

·综述·

乳腺癌易感基因突变的狭窄分布及其人群差异性

贾天红^a, 任自敬^a, 张小琼^b, 朱敏^{a*}

(中南大学 a. 生物科学与技术学院 分子生物学研究中心; b. 湘雅一医院, 中国湖南 长沙 410078)

摘要: 最近 10 多年来, 包括最重要的 *BRCA1/2* 在内的多种女性乳腺癌发生发展相关易感基因获得鉴定, 并依据其肿瘤风险相关性程度被分别归入高、中和低外显率组别. 随后它们的遗传学变异及致病机制研究在世界范围内得以广泛深入地展开, 并揭示出其胚系突变具有人群或地域差异性, 且局限于仅占 10%~20% 家族遗传性和早发性乳腺癌的狭窄分布概貌. 这些结果转而提示对于大量散发性乳腺癌发病分子机制的研究而言, 必须更深入地探讨多重低风险易感多态性复合效应的影响.

关键词: 乳腺癌; 易感基因; 基因突变; DNA 多态性; 人群差异性

中图分类号: Q341

文献标识码: A

文章编号: 1007-7847(2012)01-0068-06

Limited Distribution of Human Breast Cancer Susceptibility Gene Mutation and its Populational Heterogeneity

JIA Tian-hong^a, REN Zi-jing^a, ZHANG Xiao-qiong^b, ZHU Min^{a*}

(a. *Molecular Biology Research Center, School of Biological Science and Technology;*

b. *The Affiliated Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410078, Hunan, China*)

Abstract: In recent 10 years, many kinds of susceptibility genes to human breast cancer genesis and development—including the most important ones, *BRCA1/2*, have been identified and classified into high-, moderate-, and low-penetrance groups according to their risk degree relatively to the cancer. The subsequent exploration of their genetic changes and mechanisms performed worldwide has disclosed a profile of their populationally or regionally heterogeneous germline mutations with a limited occupation in familial and young breast cancers which are of only 10%~20% of the cases. Such results in turn indicate the necessity of discussing multiple low-risk genetic polymorphisms with their composite effects contributing to the molecular mechanism for those vast sporadic breast cancers.

Key words: breast cancer; susceptibility gene; mutation; DNA polymorphism; populational heterogeneity

(*Life Science Research*, 2012, 16(1): 068~073)

乳腺癌是女性发病率最高的一种恶性肿瘤, 严重危害广大女性身心健康及其家庭生活质量. 肿瘤的发生发展涉及多种基因, 其易感基因研究对肿瘤风险评估、早期诊断和个性化用药指导等具有重要意义; 而通过基因连锁分析、候选基因策略和全基因组关联分析等的先后筛查, 目前已

分离获得众多乳腺癌遗传易感基因, 根据发病风险相关程度的不同, 它们被区分为高、中、低三类不同外显率基因. 顾名思义, 乳腺癌高外显率基因的风险相关程度最高, 往往使得携带者发病风险增大 5~10 倍, 但其致病性突变在人群中发生率并不高; 中度外显率基因的突变则使发病风险

收稿日期: 2011-11-15; 修回日期: 2012-01-06

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(30971517); 湖南省科技计划项目(2010FJ3084); 中南大学中央高校基本业务费资助项目(杰青培育项目 2011JQ015)

作者简介: 贾天红(1984-), 女, 河北保定人, 硕士研究生. 主要从事肿瘤发生分子机制研究; * 通讯作者: 朱敏(1969-), 女, 湖南长沙人, 中南大学生物科学与技术学院副研究员, 主要从事乳癌相关表观遗传学以及线粒体 DNA 多态性的疾病风险机制研究, E-mail: zhumin0678@yahoo.com.

提高 2~4 倍; 低外显率基因突变的发病相关风险一般低于 1.5 倍。

耐人寻味的是, 综合比较分析这些研究结果时, 发现乳腺癌风险相关基因及其遗传学突变和多态性的类型、发生频率等在不同地域人群中凸显出一种人群差异性分布的面貌。

1 高、中外显率基因突变及其频率分布的人群特异性

1994 年 MIKI 等^[1]通过基因定位克隆技术分离了与乳腺癌和卵巢癌高度相关的乳腺癌易感基因 *BRCA1* (breast cancer associated gene 1, *BRCA1*)。它定位于人类染色体 17q21, 长约 117 kb, 含 24 个外显子, 编码一种 1 863 个氨基酸残基、相对分子质量为 220 kD 的 DNA 修复蛋白。核蛋白生化分析显示 *BRCA1* 能够与一系列肿瘤抑制因子和 DNA 修复蛋白、信号转导因子等形成一个大的多亚基复合物-*BRCA1* 相关监控复合体 (*BRCA1* associated surveillance complex, *BASC*)。其中所有成员均参与异常或损伤 DNA 的识别, 在监控基因组损伤及其下游信号传递中具有传感作用。1995 年, WOOSTER 等^[2]报道了另一个乳腺癌易感基因 *BRCA2*。它定位于人类染色体 13q12, 全长约 196 kb, 含 27 个外显子, 编码含 3 418 个氨基酸的蛋白质, 同样在维持 DNA 双链损伤修复过程中发挥重要作用。

在欧裔人群中, *BRCA1/2* 基因突变与乳腺癌的关联性获得了广泛深入的研究, 结果显示大约 52% 的遗传性乳腺癌和超过 80% 的遗传性乳腺癌-卵巢癌综合症中存在 *BRCA1* 基因突变, *BRCA2* 突变率则分别约为 32% 和 14%, 且与男性乳腺癌发生关系密切^[3]。*BRCA1/2* 基因突变也赋予年轻乳腺癌 (<35 岁) 的高发生风险。致病性突变大多为小片段缺失或插入, 导致翻译提前终止, 产生截短蛋白。最早报道的突变位点是德裔犹太人中 *BRCA1* 185delAG、5382insC 和 *BRCA2* 6174delT, 尤其是 *BRCA1* 185delAG, 其人群携带率高达 0.9%^[4]。BENJAMIN^[5]对 3 000 例德裔犹太人乳腺癌患者的 *BRCA1* 检测发现 1.09% 的个体携带 185delAG 突变、0.13% 携带 5382insC 突变, 而对 3 085 例个体的检测显示了 1.52% 的 *BRCA2* 6174delT 发生率。随后不同国家和地区报道了不同的突变热点。冰岛人群存在一基础突变 *BRCA2* 999del5, 即 *BRCA2* 9 号外显子 999 位核苷酸 5 bp

缺失导致产生截短蛋白^[6], 其在冰岛女性乳腺癌患者中发生率为 7%~8%, 在男性乳腺癌中更高达 40%^[7]。VEGA^[8]对西班牙人的突变筛查揭示 7 个独立家系存在错义突变 330A>G, 导致 71 位氨基酸由精氨酸突变为甘氨酸, 指出 330A>G 为西班牙人群的始祖突变。近期 MICHAEL^[9]对 46 276 例不同种族女性高危 (即家族遗传性) 乳腺癌的研究发现非洲女性具有最高的 *BRCA1/2* 总突变率 15.6%, *BRCA1* 约为 *BRCA2* 的 2 倍; 西欧女性的总突变率为 12.1%, *BRCA1* 为 6.9%, *BRCA2* 为 5.2%; 亚洲女性总突变率为 12.7%; 中东女性总突变率最低, 为 9.4%。总的来看, *BRCA1* 突变比 *BRCA2* 突变更为普遍, 但在亚洲女性中两者基本持平, 均为 6.3%, 因此亚洲人乳腺癌发生风险可能与 *BRCA2* 的相对关联更大^[10]。

目前国内对 *BRCA* 的研究显示西欧人群的突变热点在中国人群中发生率较低, 且总体上 *BRCA1* 突变位点较分散, 无明确的突变热点, 其中外显子 2、11、18 和 20 突变相对较多。CHEN^[11]对 139 例家族性或早发性乳腺癌患者的检测发现 6 例致病性突变, 分别为 11 外显子内 3887delAG、2129insTG 和 3478del5 各 1 例, 24 外显子内 1 例 55871del8、22 外显子内 1 例 5482G>T 和 21 外显子剪切位点突变 1 例 IVS21+1delG, 指出 *BRCA1* 在中国女性家族性乳腺癌中突变率为 5.9% (4/68), 在早发性乳腺癌中突变率为 2.8% (2/71)。LI^[12]对 489 例中国高危患者的检测发现 23 例致病性突变, 突变率为 4.7% (23/489), 其中 11 例位于第 11 外显子、5 例位于第 24 外显子, 多为移码突变和无义突变, 导致氨基酸翻译的提前终止; 进一步对其中 448 例进行 *BRCA2* 突变检测, 发现 21 例致病性突变, 突变率为 4.6% (21/448), 其中 5 例位于第 10 外显子、9 例位于第 11 外显子, 也多为小片段缺失引起截短蛋白产生。此外, *BRCA1* 1100delAT 和 5589del8 两种突变分别在 4 个独立家系中出现, 其中 5589del8 只在亚洲人群中报道, 单倍型分析结果显示突变携带者具有相近甚至相同的单倍型, 提示这两种突变可能为中国汉族人群的始祖突变, 但需要进一步扩大样本量加以研究确证^[12]。

在遗传性癌症综合症研究中鉴定出了另外一些乳腺癌高外显率易感基因, 如 *P53* 胚系突变导致李法美尼综合症 (Li-Fraumeni syndrome), *PTEN* 胚系突变可引起遗传性错构瘤和癌症综合症

(Cowden syndrome), *STK11* 突变导致口周色素沉着-肠道息肉综合症 (Peutz-Jeghers syndrome), *CDH1* 突变导致遗传性弥漫型胃癌和小叶乳腺癌等. 尽管这些基因突变外显率较高, 但由于它们在人群中比较罕见, 因此所致群体风险度非常低下.

此外, 通过候选基因突变筛查策略确定了 *ATM* (ataxia telangiectasia mutated)、*CHEK2* (check-point kinase 2 homolog)、*BRIP1* (BRCA1 interacting protein C-terminal helicase 1)、*PALB2* (partner and localizer of BRCA2) 及 *RAD50* (DNA repair protein RAD50) 等 5 种与 *BRCA1/2* 功能相关即参与细胞内 DNA 损伤修复机制的基因为乳腺癌中度外显率易感基因, 其突变率低, 同时归因风险度较 *BRCA1/2* 等也稍低, 在 2~4 之间^[13].

ATM 定位于 11q22.3, 全长 184 kb, 共 66 个外显子, 编码 3 056 个氨基酸残基、相对分子质量约 350 kD 的蛋白质, 属于磷脂酰肌醇 3/4 激酶家族成员. 作为一种细胞周期检验点激酶 (check-point kinase, CHK), *ATM* 广泛作用于下游调控蛋白, 包括肿瘤抑制蛋白 P53 和 BRCA1、检验点激酶 CHK2、细胞周期检控蛋白 RAD17 和 RAD9 及 DNA 修复蛋白 NBS1 (Nijmegen breakage syndrome 1) 等. *ATM* 突变可导致常染色体隐性遗传病共济失调毛细血管扩张症 (Ataxia-telangiectasia, A-T), 主要表现为进行性小脑共济失调、眼与皮肤的毛细血管扩张和反复呼吸道感染等症状, 同时 A-T 患者乳腺癌发病风险提高 2 倍^[14], 但在非 A-T 家族中 *ATM* 突变杂合子可否导致乳腺癌发病风险增大一直存有争论. 多项在白种人中的研究并未发现 *ATM* 突变或多态性与乳腺癌发生风险的显著关联. 如 TOMMISKA^[15] 在芬兰人群 786 例家族性乳腺癌、884 例未分类乳腺癌和 708 例健康对照的分析中, 两种常见 *ATM* 突变 5557G>A 和 IVS38-8T>C 与乳腺癌风险无显著相关性; 但对韩国人 996 例乳腺癌/1 181 例健康对照的研究发现 5144A>T、IVS21+1049T>C、IVS33-55T>C、IVS34+60G>A 和 3393T>G 等 5 个位点存在连锁不平衡现象, 突变单倍型频率在乳腺癌组和对照组之间存在差异, 基因型 IVS21+1049TC 或 CC、IVS34+60GA 或 AA、3393TG 或 GG (即杂合和纯合突变基因型) 导致乳腺癌特别是绝经后妇女乳腺癌的发病风险提高^[16].

CHEK2 基因位于 22q12.1, 编码一种细胞周

期调控因子; 该蛋白被 ATM 激活后, 可抑制 CDC25C 蛋白磷酸酶活性, 阻止受损细胞进入有丝分裂期, 同时还可稳定肿瘤抑制因子 P53 的构象, 使细胞周期停滞在 G1 期, 此外还可磷酸化 BRCA1, 从而激活 BRCA1 的 DNA 损伤修复功能. MEIJERS-HEIJBOER^[17] 在北欧人群中的研究发现 *CHEK2* 1100delC 的群体携带率为 1.1% (18/1 620), 而在 *BRCA1/2* 突变阴性的家族性乳腺癌中突变率高达 5.1% (55/1 071), 其中男性乳腺癌患者的突变率为 13.5% (7/52), 指出 *CHEK2* 1100delC 导致女性乳腺癌发病风险为正常个体的 2 倍、男性为 10 倍; 然而该突变只在北欧和东欧人群中存在高发生率, 而在北美、亚洲等地却很低. INIESTA^[18] 对美国 102 例 *BRCA1/2* 突变阴性的家族性乳腺癌患者进行检测, 未发现任何 *CHEK2* 1100delC 突变个体, CHOI^[19] 在 493 例韩国乳腺癌中也未发现该突变.

PALB2 基因定位于 16p12.2, 全长 38 kb, 含 13 个外显子和 12 个内含子, 编码 1 186 个氨基酸的蛋白质. 该蛋白可与 BRCA2 结合并共定位于细胞核内聚集点 (nuclear foci), 是 BRCA2 向细胞核内转移定位和稳定累积的协同因子, 同时它也与 BRCA1 相互作用, 从而将 BRCA1 和 BRCA2 的 DNA 损伤修复功能相联系. RAHMAN^[20] 在英国 923 例 *BRCA1/2* 突变阴性家族性乳腺癌中发现 10 例突变, 其中 3116delA 和 3549C>G 各占 3 例, 而在 1 084 例正常对照中未发现突变. 报道指出 *PALB2* 基因突变可使乳腺癌发病风险提高 2.3 倍. ERKKO^[21] 等在芬兰人 113 例遗传性乳腺癌中发现 3 例 1592delT, 使发病风险提高 4 倍. CAO^[22] 在 360 例中国 *BRCA1/2* 突变阴性家族性和早发性乳腺癌中发现 2 种 *PALB2* 蛋白截短突变: 751C>T 和 1050-1051delAAinsTCT, 而在 864 例正常对照中未出现.

BRIP1 基因位于 17q22, 含有 20 个外显子, 编码 1 249 个氨基酸的蛋白产物; 此蛋白属于 DNA 解螺旋酶家族成员, 其 888~1 063 位氨基酸区域能够与 BRCA1 羧基端 BRCT 区直接结合, 在 BRCA1 介导的 DNA 双链损伤修复过程中起关键作用. SEALS^[23] 报道在 1 212 例 *BRCA1/2* 突变阴性家族性乳腺癌中发现 9 例 *BRIP1* 截短突变, 而在 2 081 例对照中仅发现 2 例突变个体, 指出 *BRIP1* 突变使乳腺癌风险提高 2 倍. CAO^[24] 对中国人 357 例 *BRCA1/2* 突变阴性的家族性和早

发性乳腺癌患者外显子及外显子-内含子拼接区进行检测, 未发现任何致病性突变, 认为 *BRIP1* 胚系突变在中国人群中极少存在, 与中国人乳腺癌易感性关联意义不大。

RAD50 基因定位于 5q31, 该基因编码一种维持染色体结构稳定的相关蛋白, 含有 ATP 结合盒 ATP 酶 (ATP-binding cassette ATPase)、锌钩 (zinc hook) 以及卷曲螺旋 (coiled-coils) 等结构, 并与 *MRE11* 和 *NBS1* 共同组成 *MRE11-RAD50-NBS1* (MRN) 蛋白复合体。MRN 在 DNA 双链断裂修复、细胞周期检查点激活、端粒长度的维持和减数分裂期基因重组中有重要作用。在一项芬兰人中的研究发现 *RAD50* 中 687delT 为其始祖突变, 可使乳腺癌的发病风险提高 4.3 倍^[26], 而在中国人和其他人群家族性乳腺癌患者中尚未揭示 *RAD50* 突变^[26, 27]。

综上所述, 见于特定人群如欧洲人、犹太人, 一些特定种类的 *BRCA1/2* 突变具有较高分布, 可以合理解释大部分家族遗传性和早发性乳腺癌, 但此类高危乳腺癌仅占乳腺癌总数的 10%~15%; 更重要的是, 尽管以 *BRCA1/2* 为典型代表的诸高、中外显率易感基因遗传性突变种类繁多, 但它们在人群之间重现性较差, 且在多种人群包括人口众多的亚洲人中都未能鉴定出明确的始祖突变。总体上, 由于这些突变局限于狭窄的特定人群及总体频率低下的分布状况, 对于完全解释乳腺癌, 尤其是占绝大多数的散发性乳腺癌发生的分子机制显然还无能为力。

2 高频分布 SNP 多态的低外显率风险

近期研究揭示乳腺癌可由多种中低外显率基因多态性风险程度不一地共同作用促成。

全基因组关联研究通过对大规模群体 DNA 样本进行全基因组高密度遗传标记如单核苷酸多态性 SNP (single nucleotide polymorphism) 的分型寻找与复杂疾病相关的遗传因子, 近年来被广泛用于疾病易感 SNP 位点确定。2007 年 EASTON^[28] 通过对 4 398 例乳腺癌/4 316 例健康人的对照研究初步找出相关 SNP, 然后在 21 860 例病例/22 578 例对照的大样本中最终确定了 30 个有意义者; *P* 值始终小于 10^{-7} 的 4 个位点分别对应基因 *FGFR2* (fibroblast growth factor receptor 2)、*MAP3K1* (mitogen-activated protein kinase kinase kinase 1)、*LSP1* (lymphocyte-specific protein 1) 和 *TOX3*

(*TOX* high mobility group box family member 3)。

FGFR2 定位于 10q26.13, 所编码蛋白系成纤维细胞生长因子受体家族成员之一, 此家族编码的氨基酸序列在进化上具有高度保守性, 并以其对配体的亲和力和组织分布的不同而相互区分。研究报道 *FGFR2* 在散发性乳腺癌患者中有过量表达, 提示 *FGFR2* 多态性赋予散发性乳腺癌一定的发病风险, 如 *FGFR2* rs2981582 突变杂合子的风险度为 1.23^[28]。

MAP3K1 定位于 5q11.2, 是一种丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶, 也是 MAPK 信号转导途径成员。MAPK 是将包括生长因子在内的大量信号刺激传递到相应蛋白所依赖的最重要的信号途径, 在细胞生长、分化、增殖等生理过程中起重要调控作用。研究发现 *MAP3K1* rs889312 突变杂合子的乳腺癌风险度为 1.13^[28]。

TOX3 定位于 16q12.1, 具有 HMG 盒区, 编码的蛋白可与特异的 DNA 序列结合, 使 DNA 扭曲解螺旋、局域 DNA 构象发生变化。作为一种重要的转录调控因子, *TOX3* 蛋白参与 DNA 复制、细胞分化及基因表达调控等多种核内生理过程。*TOX3* rs12443621 和 rs8051542 突变杂合子的风险度分别为 1.14 和 1.10^[28]; 此外 rs3803662 位点也被认为与乳腺癌发病风险有关^[28], 但近期在 2 007 例美国黑人妇女的研究中未能重复其显著关联性^[29]。

LSP1 定位于 11p15.5, 编码一种细胞内 F-肌动蛋白结合蛋白, 该蛋白在淋巴细胞、中性粒细胞、巨噬细胞和血管内皮细胞中特异性表达; 其 rs3817198 位点突变杂合子的风险度为 1.06^[28]。

大量散发性乳腺癌的相对低风险可能与人群中广泛存在的基因多态性关系更为密切, 这甚至涉及 *BRCA1* 等高风险基因。除前述胚系突变外, 人群中还存在各种 *BRCA1* SNP 及其相互连锁的单倍型, 鉴于 *BRCA1* 在细胞周期调控、DNA 损伤应答、维持基因组稳定性和肿瘤发生进展中具有重要作用, 后者的乳腺癌风险相关性也得到广泛探讨。韩国人群中发现 2430C/2731T/3667G/4427C/4956G 单倍型群体具有较高的乳腺癌风险^[30]; 中国汉族人 1 334 例乳腺癌/1 568 例健康对照的研究揭示 6 个不同内含子多态性位点构成的突变单倍型 CTGTTG 与乳腺癌风险呈显著相关^[31]。推测 SNP 等多态性可通过两种方式发挥作用: 错义突变造成相关蛋白功能和稳定性的轻度改变; 各种

多态性均可能涉及基因转录、拼接、翻译过程而影响基因表达。当然,矛盾结果依然存在,如 DUNNING^[32]对 *BRCA1* 中 4 个 SNP 位点 1186/2731/3232/4956 连锁构成野生和突变单倍型进行分析,未发现二者之间的乳腺癌差异性风险关联; FREEDMAN^[33]研究了 1186/2731/3667/4956 与 5 个内含子位点共同连锁构成的单倍型,在美国人 1 715 例乳腺癌/2 502 例健康对照的分析中未揭示显著相关性。究其原因,一方面可能与胚系突变相似,异质性研究结果是不同人群之间客观存在的遗传易感性差异的体现,因为本质上不同种群具有不同的遗传背景,包括基因组中连锁不平衡(LD-linkage disequilibrium)结构和多态性差别;另一个重要原因则可能因高频分布的多态性具有较低外显率,需要更大样本容量才能揭示其遗传学关联意义。

3 未来乳腺癌发病分子机制研究的展望

纵观现有研究资料, *BRCA1/2* 及功能相关的其它高、中外显率基因突变主要赋予了不同人群家族遗传性乳腺癌的高发生风险,但因遗传性乳腺癌只占发病的 10%~20%,单纯 *BRCA1/2* 突变最多只能解释 20%~40%的家族性乳腺癌和 10%左右的早发性乳腺癌;为阐明其余家族性乳腺癌及占总数 80%以上散发性乳腺癌的发生风险机制,科学家一直致力于寻找另一个高风险、高群体覆盖率基因,然而“*BRCA3*”一直未浮出水面。目前普遍认为已没有其他高风险基因存在;乳腺癌风险的遗传易感性来自两个方面:稀有的涉及 DNA 损伤修复等功能的高中外显率基因突变和高频率低外显的多重 SNP 多态;而众多乳腺癌易感基因之间表现为风险加和效应,如低外显率易感基因对 *BRCA1/2* 突变的修饰作用, *FGFR2* rs2981582 和 *MAP3K1* rs889312 突变被报道可增加 *BRCA2* 突变携带者的发病风险^[34-36],一般 *BRCA2* 突变携带者到 70 岁时的总体发病率为 50%^[31],但同时具有 *FGFR2* 和 *TOX3* 风险位点的 *BRCA2* 基因突变纯合子个体发病率高达 70%,未合并该两位点时则为 41%^[35]。

对低风险易感基因给予更多关注也是其自身客观存在所赋予的一个重要命题,即只有通过探讨不同的群体特异性遗传背景对人类乳腺癌遗传易感性的影响,才能更好地解答不同人群之间发病差异性特点,如亚洲人总体发生率低于欧洲

人、但发病年龄较早等基础理论问题,并为最终临床上开展高效的乳腺癌诊断、预后、治疗方案制订和遗传风险评估等提供准确、客观、全面的依据。当前正在开展的全基因组关联研究对此给予了最好注释^[37]。如 LONG^[38]在中国人群中对已报道的 16 个乳腺癌易感 SNP 进行风险评估,在 6 498 例病例/3 999 例健康对照的分析中发现其中 8 个(*SLC4A7* rs4973768、*MAP3K1* rs889312、6q25.1 rs2046210、*FGFR2* rs1219648、*FGFR2* rs2981582、*LSP1* rs3817198、*TOX3* rs8051542 和 *TOX3* rs3803662) 呈现显著相关性。可以看到, *MAP3K1* rs889312 等 5 个位点与前述其它人群研究^[28, 29]的结果相吻合,显示出当样本容量足够大时低风险多态性的关联意义在不同群体之间获得重现。散发性乳腺癌发生分子机制研究因此迎来了新的曙光。

总之,未来对乳腺癌发生风险机制的阐明将更多地依赖对乳腺癌低风险易感基因多态性及其相互作用的深入探讨,全基因组关联分析为此提供了重要的研究策略和工具。

参考文献(References):

- [1] MIKI Y, SWENSEN J, SHATTUCK-EIDENS D, *et al.* A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene *BRCA1*[J]. *Science*, 1994, 266(5182): 66-71.
- [2] WOOSTER R, BIGNELL G, LANCASTER J, *et al.* Identification of the breast cancer susceptibility gene *BRCA2*[J]. *Nature*, 1995, 378(6559): 789-792.
- [3] FORD D, EASTON D F, STRATTON M, *et al.* Genetic heterogeneity and penetrance analysis of the *BRCA1* and *BRCA2* genes in breast cancer families[J]. *The Breast Cancer Linkage Consortium, American Journal of Human Genetic*, 1998, 62(3): 676-689.
- [4] STRUEWING J P, ABELIOVICH D, PERETZ T, *et al.* The carrier frequency of the *BRCA1* 185delAG mutation is approximately 1 percent in Ashkenazi Jewish individuals[J]. *Nature Genetics*, 1995, 11(2): 198-200.
- [5] ROA B B, BOYD A A, VOLCIK K. Ashkenazi Jewish population frequencies for common mutations in *BRCA1* and *BRCA2*[J]. *Nature Genetics*, 1996, 14(2): 185-187.
- [6] THORLACIUS S, OLAFSDOTTIR G, TRYGGVADOTTIR L, *et al.* A single *BRCA2* mutation in male and female breast cancer families from Iceland with varied cancer phenotypes[J]. *Nature Genetics*, 1996, 13(1): 117-119.
- [7] TULINIUS H, OLAFSDOTTIR G H, SIGVALDASON H, *et al.* The effect of a single *BRCA2* mutation on cancer in Iceland[J]. *Journal of Medical Genetics*, 2002, 39(7): 457-462.
- [8] VEGA A, CAMPOS B, BRESSAC-DE-PAILLERETS B, *et al.* The R71G *BRCA1* is a founder Spanish mutation and leads to aberrant splicing of the transcript[J]. *Human Mutation*, 2001, 17(6): 520-521.
- [9] HALL M J, REID J E, BURBIDGE L A, *et al.* *BRCA1* and *BRCA2* mutations in women of different ethnicities undergoing testing for hereditary breast-ovarian cancer[J]. *Cancer*, 2009, 115

- (10): 2222-2233.
- [10] 饶南燕, 周婕, 赵林, 等. 219 例中国汉族遗传性乳腺癌患者 *BRCA1* 和 *BRCA2* 突变的研究[J]. 中国癌症杂志(RAO Nan-yan, ZHOU Jie, ZHAO Lin, *et al.* *BRCA1* and *BRCA2* deleterious mutation in 219 Han Chinese hereditary breast cancer patients[J]. *China Oncology*), 2008, 18(5): 370-375.
- [11] CHEN Wei-qiu, PAN Kai-feng, OUYANG Tao, *et al.* *BRCA1* germline mutations and tumor characteristics in Chinese women with familial or early-onset breast cancer[J]. *Breast Cancer Research and Treatment*, 2009, 117(1): 55-60.
- [12] LI Wen-feng, HU Zhen, RAO Nan-yan, *et al.* The prevalence of *BRCA1* and *BRCA2* germline mutations in high-risk breast cancer patients of Chinese Han nationality: two recurrent mutations were identified[J]. *Breast Cancer Research and Treatment*, 2008, 110(1): 99-109.
- [13] WALSH T, KING M C. Ten genes for inherited breast cancer[J]. *Cancer Cell*, 2007, 11(2): 103-105.
- [14] THOMPSON D, DUEDAL S, KIRNER J, *et al.* Cancer risks and mortality in heterozygous *ATM* mutation carriers[J]. *Journal of the National Cancer Institute*, 2005, 97(11): 813-822.
- [15] TOMMISKA J, JANSEN L, KILPIVAARA O, *et al.* *ATM* variants and cancer risk in breast cancer patients from Southern Finland[J]. *BMC Cancer*, 2006, 6: 209.
- [16] LEE K M, CHOI J Y, PARK S K, *et al.* Genetic polymorphisms of *ataxia telangiectasia* mutated and breast cancer risk[J]. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*, 2005, 14(4): 821-825.
- [17] MEIJERS-HEIJBOER H, VAN DEN OUWELAND A, KLIJN J, *et al.* Low-penetrance susceptibility to breast cancer due to *CHEK2*(*)1100delC in noncarriers of *BRCA1* or *BRCA2* mutations[J]. *Nature Genetics*, 2002, 31(1): 55-59.
- [18] INIESTA M D, GORIN M A, CHIEN L C, *et al.* Absence of *CHEK2**1100delC mutation in families with hereditary breast cancer in North America[J]. *Cancer Genetics and Cytogenetics*, 2010, 202(2): 136-140.
- [19] CHOI D H, CHO D Y, LEE M H, *et al.* The *CHEK2* 1100delC mutation is not present in Korean patients with breast cancer cases tested for *BRCA1* and *BRCA2* mutation[J]. *Breast Cancer Research and Treatment*, 2008, 112(3): 569-573.
- [20] RAHMAN N, SEAL S, THOMPSON D, *et al.* *PALB2*, which encodes a *BRCA2*-interacting protein, is a breast cancer susceptibility gene[J]. *Nature Genetic*, 2007, 39(2): 165-167.
- [21] ERKKO H, XIA B, NIKKILÄJ, *et al.* A recurrent mutation in *PALB2* in Finnish cancer families[J]. *Nature*, 2007, 446(7133): 316-319.
- [22] CAO A-yong, HUANG Juan, HU Zhen, *et al.* The prevalence of *PALB2* germline mutations in *BRCA1/BRCA2* negative Chinese women with early onset breast cancer or affected relatives[J]. *Breast Cancer Research and Treatment*, 2009, 114(3): 457-462.
- [23] SEAL S, THOMPSON D, RENWICK A, *et al.* Truncating mutations in the Fanconi anemia J gene *BRIP1* are low-penetrance breast cancer susceptibility alleles[J]. *Nature Genetic*, 2006, 38(11): 1239-1241.
- [24] CAO A-yong, HUANG Juan, HU Zhen, *et al.* Mutation analysis of *BRIP1/BACH1* in *BRCA1/BRCA2* negative Chinese women with early onset breast cancer or affected relatives[J]. *Breast Cancer Research and Treatment*, 2009, 115(1): 51-55.
- [25] HEIKKINEN K, KARPPINEN S M, SOINI Y, *et al.* Mutation screening of Mre11 complex genes: indication of *RAD50* involvement in breast and ovarian cancer susceptibility[J]. *Journal of Medical Genetics*, 2003, 40(12): e131.
- [26] CAO A-yong, HU Zhen, YIN Wen-jin, *et al.* Some common mutations of *RAD50* and *NBS1* in western populations do not contribute significantly to Chinese non-*BRCA1/2* hereditary breast cancer[J]. *Breast Cancer Research and Treatment*, 2010, 121(1): 247-249.
- [27] UHRHAMMER N, DELORT L, BIGNON Y J. *RAD50* c. 687delT does not contribute significantly to familial breast cancer in a French population[J]. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*, 2009, 18(2): 684-685.
- [28] EASTON D F, POOLEY K A, DUNNING A M, *et al.* Genome-wide association study identifies novel breast cancer susceptibility loci[J]. *Nature*, 2007, 447(7148): 1087-1093.
- [29] RUIZ-NARVÁEZ E A, ROSENBERG L, COZIER Y C, *et al.* Polymorphisms in the *TOX3/LOC643714* locus and risk of breast cancer in African-American women[J]. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*, 2010, 19(5): 1320-1327.
- [30] HAN W, KANG D, PARK I A, *et al.* Associations between breast cancer susceptibility gene polymorphisms and clinical pathological features[J]. *Clinical Cancer Research*, 2004, 10(1 Pt 1): 124-130.
- [31] RUAN Yuan, SONG Ai-ping, WANG Hui, *et al.* Genetic polymorphisms in *AURKA* and *BRCA1* are associated with breast cancer susceptibility in a Chinese Han population[J]. *Journal of Pathology*, 2011, 225(4): 535-543.
- [32] DUNNING A M, CHIANO M, SMITH N R, *et al.* Common *BRCA1* variants and susceptibility to breast and ovarian cancer in the general population[J]. *Human Molecular Genetics*, 1997, 6(2): 285-289.
- [33] FREEDMAN M L, PENNEY K L, STRAM D O, *et al.* A haplotype-based case-control study of *BRCA1* and sporadic breast cancer risk[J]. *Cancer Research*, 2005, 65(16): 7516-7522.
- [34] ANTONIOU A C, CUNNINGHAM A P, PETO J, *et al.* The BOADICEA model of genetic susceptibility to breast and ovarian cancers: updates and extensions[J]. *British Journal of Cancer*, 2008, 98(8): 1457-1466.
- [35] ANTONIOU A C, SPURDLE A B, SINILNIKOVA O M, *et al.* Common breast cancer-predisposition alleles are associated with breast cancer risk in *BRCA1* and *BRCA2* mutation carriers[J]. *American Journal of Human Genetic*, 2008, 82(4): 937-948.
- [36] LU Pei-hua, YANG Jie, LI Chen, *et al.* Association between *mitogen-activated protein kinase kinase kinase 1* rs889312 polymorphism and breast cancer risk: evidence from 59, 977 subjects[J]. *Breast Cancer Research and Treatment*, 2011, 126(3): 663-670.
- [37] 贺爱兰, 张波, 刘如石. *UFC1* 基因在乳腺癌和正常乳腺组织中的表达[J]. 湖南师范大学自然科学学报(HE Ai-lan, ZHANG BO, LIU Ru-shi. Expression of *UFC1* gene in breast cancer tissues and normal breast tissues[J]. *Journal of Natural Science of Hunan Normal University*), 2011, 34(3): 69-72.
- [38] LONG Ji-rong, SHU Xiao-ou, CAI Qiu-yin, *et al.* Evaluation of breast cancer susceptibility loci in Chinese women[J]. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*, 2010, 19(9): 2357-2365.