



© А.Г. Иевлева¹, С.Н. Алексахина¹, А.П. Соколенко¹, Е.А. Отраднова¹,
 Е.Ш. Кулигина¹, Е.Н. Имянитов^{1,2}

Мутации в генах гомологичной рекомбинации ДНК при раке предстательной железы: предиктивная значимость и роль в наследственной предрасположенности

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

© Aglaya G. Iyevleva¹, Svetlana N. Aleksakhina¹, Anna P. Sokolenko¹, Ekaterina A. Otradnova¹,
 Ekaterina Sh. Kuligina¹, Evgeny N. Imyanitov^{1,2}

DNA Homologous Recombination Repair Gene Mutations in Prostate Cancer: Predictive Significance and Role in Hereditary Predisposition

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

Внедрение технологии секвенирования нового поколения позволило охарактеризовать молекулярный портрет рака предстательной железы (РПЖ) и обнаружить высокую частоту нарушений в генах репарации ДНК, в том числе участниках гомологичной рекомбинации (Homologous Recombination Repair, HRR), при опухолях этой локализации. Анализ статуса генов HRR приобрел особую актуальность после внедрения в практику терапии метастатического кастрационно-резистентного РПЖ ингибиторов поли(АДФ-рибоза)-полимеразы (PARP-ингибиторов). Эти препараты одобрены к применению при наличии мутаций в генах *BRC1/2* и ряде других компонентов системы репарации ДНК. В то время как предиктивное значение повреждений *BRC1* и *BRC2* не вызывает сомнений, клиническая польза PARP-ингибиторов в присутствии других нарушений HRR является более спорной. Помимо персонализации терапии, генетический анализ HRR позволяет выявить наследственные формы РПЖ. Настоящий обзор посвящен характеристике и клинической значимости мутаций в различных генах HRR.

Ключевые слова: рак предстательной железы; репарация по механизму гомологичной рекомбинации; PARP-ингибиторы; наследственная предрасположенность; предиктивные факторы

Для цитирования: Иевлева А.Г., Алексахина С.Н., Соколенко А.П., Отраднова Е.А., Кулигина Е.Ш., Имянитов Е.Н. Мутации в генах гомологичной рекомбинации ДНК при раке предстательной железы: предиктивная значимость и роль в наследственной предрасположенности. *Вопросы онкологии*. 2025; 71(6): 1435-1444.-DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-6-OF-2326

✉ Контакты: Иевлева Аглая Геннадиевна, aglayai@inbox.ru

The advent of next-generation sequencing has enabled comprehensive molecular profiling of prostate cancer (PC), revealing a high prevalence of DNA repair gene deficiencies—particularly in homologous recombination repair (HRR) pathway components in tumors of this localization. HRR gene analysis has gained critical importance following the clinical introduction of poly(ADP-ribose) polymerase inhibitors (PARP inhibitors) for metastatic castration-resistant prostate cancer. These agents are approved for tumors with *BRC1/2* mutations and other HRR gene alterations. While the predictive significance of *BRC1/2* defects is well-established, the clinical benefit of PARP inhibition in cases with other HRR abnormalities remains controversial. Beyond therapy personalization, HRR genetic testing facilitates identification of hereditary PC syndromes. This review characterizes the clinical implications of mutations across the HRR pathway.

Keywords: prostate cancer; homologous recombination DNA repair; PARP-inhibitors; hereditary predisposition; predictive factors

For Citation: Aglaya G. Iyevleva, Svetlana N. Aleksakhina, Anna P. Sokolenko, Ekaterina A. Otradnova, Ekaterina Sh. Kuligina, Evgeny N. Imyanitov. DNA homologous recombination repair gene mutations in prostate cancer: Predictive significance and role in hereditary predisposition. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2025; 71(6): 1435-1444.-DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-6-OF-2326

Введение

Рак предстательной железы (РПЖ) занимает третье место по частоте среди всех злока-

чественных опухолей человека, и второе место после рака легких — у мужчин [1]. В России ежегодно регистрируется более 40 000 новых случаев заболевания, при этом РПЖ становится

причиной смерти примерно 13 000 человек [2]. Клиническая картина РПЖ может варьировать от индолентных локализованных форм до агрессивного быстро прогрессирующего метастатического заболевания. Подавляющее большинство РПЖ диагностируется на ранних стадиях, однако у 20–30 % пациентов в дальнейшем наблюдается прогрессирование процесса. Ключевым элементом в патогенезе РПЖ — зависимость опухоли от стимуляции андрогенами и активации AR-зависимой онкогенной транскрипционной программы, поэтому ведущее место в лечении диссеминированного РПЖ принадлежит антиандрогенной терапии. Несмотря на её высокую эффективность, практически неизбежно со временем опухоли утрачивают чувствительность к андрогенной депривации. Для лечения метастатического кастрационно-резистентного РПЖ (мкрРПЖ), помимо гормональной терапии нового поколения и химиопрепаратов из группы таксанов, в настоящее время могут быть использованы также ингибиторы поли(АДФ-рибоза)-полимеразы (PARP-ингибиторы) и ингибиторы контрольных точек иммунного ответа. Для применения этих новых лечебных опций необходимо предварительное выполнение молекулярно-генетического исследования мутаций в генах системы репарации гомологичной рекомбинации ДНК (Homologous Recombination Repair, HRR) и феномена микросателлитной нестабильности (MSI). Наследственные и соматические мутации в генах HRR встречаются с частотой около 5 % при локализованных и до 20–25 % при метастатических РПЖ, ассоциированы с более агрессивным течением заболевания и служат показанием для использования ингибиторов PARP [3]. Микросателлитная нестабильность и/или потеря экспрессии белков системы репарации неспаренных оснований ДНК (dMMR) обнаруживаются в 2–3 % РПЖ и сопряжены с высокой вероятностью ответа на иммунотерапию [4]. Помимо расширения спектра терапевтических опций, генетическое тестирование при РПЖ может подтвердить наследственную природу заболевания. До 10–15 % РПЖ обусловлены носительством мутаций в генах гомологичной рекомбинации ДНК, системы MMR или в гене *HOXB13* [5].

В настоящем обзоре представлены общая характеристика нарушений гомологичной рекомбинации при РПЖ и анализ значимости диагностики мутаций в отдельных генах HRR.

Мутации в генах гомологичной рекомбинации ДНК: общие сведения

Гомологичная рекомбинация ДНК — единственный из механизмов репарации, позволяющий безошибочно восстанавливать структуру

ДНК после двуцепочечных разрывов. При инактивации HRR коррекция двунитевых разрывов осуществляется альтернативными, менее точными способами (негомологичное соединение концов — non-homologous end joining (NHEJ), соединение концов на основе микрогомологии — microhomology-mediated end joining (MMEJ), отжиг одиночной цепи — single strand annealing (SSA)), сопряжёнными с генерацией большого числа определённых типов хромосомных аберраций и микромутаций. Лучшее всего изученные причины дефицита гомологичной рекомбинации ДНК (homologous recombination repair deficiency, HRD) в разных типах опухолей, включая РПЖ — мутации в генах *BRCA1* и *BRCA2*. Для возникновения HRD необходима полная потеря функции *BRCA1* или *BRCA2*, которая обычно является результатом «выключения» обоих аллелей гена за счёт сочетания наследственной мутации и делеции нормальной копии гена в опухоли (потеря гетерозиготности), сочетания наследственной и соматической мутаций, двух соматических повреждений, эпигенетической инактивации (гиперметилирования). Высокопроизводительное секвенирование *BRCA1/2*-опосредованных опухолей позволило охарактеризовать геномные признаки HRD. К ним относятся общее повышение хромосомной нестабильности, присутствие значительного числа микроделений ≥ 2 п.о. с гомологичными фланкирующими областями, профиля однонуклеотидных замен 3 типа (COSMIC mutational signature 3), особого паттерна потерь гетерозиготности, преобладание делеций над инсерциями, повышенная частота делеций размером более 10 п.о., и др. [6–8]. Дефицит гомологичной рекомбинации, вызванный мутациями *BRCA1/2* или иными причинами, связан с повышенной уязвимостью опухолевых клеток к ДНК-повреждающим видам терапии (препаратам платины, антрациклинам, митомицину С), а также к PARP-ингибиторам. Эффект последних реализуется по механизму синтетической летальности. Ферменты PARP задействованы в репарации одноцепочечных разрывов ДНК; при ингибировании их функции одноцепочечные разрывы могут трансформироваться в двуцепочечные, в норме репарируемые системой HRR. Сочетание HRD и инактивации PARP приводит к гибели клетки [9].

Серия исследований, установивших высокую частоту мутаций в генах репарации при РПЖ, стала одним из стимулов для клинических испытаний PARP-ингибиторов при этом типе опухолей. Так, полноэкзомный анализ 333 РПЖ в рамках проекта The Cancer Genome Atlas показал, что 19 % опухолей содержат мутации в генах репарации ДНК [10]. Частота нарушений в генах HRR оказалась наиболее высокой в метастатических кастрационно-резистентных РПЖ

(23–25 %) [11, 12]. Эти и последующие работы показали, что в отличие от рака молочной железы и яичника, для опухолей простаты характерно большее разнообразие мутаций в генах, имеющих отношение к HRR, а также значимый вклад соматических нарушений. Наиболее часто обнаруживаются повреждения *BRCA2*, *ATM*, *CHEK2*, *CDK12*, реже встречаются мутации *BARD1*, *ATR*, *MRE11*, *NBN*, семейства *RAD51*, генов анемии Фанкони (*PALB2*, *FANCC*, *FANCI*, *FANCL*, *FANCM*), и др. (рисунок). Вместе с тем, по данным полногеномного секвенирования, частота феномена HRD при метастатическом РПЖ составляет 13 % [8]. Это наблюдение позволяет предположить, что только около половины обнаруживаемых при мкрРПЖ повреждений в генах HRR действительно сопровождаются дефицитом гомологичной рекомбинации ДНК.

На основании успешных клинических испытаний в 2020 г. были одобрены к применению при мкрРПЖ два PARP-ингибитора, олапариб и рупапариб [13, 14]. Олапариб получил одобрение Агентства по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) в качестве монотерапии при мкрРПЖ с мутациями в любом из 14 генов HRR (*ATM*, *BRCA1*, *BRCA2*, *BARD1*, *BRIP1*, *CDK12*, *CHEK2*, *FANCA*, *PALB2*, *RAD51*, *RAD51B*, *RAD51C*, *RAD51D*, *RAD54L*), и Европейского агентства по лекарственным средствам (EMA) — для пациентов с мутациями *BRCA1/2*. Рупапариб рекомендован к использованию у пациентов, имеющих наследственные или соматические мутации в генах *BRCA1/2*. Впоследствии были одобрены к применению комбинации олапариба и нирапариба с абиратроном для *BRCA1/2*-ассоциированного мкрРПЖ, и талазопариба и энзалутамида — для мкрРПЖ с мутациями в любом из 12 генов (*ATM*, *ATR*, *BRCA1*, *BRCA2*, *CDK12*, *CHEK2*, *FANCA*, *MLH1*, *MRE11A*, *NBN*, *PALB2*, *RAD51C*) [15].

Помимо PARP-ингибиторов, опухолевые клетки с дефицитом гомологичной рекомбинации характеризуются чувствительностью к производным платины. Препараты платины не входят в современные стандарты лечения рака предстательной железы. Тем не менее уже существуют примеры успешного применения карбоплатина и цисплатина при метастатическом РПЖ, в особенности у пациентов с мутациями HRR [16–18]. Также описаны единичные случаи исключительно хорошего ответа на терапию производными платины при наследственных мутациях *BRCA2*, *ATM* и при наличии геномных признаков HRD [19, 20].

Несмотря на возрастающую актуальность молекулярно-генетического тестирования при РПЖ, отдельные его аспекты пока что остаются не стандартизированными [21]. Можно отметить, что рекомендации разных профессиональных сообществ едины в том, что всем больным с метастатическими опухолями необходимо исследовать статус соматических и наследственных мутаций HRR. Анализ наследственных мутаций HRR необходим в наибольшей степени пациентам с отягощённым личным или семейным онкологическим анамнезом (опухоль предстательной железы в возрасте до 60 лет, рак молочной железы, поджелудочной железы, яичников у кровных родственников), а также больным с локализованным РПЖ высокого риска вне зависимости от анамнеза. В соответствии с рекомендациями NCCN, список генов HRR, тестируемых на наследственные мутации, включает *BRCA1*, *BRCA2*, *ATM*, *PALB2*, *CHEK2*, а при метастатических опухолях рекомендовано анализировать статус генов *BRCA1*, *BRCA2*, *ATM*, *PALB2*, *CHEK2*, *FANCA*, *RAD51D*, *CDK12* [22]. Наиболее широко применяемым подходом для молекулярно-генетической диагностики при РПЖ является таргетное высокопроизводительное секвенирование.

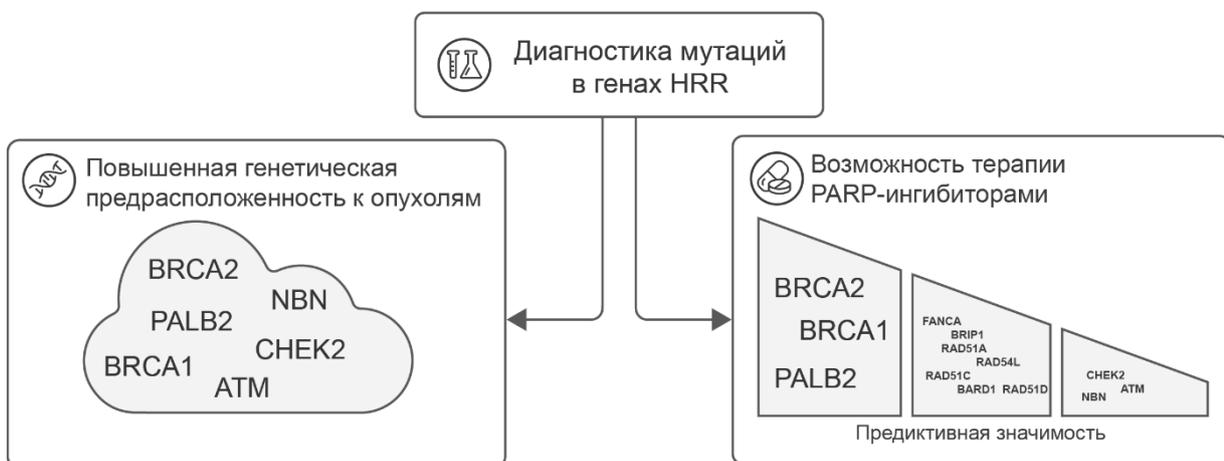


Рис. Диагностика мутаций в генах системы HRR при раке предстательной железы
 Fig. Genetic testing for mutations in HRR genes in prostate cancer

Гены *BRCA1* и *BRCA2*

Гены *BRCA1* и *BRCA2*, задействованные в гомологичной рекомбинации ДНК, широко известны в контексте предрасположенности к раку молочной железы и яичника. У мужчин-носителей наследственных патогенных вариантов в этих генах существенно повышен риск развития опухолей простаты. Герминальные мутации *BRCA2* — самая частая причина наследственного РПЖ, они обнаруживаются примерно в 2 % неселектированных случаев и в 5 % РПЖ с выраженной семейной историей карцином предстательной железы, и связаны с более чем двукратным повышением риска этого заболевания [23, 24]. Патогенные варианты *BRCA1* при РПЖ встречаются реже ($\approx 1\%$) и ассоциированы с двукратным увеличением риска [24] (табл.). Наследственные мутации

BRCA2 обуславливают развитие более агрессивных форм опухолей и худшие показатели выживаемости пациентов; их присутствие связано с повышенной геномной нестабильностью, более высокими значениями индекса Глисона, большей распространённостью процесса на момент диагноза [26, 41, 42]. Локализованные *BRCA2*-ассоциированные РПЖ по биологическим свойствам напоминают устойчивые к лечению метастатические неоплазмы [42]. Здоровым носителям наследственных повреждений *BRCA1/2* рекомендовано раннее начало ежегодного скрининга при помощи теста на уровень ПСА в крови — с 40 лет [22].

Спектр дефектов *BRCA2* при опухолях предстательной железы включает не только наследственные, но и соматические мутации, их частота наиболее высока в мкрРПЖ (10–13 %) [11, 25, 27]. Один из самых частых типов соматических

Таблица. Характеристика мутаций в основных задействованных в патогенезе РПЖ генах HRR

Ген	Частота мутаций в мкрРПЖ	Риск РПЖ у носителей наследственных мутаций	Предиктивная значимость в отношении PARP-ингибиторов	Ссылки
<i>BRCA2</i>	соматические: 10–13 % наследственные: 3–5 %	неселектированный РПЖ: OR* 2,64	высокая	[11, 12, 15, 24–27]
<i>BRCA1</i>	соматические: $\approx 1\%$ наследственные: $\approx 1\%$	неселектированный РПЖ: OR 1,35	высокая	[11, 12, 15, 24–27]
<i>ATM</i>	соматические: 6–7 % наследственные: 1,5–2 %	неселектированный РПЖ: OR 1,7–4,4	нет	[11, 12, 25–32]
<i>CHEK2</i>	соматические: < 1 % наследственные «транкирующие»: 2–3 %	семейный РПЖ: OR 3,5; неселектированный РПЖ: OR 1,8–2,7	нет	[12, 25, 26, 28, 30, 31, 33, 34]
<i>PALB2</i>	соматические: < 1 % наследственные: < 1 %	высокозлокачественный РПЖ: OR 8,05; неселектированный РПЖ: ns	высокая	[12, 13, 25, 30, 35–37]
<i>NBN</i>	соматические: < 1 % наследственные (c.657del5): $\approx 1\%$ (2,6 % при семейном РПЖ)	семейный РПЖ: OR 4,6; неселектированный РПЖ: OR 4,3	нет (?)	[30, 32–34, 38]
<i>CDK12</i>	соматические: 3–7 %	-	нет (?)	[13, 30, 39, 40]

*OR: odds ratio, отношение шансов

Table 1. Mutations in HRR genes in prostate cancer (PC)

Gene	Mutation Frequency in mCRPC* (%)	Prostate Cancer Risk in Mutation Carriers (OR†)	Predictive Significance for PARP Inhibitors	References
<i>BRCA2</i>	Somatic: 10–13 Germline: 3–5	Consecutive PC: 2.64	High	[11, 12, 15, 24–27]
<i>BRCA1</i>	Somatic: ~ 1 Germline: ~ 1	Consecutive PC: 1.35	High	[11, 12, 15, 24–27]
<i>ATM</i>	Somatic: 6–7 Germline: 1.5–2	Consecutive PC: 1.7–4.4	No	[11, 12, 25–32]
<i>CHEK2</i>	Somatic: < 1 Germline (truncating): 2–3	Familial PC: 3.5 Consecutive PC: 1.8–2.7	No	[12, 25, 26, 28, 30, 31, 33, 34]
<i>PALB2</i>	Somatic: < 1 Germline: < 1	High-grade PC: 8.05 Consecutive PC: NS‡	High	[12, 13, 25, 30, 35–37]
<i>NBN</i>	Somatic: < 1 Germline (c.657del5): ~ 1 (2.6 in hereditary PC)	Familial PC: 4.6 Consecutive PC: 4.3	No (?)	[30, 32–34, 38]
<i>CDK12</i>	Somatic: 3–7	-	No (?)	[13, 30, 39, 40]

*mCRPC: metastatic castration-resistant prostate cancer

†OR: odds ratio

‡NS: non-significant

повреждений *BRCA2* — биаллельные делеции. При метастатических кастрационно-резистентных РПЖ они могут составлять до 25 % всех нарушений *BRCA2* [8, 43–45]. Гомозиготные делеции *BRCA2* представляют собой более сложный объект для молекулярной диагностики, чем точечные мутации, и могут не обнаруживаться при стандартном таргетном секвенировании; для их детекции необходимы специальные методы анализа и/или недоступное в обычной практике полногеномное секвенирование.

Преимущество монотерапии PARP-ингибиторами в сравнении со стандартным лечением при *BRCA1/2*-ассоциированных мкрРПЖ было показано в серии клинических испытаний (TOPARP, PROfound, TRITON, TALAPRO, GALAHAD) [15]. Объективный ответ на лечение при наличии мутаций *BRCA1/2* достигал 41–50 %, а более чем 50 % снижение уровня ПСА наблюдалось у ≈ 60 % пациентов [13, 30, 32]. Важно отметить, что РПЖ с повреждениями *BRCA1* и *BRCA2* отличаются по чувствительности к PARP-ингибиторам: эффект лечения выше в случае мутаций *BRCA2* [46, 47]. Вероятными объяснениями этого факта могут быть, во-первых, меньшая частота биаллельных мутаций в гене *BRCA1*, по сравнению с *BRCA2*, и, во-вторых, частое сочетание повреждений *BRCA1* с соматическими мутациями *TP53*, которые считаются маркерами наиболее агрессивных опухолей [46]. В этой связи интересны также результаты исследования Trineg и соавт., посвященного анализу лечения 445 пациентов PARP-ингибиторами: авторы установили, что среди всех типов мутаций *BRCA1/2* наиболее продолжительным ответом на терапию характеризуются РПЖ с гомозиготными делециями *BRCA2* и *BRCA1* [48].

Гены *ATM* и *CHEK2*

Следующие по частоте мутаций при РПЖ после *BRCA2* гены репарации ДНК — это *ATM* и *CHEK2*. Оба гена задействованы в осуществлении клеточного ответа на повреждение ДНК. *ATM* кодирует серин-треониновую протеинкиназу, которая активируется после распознавания двуцепочечных разрывов ДНК комплексом MRN, а *CHEK2* представляет собой одну из мишеней ATM и инициирует репарацию ДНК или остановку клеточного цикла/апоптоз. Гомозиготные наследственные мутации *ATM* являются причиной атаксии-телеангиэктазии, заболевания, сопровождающегося повышенной предрасположенностью к некоторым типам новообразований (раку молочной железы, толстой кишки, желудка, поджелудочной железы). У носителей гетерозиготных мутаций *ATM* повышен риск возникновения опухолей простаты: кумулятивный

риск РПЖ достигает 31 % к 80 годам [28]. Как и в случае мутаций *BRCA1/2*, патогенные варианты *ATM* и *CHEK2* связаны с развитием более агрессивных опухолей [12, 49]. При мкрРПЖ наследственные и соматические мутации *ATM* обнаруживаются с частотой 1,5–2 % и 5–7 % соответственно [11, 12, 25, 27, 50]. В отличие от *BRCA1/2*-ассоциированных РПЖ, подавляющее большинство опухолей с мутациями *ATM*, по всей видимости, не обладает чувствительностью к PARP-ингибиторам (таблица). Объективный ответ на терапию рикапарибом не наблюдался у больных с мутациями *ATM* ($n = 49$) в исследовании TRITON2 [30], был зафиксирован только у 1 из 12 (8,3 %) пациентов при терапии олапарибом (TOPARP-B) [31] и у 2/17 (11,8 %) пациентов, получавших талазопариб (TALAPRO-1) [32].

У носителей «транквирующих» (т. е. приводящих к укорочению белка) вариантов в гене *CHEK2* кумулятивный риск РПЖ составляет 25 % к 80 годам [28]. Распространенность вариантов *CHEK2* существенно варьирует в разных популяциях и этнических группах. Для стран Северной Европы и славянских народностей описаны несколько «фаундер» (founder)-мутаций: *CHEK2 c.1100delC*, *c.444+1G>A* и *del5395* [51]. По нашим собственным данным, на эти три наследственных варианта пришлось абсолютное большинство мутаций *CHEK2* в выборке пациентов РПЖ, обогащенной метастатическими случаями. Суммарная частота герминальных мутаций *CHEK2* составила 2,6 % [38]. Информация о чувствительности *CHEK2*-ассоциированных опухолей к PARP-ингибиторам представлена малым числом наблюдений, в большинстве из которых лечение не имело объективного эффекта [30, 31].

Минимальный эффект PARP-ингибиторов в случае мутаций *ATM* и *CHEK2*, по всей видимости, объясняется отсутствием в таких опухолях выраженного дефицита гомологичной рекомбинации. Для *ATM*- и *CHEK2*-ассоциированных РПЖ не характерно преобладание мутационного профиля 3 (Cosmic Mutational Signature 3), специфичного для инактивации *BRCA1/2* [43], или высокого индекса HRD [52]. В соответствии с этими данными, полногеномный анализ более чем 5 000 опухолей разных локализаций, включая РПЖ, продемонстрировал, что в подавляющем большинстве случаев (94 %) причинами дефицита гомологичной рекомбинации являются повреждения генов *BRCA1/2*, *PALB2* и *RAD51C*; при этом *ATM* и *CHEK2* не попали в число связанных с HRD локусов [8]. Отсутствие признаков HRD при инактивации *ATM* и *CHEK2* также было зафиксировано в опухолях молочной железы и поджелудочной железы [6, 7, 53–55]. Интересно, что одним из механизмов

резистентности *CHEK2*-ассоциированных РПЖ к PARP-ингибиторам может быть повышение экспрессии *BRCA2*, вызванное угнетением *CHEK2*-TP53-E2F7-зависимой транскрипционной репрессии [56]. В вышеупомянутой работе *CHEK2*-дефицитные клетки РПЖ оказались чувствительны к сочетанию ингибиторов PARP и ATR.

Ген *NBN*

Ген *NBN* (*NBS1*) кодирует белок нибрин, один из компонентов комплекса MRE11/RAD50/NBS1 (MRN), распознающего двунитевые разрывы ДНК и привлекающего необходимые для репарации факторы. Гомозиготные мутации *NBN* вызывают редкое аутосомно-рецессивное заболевание — синдром Ниймеген, в проявления которого входят микроцефалия, иммунодефицит и повышенная частота неходжкинских лимфом, опухолей мозга и других типов злокачественных новообразований [57]. Синдром Ниймеген встречается с наибольшей частотой в славянских популяциях из-за распространённой «фаундер»-мутации *c.657del5*, обуславливающей до 90 % всех описанных случаев заболевания [58–60]. Вариант *NBN c.657del5* в гетерозиготном состоянии примерно в три раза увеличивает риск РПЖ у мужчин до 60 лет и связан с менее благоприятным течением и прогнозом заболевания [33, 34, 61] (таблица). Интересно, что по данным польских исследователей, патогенность этой мутации в отношении риска рака простаты может модифицироваться миссенс-вариантом в том же гене — *p.E185Q* [61]. У российских пациентов с РПЖ мутация *c.657del5* обнаруживается с частотой примерно 1,3 % [38]. Опубликованы единичные случаи лечения пациентов с мутациями *NBN* PARP-ингибиторами, которые свидетельствуют скорее об отсутствии выраженной пользы этих препаратов [30, 32].

Ген *PALB2*

Ген *PALB2*, наряду с *BRCA1* и *BRCA2*, является одним из основных участников HRR. Он кодирует белок, необходимый для образования комплекса BRCA (*BRCA1*-*PALB2*-*BRCA2*-*RAD51*) и реализации функции *RAD51*. Гомозиготные наследственные мутации *PALB2* — причина анемии Фанкони типа N, в то время как гетерозиготные повреждения предрасполагают к развитию рака молочной железы, поджелудочной железы и рака яичника [62]. Выполненное в Польше эпидемиологическое исследование, включившее выборку из более чем 5400 пациентов с РПЖ, не обнаружило повышенной частоты мутаций *PALB2* во всей когорте, однако выявило обога-

щение патогенными вариантами *PALB2* среди агрессивных низкодифференцированных опухолей [36]. Наследственные и соматические мутации *PALB2* обнаруживаются суммарно в менее, чем 1 % РПЖ [12, 25, 35] (таблица). Несмотря на невысокую частоту, идентификация повреждений *PALB2* имеет очевидное практическое значение, т. к. аналогично *BRCA1/2* они связаны с HRD и чувствительностью к PARP-ингибиторам и препаратам платины. В частности, для ассоциированных с биаллельными мутациями *PALB2* опухолей молочной железы и РПЖ свойственны высокая представленность мутационного профиля 3, типичные для HRD профили хромосомных нарушений и сниженная способность формировать фокусы Rad51 после воздействия радиоактивного излучения [7, 8, 43, 63, 64]. Количество описанных случаев лечения РПЖ с мутациями *PALB2* PARP-ингибиторами пока невелико, но позволяет предположить, что их эффективность сопоставима с результатами терапии *BRCA1/2*-опосредованных опухолей [13, 30, 37].

Ген *CDK12*

Соматические мутации в гене *CDK12*, часто затрагивающие оба аллеля гена, встречаются в 3–7 % метастатических РПЖ, ассоциированы с низкой степенью дифференцировки и более поздними стадиями заболевания, резистентностью к стандартным способам терапии и плохим прогнозом [39, 40, 65] (таблица). Ген *CDK12* кодирует циклин-зависимую киназу 12, выполняющую различные связанные с репарацией ДНК функции. Инактивация *CDK12* оказалась связанной с чувствительностью к PARP-ингибиторам в клетках рака яичника [66], что послужило основанием для включения этого гена в панели для анализа статуса генов HRR. Вместе с тем изучение данных геномного и экзомного секвенирования *CDK12*-ассоциированных РПЖ показало, что хотя для них характерен высокий уровень хромосомной нестабильности, наблюдаемый паттерн хромосомных нарушений не соответствует таковому при дефиците гомологичной рекомбинации. При инактивации *CDK12* возникает особый тип хромосомной нестабильности, специфичной чертой которого является большое число фокальных тандемных дупликаций > 100 Kb [39, 43, 67]. Клинические данные относительно эффекта PARP-ингибиторов при *CDK12*-мутированном РПЖ неоднозначны: в ряде работ объективный ответ не наблюдался [13, 30, 40], хотя в объединённом анализе клинических исследований удалось показать пользу лечения на уровне выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости [68]. На основании особенностей мутационных профилей

CDK12-ассоциированных РПЖ (большого числа химерных транскриптов, образующихся в результате тандемных дупликаций) было сделано предположение об их потенциально высокой иммуногенности [39]. Результаты клинического испытания ипилимумаба и ниволумаба при *CDK12*-позитивном РПЖ, однако, не оправдали ожиданий и показали минимальный эффект иммунотерапии [69].

Другие гены HRR

При проведении клинических испытаний PARP-ингибиторов критерием для назначения лечения было присутствие мутации в каком-либо из генов, имеющих отношение к репарации по механизму гомологичной рекомбинации. Например, в исследовании нирапариба (GALAHAD) оценивались восемь генов (*ATM*, *BRCA1*, *BRCA2*, *BRIP1*, *CHEK2*, *FANCA*, *HDAC2*, *PALB2*) [70], в исследовании талазопариба (TALAPRO) — 11 (*ATM*, *ATR*, *BRCA1*, *BRCA2*, *CHEK2*, *FANCA*, *MLH1*, *MRE11A*, *NBN*, *PALB2*, *RAD51C*) [32], в исследованиях олапариба (PROfound) и рукапариба (TRITON), послуживших основанием для их одобрения FDA, — 15 генов, входящих в коммерческую панель Foundation One Cdx (*ATM*, *BRCA1*, *BRCA2*, *BARD1*, *BRIP1*, *CDK12*, *CHEK2*, *FANCA*, *PALB2*, *PPP2R2A*, *RAD51*, *RAD51B*, *RAD51C*, *RAD51D*, *RAD54L*) [13, 14]. Наследственные или соматические дефекты во многих из перечисленных локусов (помимо описанных в предыдущих разделах) встречаются при РПЖ крайне редко, и поэтому полноценно охарактеризовать их причастность к формированию HRD и клиническую значимость пока не удалось. В клиническом испытании олапариба у пациентов с мутациями в гене *PPP2R2A* наблюдалась тенденция к худшему ответу на лечение, чем в контрольной группе, поэтому данный ген не был включен в число показаний для этого препарата [71]. Отмечались единичные случаи позитивного эффекта PARP-ингибиторов или препаратов платины у пациентов с мутациями *FANCA*, *BRIP1*, *RAD51B*, *RAD54L* [13, 30, 70, 72]. По данным исследований с применением высокопроизводительного секвенирования и функциональных тестов, дефицит гомологичной рекомбинации встречается при опухолях молочной железы или раке простаты в случае мутаций *RAD51C* [7, 8], *BARD1* [64], *RAD51D* [73].

Влияние герминальных вариантов во многих из упомянутых генов HRR на риск развития РПЖ до сих пор не доказано или мало изучено. Так, пока не имеется убедительных данных о повышенной предрасположенности к РПЖ у носителей мутаций в генах *FANCA*, *FANCC*, *BRIP1*, *BARD1*, *RAD51C*, *MRE11A*, *RAD50* [5, 74–78].

Заключение

Молекулярно-генетическое исследование генов HRR при раке предстательной железы направлено на персонализированный подбор лекарственной терапии и выявление наследственных случаев заболевания. Наибольшей актуальностью в контексте подбора терапии анализ генов HRR обладает для метастатических опухолей, для которых характерна высокая частота как наследственных, так и соматических нарушений HRR. К числу генов с наиболее очевидной предиктивной ролью в отношении PARP-ингибиторов относятся *BRCA1*, *BRCA2* и *PALB2*, в то время как *CHEK2* и *ATM* не связаны с эффективностью этих препаратов. Увеличение риска РПЖ ассоциировано с носительством патогенных вариантов *BRCA2*, *BRCA1*, *ATM*, *CHEK2*, *NBN*. Уточнение значимости мутаций в других генах HRR требует дальнейшего накопления клинических и эпидемиологических данных.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии в статье конфликта интересов.

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interest.

Финансирование

Исследование поддержано грантом Российского научного фонда № 23-15-00262.

Funding

The study was supported by Russian Science Foundation (grant No 23-15-00262).

Участие авторов

Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработке концепции обзора, написании и редактировании текста статьи, проверке и утверждении текста статьи.

Authors' contributions

The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Sung H., Ferlay J., Siegel R.L., et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2021; 71(3): 209-249.-DOI: <https://doi.org/10.3322/caac.21660>.
2. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. Злокачественные новообразования в России в 2021 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. 2022; 252.- ISBN: 978-5-85502-280-3. [Ed. by Kaprin A.D., Starinsky V.V., Shakhzadova A.O. Malignant tumors in Russia in 2021 (morbidity and mortality). Moscow: P.A. Herzen Moscow Research Institute of Oncology — branch of FSBI «NMRC of Radiology» of the Ministry of Health of Russia. 2022; 252.- ISBN: 978-5-85502-280-3 (In Rus)].

3. Taylor A.K., Kosoff D., Enamekhoo H., et al. PARP inhibitors in metastatic prostate cancer. *Front Oncol.* 2023; 13: 1159557.-DOI: <https://doi.org/10.3389/fonc.2023.1159557>.
4. Abida W., Cheng M.L., Armenia J., et al. Analysis of the prevalence of microsatellite instability in prostate cancer and response to immune checkpoint blockade. *JAMA Oncol.* 2019; 5(4): 471-478.-DOI: <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2018.5801>.
5. Finch A., Clark R., Vesprini D., et al. An appraisal of genetic testing for prostate cancer susceptibility. *NPJ Precis Oncol.* 2022; 6(1): 43.-DOI: <https://doi.org/doi:10.1038/s41698-022-00282-8>.
6. Davies H., Glodzik D., Morganello S., et al. HRDetect is a predictor of BRCA1 and BRCA2 deficiency based on mutational signatures. *Nat Med.* 2017; 23(4): 517-525.-DOI: <https://doi.org/10.1038/nm.4292>.
7. Polak P., Kim J., Braunstein L.Z., et al. A mutational signature reveals alterations underlying deficient homologous recombination repair in breast cancer. *Nat Genet.* 2017; 49(10): 1476-1486.-DOI: <https://doi.org/10.1038/ng.3934>.
8. Nguyen L., W.M. Martens J., Van Hoeck A., Cuppen E. Pan-cancer landscape of homologous recombination deficiency. *Nat Commun.* 2020; 11(1): 5584.-DOI: <https://doi.org/10.1038/s41467-020-19406-4>.
9. Lord C.J., Ashworth A. PARP inhibitors: Synthetic lethality in the clinic. *Science.* 2017; 355(6330): 1152-1158.-DOI: <https://doi.org/10.1126/science.aam7344>.
10. Cancer genome atlas research network. The molecular taxonomy of primary prostate cancer. *Cell.* 2015; 163(4): 1011-25.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2015.10.025>.
11. Robinson D., Van Allen E.M., Wu Y.M., et al. Integrative clinical genomics of advanced prostate cancer. *Cell.* 2015; 161(5): 1215-1228.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2015.05.001>.
12. Pritchard C.C., Mateo J., Walsh M.F., et al. Inherited DNA-repair gene mutations in men with metastatic prostate cancer. *N Engl J Med.* 2016; 375(5): 443-53.-DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1603144>.
13. de Bono J., Mateo J., Fizazi K., et al. Olaparib for metastatic castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med.* 2020; 382(22): 2091-2102.-DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1911440>.
14. Abida W., Campbell D., Patnaik A., et al. Non-BRCA DNA damage repair gene alterations and response to the PARP inhibitor rucaparib in metastatic castration-resistant prostate cancer: Analysis from the phase II TRITON2 study. *Clin Cancer Res.* 2020; 26(11): 2487-2496.-DOI: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-20-0394>.
15. Longoria O., Beije N., de Bono J.S. PARP inhibitors for prostate cancer. *Semin Oncol.* 2024; 51(1-2): 25-35.-DOI: <https://doi.org/10.1053/j.seminoncol.2023.09.003>.
16. Pomerantz M.M., Spisák S., Jia L., et al. The association between germline BRCA2 variants and sensitivity to platinum-based chemotherapy among men with metastatic prostate cancer. *Cancer.* 2017; 123(18): 3532-3539.-DOI: <https://doi.org/10.1002/cncr.30808>.
17. Mota J.M., Barnett E., Nauseef J.T., et al. Platinum-based chemotherapy in metastatic prostate cancer with DNA repair gene alterations. *JCO Precis Oncol.* 2020; 4: 355-366.-DOI: <https://doi.org/10.1200/po.19.00346>.
18. Schmid S., Omlin A., Higano C., et al. Activity of platinum-based chemotherapy in patients with advanced prostate cancer with and without DNA repair gene aberrations. *JAMA Netw Open.* 2020; 3(10): e2021692.-DOI: <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.21692>.
19. Cheng H.H., Pritchard C.C., Boyd T., et al. Biallelic inactivation of BRCA2 in platinum-sensitive metastatic castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol.* 2016; 69(6): 992-5.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2015.11.022>.
20. Zafeiriou Z., Bianchini D., Chandler R., et al. Genomic analysis of three metastatic prostate cancer patients with exceptional responses to carboplatin indicating different types of DNA repair deficiency. *Eur Urol.* 2019; 75(1): 184-192.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2018.09.048>.
21. Tuffaha H., Edmunds K., Fairbairn D., et al. Guidelines for genetic testing in prostate cancer: a scoping review. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2024; 27(4): 594-603.-DOI: <https://doi.org/10.1038/s41391-023-00676-0>.
22. NCCN clinical practice guidelines in oncology (NCCN Guidelines) Prostate cancer. Version 4.2024.-URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf.
23. Kote-Jarai Z., Leongamornlert D., Saunders E., et al. BRCA2 is a moderate penetrance gene contributing to young-onset prostate cancer: implications for genetic testing in prostate cancer patients. *Br J Cancer.* 2011; 105(8): 1230-4.-DOI: <https://doi.org/10.1038/bjc.2011.383>.
24. Oh M., Alkushaym N., Fallatah S., et al. The association of BRCA1 and BRCA2 mutations with prostate cancer risk, frequency, and mortality: A meta-analysis. *Prostate.* 2019; 79(8): 880-895.-DOI: <https://doi.org/10.1002/pros.23795>.
25. Abida W., Cyrta J., Heller G., et al. Genomic correlates of clinical outcome in advanced prostate cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2019; 116(23): 11428-11436.-DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.1902651116>.
26. Castro E., Goh C., Olmos D., et al. Germline BRCA mutations are associated with higher risk of nodal involvement, distant metastasis, and poor survival outcomes in prostate cancer. *J Clin Oncol.* 2013; 31(14): 1748-57.-DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.2012.43.1882>.
27. Quigley D.A., Dang H.X., Zhao S.G., et al. Genomic hallmarks and structural variation in metastatic prostate cancer. *Cell.* 2018; 174(3): 758-769.e9.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2018.06.039>.
28. Mukhtar T.K., Wilcox N., Dennis J., et al. Protein-truncating and rare missense variants in ATM and CHEK2 and associations with cancer in UK Biobank whole-exome sequence data. *J Med Genet.* 2024; 61(11): 1016-1022.-DOI: <https://doi.org/10.1136/jmg-2024-110127>.
29. Karlsson Q., Brook M.N., Dadaev T., et al. Rare germline variants in ATM predispose to prostate cancer: A PRACTICAL consortium study. *Eur Urol Oncol.* 2021; 4(4): 570-579.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.euo.2020.12.001>.
30. Abida W., Campbell D., Patnaik A., et al. Rucaparib for the treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer associated with a DNA damage repair gene alteration: Final results from the phase 2 TRITON2 study. *Eur Urol.* 2023; 84(3): 321-330.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2023.05.021>.
31. Mateo J., Porta N., Bianchini D., et al. Olaparib in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer with DNA repair gene aberrations (TOPARP-B): a multicentre, open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2020; 21(1): 162-174.-DOI: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(19\)30684-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30684-9).
32. de Bono J.S., Mehra N., Scagliotti G.V., et al. Talazoparib monotherapy in metastatic castration-resistant prostate cancer with DNA repair alterations (TALAPRO-1): an open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2021; 22(9): 1250-1264.-DOI: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(21\)00376-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00376-4).

33. Wokolorczyk D., Kluźniak W., Huzarski T., et al. Mutations in ATM, NBN and BRCA2 predispose to aggressive prostate cancer in Poland. *Int J Cancer*. 2020; 147(10): 2793-2800.-DOI: <https://doi.org/10.1002/ijc.33272>.
34. Cybulski C., Wokolorczyk D., Kluźniak W., et al. An inherited NBN mutation is associated with poor prognosis prostate cancer. *Br J Cancer*. 2013; 108(2): 461-8.-DOI: <https://doi.org/10.1038/bjc.2012.486>.
35. Nicolosi P., Ledet E., Yang S., et al. Prevalence of germline variants in prostate cancer and implications for current genetic testing guidelines. *JAMA Oncol*. 2019; 5(4): 523-528.-DOI: <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2018.6760>.
36. Wokolorczyk D., Kluźniak W., Stempa K., et al. PALB2 mutations and prostate cancer risk and survival. *Br J Cancer*. 2021; 125(4): 569-575.-DOI: <https://doi.org/10.1038/s41416-021-01410-0>.
37. Horak P., Weischenfeldt J., von Amsberg G., et al. Response to olaparib in a PALB2 germline mutated prostate cancer and genetic events associated with resistance. *Cold Spring Harb Mol Case Stud*. 2019; 5(2): a003657.-DOI: <https://doi.org/10.1101/mcs.a003657>.
38. Иевлева А.Г., Алексахина С.Н., Соколенко А.П., et al. Спектр мутаций в генах репарации ДНК по механизму гомологичной рекомбинации при раке предстательной железы у российских пациентов. *Вопросы онкологии*. 2025; 71 (1): 8-16.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2025-71-1-OF-2180>. [Iyevleva A.G., Aleksakhina S.N., Sokolenko A.P., et al. Spectrum of mutations in DNA homologous recombination repair genes in Russian patients with prostate cancer. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2025; 71 (1): 8-16.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2025-71-1-OF-2180> (In Rus)].
39. Wu Y.M., Cieslik M., Lonigro R.J., et al. Inactivation of CDK12 delineates a distinct immunogenic class of advanced prostate cancer. *Cell*. 2018; 173(7): 1770-1782.e14.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2018.04.034>.
40. Antonarakis E.S., Isaacsson Velho P., Fu W., et al. CDK12-altered prostate cancer: Clinical features and therapeutic outcomes to standard systemic therapies, poly (ADP-ribose) polymerase inhibitors, and PD-1 inhibitors. *JCO Precis Oncol*. 2020; 4: 370-381.-DOI: <https://doi.org/10.1200/po.19.00399>.
41. Castro E., Goh C., Leongamornlert D., et al. Effect of BRCA mutations on metastatic relapse and cause-specific survival after radical treatment for localised prostate cancer. *Eur Urol*. 2015; 68(2): 186-93.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2014.10.022>.
42. Taylor R.A., Fraser M., Livingstone J., et al. Germline BRCA2 mutations drive prostate cancers with distinct evolutionary trajectories. *Nat Commun*. 2017; 8: 13671.-DOI: <https://doi.org/10.1038/ncomms13671>.
43. De Sarkar N., Dasgupta S., Chatterjee P., et al. Genomic attributes of homology-directed DNA repair deficiency in metastatic prostate cancer. *JCI Insight*. 2021; 6(23): e152789.-DOI: <https://doi.org/10.1172/jci.insight.152789>.
44. Decker B., Karyadi D.M., Davis B.W., et al. Biallelic BRCA2 mutations shape the somatic mutational landscape of aggressive prostate tumors. *Am J Hum Genet*. 2016; 98(5): 818-829.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2016.03.003>.
45. Barnett E.S., Schultz N., Stopsack K.H., et al. Analysis of BRCA2 copy number loss and genomic instability in circulating tumor cells from patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol*. 2023; 83(2): 112-120.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2022.08.010>.
46. Markowski M.C., Antonarakis E.S. BRCA1 versus BRCA2 and PARP inhibitor sensitivity in prostate cancer: More different than alike? *J Clin Oncol*. 2020; 38(32): 3735-3739.-DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.20.02246>.
47. Taza F., Holler A.E., Fu W., et al. Differential activity of PARP inhibitors in BRCA1- versus BRCA2-altered metastatic castration-resistant prostate cancer. *JCO Precis Oncol*. 2021; 5: PO.21.00070.-DOI: <https://doi.org/10.1200/PO.21.00070>.
48. Triner D., Graf R.P., Madison R.W., et al. Durable benefit from poly(ADP-ribose) polymerase inhibitors in metastatic prostate cancer in routine practice: biomarker associations and implications for optimal clinical next-generation sequencing testing. *ESMO Open*. 2024; 9(9): 103684.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2024.103684>.
49. Rantapero T., Wahlfors T., Kähler A., et al. Inherited DNA repair gene mutations in men with lethal prostate cancer. *Genes (Basel)*. 2020; 11(3): 314.-DOI: <https://doi.org/10.3390/genes11030314>.
50. Castro E., Romero-Laorden N., Del Pozo A., et al. PROREPAIR-B: A prospective cohort study of the impact of germline DNA repair mutations on the outcomes of patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2019; 37(6): 490-503.-DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.18.00358>.
51. Stolarova L., Kleiblova P., Janatova M., et al. CHEK2 Germline variants in cancer predisposition: Stalemate rather than checkmate. *Cells*. 2020; 9(12): 2675.-DOI: <https://doi.org/10.3390/cells9122675>.
52. Lotan T.L., Kaur H.B., Salles D.C., et al. Homologous recombination deficiency (HRD) score in germline BRCA2- versus ATM-altered prostate cancer. *Mod Pathol*. 2021; 34(6): 1185-1193.-DOI: <https://doi.org/10.1038/s41379-020-00731-4>.
53. Mandelker D., Kumar R., Pei X., et al. The landscape of somatic genetic alterations in breast cancers from CHEK2 germline mutation carriers. *JNCI Cancer Spectr*. 2019; 3(2): pkz027.-DOI: <https://doi.org/10.1093/jncics/pkz027>.
54. Iyevleva A.G., Aleksakhina S.N., Sokolenko A.P., et al. Somatic loss of the remaining allele occurs approximately in half of CHEK2-driven breast cancers and is accompanied by a border-line increase of chromosomal instability. *Breast Cancer Res Treat*. 2022; 192(2): 283-291.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s10549-022-06517-3>.
55. Golan T., O'Kane G.M., Denroche R.E., et al. Genomic features and classification of homologous recombination deficient pancreatic ductal adenocarcinoma. *Gastroenterology*. 2021; 160(6): 2119-2132.e9.-DOI: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2021.01.220>.
56. Tsujino T., Takai T., Hinohara K., et al. CRISPR screens reveal genetic determinants of PARP inhibitor sensitivity and resistance in prostate cancer. *Nat Commun*. 2023; 14(1): 252.-DOI: <https://doi.org/10.1038/s41467-023-35880-y>.
57. Chrzanowska K.H., Gregorek H., Dembowska-Bagińska B., et al. Nijmegen breakage syndrome (NBS). *Orphanet J Rare Dis*. 2012; 7: 13.-DOI: <https://doi.org/10.1186/1750-1172-7-13>.
58. Varon R., Seemanova E., Chrzanowska K., et al. Clinical ascertainment of Nijmegen breakage syndrome (NBS) and prevalence of the major mutation, 657del5, in three Slav populations. *Eur J Hum Genet*. 2000; 8(11): 900-2.-DOI: <https://doi.org/10.1038/sj.ejhg.5200554>.
59. Seemanova E., Varon R., Vejvalka J., et al. The slavic NBN founder mutation: A role for reproductive fitness? *PLoS One*. 2016; 11(12): e0167984.-DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0167984>.

60. Yanus G.A., Suspitsin E.N., Imyanitov E.N. The Spectrum of disease-associated alleles in countries with a predominantly slavic population. *Int J Mol Sci.* 2024; 25(17): 9335.-DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms25179335>.
61. Rusak B., Kluźniak W., Wokołorczyk D., et al. Inherited NBN mutations and prostate cancer risk and survival. *Cancer Res Treat.* 2019; 51(3): 1180-1187.-DOI: <https://doi.org/10.4143/crt.2018.532>.
62. Yang X., Leslie G., Doroszk A., et al. Cancer risks associated with germline PALB2 pathogenic variants: An international study of 524 families. *J Clin Oncol.* 2020; 38(7): 674-685.-DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.19.01907>.
63. Li A., Geyer F.C., Blecua P., et al. Homologous recombination DNA repair defects in PALB2-associated breast cancers. *NPJ Breast Cancer.* 2019; 5: 23.-DOI: <https://doi.org/10.1038/s41523-019-0115-9>. Erratum in: *NPJ Breast Cancer.* 2019; 5: 44.-DOI: <https://doi.org/10.1038/s41523-019-0140-8>.
64. Dillon K.M., Bekele R.T., Sztupinski Z., et al. PALB2 or BARD1 loss confers homologous recombination deficiency and PARP inhibitor sensitivity in prostate cancer. *NPJ Precis Oncol.* 2022; 6(1): 49.-DOI: <https://doi.org/10.1038/s41698-022-00291-7>.
65. Nguyen B., Mota J.M., Nandakumar S., et al. Pan-cancer analysis of CDK12 alterations identifies a subset of prostate cancers with distinct genomic and clinical characteristics. *Eur Urol.* 2020; 78(5): 671-679.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2020.03.024>.
66. Bajrami I., Frankum J.R., Konde A., et al. Genome-wide profiling of genetic synthetic lethality identifies CDK12 as a novel determinant of PARP1/2 inhibitor sensitivity. *Cancer Res.* 2014; 74(1): 287-97.-DOI: <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-13-2541>.
67. van Dessel L.F., van Riet J., Smits M., et al. The genomic landscape of metastatic castration-resistant prostate cancers reveals multiple distinct genotypes with potential clinical impact. *Nat Commun.* 2019; 10(1): 5251.-DOI: <https://doi.org/10.1038/s41467-019-13084-7>.
68. Fallah J., Xu J., Weinstock C., et al. Efficacy of poly(ADP-ribose) Polymerase inhibitors by individual genes in homologous recombination repair gene-mutated metastatic castration-resistant prostate cancer: A US Food and Drug Administration pooled analysis. *J Clin Oncol.* 2024; 42(14): 1687-1698.-DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.23.02105>.
69. Nguyen C.B., Reimers M.A., Perera C., et al. Evaluating immune checkpoint blockade in metastatic castration-resistant prostate cancers with deleterious CDK12 alterations in the phase 2 IMPACT trial. *Clin Cancer Res.* 2024; 30(15): 3200-3210.-DOI: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-24-0400>.
70. Smith M.R., Scher H.I., Sandhu S., et al. Niraparib in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer and DNA repair gene defects (GALAHAD): a multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2022; 23(3): 362-373.-DOI: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(21\)00757-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00757-9).
71. Hussain M., Mateo J., Fizazi K., et al. Survival with olaparib in metastatic castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med.* 2020; 383(24): 2345-2357.-DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2022485>.
72. Wilkes D.C., Sailer V., Xue H., et al. A germline FANCA alteration that is associated with increased sensitivity to DNA damaging agents. *Cold Spring Harb Mol Case Stud.* 2017; 3(5): a001487.-DOI: <https://doi.org/10.1101/mcs.a001487>.
73. Torres-Esquius S., Llop-Guevara A., Gutiérrez-Enríquez S., et al. Prevalence of homologous recombination deficiency among patients with germline RAD51C/D breast or ovarian cancer. *JAMA Netw Open.* 2024; 7(4): e247811.-DOI: <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2024.7811>.
74. Deng J., Altintas B., Haley J.S., et al. Most Fanconi anemia heterozygotes are not at increased cancer risk: A genome-first DiscovEHR cohort population study. *Genet Med.* 2024; 26(3): 101042.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.gim.2023.101042>.
75. Leongamornlert D., Saunders E., Dadaev T., et al. Frequent germline deleterious mutations in DNA repair genes in familial prostate cancer cases are associated with advanced disease. *Br J Cancer.* 2014; 110(6): 1663-72.-DOI: <https://doi.org/10.1038/bjc.2014.30>.
76. Peltari L.M., Nurminen R., Gylfe A., et al. Screening of Finnish RAD51C founder mutations in prostate and colorectal cancer patients. *BMC Cancer.* 2012; 12: 552.-DOI: <https://doi.org/10.1186/1471-2407-12-552>.
77. Stastna B., Dolezalova T., Matejkova K., et al. Germline pathogenic variants in the MRE11, RAD50, and NBN (MRN) genes in cancer predisposition: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer.* 2024; 155(9): 1604-1615.-DOI: <https://doi.org/10.1002/ijc.35066>.
78. Stempa K., Wokołorczyk D., Kluźniak W., et al. Do BARD1 mutations confer an elevated risk of prostate cancer? *Cancers (Basel).* 2021; 13(21): 5464.-DOI: <https://doi.org/10.3390/cancers13215464>.

Поступила в редакцию / Received / 20.03.2025

Прошла рецензирование / Reviewed / 11.04.2025

Принята к печати / Accepted for publication / 19.06.2025

Сведения об авторах / Author Information / ORCID

Аглая Геннадиевна Иевлева / Aglaya G. Iyevleva / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5454-5186>.

Светлана Николаевна Алексахина / Svetlana N. Aleksakhina / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2149-7728>.

Анна Петровна Соколенко / Anna P. Sokolenko / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6304-1609>.

Екатерина Андреевна Отраднова / Ekaterina A. Otradnova / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0003-0158-1820>.

Екатерина Шотовна Кулигина / Ekaterina Sh. Kuligina / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2396-6540>.

Евгений Наумович Имянитов / Evgeny N. Imyanitov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4529-7891>; SPIN: 1909-7323.

