

Таблица 1. Клинико-патологические параметры и спектр патогенных вариантов BRCA1

#	Возрастная группа дебюта РМЖ	Возраст	Мутация BRCA1	Семейный онкологический анамнез
1	Поздний	58	BRCA1 c.1369delC (p.Ala457fs)	да
2	Поздний	66	BRCA1 c.5266dupC (5382insC)	да
3	Поздний	76	BRCA1 c.5266dupC (5382insC)	да
4	Поздний	61	BRCA1 c.5266dupC (5382insC)	да
5	Поздний	58	BRCA1 c.5266dupC (5382insC)	да
6	Поздний	83	BRCA1 c.5266dupC (5382insC)	да
7	Поздний	64	BRCA1 c.5266dupC (5382insC)	нет
8	Поздний	62	BRCA1 c.5266dupC (5382insC)	нет
9	Поздний	70	BRCA1 c.5266dupC (5382insC)	да
10	Поздний	60	BRCA1 c.5266dupC (5382insC)	нет
11	Поздний	60	BRCA1 c.5266dupC (5382insC)	да
12	Поздний	68	BRCA1 c.5266dupC (5382insC)	нет
13	Поздний	61	BRCA1 c.5266dupC (5382insC)	да
14	Поздний	64	BRCA1 c.5266dupC (5382insC)	да
15	Поздний	65	BRCA1 c.5266dupC (5382insC)	да
16	Поздний	61	BRCA1 c.5266dupC (5382insC)	да
17	Поздний	62	BRCA1 c.5266dupC (5382insC)	нет
18	Поздний	61	BRCA1 c.5266dupC (5382insC)	да
19	Поздний	61	BRCA1 c.4035delA (4153delA)	да
20	Поздний	68	BRCA1 c.5266dupC (5382insC)	да
21	Поздний	62	BRCA1 c.5266dupC (5382insC)	да
22	Поздний	58	BRCA1 c.5266dupC (5382insC)	да
23	Поздний	64	BRCA1 c.4035delA (4153delA)	да
24	Поздний	63	BRCA1 c.3615_3618del (p.L1205fs)	да
25	Поздний	61	BRCA1 c.4035delA (4153delA)	да
26	Поздний	59	BRCA1 c.5266dupC (5382insC)	нет
27	Поздний	61	BRCA1 c.1303_1309del (p.D435fs)	да
28	Поздний	61	BRCA1 c.5266dupC (5382insC)	нет
29	Поздний	59	BRCA1 c.4035delA (4153delA)	нет
30	Поздний	60	BRCA1 c.5266dupC (5382insC)	да
31	Поздний	61	BRCA1 c.5266dupC (5382insC)	нет данных
32	Поздний	61	BRCA1 c.5266dupC (5382insC)	нет данных
33	Поздний	59	BRCA1 c.5266dupC (5382insC)	нет
34	Поздний	63	BRCA1 c.5266dupC (5382insC)	нет
35	Поздний	62	BRCA1 c.5266dupC (5382insC)	да
36	Ранний	27	BRCA1 c.5266dupC (5382insC)	да
37	Ранний	36	BRCA1 c.1961delA (2080delA)	да
38	Ранний	37	BRCA1 c.68_69delAG (185delAG)	да

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ/ EXPERIMENTAL RESEARCH

#	Возрастная группа дебюта РМЖ	Возраст	Мутация <i>BRCA1</i>	Семейный онкологический анамнез
39	Ранний	35	<i>BRCA1 c.3629_3630delAG</i>	нет данных
40	Ранний	38	<i>BRCA1 c.5266dupC (5382insC)</i>	да
41	Ранний	38	<i>BRCA1 c.5215+1G>T</i>	да
42	Ранний	33	<i>BRCA1 c.3304_3307delAATT</i>	да
43	Ранний	36	<i>BRCA1 c.4035delA (4153delA)</i>	да
44	Ранний	27	<i>BRCA1 c.843_846del (p.S281fs)</i>	да
45	Ранний	30	<i>BRCA1 c.5266dupC (5382insC)</i>	нет
46	Ранний	27	<i>BRCA1 c.5266dupC (5382insC)</i>	да
47	Ранний	29	<i>BRCA1 c.5177_5180del (p.R1726fs)</i>	нет
48	Ранний	29	<i>BRCA1 c.181T>G (C61G)</i>	да
49	Ранний	30	<i>BRCA1 c.5266dupC (5382insC)</i>	да
50	Ранний	30	<i>BRCA1 c.5266dupC (5382insC)</i>	да
51	Ранний	26	<i>BRCA1 c.5266dupC (5382insC)</i>	да
52	Ранний	27	<i>BRCA1 c.5266dupC (5382insC)</i>	да
53	Ранний	34	<i>BRCA1 c.5266dupC (5382insC)</i>	да
54	Ранний	28	<i>BRCA1 c.5266dupC (5382insC)</i>	да
55	Ранний	33	<i>BRCA1 c.5266dupC (5382insC)</i>	нет
56	Ранний	31	<i>BRCA1 c.5266dupC (5382insC)</i>	да
57	Ранний	37	<i>BRCA1 c.5266dupC (5382insC)</i>	нет
58	Ранний	35	<i>BRCA1 c.5266dupC (5382insC)</i>	да
59	Ранний	36	<i>BRCA1 c.4035delA (4153delA)</i>	да
60	Ранний	37	<i>BRCA1 c.5266dupC (5382insC)</i>	да
61	Ранний	36	<i>BRCA1 c.5266dupC (5382insC)</i>	да
62	Ранний	27	<i>BRCA1 c.5266dupC (5382insC)</i>	нет
63	Ранний	34	<i>BRCA1 c.5075-1G>C</i>	да
64	Ранний	31	<i>BRCA1 c.5266dupC (5382insC)</i>	да
65	Ранний	37	<i>BRCA1 c.5266dupC (5382insC)</i>	да
66	Ранний	31	<i>BRCA1 c.4035delA (4153delA)</i>	да
67	Ранний	32	<i>BRCA1 c.5266dupC (5382insC)</i>	да
68	Ранний	34	<i>BRCA1 c.5266dupC (5382insC)</i>	да
69	Ранний	34	<i>BRCA1 c.5537_5556del (5656del20)</i>	нет
70	Ранний	33	<i>BRCA1 c.5266dupC (5382insC)</i>	да
71	Ранний	38	<i>BRCA1 c.5266dupC (5382insC)</i>	да
72	Ранний	32	<i>BRCA1 c.5266dupC (5382insC)</i>	да
73	Ранний	35	<i>BRCA1 c.5266dupC (5382insC)</i>	да
74	Ранний	33	<i>BRCA1 c.5266dupC (5382insC)</i>	да
75	Ранний	37	<i>BRCA1 c.5266dupC (5382insC)</i>	да
76	Ранний	32	<i>BRCA1 c.5266dupC (5382insC)</i>	нет данных
77	Ранний	38	<i>BRCA1 c.5266dupC (5382insC)</i>	да

Table 1. Clinicopathological parameters and spectrum of pathogenic BRCA1 variants

#	Age group of BC onset	Age	BRCA1 mutation	Family history of cancer
1	Late-onset	58	BRCA1 c.1369delC (p.Ala457fs)	yes
2	Late-onset	66	BRCA1 c.5266dupC (5382insC)	yes
3	Late-onset	76	BRCA1 c.5266dupC (5382insC)	yes
4	Late-onset	61	BRCA1 c.5266dupC (5382insC)	yes
5	Late-onset	58	BRCA1 c.5266dupC (5382insC)	yes
6	Late-onset	83	BRCA1 c.5266dupC (5382insC)	yes
7	Late-onset	64	BRCA1 c.5266dupC (5382insC)	no
8	Late-onset	62	BRCA1 c.5266dupC (5382insC)	no
9	Late-onset	70	BRCA1 c.5266dupC (5382insC)	yes
10	Late-onset	60	BRCA1 c.5266dupC (5382insC)	no
11	Late-onset	60	BRCA1 c.5266dupC (5382insC)	yes
12	Late-onset	68	BRCA1 c.5266dupC (5382insC)	no
13	Late-onset	61	BRCA1 c.5266dupC (5382insC)	yes
14	Late-onset	64	BRCA1 c.5266dupC (5382insC)	yes
15	Late-onset	65	BRCA1 c.5266dupC (5382insC)	yes
16	Late-onset	61	BRCA1 c.5266dupC (5382insC)	yes
17	Late-onset	62	BRCA1 c.5266dupC (5382insC)	no
18	Late-onset	61	BRCA1 c.5266dupC (5382insC)	yes
19	Late-onset	61	BRCA1 c.4035delA (4153delA)	yes
20	Late-onset	68	BRCA1 c.5266dupC (5382insC)	yes
21	Late-onset	62	BRCA1 c.5266dupC (5382insC)	yes
22	Late-onset	58	BRCA1 c.5266dupC (5382insC)	yes
23	Late-onset	64	BRCA1 c.4035delA (4153delA)	yes
24	Late-onset	63	BRCA1 c.3615_3618del (p.L1205fs)	yes
25	Late-onset	61	BRCA1 c.4035delA (4153delA)	yes
26	Late-onset	59	BRCA1 c.5266dupC (5382insC)	no
27	Late-onset	61	BRCA1 c.1303_1309del (p.D435fs)	yes
28	Late-onset	61	BRCA1 c.5266dupC (5382insC)	no
29	Late-onset	59	BRCA1 c.4035delA (4153delA)	no
30	Late-onset	60	BRCA1 c.5266dupC (5382insC)	yes
31	Late-onset	61	BRCA1 c.5266dupC (5382insC)	no data
32	Late-onset	61	BRCA1 c.5266dupC (5382insC)	no data
33	Late-onset	59	BRCA1 c.5266dupC (5382insC)	no
34	Late-onset	63	BRCA1 c.5266dupC (5382insC)	no
35	Late-onset	62	BRCA1 c.5266dupC (5382insC)	yes
36	Young-onset	27	BRCA1 c.5266dupC (5382insC)	yes
37	Young-onset	36	BRCA1 c.1961delA (2080delA)	yes
38	Young-onset	37	BRCA1 c.68_69delAG (185delAG)	yes

#	Age group of BC onset	Age	<i>BRCA1</i> mutation	Family history of cancer
39	Young-onset	35	<i>BRCA1</i> c.3629_3630delAG	no data
40	Young-onset	38	<i>BRCA1</i> c.5266dupC (5382insC)	yes
41	Young-onset	38	<i>BRCA1</i> c.5215+1G>T	yes
42	Young-onset	33	<i>BRCA1</i> c.3304_3307delAATT	yes
43	Young-onset	36	<i>BRCA1</i> c.4035delA (4153delA)	yes
44	Young-onset	27	<i>BRCA1</i> c.843_846del (p.S281fs)	yes
45	Young-onset	30	<i>BRCA1</i> c.5266dupC (5382insC)	no
46	Young-onset	27	<i>BRCA1</i> c.5266dupC (5382insC)	yes
47	Young-onset	29	<i>BRCA1</i> c.5177_5180del (p.R1726fs)	no
48	Young-onset	29	<i>BRCA1</i> c.181T>G (C61G)	yes
49	Young-onset	30	<i>BRCA1</i> c.5266dupC (5382insC)	yes
50	Young-onset	30	<i>BRCA1</i> c.5266dupC (5382insC)	yes
51	Young-onset	26	<i>BRCA1</i> c.5266dupC (5382insC)	yes
52	Young-onset	27	<i>BRCA1</i> c.5266dupC (5382insC)	yes
53	Young-onset	34	<i>BRCA1</i> c.5266dupC (5382insC)	yes
54	Young-onset	28	<i>BRCA1</i> c.5266dupC (5382insC)	yes
55	Young-onset	33	<i>BRCA1</i> c.5266dupC (5382insC)	no
56	Young-onset	31	<i>BRCA1</i> c.5266dupC (5382insC)	yes
57	Young-onset	37	<i>BRCA1</i> c.5266dupC (5382insC)	no
58	Young-onset	35	<i>BRCA1</i> c.5266dupC (5382insC)	yes
59	Young-onset	36	<i>BRCA1</i> c.4035delA (4153delA)	yes
60	Young-onset	37	<i>BRCA1</i> c.5266dupC (5382insC)	yes
61	Young-onset	36	<i>BRCA1</i> c.5266dupC (5382insC)	yes
62	Young-onset	27	<i>BRCA1</i> c.5266dupC (5382insC)	no
63	Young-onset	34	<i>BRCA1</i> c.5075-1G>C	yes
64	Young-onset	31	<i>BRCA1</i> c.5266dupC (5382insC)	yes
65	Young-onset	37	<i>BRCA1</i> c.5266dupC (5382insC)	yes
66	Young-onset	31	<i>BRCA1</i> c.4035delA (4153delA)	yes
67	Young-onset	32	<i>BRCA1</i> c.5266dupC (5382insC)	yes
68	Young-onset	34	<i>BRCA1</i> c.5266dupC (5382insC)	yes
69	Young-onset	34	<i>BRCA1</i> c.5537_5556del (5656del20)	no
70	Young-onset	33	<i>BRCA1</i> c.5266dupC (5382insC)	yes
71	Young-onset	38	<i>BRCA1</i> c.5266dupC (5382insC)	yes
72	Young-onset	32	<i>BRCA1</i> c.5266dupC (5382insC)	yes
73	Young-onset	35	<i>BRCA1</i> c.5266dupC (5382insC)	yes
74	Young-onset	33	<i>BRCA1</i> c.5266dupC (5382insC)	yes
75	Young-onset	37	<i>BRCA1</i> c.5266dupC (5382insC)	yes
76	Young-onset	32	<i>BRCA1</i> c.5266dupC (5382insC)	no data
77	Young-onset	38	<i>BRCA1</i> c.5266dupC (5382insC)	yes

Таблица 2. Список 353 генов, связанных с врожденными нарушениями иммунитета, вошедших в панель NGS

Table 2. List of 353 genes associated with innate immune disorders included in the NGS panel

Ген / Gene							
<i>ACP5</i>	<i>CD19</i>	<i>CYBA</i>	<i>IGHM</i>	<i>LIG4</i>	<i>OTULIN</i>	<i>RPSA</i>	<i>TICAM1</i>
<i>ACTB</i>	<i>CD247</i>	<i>CYBB</i>	<i>IGKC</i>	<i>LPIN2</i>	<i>PARN</i>	<i>RTEL1</i>	<i>TINF2</i>
<i>ADA</i>	<i>CD27</i>	<i>DCLRE1C</i>	<i>IGLL1</i>	<i>LRBA</i>	<i>PEPD</i>	<i>SAMD9</i>	<i>TIRAP</i>
<i>ADA2</i>	<i>CD3D</i>	<i>DCLRE1B</i>	<i>IKBKB</i>	<i>LRRC8A</i>	<i>PGM3</i>	<i>SAMD9L</i>	<i>TLR3</i>
<i>ADAM17</i>	<i>CD3E</i>	<i>DDX58</i>	<i>IKBKG</i>	<i>LYST</i>	<i>PIK3CD</i>	<i>SAMHD1</i>	<i>TMC6</i>
<i>ADAR1</i>	<i>CD3G</i>	<i>DKC1</i>	<i>IKZF1</i>	<i>MAGT1</i>	<i>PIK3R1</i>	<i>SBDS</i>	<i>TMC8</i>
<i>AICDA</i>	<i>CD40</i>	<i>DNAJC21</i>	<i>IL2</i>	<i>MAL</i>	<i>PLCG2</i>	<i>SEMA3E</i>	<i>TMEM173</i>
<i>AIRE</i>	<i>CD40LG</i>	<i>DNMT3B</i>	<i>IL2RA</i>	<i>MALT1</i>	<i>PLEKHM1</i>	<i>SERPING1</i>	<i>TNFAIP3</i>
<i>AK2</i>	<i>CD46</i>	<i>DOCK2</i>	<i>IL10</i>	<i>MAP3K14</i>	<i>PMS2</i>	<i>SH2D1A</i>	<i>TNFRSF11A</i>
<i>AP1S3</i>	<i>CD55</i>	<i>DOCK8</i>	<i>IL10RA</i>	<i>MASP2</i>	<i>PNP</i>	<i>SH3BP2</i>	<i>TNFRSF13B</i>
<i>AP3B1</i>	<i>CD59</i>	<i>ELANE</i>	<i>IL10RB</i>	<i>MBL2</i>	<i>POLA1</i>	<i>SLC29A3</i>	<i>TNFRSF13C</i>
<i>AP3D1</i>	<i>CD70</i>	<i>EPG5</i>	<i>IL12B</i>	<i>MCM4</i>	<i>POLE</i>	<i>SLC35A1</i>	<i>TNFRSF1A</i>
<i>APOL1</i>	<i>CD79A</i>	<i>ERCC6L2</i>	<i>IL12RB1</i>	<i>MEFV</i>	<i>POLE2</i>	<i>SLC35C1</i>	<i>TNFRSF4</i>
<i>ARPC1B</i>	<i>CD79B</i>	<i>EXTL3</i>	<i>IL17F</i>	<i>MOGS</i>	<i>PRF1</i>	<i>SLC39A4</i>	<i>TNFSF12</i>
<i>ATM</i>	<i>CD81</i>	<i>F12</i>	<i>IL17RA</i>	<i>MPO</i>	<i>PRKCD</i>	<i>SLC37A4</i>	<i>TPP1/2</i>
<i>ATP6AP1</i>	<i>CD8A</i>	<i>FAAP24</i>	<i>IL17RC</i>	<i>MRE11A</i>	<i>PRKDC</i>	<i>SKIV2L</i>	<i>TRAC</i>
<i>BACH2</i>	<i>CDCA7</i>	<i>FADD</i>	<i>IL17RC</i>	<i>MS4A1</i>	<i>PSEN1</i>	<i>SLC46A1</i>	<i>TRAF3</i>
<i>B2M</i>	<i>CEBPE</i>	<i>FANCA</i>	<i>IL1RN</i>	<i>MSH6</i>	<i>PSENNEN</i>	<i>SMARCAL1</i>	<i>TRNT1</i>
<i>BCL10</i>	<i>CFB</i>	<i>FANCM</i>	<i>IL21</i>	<i>MSN</i>	<i>PSMB8</i>	<i>SMARCD2</i>	<i>TRAF3IP2</i>
<i>BCL11B</i>	<i>CFD</i>	<i>FAS</i>	<i>IL21R</i>	<i>MTHFD1</i>	<i>PSTPIP1</i>	<i>SNX10</i>	<i>ATRIP</i>
<i>BLM</i>	<i>CFH</i>	<i>FASLG</i>	<i>IL2RG</i>	<i>MVK</i>	<i>PTEN</i>	<i>SP110</i>	<i>TREX1</i>
<i>BLNK</i>	<i>CFHR1</i>	<i>FAT4</i>	<i>IL36RN</i>	<i>MYD88</i>	<i>PTPRC</i>	<i>SPINK5</i>	<i>TTC7A</i>
<i>BTK</i>	<i>CFHR2</i>	<i>FCGR3A</i>	<i>IL7R</i>	<i>MYSM1</i>	<i>RAB27A</i>	<i>STAT1</i>	<i>TYK2</i>
<i>C1QA</i>	<i>CFHR3</i>	<i>FCN3</i>	<i>INO80</i>	<i>NBAS</i>	<i>RAC2</i>	<i>STAT2</i>	<i>UNC13D</i>
<i>C1QB</i>	<i>CFHR4</i>	<i>FERMT3</i>	<i>IRAK1</i>	<i>NBN</i>	<i>RANBP2</i>	<i>STAT4</i>	<i>UNC93B1</i>
<i>C1QC</i>	<i>CFHR5</i>	<i>FOXN1</i>	<i>IRAK4</i>	<i>NCF1</i>	<i>RAG1</i>	<i>STAT3</i>	<i>UNG</i>
<i>C1R</i>	<i>CFI</i>	<i>FOXP3</i>	<i>IRF3</i>	<i>NCF2</i>	<i>RAG2</i>	<i>STAT5B</i>	<i>USB1</i>
<i>C1S</i>	<i>CFP</i>	<i>FOXP3</i>	<i>IRF7</i>	<i>NCF4</i>	<i>RASGRP1</i>	<i>STIM1</i>	<i>USP18</i>
<i>C2</i>	<i>CHD7</i>	<i>FPR1</i>	<i>IRF8</i>	<i>NCSTN</i>	<i>RASGRP2</i>	<i>STK4</i>	<i>VPS13B</i>
<i>C3</i>	<i>CIITA</i>	<i>G6PC3</i>	<i>IRF2BP2</i>	<i>NFAT5</i>	<i>RBCK1</i>	<i>STN1</i>	<i>VPS45</i>
<i>C4A</i>	<i>CLEC7A</i>	<i>G6PD</i>	<i>ISG15</i>	<i>NFKB1</i>	<i>RECQL4</i>	<i>STX11</i>	<i>WAS</i>
<i>C4B</i>	<i>CLCN7</i>	<i>GATA2</i>	<i>ITCH</i>	<i>NFKB2</i>	<i>RELB</i>	<i>STXBP2</i>	<i>WDR1</i>
<i>C5</i>	<i>CLPB</i>	<i>GFI1</i>	<i>ITCH</i>	<i>NFKBIA</i>	<i>RFX5</i>	<i>TAP1</i>	<i>WRAP53</i>
<i>C6</i>	<i>COPA</i>	<i>GINS1</i>	<i>ITGB2</i>	<i>NHEJ1</i>	<i>RFXANK</i>	<i>TAP2</i>	<i>WIPF1</i>
<i>C7</i>	<i>CORO1A</i>	<i>GJC2</i>	<i>ITK</i>	<i>NHP2</i>	<i>RFXAP</i>	<i>TAPBP</i>	<i>XIAP</i>
<i>C8A</i>	<i>CR2</i>	<i>GTF2H5</i>	<i>JAGN1</i>	<i>NLRC4</i>	<i>RHOH</i>	<i>TAZ</i>	<i>ZAP70</i>
<i>C8B</i>	<i>CSF2RA</i>	<i>HAX1</i>	<i>JAK1</i>	<i>NLRP1</i>	<i>RLTPR</i>	<i>TBK1</i>	<i>ZBTB24</i>
<i>C8G</i>	<i>CSF2RA</i>	<i>HELLS</i>	<i>JAK3</i>	<i>NLRP3</i>	<i>RMRP</i>	<i>TBX1</i>	<i>CCBE1</i>
<i>C9</i>	<i>CSF2RB</i>	<i>HMOX1</i>	<i>KDM6A</i>	<i>NLRP12</i>	<i>RNASEH2A</i>	<i>TCIRG1</i>	<i>CXCR4</i>
<i>CARD11</i>	<i>CSF3R</i>	<i>HYOU1</i>	<i>KMT2D</i>	<i>NOD2</i>	<i>RNASEH2B</i>	<i>TCF3</i>	<i>IFNGR2</i>
<i>CARD9</i>	<i>CTC1</i>	<i>ICOS</i>	<i>KRAS</i>	<i>NOP10</i>	<i>RNASEH2C</i>	<i>TCN2</i>	<i>LIG1</i>
<i>CARD14</i>	<i>CTLA4</i>	<i>IFIH1</i>	<i>LACC1</i>	<i>NRAS</i>	<i>RNF168</i>	<i>TERC</i>	<i>OSTM1</i>
<i>CASP8</i>	<i>CTPS1</i>	<i>IFNAR2</i>	<i>LAMTOR2</i>	<i>NSMCE3</i>	<i>RNF31</i>	<i>TERT</i>	<i>RORC</i>
<i>CASP10</i>	<i>CTSC</i>	<i>IFNGR1</i>	<i>LCK</i>	<i>ORAI1</i>	<i>RNU4ATAC</i>	<i>TFRC</i>	<i>THBD</i>

Таблица 3. Частота 22 основных вариантов-кандидатов, обнаруженных с помощью NGS, в группах пациентов с ранним началом (n = 90) и пациентов с поздним началом (n = 90) BRCA1-ассоциированного рака молочной железы

Ген	Описание	Аминокислотная замена/ rs-id dbSNP	Эффект	CADD	Частота минорного аллеля, %	«Поискное» исследование N носителей		Валидационное «пилотное» исследование	
						ранний дебют (< 39 лет)	поздний дебют (> 57 лет)	ранний дебют (< 39 лет)	поздний дебют (> 57 лет)
<i>AK2</i>	Adenylate kinase 2	-/ rs138577419	Структурное взаимодействие	25,8	0,221	0	1	90 - 0 - 0	90 - 0 - 0
<i>SP110</i>	SP110 nuclear body protein	p.Gly483Arg/ rs149485401	Миссенс-мутация	28,9	0,949	0	1	90 - 0 - 0	90 - 0 - 0
<i>JAGN1</i>	Jagunal homolog 1	p.Met1?/ rs143438463	Утрата старг-кодона	25,9	0,132	0	1	84 - 0 - 0	79 - 0 - 0
<i>IL12B</i>	Interleukin 12B	-/ rs3213119	Структурное взаимодействие	25	3,002	0	2	88 - 2 - 0	98 - 0 - 0
<i>DOCK8</i>	Dedicator of cytokinesis 8	p.Tyr1340Cys/ rs116920018	Миссенс-мутация	32	0,327	0	1	89 - 1 - 0	98 - 0 - 0
<i>DDX58</i>	DEXD/H-box helicase 58	-/ rs61752945	Структурное взаимодействие	27,7	1,927	0	2	83 - 1 - 0	86 - 2 - 0
<i>TPPI</i>	Tripeptidyl peptidase 1	p.Arg208*/ rs119455955	Нонсенс-мутация	36	0,04	0	1	88 - 2 - 0	90 - 0 - 0
<i>TMC6</i>	Transmembrane channel like 6	p.Pro502Leu/ rs75400929	Миссенс-мутация	25,8	0,976	0	2	89 - 0 - 0	90 - 0 - 0
<i>ATP6AP1</i>	ATPase H ⁺ transporting accessory protein 1	p.Arg15*/ rs201620814	Нонсенс-мутация	28,8	0,342	0	1	90 - 0 - 0	90 - 0 - 0
<i>DDX41</i>	DEAD-box helicase 41	p.Val408Asp/ нет ID	Миссенс-мутация	32	.	0	3	87 - 3 - 0	87 - 3 - 0
<i>DNAJC21</i>	DnaJ heat shock protein family (Hsp40) member C21	p.Arg539Gln/ rs146933471	Миссенс-мутация	33	0,053	0	1	90 - 0 - 0	90 - 0 - 0
<i>RORC</i>	RAR related orphan receptor C	p.Arg10*/ rs17582155	Нонсенс-мутация	36	0,368	2	0	90 - 0 - 0	90 - 0 - 0
<i>NLRCA</i>	NLR family CARD domain containing 4	p.Arg310*/ rs199475953	Нонсенс-мутация	35	0,031	1	0	90 - 0 - 0	90 - 0 - 0
<i>STAT4</i>	Signal transducer and activator of transcription 4	p.Thr446Phe/ rs141331848	Миссенс-мутация	34	0,11	1	0	86 - 0 - 0	88 - 0 - 0
<i>IL17RC</i>	Interleukin 17 receptor C	-/ rs148575246	Мутация в донорном сайте сплайсинга	29,7	1,02	1	0	89 - 0 - 0	89 - 1 - 0
<i>PNP</i>	Purine nucleoside phosphorylase	-/ rs104894453	Структурное взаимодействие	26,5	0,004	1	0	89 - 0 - 0	86 - 0 - 0
<i>NOPI0</i>	NOPI0 ribonucleoprotein	p.Asp12His/ rs146261631	Миссенс-мутация	28	1,218	3	0	87 - 3 - 0	87 - 3 - 0
<i>NOD2</i>	Nucleotide binding oligomeriza- tion domain containing 2	p.Gly908Arg/ rs2066845	Миссенс-мутация	29,8	1,427	2	0	89 - 1 - 0	82 - 5 - 0
<i>NLRP1</i>	NLR family pyrin domain con- taining 1	p.Phe629Leu/ rs149035689	Миссенс-мутация	25,9	1,225	1	0	90 - 0 - 0	90 - 0 - 0
<i>PEPD</i>	Peptidase D	p.Arg237Cys/ rs766107449	Миссенс-мутация	33	0,002	1	0	89 - 0 - 0	90 - 0 - 0
<i>PRFI</i>	Perforin 1	p.Ala91Val/ rs35947132	Миссенс-мутация	25	4,662	3	0	67 - 7 - 0 ¹	78 - 0 - 0
<i>AIRE</i>	Autoimmune regulator	p.Arg257*/ rs121434254	Нонсенс-мутация	39	0,061	1	0	88 - 2 - 0	89 - 1 - 0

¹ Были обнаружены статистически значимые различия между возрастными группами: 7/73 (9,6 %) против 0/78 (0 %), точный тест Фишера p = 0,005

Table 3. Allele frequencies of 22 primary candidate variants identified via NGS in early- (n = 90) and late-onset (n = 90) BRCA1-associated breast cancer cohorts

Gene	Description	Protein / rs-id dbSNP	Effect	CADD	MAF, %	Discovery study (n carriers)		Validation (pilot) study [wt/ wt - mut/wt - mut/mut]	
						Young-onset (<39 y.o.)	Late-onset (>57 y.o.)	Young-onset (<39 y.o.)	Late-onset (>57 y.o.)
<i>AK2</i>	Adenylate kinase 2	-/ rs138577419	Structural interaction	25.8	0.221	0	1	90 - 0 - 0	90 - 0 - 0
<i>SP110</i>	SP110 nuclear body protein	p.Gly483Arg/ rs149485401	Missense	28.9	0.949	0	1	90 - 0 - 0	90 - 0 - 0
<i>JAGNI</i>	Jagunal homolog 1	p.Met17/ rs143438463	Start lost	25.9	0.132	0	1	84 - 0 - 0	79 - 0 - 0
<i>IL12B</i>	Interleukin 12B	-/ rs3213119	Structural interaction	25	3.002	0	2	88 - 2 - 0	98 - 0 - 0
<i>DOCK8</i>	Dedicator of cytokinesis 8	p.Tyr1340Cys/ rs116920018	Missense	32	0.327	0	1	89 - 1 - 0	98 - 0 - 0
<i>DDX58</i>	DEXD/H-box helicase 58	-/ rs61752945	Structural interaction	27.7	1.927	0	2	83 - 1 - 0	86 - 2 - 0
<i>TPPI</i>	Tripeptidyl peptidase 1	p.Arg208*/ rs119455955	Stop gained	36	0.04	0	1	88 - 2 - 0	90 - 0 - 0
<i>TMC6</i>	Transmembrane channel like 6	p.Pro502Leu/ rs75400929	Missense	25.8	0.976	0	2	89 - 0 - 0	90 - 0 - 0
<i>ATP6AP1</i>	ATPase H+ transporting accessory protein 1	p.Arg15*/ rs201620814	Stop gained	28.8	0.342	0	1	90 - 0 - 0	90 - 0 - 0
<i>DDX41</i>	DEAD-box helicase 41	p.Val408Asp/ no ID	Missense	32	.	0	3	87 - 3 - 0	87 - 3 - 0
<i>DNAJC21</i>	DnaJ heat shock protein family (Hsp40) member C21	p.Arg539Gln/ rs146933471	Missense	33	0.053	0	1	90 - 0 - 0	90 - 0 - 0
<i>RORC</i>	RAR related orphan receptor C	p.Arg10*/ rs17582155	Stop gained	36	0.368	2	0	90 - 0 - 0	90 - 0 - 0
<i>NLR4</i>	NLR family CARD domain containing 4	p.Arg310*/ rs199475953	Stop gained	35	0.031	1	0	90 - 0 - 0	90 - 0 - 0
<i>STAT4</i>	Signal transducer and activator of transcription 4	p.Thr446Ile/ rs141331848	Missense	34	0.11	1	0	86 - 0 - 0	88 - 0 - 0
<i>IL17RC</i>	Interleukin 17 receptor C	-/ rs148575246	Splice donor	29.7	1.02	1	0	89 - 0 - 0	89 - 1 - 0
<i>PNP</i>	Purine nucleoside phosphorylase	-/ rs104894453	Structural interaction	26.5	0.004	1	0	89 - 0 - 0	86 - 0 - 0
<i>NOPI0</i>	NOP10 ribonucleoprotein	p.Asp12His/ rs146261631	Missense	28	1.218	3	0	87 - 3 - 0	87 - 3 - 0
<i>NOD2</i>	Nucleotide binding oligomerization domain containing 2	p.Gly908Arg/ rs2066845	Missense	29.8	1.427	2	0	89 - 1 - 0	82 - 5 - 0
<i>NLRP1</i>	NLR family pyrin domain containing 1	p.Phe629Leu/ rs149035689	Missense	25.9	1.225	1	0	90 - 0 - 0	90 - 0 - 0
<i>PEPD</i>	Peptidase D	p.Arg237Cys/ rs766107449	Missense	33	0.002	1	0	89 - 0 - 0	90 - 0 - 0
<i>PRFI</i>	Perforin 1	p.Ala91Val/ rs35947132	Missense	25	4.662	3	0	67 - 7 - 0 ²	78 - 0 - 0
<i>AIRE</i>	Autoimmune regulator	p.Arg257*/ rs121434254	Stop gained	39	0.061	1	0	88 - 2 - 0	89 - 1 - 0

² Statistically significant differences between age groups have been detected: 7/73 (9.6 %) vs 0/78 (0 %). Fisher exact test p = 0.005.