

РОЛЬ ГЕНОВ XRCC1, XRCC3 И PALB2 В ГЕНЕЗЕ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Проведено изучение вклада полиморфных вариантов р.Q399R гена XRCC1, р.T241M гена XRCC3, р.T1100T и р.Q559P гена PALB2 в увеличение риска развития рака молочной железы у пациентов из Республики Беларусь. Показано, что генотип A/A по полиморфизму р.Q559P в гене PALB2 может выступать в качестве фактора высокого риска развития РМЖ – ОШ = 2,08 (95% ДИ = [1,22–3,54], $p < 0,001$). А наличие гетерозиготного носительства A/G по полиморфизму р.Q399R в гене XRCC1 может быть рассмотрено в качестве дополнительного критерия высокой степени злокачественности опухоли (низкая и средняя степень дифференцировки опухоли).

➤ **Ключевые слова:** рак молочной железы, эксцизионная репарация, гомологичная рекомбинация, полимеразная цепная реакция, отношение шансов.

Введение

Под воздействием факторов химической и/или физической природы различного генеза могут возникать изменения на первичном уровне системы хранения и передачи наследственной информации. При этом наличие изменений в кодирующих регионах генов не является единственно возможной ситуацией, приводящей к функциональной неполноценности кодируемого данным геном продукта. Изменения в интронных областях, промоторах и других регионах, ответственных за уровень экспрессии данного гена, также могут стать причиной частичной или полной утраты им своих функций. Наличие репарационных систем с различным спектром задач позволяет клетке в большинстве случаев ликвидировать наиболее грубые нарушения генома, тем самым, снижая риск формирования синдрома геномной нестабильности, избегать такого состояния [1].

Одна из основных репарационных систем эукариот – эксцизионная репарация оснований (ЭРО) – необходима для точечного удаления поврежденных оснований ДНК, индуцированных агентами различной природы. Различают длинный и короткий пути эксцизионной репарации оснований. В состав ЭРО-комплекса короткого пути входят белки APEX, PARP, Pol β , XRCC1 и Lig3, а в ЭРО-комплекс длинного пути – APEX, Pol β , Pol δ субъединица 3, Pol ϵ , Fen1 и др. Белок, кодируемый геном XRCC1, считается интегральным регулятором ЭРО. Некоторые полиморфные варианты данного гена: Arg194Trp, Arg280His, Arg399Gln, – характеризуются изменением конформации белка XRCC1, снижающей сродство к многокомпонентному белковому комплексу, участвующему в процессе репарации, уменьшая тем самым активность координатора эксцизионной репарации и скорость сборки всего комплекса. Некоторые авторы полагают, что определенные полиморфные варианты XRCC1 могут повлиять на индивидуальный риск развития злокачественных новообразований, в том числе рака молочной железы (РМЖ) [2, 10, 11].

Еще одна система репарации – гомологичная рекомбинация (ГР) – имеет критическое значение для точной репарации двухцепочечных разрывов ДНК, которые являются потенциально летальными повреждениями для клетки. ГР происходит преимущественно в конце S-фазы – начале G₂-фазы клеточного цикла и включает в себя репликацию одноцепочечных нитей ДНК с использованием интактной цепи в качестве матрицы. Репарация двухцепочечных разрывов играет существенную роль в поддержании геномной стабильности – наличие мутаций в генах, участвующих в данном виде репарации, приводит к развитию разного рода онкопатологии, например, к РМЖ и/или раку яичников (РЯ) [12, 13]. В частности, следует заметить, что репарация двунитевых разрывов ДНК происходит в определенные периоды клеточного цикла, остановка в которых приводит к возрастанию эффективности всего процесса репарации. В механизмах ГР задействован ряд генов: Rad50, Mre11, NBS1, XRCC3, BRCA2, PALB2 и др.

Продукт гена XRCC3 непосредственно взаимодействует с RAD51C и RAD51D при репарации двухцепочечных разрывов. Дефекты в гене XRCC3 увеличивают риск развития РМЖ, а также предрасполагают к развитию злокачественной меланомы, которая возникает *de novo* или на фоне существовавших ранее доброкачественных невусов [3]. В ряде исследований показана клиническая значимость полиморфных вариантов IVS5-14A-G и р.T241M (rs861539) для пациентов со злокачественными новообразованиями [14, 15].

Мутации в гене *BRCA2* (который также является одним из ключевых генов в ГР) многократно повышают риск развития РМЖ и/или РЯ. В целом, ген *BRCA2*, наряду с другими генами, играет ключевую роль в процессах ГР, однако нарушение его функций может происходить не только за счет мутационных изменений, но и в процессе изменения белок-белковых взаимодействий. Продукт гена *PALB2* является необходимым компонентом белкового комплекса, задействованного в ГР, наряду с *BRCA2*. Одной из функций белка *PALB2* является координация *BRCA2* в ядерном матриксе при механизмах ГР, что приводит к стабилизации ключевых ядерных структур (хроматина и ядерного матрикса), тем самым регулируется процесс рекомбинационной репарации в контрольных точках. Соответственно, *PALB2* выступает в роли регулятора ключевых клеточных функций *BRCA2* в обеспечении процессов онкосупрессии [4-6]. В ряде исследований была доказана клиническая значимость ондонуклеотидного полиморфизма (ОНИ) р.Q559P (rs152451) и р.T1100T (rs45516100) гена *PALB2* приложительно к случаям РМЖ [16].

Цель данного исследования – изучить вклад некоторых полиморфных вариантов в генах *XRCC1*, *XRCC3* и *PALB2* в возрастании риска развития РМЖ у пациентов из Республики Беларусь.

Материалы и методы

Биологический материал

В исследовании были использованы биологические образцы (кровь, собранная по методу «сухой капли») 146 пациентов с молатеральной формой РМЖ. Группа билатерального РМЖ составила: 2 случая синхронного билатерального РМЖ (временной критерий синхронности билатеральных форм составил не более 12 месяцев [7]) и 7 случаев метакронного билатерального РМЖ. Средний возраст пациентов с молатеральным РМЖ на момент возникновения опухоли составил $43,2 \pm 5,9$ лет (возрастной интервал – 24–54 лет), пациентов с билатеральными формами РМЖ – $39,8 \pm 5,0$ лет (возрастной интервал – 33–48 лет).

В группу сравнения вошли 123 условно здоровых пациента без онкологической патологии в анамнезе на момент забора крови, средний возраст составил $39,6 \pm 5,1$ лет (возрастной интервал – 25–52 года). Группа сравнения соответствовала по возрасту и этническому составу выборке больных РМЖ.

Все участники исследования подписали информированное согласие на проведение молекулярно-генетических исследований, также было осуществлено заполнение анкет с указанием некоторых клинических характеристик опухоли (TNM, степень злокачественности, статус рецепторов к эстрогенам и прогестерону, Her-2/neu).

Выделение ДНК

Все образцы ДНК были выделены из лейкоцитов периферической крови с помощью наборов «ДНК-экспресс кровь» НПФ Литех (РФ), а также с помощью метода водно-карбинольной экстракции по протоколу Helene C. Johanson с модификациями [8].

Генотипирование

Анализ ОНИ р.T1100T и р.Q559P в гене *PALB2*, а также р.Q399R в гене *XRCC1* и р.T241M в гене *XRCC3* проводили с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) на приборе PeqLab Primus 96 Advanced (EU, Germany) с последующей обработкой соответствующими рестриктазами (метод полиморфизма длин рестриционных фрагментов – ПДРФ). Последовательности олигонуклеотидов и характеристики ПЦР-продуктов и рестриктоов (с указанием температуры отжига (T_a) и используемых рестриктаз фирмы NEB) представлены в табл. 1.

Таблица 1

Последовательности олигонуклеотидов, используемых в ПЦР

Ген/ полиморфизм (rs)	Последовательность праймера 5' > 3'	T_a , °C	Метод*	Размер рестриктоов (п. о.)
<i>PALB2</i> р.T1100T (rs45516100)	F 5'–TGTCCCACCCATAGAGTAGCA–3' R 5'–CTCAACAGTTCCTAGACGGCA–3'	56	ПДРФ (HinfI)	TT (25, 50, 88, 196) TG (25, 50, 88, 138, 196) GG (25, 138, 196)
<i>PALB2</i> р.Q559P (rs152451)	F 5'–AAAAGGAAGTGCCAGGCAAATAGT–3' R 5'–TGCACAGGACAACCAAGTTCA–3'	56	ПДРФ (TaqI)	GG (65, 86, 206) AG (65, 86, 151, 206) AA (151, 206)
<i>XRCC1</i> р.Q399R (rs25487)	F 5'–ACTGCTCCTCCAGCCTTTTC–3' R 5'–CAACACCCCAAGTACAGCC–3'	56	ПДРФ (MspI)	AA (345) AG (101, 244, 345) GG (101, 244)
<i>XRCC3</i> р.T241M (rs861539)	F 5'–TGGTCATCGACTCGGTGGCA–3' R 5'–TTCTCGATGGTTAGGCACAGGCT–3'	64	ПДРФ (NlaIII)	CC (288) CT (93, 195, 288) TT (93, 195)

Примечание. *Метод полиморфизм длин рестриционных фрагментов (приведена эндонуклеаза рестрикции).

Разделение аллелей осуществляли в 10% (стоковый раствор T = 30,0%, C = 3,3%) неденатурирующем полиакриламидном геле (ПААГ) с последующей окраской бромистым этидием (рис. 1).

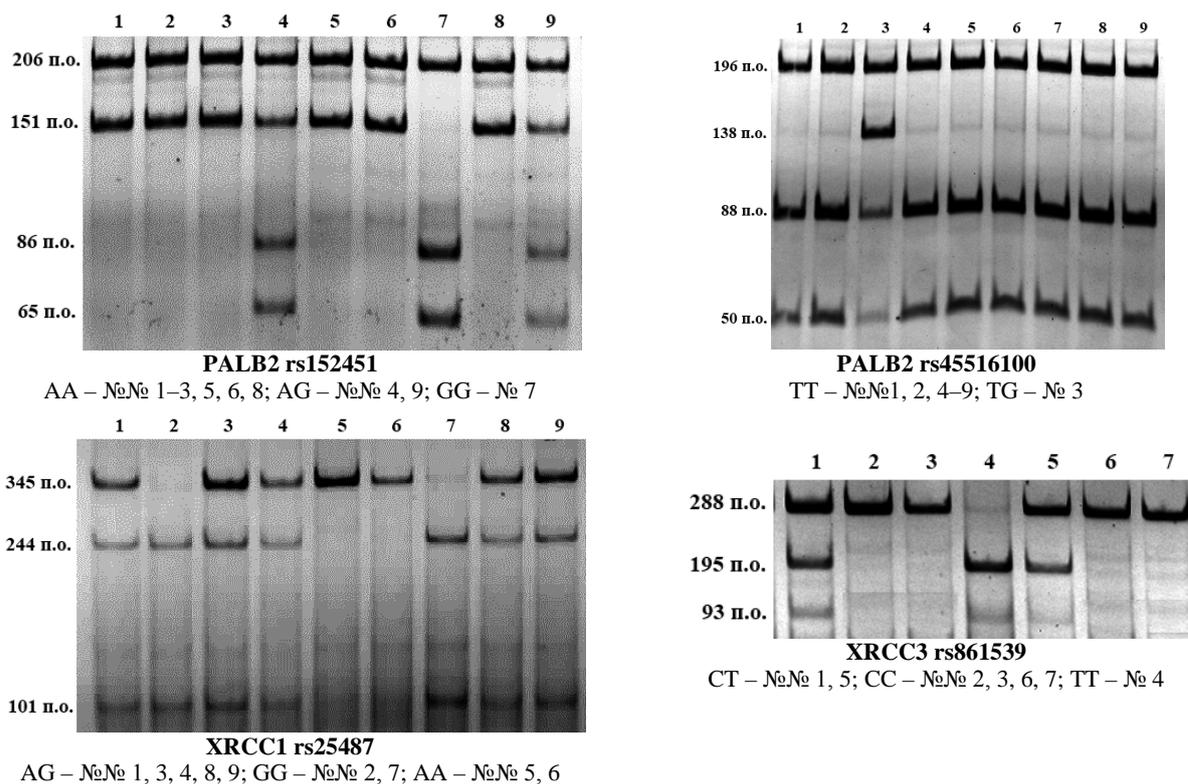


Рис. 1. Результаты ПААГ-электрофореза для исследуемых полиморфизмов

Статистический анализ данных

Обработка полученных данных выполнялась с использованием пакета программ «IBM SPSS Statistics 20.0.0 for Windows» (лицензионный код – 4B6MINO86Z4LZV9AA7GHEC89P5TRNTOHA-A3XKX5YW7GM2SWHCSTAFYBL3B3IKPMM7I9N3MSTBXOO8VPKXZHSEXGST8). Применялся критерий χ^2 (при $n < 5$ – точные критерии). Обсуждаются результаты с достоверностью различий при p -value $< 0,05$ и с тенденцией различий при $< 0,1$.

Результаты и обсуждение

Нами были выявлены статистически значимые различия по частотному распределению генотипов в группе пациентов с РМЖ относительно группы сравнения по ОНП: $p.Q559P$ в гене *PALB2* и $p.Q399R$ в гене *XRCC1*, – а в отношении полиморфизма $p.Q559P$ выявлены также различия и по частоте встречаемости аллелей: частота аллеля А в группе пациентов с РМЖ – 89,10%, аллеля G – 10,90%; частота аллеля А в группе сравнения – 81,71%, аллеля G – 18,29% (уровень значимости $p < 0,005$). Таким образом, наличие хотя бы одного аллеля А может увеличить риск развития РМЖ.

В отношении ОНП $p.T1100T$ гена *PALB2* и $p.T241M$ гена *XRCC3* статистически значимых различий выявлено не было – распределение генотипов в группе пациентов с РМЖ не отличается от такового в группе сравнения. Результаты проведенного генотипирования суммированы в табл. 2.

Также была предпринята попытка сравнения полученных нами данных с результатами исследований, проводимых за рубежом – в частности, в рамках когортных исследований ESP Cohort Populations (National Center for Biotechnology Information, USA <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>) (табл. 3).

Таким образом, статистический анализ данных, представленных в таблице 3, позволил выявить следующие факты: 1) частоты распределения генотипов по полиморфизму $p.Q559P$ (*PALB2*) в группе сравнения достоверно отличаются от таковых по данным ESP Cohort Populations – гетерозиготное носительство (AG) в группе сравнения отмечено нами в $34,96 \pm 8,48\%$ (против $23,9 \pm 0,7\%$ в ESP Cohort Populations), $p < 0,005$; 2) генотип AA (полиморфизм $p.Q399R$ гена *XRCC1*) в группе сравнения встречается почти в 2 раза чаще, чем ESP Cohort Populations ($8,1 \pm 0,4\%$ против $19,51 \pm 3,59\%$), а генотип GG, наоборот, более распространен в ESP Cohort Populations – $51,7 \pm 0,8\%$ против $37,40 \pm 4,38\%$ (уровень значимости $p < 0,001$).

Результаты генотипирования по четырем исследуемым полиморфизмам

Ген / полиморфизм	Генотип / аллель	Кол-во пациентов, относительная частота, % (абс. частота)		p
		Основная группа (n = 155)	Группа сравнения (n = 123)	
PALB2 p.T1100T (rs45516100)	ТТ	94,2% (146 / 155)	94,3% (116 / 123)	>0,05
	TG	4,5% (7 / 155)	5,7% (7 / 123)	
	GG	1,3% (2 / 155)	—	
	аллель Т	96,5%	97,2%	>0,05
	аллель G	3,5%	2,8%	
PALB2 p.Q559P (rs152451)	GG	0,6% (1 / 155)	0,8% (1 / 123)	<0,001
	AG	20,0% (31 / 155)	35,0% (43 / 123)	
	AA	79,4% (123 / 155)	64,2% (79 / 123)	
	аллель G	10,9%	18,3%	<0,005
	аллель A	89,1%	81,7%	
XRCC1 p.Q399R (rs25487)	AA	10,3% (16 / 155)	19,51% (24 / 123)	<0,005
	AG	56,8% (88 / 155)	43,09% (53 / 123)	
	GG	32,9% (51 / 155)	37,40% (46 / 123)	
	аллель A	38,5%	41,1%	>0,05
	аллель G	61,5%	58,9%	
XRCC3 p.T241M (rs861539)	CC	50,3% (78 / 155)	47,9% (59 / 123)	>0,05
	CT	41,9% (65 / 155)	42,3% (52 / 123)	
	TT	7,7% (12 / 155)	9,8% (12 / 123)	
	аллель C	70,8%	69,1%	>0,05
	аллель T	29,2%	30,9%	

Таблица 3

Сравнение результатов генотипирования с данными ESP Cohort Populations

Ген / полиморфизм	Генотип / аллель	ESP Cohort Populations (n*)	Пациенты с РМЖ (n = 156)	Группа сравнения (n = 123)	p	
		Выборка № 1	Выборка № 2	Выборка № 3	В. № 1 / В. № 2	В. № 1 / В. № 3
PALB2 p.T1100T (rs45516100) n* = 4552	ТТ	94,3%	94,23%	94,31%	>0,05	>0,05
	TG	5,5%	4,49%	5,69%		
	GG	0,1%	1,28%	—		
	аллель Т	97,1%	96,47%	97,16%	>0,05	>0,05
	аллель G	2,9%	3,53%	2,84%		
PALB2 p.Q559P (rs152451) n* = 4502	GG	2,2%	0,64%	0,81%	>0,05	<0,005
	AG	23,9%	20,51%	34,96%		
	AA	73,9%	78,85%	64,23%		
	аллель G	14,1%	10,90%	18,29%	>0,05	0,057
	аллель A	85,9%	89,10%	81,71%		
XRCC1 p.Q399R (rs25487) n* = 4526	AA	8,1%	10,26%	19,51%	<0,001	<0,001
	AG	40,2%	56,41%	43,09%		
	GG	51,7%	33,33%	37,40%		
	аллель A	28,2%	38,47%	41,06%	<0,005	<0,001
	аллель G	71,8%	61,53%	58,94%		
XRCC3 p.T241M (rs861539) n* = 3564	CC	47,7%	50,00%	47,96%	>0,05	>0,05
	CT	42,4%	41,67%	42,28%		
	TT	9,9%	8,33%	9,76%		
	аллель C	68,9%	70,83%	69,10%	>0,05	>0,05
	аллель T	31,1%	29,17%	30,90%		

Дальнейший анализ проводили с целью определения генотипов, определяющих высокий риск развития РМЖ. Расчет отношения шансов (ОШ) по данным генотипирования в нашем исследовании позволил выделить генотип риска развития РМЖ для ОНП p.Q559P PALB2 – A/A (ОШ = 2,08; 95% ДИ = [1,22–3,54]; p = 0,009) (табл. 4). Снижение риска развития РМЖ может быть, предположительно, связано с генотипом AG – ОШ = 0,48 (95% ДИ = [0,28–0,82]).

Расчет отношения шансов (OR) для исследуемых полиморфизмов

Генотип	Основная группа (n = 156)	Группа сравнения (n = 123)	χ^2	P	ОШ	
					знач.	95% ДИ
PALB2 p.T1100T						
T/T	0,942	0,943	0,17	0,68	0,99	0,36–2,73
T/G	0,045	0,057			0,78	0,27–2,28
G/G	0,013	0			4,00	0,19–84,02
PALB2 p.Q559P						
G/G	0,006	0,008	6,92	0,01	0,74	0,05–12,71
A/G	0,205	0,350			0,48	0,28–0,82
A/A	0,788	0,642			2,08	1,22–3,54
XRCC1 p.Q399R						
A/A	0,103	0,195	0,41	0,52	0,47	0,24–0,93
A/G	0,564	0,431			1,71	1,06–2,75
G/G	0,333	0,374			0,84	0,51–1,37
XRCC3 p.T241M						
C/C	0,500	0,480	0,28	0,60	1,08	0,68–1,74
C/T	0,423	0,423			1,00	0,62–1,62
T/T	0,077	0,098			0,77	0,33–1,78

Также нами была предпринята попытка сравнить подгруппы (были сформированы на основании результатов генотипирования) в когорте пациентов с РМЖ по клинко-морфологическим характеристикам опухоли. Анализ проводился по таким параметрам, как: размер первичной опухоли (Т), наличие метастазов в регионарных лимфоузлах (N), степень злокачественности опухоли (G), наличие отдаленных метастазов и/или рецидивов, статус рецепторов к эстрогенам (РЭ) и прогестерону (РП), а также по уровню экспрессии Her-2/neu (табл. 5).

Таблица 5

Анализ различий клинко-морфологических характеристик опухоли в зависимости от генотипа

Клинко-морфологическая характеристика опухоли	Полиморфизм			
	PALB2 p.T1100T	PALB2 p.Q559P	XRCC1 p.Q399R	XRCC3 p.T241M
Т – первичная опухоль (T ₀ –T ₄)	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
N – метастатическое поражение регионарных лимфатических узлов (N ₀ – нет, N ₁₋₃ – есть)	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
G – степень злокачественности опухоли по Bloom-Richardson (G ₁ –G ₃)	>0,05	>0,05	0,011*	>0,05
Наличие отдаленных метастазов и/или рецидивов (наличие/отсутствие)	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
Статус РП (отрицательный/положительный)	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
Статус РЭ (отрицательный/положительный)	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
Her-2/neu (баллы 0–3+)	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05

Статистический анализ данных позволил выявить различия с уровнем значимости $p < 0,05$ для степени злокачественности опухоли в зависимости от генотипа по полиморфизму p.Q399R в гене XRCC1. Генотип A/A чаще встречается в случаях со среднедифференцированными опухолями молочной железы – в 16,9% ($p < 0,05$), а в случаях низкодифференцированного рака – только в 4,3%. Генотип A/G также чаще встречается в низко- и среднедифференцированных опухолях – в 58,7% и 60,6% соответственно. Таким образом, наличие гетерозиготного носительства по полиморфизму p.Q399R в гене XRCC1 может быть рассмотрено в качестве косвенного критерия потенциально высокой степени злокачественности опухоли (низкая и средняя степень дифференцировки). Частотное распределение генотипов в зависимости от степени злокачественности опухоли отражено на рис. 2. Таким образом, определение генотипа по данному полиморфизму может иметь клиническую значимость.

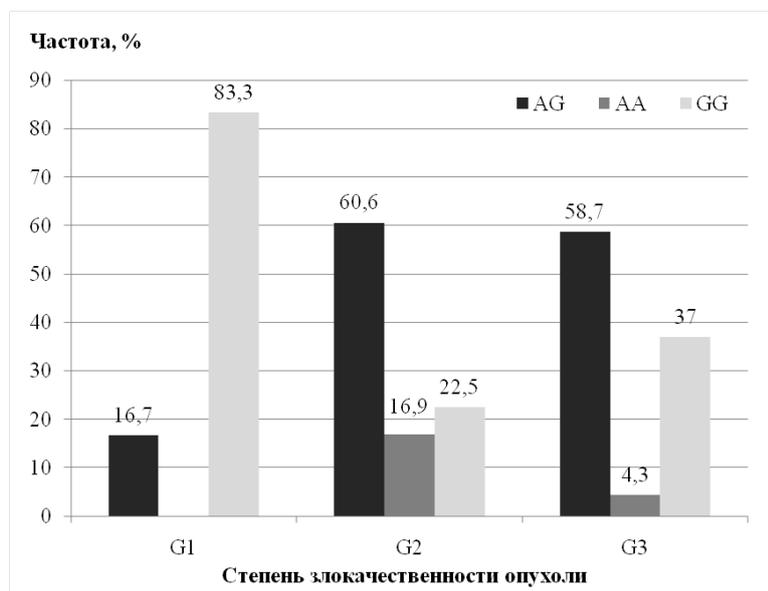


Рис. 2. Связь генотипа по полиморфизму р.Р399Q в гене XRCC1 со степенью злокачественности опухоли (G)

Как правило, «дикий» аллель является наиболее широко распространенным в популяции и характеризуется неизменной функциональной активностью, тогда как «мутантный» аллель встречается редко и обуславливает некоторые физико-химические вариации в активности кодируемого белка. «Мутантный» аллель в случае полиморфизма р.Q399R в гене XRCC1 – G. Тот факт, что гомозигота GG чаще определялась в случаях с высокодифференцированными формами опухоли, может быть связан с тем, что гомозиготность по этому ОНП является триггером запуска каскадов реакций в той же репарационной направленности. А гетерозиготного состояния, вследствие наличия одной полноценной аллели, для этих целей оказывается недостаточно. Полученные нами данные также подтверждаются результатами работы Hussien YM et al. [9].

Заключение

На основании результатов проведенного исследования представляется возможным сделать ряд заключений:

- 1) Генотип A/A по полиморфизму р.Q559P в гене PALB2 может выступать в качестве фактора высокого риска развития РМЖ – ОШ = 2,08 (95% ДИ = [1,22–3,54], $p < 0,001$).
- 2) Наличие гетерозиготного носительства A/G по полиморфизму р.Q399R в гене XRCC1 может быть рассмотрено в качестве дополнительного критерия высокой степени злокачественности опухоли (низкая и средняя степень дифференцировки опухоли).

Список литературы

1. Мутовин, Г. Р. Клиническая генетика. Геномика и протеомика наследственной патологии: учеб. пособие. – 3-е изд. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 832 с.;
2. Zipprich, J. XRCC1 polymorphisms and breast cancer risk from the New York Site of the Breast Cancer Family Registry: A family-based case-control study / Zipprich J, Terry MB, Brandt-Rauf P, et al. // Department of Environmental Health Sciences. J Carcinog. – New York – 2010 — 16;9:4;
3. He, XF Association between the XRCC3 T241M polymorphism and risk of cancer: evidence from 157 case-control studies / XF He, W. Wei, JL Li et al. // Gene – 2013 – 4.523;
4. Xia, B. Control of BRCA2 cellular and clinical functions by a nuclear partner, PALB2 / B. Xia, Q. Sheng, K. Nakanishi et al. // Molecular Cell – 2009 – P. 719-729;
5. Sy, SMH PALB2 is an integral component of the BRCA complex required for homologous recombination repair / Sy SMH, Huen MSY, Chen JJ // Proc Natl Acad Sci – USA – 2009 – 15:7155-7160;
6. Zhang, F. PALB2 links BRCA1 and BRCA2 in the DNA-damage response / F Zhang, JL Ma, JX Wu et al. // Current Biology – 2009 – 15:524-529;
7. Kheirelsaid, E. A. Bilateral breast cancer: analysis of incidence, outcome, survival and disease characteristics / E. A. Kheirelsaid, H. Jumustafa, N. Miller et al. // Breast Cancer Res Treat. – 2011 – 126(1):131–40;

8. Helene, C. Johanson DNA elution from buccal cells stored on Whatman FTA Classic Cards using a modified methanol fixation method / H.C. Johanson, H. Valentine, W. Carol et al. // *Sturm BioTechniques* – 2009 – 46:309–311;
9. Hussien, YM Impact of DNA repair genes polymorphism (XPD and XRCC1) on the risk of breast cancer in Egyptian female patients / YM Hussien, AF Gharib, HA Awad et al. // *Mol Biol Rep* – 2012 – 39(2):1895–901;
10. Bu, T. XRCC1 Arg399Gln polymorphism confers risk of breast cancer in American population: a meta-analysis of 10846 cases and 11723 controls / T. Bu, L. Liu, Y. Sun et al. // *PLoS One*. – 2014 – 28;9(1);
11. Chen, MB XRCC1 Arg399Gln, Arg194Trp and Arg280His polymorphisms in breast cancer risk: a meta-analysis / MB Chen, C Li, MX Wei et al. // *Mutagenesis* – 2009 – 24(4):331-9;
12. Romanowicz-Makowska, H. Single nucleotide polymorphisms in the homologous recombination repair genes and breast cancer risk in Polish women / H. Romanowicz-Makowska, B. Smolarz, M. Zadrozny et al. // *Tohoku J Exp Med*. – 2011 – 224(3):201–8;
13. Silva, SN Breast cancer risk and common single nucleotide polymorphisms in homologous recombination DNA repair pathway genes XRCC2, XRCC3, NBS1 and RAD51 / SN Silva, M. Tomar, C. Paulo et al. // *Cancer Epidemiol*. – 2010 – 34(1):85-92.
14. Winsey, S. L. A variant within the DNA repair gene XRCC3 is associated with the development of melanoma skin cancer / S. L. Winsey, N. A. Haldar, H. P. Marsh et al. // *Cancer Res*. – 2000 – 60:5612–5616;
15. Kuschel, B. Variants in DNA double-strand break repair genes and breast cancer susceptibility / B. Kuschel, A. Auranen, S. McBride et al. // *Hum. Molec. Genet*. – 2002 – 11:1399–1407;
16. Leyton, Y. Association of PALB2 sequence variants with the risk of familial and early-onset breast cancer in a South-American population / Y. Leyton, P. Gonzalez-Hormazabal, R. Blanco et al. // *BMC Cancer*. – 2015 – 31;15(1):30;
17. Dansonka-Mieszkowska, A. A novel germline PALB2 deletion in Polish breast and ovarian cancer patients / A. Dansonka-Mieszkowska, A. Kluska, J. Moes et al. // *BMC Med Genet*. – 2010 – 11: 20.10.1186/1471-2350-11-20.

V. N. Kipen, E. V. Snytkov, S. B. Melnov

ROLE OF GENES XRCC1, XRCC3 AND PALB2 IN GENESIS OF BREAST CANCER

In this research was analysis of a contribution of SNPs p.Q399R XRCC1 gene, p.T241M XRCC3 gene, p.T1100T and p.Q559P PALB2 gene to increase in risk of development of breast cancer (BC) at patients from Belarus. It is shown that the genotype A/A on SNP p.Q559P PALB2 gene can represent as a factor of high risk of development of BC – OR = 2,08 (95% CI = [1,22–3,54], p < 0,001). And heterozygote A/G on SNP p.Q399R XRCC1 gene can be considered as additional criterion of high degree of grade tumor.