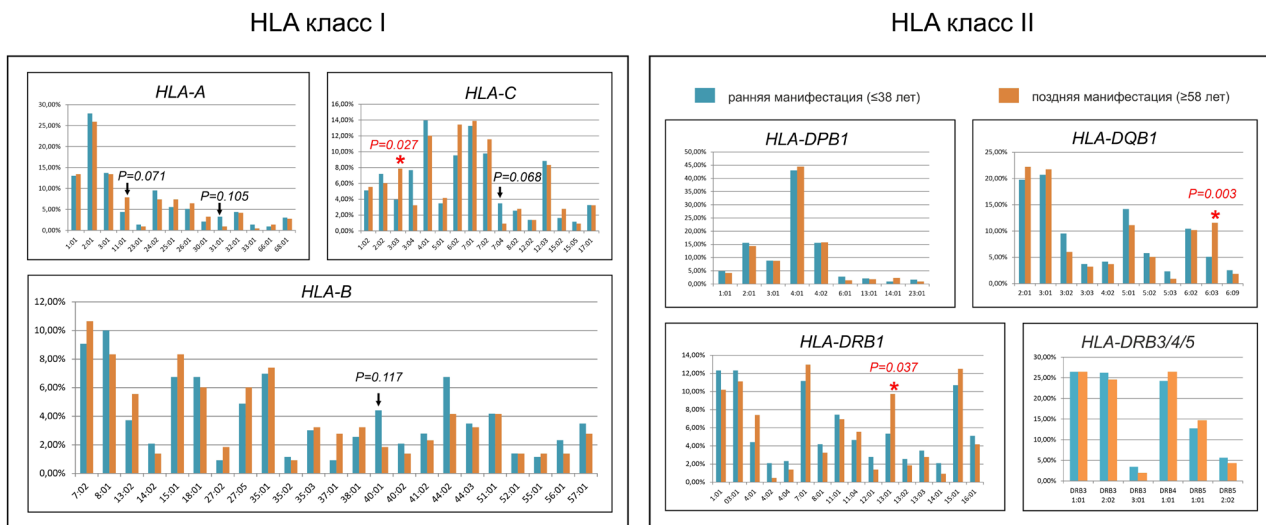


Рис. 1. Частота аллелей локусов *HLA* у пациенток с *BRCA1*-ассоциированным раком молочной железы с ранним (< 39 лет) и поздним (> 57 лет) началом заболевания

Fig. 1. Allele frequency distribution of *HLA* loci in *BRCA1* mutation carriers with early-onset (< 39 years) vs. late-onset (> 57 years) breast cancer

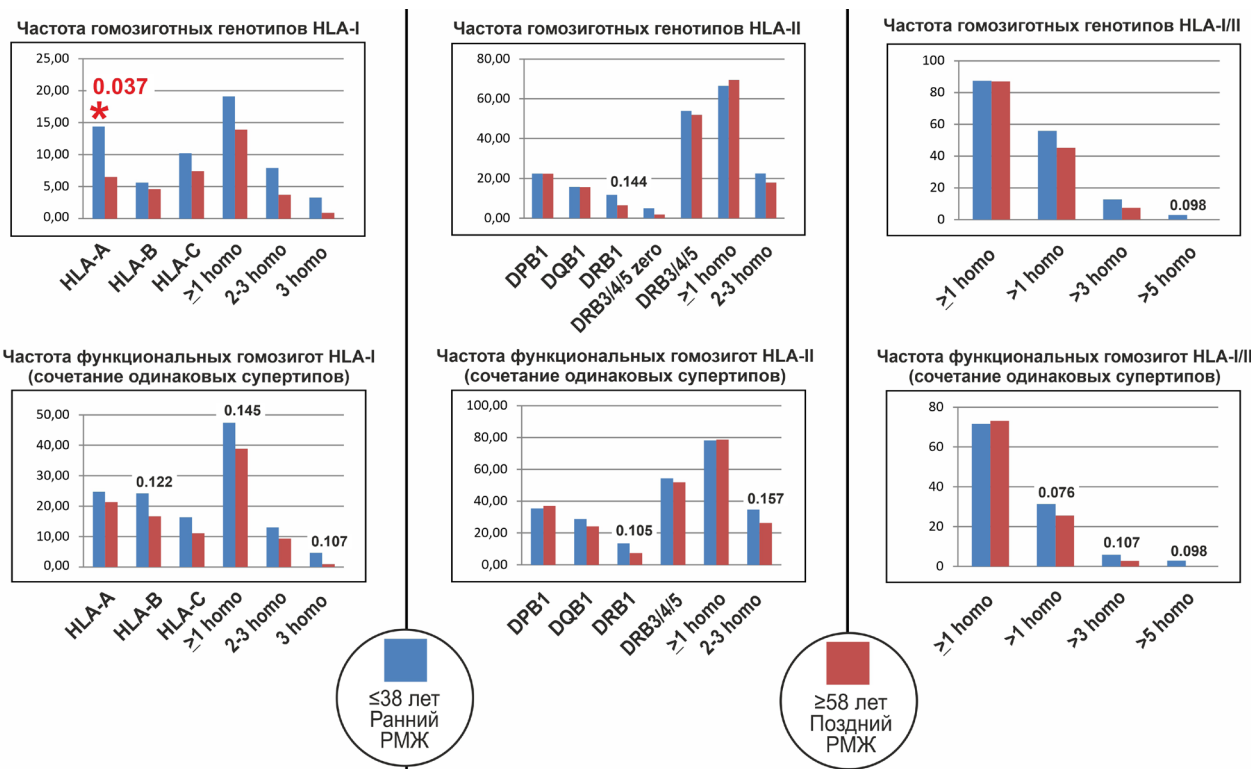


Рис. 2. Частота гомозиготных генотипов *HLA* класса I и II у пациенток с *BRCA1*-ассоциированным раком молочной железы с ранним (< 39 лет) и поздним (> 57 лет) началом заболевания

Fig. 2. Frequency of homozygous genotypes for *HLA* class I and class II loci in *BRCA1* mutation carriers with early-onset (< 39 years) versus late-onset (> 57 years) breast cancer

Частота гомозиготных генотипов *HLA* класса I/II сравнивалась у пациенток с ранним и поздним дебютом. Для всех локусов *HLA* класса I мы обнаружили устойчивую тенденцию к увеличению числа гомозигот в группе с ранним началом (табл. 3 в дополнительных материалах, рис. 2).

Эта тенденция достигла статистической значимости для локуса *HLA-A* (14,4 % против 6,5 %; OR = 2,4 [95 % ДИ 1,03–5,72]; $p = 0,037$ (критерий χ^2)). Для *HLA-A* и *HLA-B* класса I мы рассматривали не только истинные гомозиготы, но и так называемые «функциональные» гомозиготы (комбинации двух аллелей одного супертипа, не идентичных, но имеющих сходную якорную специфичность и способность представлять неоантигены) [21]. Указанная тенденция сохранилась и для функциональных гомозигот, однако различия между возрастными группами не достигли статистической значимости (табл. 3 в дополнительных материалах, рис. 2).

Частота гомозиготных генотипов *HLA-DPB1*, *HLA-DQB1* и *HLA-DRB3/4/5* существенно не различалась между пациентками с ранним и поздним началом. Наблюдалась тенденция к увеличению частоты гомозигот по локусу *HLA-DRB1* у пациенток с ранним дебютом по сравнению с поздним (11,7 % против 6,5 %; $p = 0,144$ (точный критерий Фишера)). Эта тенденция сохранялась, когда аллели, принадлежащие к одной серогруппе, рассматривались как один супертип (13,5 против 7,4 %; $p = 0,105$).

Ни одна из проанализированных женщин не была гомозиготна по всем семи локусам *HLA* класса I/II. Однако у шести пациенток выявлена гомозиготность по шести из семи проанализированных локусов. У всех шести женщин РМЖ был диагностирован в возрасте < 39 лет (OR = 6,97 [95 % ДИ 0,39–125,01], $p = 0,187$).

Обсуждение

В данном исследовании получены два основных результата. Во-первых, аллель *HLA-DQB1*06:03P* чаще встречался у пациенток с поздним началом *BRCAl*-ассоциированного РМЖ, что указывает на его потенциальную защитную роль. Во-вторых, мы обнаружили устойчивую тенденцию к более высокой частоте гомозиготности по локусам *HLA* в группе с ранним дебютом заболевания, что согласуется с гипотезой о влиянии общего разнообразия генотипа *HLA* на возраст-зависимую пенетрантность мутаций *BRCAl*. Полученные нами данные об ассоциации *HLA-DQB1*06:03P* с поздним дебютом *BRCAl*-ассоциированного РМЖ согласуются с результатами некоторых исследований типа «случай-контроль», в которых этот аллель

демонстрировал защитную роль при раке шейки матки [22] и при опухолях полости рта [23]. Примечательно, что эти заболевания этиологически связаны с вирусом папилломы человека (ВПЧ), что позволяет предположить участие *HLA-DQB1*06:03P* в эффективной презентации вирусных антигенов. В более ранних работах *HLA-DQB1*06:03P* также был идентифицирован как протективный аллель при РМЖ и РЯ [24], однако молекулярные механизмы, лежащие в основе этого эффекта, остаются невыясненными. Можно предположить, что *HLA-DQB1*06:03P* способен более эффективно презентировать неоантигены, возникающие вследствие дефицита *BRCAl* [18], однако эта гипотеза требует экспериментальной проверки. Помимо *HLA-DQB1*06:03P*, номинальная ассоциация с поздним дебютом была отмечена и для аллеля *HLA-DRB1*13:01P* (9,7 % против 5,4 %, $p = 0,037$). Хотя она не сохранилась после поправки на множественные сравнения, это наблюдение согласуется с отдельными литературными данными о возможной протективной роли *HLA-DRB1*13:01P* при РМЖ [25]. Несколько линий доказательств свидетельствуют о том, что более высокое аллельное разнообразие *HLA* благоприятно для функционирования иммунной системы, поскольку у субъектов с гомозиготными генотипами *HLA* наблюдается уменьшенный спектр распознаваемых антигенов [26]. Существуют исследования, предполагающие, что гомозиготность по *HLA* класса I может быть ассоциирована с худшим ответом на терапию ингибиторами контрольных точек иммунного ответа (ИКТИО), хотя данные клинических исследований неоднозначны [27]. Хотя в нашей работе мы не выявили значимых ассоциаций для гомозиготности по *HLA* класса II, гомозиготность по *HLA-DPB1* может быть связана с более короткой выживаемостью у онкологических больных, независимо от *HLA* класса I [28].

Ограничения: преимуществом данного исследования является относительная генетическая однородность проанализированных выборок: российские и польские участницы принадлежат к одной славянской подгруппе и характеризуются сходным спектром *founder*-мутаций *BRCAl*, что сводит к минимуму эффект популяционной стратификации — известного источника систематических ошибок в исследованиях *HLA*. Вместе с тем работа имеет ряд ограничений. Основным из них является сравнительно небольшой размер выборки, обусловленный низкой популяционной частотой патогенных вариантов *BRCAl*, и, как следствие, трудоемкостью набора репрезентативных когорт пациентов с *BRCAl*-ассоциированным РМЖ. Кроме того, использованный нами дизайн «случай-случай» (сравнение групп

с ранним и поздним дебютом), хотя и позволяет выявить модификаторы пенетрантности, не эквивалентен классическому исследованию «случай-контроль», где в качестве референса выступают здоровые носительницы мутаций *BRCA1*, достигшие зрелого возраста без признаков заболевания. Генетические вариации в иммунной системе ранее не рассматривались в исследованиях риска развития рака, связанного с мутациями *BRCA1/2*. Вероятно, это связано с техническими ограничениями, поскольку генотипирование *HLA* не является частью рутинного полногеномного анализа SNP, а требует отдельного специализированного исследования.

Заключение

Наши результаты демонстрируют, что полиморфизм *HLA* может играть роль в модификации пенетрантности патогенных вариантов *BRCA1*. Это обосновывает необходимость проведения международных многоцентровых исследований, направленных на проверку того, могут ли определенные аллели *HLA*, гомозиготность по *HLA* или вариации в некоторых других генах, регулирующих иммунный ответ, влиять на возраст манифестации и риск развития рака у носителей мутаций *BRCA1/2*.

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 collection of DNA samples from *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-П.

Funding

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

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 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.

Перевалова А.А., Мартыанов А.С., Кулигина Е.Ш. — разработка концепции научной работы, написание текста статьи, статистический анализ и интерпретация данных; Романко А.А., Соколова Т.Н., Янкевич Т.Э. — сбор материала исследования, разработка дизайна и проведение молекулярно-генетического исследования;

Имянитов Е.Н., Кулигина Е.Ш., Трофимов Д.Ю. — критический анализ работы и редактирование текста с внесением ценного интеллектуального содержания.

Authors' contributions

All authors confirm that their contributions meet the ICMJE criteria.

Perevalova A.A., Martianov A.S., Kuligina E.S. — study conception and design, manuscript drafting, data analysis and interpretation;

Romanko A.A., Sokolova T.N., Jankevich T.E. — sample collection, study design, and execution of molecular-genetic analyses;

Imyanitov E.N., Kuligina E.S., Trofimov D.Y. — critical review and editing of the manuscript, providing substantial intellectual content.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Sokolenko A.P., Sokolova T.N., Ni V.I., et al. Frequency and spectrum of founder and non-founder *BRCA1* and *BRCA2* mutations in a large series of Russian breast cancer and ovarian cancer patients. *Breast Cancer Res Treat.* 2020; 184(1): 229-235.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s10549-020-05827-8>.
2. Petelin L., Trainer A.H., Mitchell G., et al. Cost-effectiveness and comparative effectiveness of cancer risk management strategies in *BRCA1/2* mutation carriers: a systematic review. *Genet Med.* 2018; 20(10): 1145-1156.-DOI: <https://doi.org/10.1038/gim.2017.255>.
3. Dwornik R., Białkowska K. Insights into genetic modifiers of breast cancer risk in carriers of *BRCA1* and *BRCA2* pathogenic variants. *Hered Cancer Clin Pract.* 2025; 23(1): 15.-DOI: <https://doi.org/10.1186/s13053-025-00313-y>.
4. Michailidou K., Lindström S., Dennis J., et al. Association analysis identifies 65 new breast cancer risk loci. *Nature.* 2017; 551(7678): 92-94.-DOI: <https://doi.org/10.1038/nature24284>.
5. Barnes D.R., Rookus M.A., McGuffog L., et al. Polygenic risk scores and breast and epithelial ovarian cancer risks for carriers of *BRCA1* and *BRCA2* pathogenic variants. *Genet Med.* 2020; 22(10): 1653-1666.-DOI: <https://doi.org/10.1038/s41436-020-0862-x>.
6. Lakeman I.M.M., van den Broek A.J., Vos J.A.M., et al. The predictive ability of the 313 variant-based polygenic risk score for contralateral breast cancer risk prediction in women of European ancestry with a heterozygous *BRCA1* or *BRCA2* pathogenic variant. *Genet Med.* 2021; 23(9): 1726-1737.-DOI: <https://doi.org/10.1038/s41436-021-01198-7>.

7. Kuchenbaecker K.B., McGuffog L., Barrowdale D., et al. Evaluation of polygenic risk scores for breast and ovarian cancer risk prediction in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst.* 2017; 109(7): djw302.-DOI: <https://doi.org/10.1093/jnci/djw302>.
8. Tai M.C., Dennis J., Park S.K., et al. Polygenic risk score for breast cancer risk prediction in Asian BRCA1 and BRCA2 pathogenic variants carriers. *NPJ Breast Cancer.* 2025; 11: 105.-DOI: <https://doi.org/10.1038/s41523-025-00820-0>.
9. Yang X., Mooij T.M., Leslie G., et al. Validation of the BOADICEA model in a prospective cohort of BRCA1/2 pathogenic variant carriers. *J Med Genet.* 2024; 61(8): 803-809.-DOI: <https://doi.org/10.1136/jmg-2024-109943>.
10. Casaburi G., McCullough R., D'Argenio V. Establishing best practices for clinical GWAS: Tackling imputation and data quality challenges. *Int J Mol Sci.* 2025; 26(13): 6397.-DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms26136397>.
11. Sirugo G., Williams S.M., Tishkoff S.A. The missing diversity in human genetic studies. *Cell.* 2019; 177(4): 1080.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2019.04.032>.
12. Liu H., Mou F., An M., et al. Human leukocyte antigen and tumor immunotherapy (Review). *Int J Oncol.* 2023; 62(6): 68.-DOI: <https://doi.org/10.3892/ijo.2023.5516>.
13. Hazini A., Fisher K., Seymour L. Deregulation of HLA-I in cancer and its central importance for immunotherapy. *J Immunother Cancer.* 2021; 9(8): e002899.-DOI: <https://doi.org/10.1136/jitc-2021-002899>.
14. Reith W., LeibundGut-Landmann S., Waldburger J.M. Regulation of MHC class II gene expression by the class II transactivator. *Nat Rev Immunol.* 2005; 5(10): 793-806.-DOI: <https://doi.org/10.1038/nri1708>.
15. Cornel A.M., Mimpfen I.L., Nierkens S. MHC Class I downregulation in cancer: Underlying mechanisms and potential targets for cancer immunotherapy. *Cancers (Basel).* 2020; 12(7): 1760.-DOI: <https://doi.org/10.3390/cancers12071760>.
16. Lee E.C.Y., Kok J.S.T., Teh B.T., et al. 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>.
17. 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>.
18. Ruangapirom L., Sutivijit N., Teerapapinyo C., et al. Identification of shared neoantigens in BRCA1-related breast cancer. *Vaccines (Basel).* 2022; 10(10): 1597.-DOI: <https://doi.org/10.3390/vaccines10101597>.
19. Karnaukhov V., Paes W., Woodhouse I.B., et al. HLA variants have different preferences to present proteins with specific molecular functions which are complemented in frequent haplotypes. *Front Immunol.* 2022; 13: 1067463.-DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1067463>.
20. Kuligina E.S., Martianov A.S., Yanus G.A., et al. Germline variants in the immune response-related genes: Possible modifying effect on age-dependent BRCA1 penetrance in breast cancer patient. *Cancers (Basel).* 2025; 17(23): 3756.-DOI: <https://doi.org/10.3390/cancers17233756>.
21. Sidney J., Peters B., Frahm N., et al. HLA class I supertypes: a revised and updated classification. *BMC Immunol.* 2008; 9: 1.-DOI: <https://doi.org/10.1186/1471-2172-9-1>.
22. Ivansson E.L., Magnusson J.J., Magnusson P.K., et al. MHC loci affecting cervical cancer risk: distinguishing the effects of HLA-DQB1 and non-HLA genes TNF, LTA, TAP1 and TAP2. *Genes Immun.* 2008; 9(7): 613-623.-DOI: <https://doi.org/10.1038/gene.2008.58>.
23. Tsai S.C., Sheen M.C., Chen B.H. Association between HLA-DQA1, HLA-DQB1 and oral cancer. *Kaohsiung J Med Sci.* 2011; 27(10): 441-445.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.kjms.2011.06.003>.
24. Ivanova M., Ormandjieva A., Dodova R., et al. Possible impact of HLA class I and class II on malignancies driven by a single germ-line BRCA1 mutation. *Int J Immunogenet.* 2023; 50(5): 243-248.-DOI: <https://doi.org/10.1111/iji.12631>.
25. Mahmoodi M., Nahvi H., Mahmoudi M., et al. HLA-DRB1, -DQA1 and -DQB1 allele and haplotype frequencies in female patients with early onset breast cancer. *Pathol Oncol Res.* 2012; 18(1): 49-55.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s12253-011-9415-6>.
26. Lenz T.L. Computational prediction of MHC II-antigen binding supports divergent allele advantage and explains trans-species polymorphism. *Evolution.* 2011; 65(8): 2380-2390.-DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1558-5646.2011.01288.x>.
27. Chowell D., Krishna C., Pierini F., et al. Evolutionary divergence of HLA class I genotype impacts efficacy of cancer immunotherapy. *Nat Med.* 2019; 25(11): 1715-1720.-DOI: <https://doi.org/10.1038/s41591-019-0639-4>.
28. Chowell D., Morris L.G.T., Grigg C.M., et al. Patient HLA class I genotype influences cancer response to checkpoint blockade immunotherapy. *Science.* 2018; 359(6375): 582-587.-DOI: <https://doi.org/10.1126/science.aao4572>.

Поступила в редакцию / Received / 21.04.2026

Прошла рецензирование / Reviewed / 24.04.2026

Принята к печати / Accepted for publication / 18.06.2026

Сведения об авторах / Author Information / ORCID

Арина Андреевна Перевалова / Arina A. Perevalova / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0009-9673-9590>.

Александр Сергеевич Мартьянов / 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>.

Татьяна Николаевна Соколова / Tatyana N. Sokolova / ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-0537-7478>.

Татьяна Эдуардовна Янкевич / Tatjana E. Jankevic / ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-0105-3812>.

Дмитрий Юрьевич Трофимов / Dmitry Yu. Trofimov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1569-8486>.

Евгений Наумович Имянитов / Evgeny N. Imyanitov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4529-7891>.

