

## · 论著 ·

# 100 例遗传性乳腺癌胚系基因 BRCA1/2 突变研究

王江芬<sup>1</sup> 秦嘉岳<sup>2</sup> 高润芳<sup>1</sup> 张蒙<sup>2</sup> 张萌萌<sup>2</sup> 张亚芬<sup>1</sup>

**【摘要】 目的** 探讨遗传性乳腺癌患者胚系基因 BRCA1/2 的外显子区域突变情况及其与临床病理特征的关系。**方法** 本研究为回顾性研究。根据纳入和排除标准,选择 2014 年 2 月至 2016 年 2 月山西省人民医院乳腺外科确诊的 100 例遗传性乳腺癌患者作为研究对象,采用二代测序技术检测患者胚系基因 BRCA1/2 突变的情况,并收集其年龄、组织学分级、淋巴结状态以及 ER、PR、HER-2 状态等临床病理资料。然后,采用 Fisher 确切概率检验比较 BRCA1 与 BRCA2 基因突变类型的差异,并用  $\chi^2$  检验分析 BRCA1/2 基因突变与乳腺癌患者临床病理特征的关系。**结果** 在 100 例遗传性乳腺癌患者中,有 6 例患者携带 BRCA1 基因突变,11 例患者携带 BRCA2 基因突变。而在 6 例 BRCA1 基因突变者中,发生移码突变和无义突变者分别占 4/6、2/6;在 11 例 BRCA2 基因突变者中,发生移码突变和无义突变者分别占 4/11、7/11;2 组间比较,基因突变类型的差异无统计学意义( $P=0.335$ )。在组织学分级 1、2 级的患者中,携带 BRCA1、BRCA2 基因突变者以及不携带 BRCA1/2 基因突变者分别占 4.4% (4/91)、8.8% (8/91) 和 86.8% (79/91),而在组织学分级为 3 级的患者中,携带 BRCA1、BRCA2 基因突变者及不携带 BRCA1/2 基因突变者分别占 2/9、3/9 和 4/9,组间比较,差异有统计学意义( $\chi^2=9.398, P=0.007$ )。在 HER-2 阴性乳腺癌患者中,携带 BRCA1、BRCA2 基因突变者及不携带 BRCA1/2 基因突变者分别占 10.7% (6/56)、16.1% (9/56) 和 73.2% (41/56),而在 HER-2 阳性乳腺癌患者中,携带 BRCA1、BRCA2 基因突变者及不携带 BRCA1/2 基因突变者分别占 0 (0/44)、4.5% (2/44) 和 95.5% (42/44),组间比较,差异有统计学意义( $\chi^2=9.072, P=0.007$ )。**结论** 遗传性乳腺癌患者胚系基因 BRCA1/2 突变在不同组织学分级、不同 HER-2 状态的患者间存在差异。本研究在丰富遗传性乳腺癌临床遗传学资料的同时,可能为后期的个体化精准治疗奠定一定的理论依据。

**【关键词】** 乳腺肿瘤; 基因, BRCA1/2; 突变; 二代测序

**【中图法分类号】** R737.9 **【文献标志码】** A

**BRCA1/2 germline mutation in 100 patients with hereditary breast cancer** Wang Jiangfen<sup>1</sup>, Qin Jiayue<sup>2</sup>, Gao Runfang<sup>1</sup>, Zhang Meng<sup>2</sup>, Zhang Mengmeng<sup>2</sup>, Zhang Yafen<sup>1</sup>. <sup>1</sup>Department of Breast Surgery, Shanxi Provincial People's Hospital, Taiyuan 030012, China; <sup>2</sup>Annoroad Gene Technology Co. Ltd, Beijing 100176, China

Corresponding author: Zhang Yafen, Email: cocoren2005@163.com

**【Abstract】 Objective** To investigate the mutation status of BRCA1/2 exon region and its relationship with clinicopathological characteristics in hereditary breast cancer patients. **Methods** This was a retrospective study. According to the inclusion and exclusion criteria, 100 patients diagnosed with hereditary breast cancer in the Department of Breast Surgery, Shanxi Provincial People's Hospital from February 2004 to February 2006 were enrolled in this study. The mutation status of BRCA1/2 gene was detected by next-generation sequencing. The related clinicopathological data were collected, including age, histological grade, lymph node status, ER, PR and HER-2 expression. The mutation type was compared between BRCA1 and BRCA2 using Fisher's exact probability test. The relationship of BRCA1/2 mutation with clinicopathological characteristics was analyzed by  $\chi^2$  test. **Results** Six patients carried BRCA1 mutation and 11 patients carried BRCA2 mutation in 100 patient with hereditary breast cancer. In 6 patients with BRCA1 mutation, there were 4 with frameshift mutation and 2

with nonsense mutation. In 11 patients with BRCA2 mutation, there were 4 with frameshift mutation and 7 with nonsense mutation. There was no statistically significant difference between two groups ( $P=0.335$ ). In the patients with breast cancer of histological grade 1 and 2, the patients with BRCA1 mutation, BRCA2 mutation and no BRCA1/2 mutation accounted for 4.4% (4/91), 8.8% (8/91) and 86.8% (79/91), respectively. In the patients with breast cancer of histological grade 3, the patients with BRCA1 mutation, BRCA2 mutation and no BRCA1/2 mutation accounted for 2/9, 3/9 and 4/9, respectively. There was statistically significant difference between two groups ( $\chi^2=9.398$ ,  $P=0.007$ ). In HER-2 negative patients, the proportion of patients with BRCA1 mutation, BRCA2 mutation and no BRCA1/2 mutation was 10.7% (6/56), 16.1% (9/56) and 73.2% (41/56), respectively. In HER-2 positive patients, the proportion of patients with BRCA1 mutation, BRCA2 mutation and no BRCA1/2 mutation was 0 (0/44), 4.5% (2/44) and 95.5% (42/44), respectively. There was statistically significant difference between two groups ( $\chi^2=9.072$ ,  $P=0.007$ ). **Conclusions** There are some differences in the distribution of BRCA1/2 mutation in hereditary breast cancer patients with different histological grades and HER-2 expression. This study increases the clinical genetic data of hereditary breast cancer and provides a theoretical reference for the individualized precision treatment.

**【Key words】** Breast neoplasms; Genes, BRCA1, BRCA2; Mutation; Next-generation sequencing

遗传性乳腺癌占所有乳腺癌的5%~10%,并且, BRCA1 和 BRCA2 基因突变与遗传性乳腺癌密切相关<sup>[1-3]</sup>。其中, BRCA1 基因定位于染色体 17q21<sup>[4]</sup>, BRCA2 基因定位于染色体 13q12~13<sup>[5]</sup>。两者编码的蛋白分别为 BRCA1(相对分子质量约为 208 000)和 BRCA2(相对分子质量约为 384 000)。BRCA1 和 BRCA2 作为肿瘤抑制蛋白,在细胞周期、DNA 损伤修复、转录调控和细胞凋亡相关信号通路中起到重要作用<sup>[6-7]</sup>。胚系基因 BRCA1/2 突变会使罹患乳腺癌的危险性增加 60%~70%<sup>[8-9]</sup>。遗传性乳腺癌呈现出较强的遗传倾向,因此,对抑癌基因 BRCA1/2 进行基因筛查与诊断在临床上具有重要意义<sup>[10-11]</sup>。本研究以二代测序为技术手段,分析 100 例遗传性乳腺癌胚系基因 BRCA1/2 突变情况及其在不同临床病理特征中分布的差异。

## 资料与方法

### 一、一般资料

本研究为回顾性研究。选择 2014 年 2 月至 2016 年 2 月山西省人民医院乳腺科确诊的 100 例遗传性乳腺癌女性患者作为研究对象。入组患者需至少满足以下条件之一:(1)发病年龄 $\leq 35$ 岁;(2)家族中一级或二级亲属同时发生乳腺癌和卵巢癌;(3)至少 2 位一级或二级亲属罹患乳腺癌;(4)同时或先后发生双侧原发性乳腺癌。排除标准:排除心、肺、肝、肾等重要器官原发性疾病及感染性相关疾病患者。本组患者中,有 37 例患者发病年龄 $\leq 35$ 岁,32 例患者家族中一级或二级亲属同时发生乳腺癌和卵巢癌,48 例患者至少 2 位一级或二级亲属罹患乳腺癌,20 例患者同时或先后发生双侧原发性乳腺癌(部分患者满足 $\geq 2$ 个入组条件)。患者

年龄为 24~65 岁,中位年龄为 42 岁。所有患者均签署知情同意书,并且,本研究已经山西省人民医院医学伦理委员会批准。

### 二、检测方法

采集患者外周静脉血 5 ml,使用乙二胺四乙酸抗凝管低温(4℃)运输并在 4 d 内送至安诺优达基因科技(北京)有限公司进行基因检测。对外周静脉血标本采用全自动核酸提取仪进行 DNA 提取。从所得 DNA 中取 1  $\mu$ g 进行 Illumina 标准文库构建,形成可进行高通量测序的文库,经检测合格后采用 Roche NimbleGen 杂交捕获技术进行 BRCA1、BRCA2 基因目标序列捕获,捕获所得的外显子文库通过实时荧光定量核酸扩增检测系统(real-time quantitative PCR, QPCR)进行文库精确定量,然后进行上机测序。其中,全自动核酸提取仪和 DNA 抽提试剂盒购自芮宝生物医药科技(厦门)有限公司, QPCR 试剂盒购自美国 KAPA 公司,高通量测序仪 Nextseq 500 购自美国 Illumina 公司。

### 三、统计学分析

数据分析通过 SPSS 22.0 统计软件进行。采用 Fisher 确切概率检验比较 BRCA1 与 BRCA2 基因突变类型的差异,并用  $\chi^2$  检验分析 BRCA1/2 基因突变在不同临床病理特征中分布的差异,检验水平 $\alpha=0.050$ ;两两比较采用 Bonferroni 法,校正后 $\alpha=0.050/3\approx 0.017$ 。

## 结 果

### 一、BRCA1/2 基因突变位点

在 100 例遗传性乳腺癌患者中,有 6 例患者携带 BRCA1 基因突变,11 例患者携带 BRCA2 基因突变,未发生 BRCA1/2 基因突变者 83 例。将本研究

检测到的 BRCA1/2 基因突变位点与乳腺癌信息数据库 (Breast Cancer Information Core, BIC) 中的 BRCA1/2 基因突变位点进行对比,结果如表 1 所示。

本组患者中共有 17 例患者发生 BRCA1/2 基因突变,其中:发生 BRCA1 基因突变者 6 例,但只有 3 例患者的突变位点在 BIC 数据库中可检索到;而发生 BRCA2 基因突变的 11 例患者中,仅有 3 例患者的突变位点可在 BIC 数据库中检索到。其中,BRCA1 基因 c. 252\_254delTCT、c. 3472G>T 和 c. 3859 delG 为新发现的突变位点;BRCA2 基因 c. 988delA、c. 1527 delA、c. 4985C>G、c. 5599\_5602delACAG、c. 5699C>G 和 c. 8827C>T 也为新发现的突变位点。在外显子突变频率方面,BRCA1 基因突变位点主要集中在 Exon10(2/6) 和 Exon23(2/6),BRCA2 基因突变位点主要集中在 Exon11(6/11)。

表 1 遗传性乳腺癌患者 BRCA1/2 基因突变位点  
与 BIC 中相应突变位点对比

基因	外显子	突变位点	遗传性 乳腺癌(例)	BIC 组 (例)
BRCA1	Exon5	c. 252_254delTCT	1	0
	Exon10	c. 3472G>T	1	0
	Exon10	c. 3859delG	1	0
	Exon15	c. 4801A>T	1	2 <sup>a</sup>
	Exon23	c. 5470_5477del8	2	2 <sup>a</sup>
BRCA2	Exon10	c. 988delA	1	0
	Exon10	c. 1527delA	1	0
	Exon11	c. 2806_2809delAAAC	1	23
	Exon11	c. 3109C>T	1	14 <sup>b</sup>
	Exon11	c. 4985C>G	1	0
	Exon11	c. 5599_5602delACAG	1	0
	Exon11	c. 5682C>A	1	74
	Exon11	c. 5699C>G	1	0
	Exon22	c. C8827>T	3	0

注:BIC 为乳腺癌信息数据库;<sup>a</sup>2 例均为亚洲人;<sup>b</sup>13 例为亚洲人,1 例为高加索人

## 二、BRCA1/2 基因突变类型

在 6 例 BRCA1 基因突变者中,发生移码突变和无义突变者分别占 4/6、2/6;而在 11 例 BRCA2 基因突变者中,发生移码突变和无义突变者分别占 4/11、7/11。2 组间比较,差异无统计学意义( $P=0.335$ )。

三、患者临床病理特征与 BRCA1/2 基因突变关系

在组织学分级 1、2 级的患者中,携带 BRCA1、

BRCA2 基因突变者和不携带 BRCA1/2 基因突变者分别占 4.4% (4/91)、8.8% (8/91) 和 86.8% (79/91),而在组织学分级为 3 级的患者中,携带 BRCA1、BRCA2 基因突变者和不携带 BRCA1/2 基因突变者分别占 2/9、3/9 和 4/9,组间比较,差异有统计学意义( $\chi^2=9.398, P=0.007$ );其中,组间两两比较显示,差异均无统计学意义( $P$  均>0.017)(表 2)。

在 HER-2 阴性乳腺癌患者中,携带 BRCA1、BRCA2 基因突变者和不携带 BRCA1/2 基因突变者分别占 10.7% (6/56)、16.1% (9/56) 和 73.2% (41/56),而在 HER-2 阳性乳腺癌患者中,携带 BRCA1、BRCA2 基因突变者及不携带 BRCA1/2 基因突变者分别占 0 (0/44)、4.5% (2/44) 和 95.5% (42/44),组间比较,差异有统计学意义( $\chi^2=9.072, P=0.007$ );其中,组间两两比较显示,差异均无统计学意义( $\chi^2=3.898, 4.100, P$  均>0.017)(表 2)。

表 2 遗传性乳腺癌患者临床病理特征  
与 BRCA1/2 基因突变的关系

临床病理特征	例数	BRCA1 突变(例)	BRCA2 突变(例)	非 BRCA1/2 突变(例)	$\chi^2$ 值	$P$ 值
年龄						
≤40 岁	46	4	8	34	4.919	0.079
>40 岁	54	2	3	49		
组织学分级						
1 级	25	0	0	25	9.398	0.007
2 级	66	4	8	54		
3 级	9	2	3	4 <sup>a</sup>		
腋窝淋巴结						
阴性	62	3	6	53	0.952	0.708
阳性	38	3	5	30		
ER						
阴性	31	4	4	23	3.988	0.108
阳性	69	2	7	60		
PR						
阴性	38	5	5	28	5.816	0.056
阳性	62	1	6	55		
HER-2						
阴性	56	6	9	41	9.072	0.007
阳性	44	0	2	42 <sup>b</sup>		

注:<sup>a</sup> 分别与 BRCA1 基因突变者和 BRCA2 基因突变者比较, $P$  均>0.017(组织学分级 1、2 级合并后与 3 级比较);<sup>b</sup> 分别与 BRCA1 基因突变者和 BRCA2 基因突变者比较, $\chi^2=3.898, 4.100, P$  均>0.017

## 讨 论

BRCA1 和 BRCA2 作为肿瘤抑制蛋白,在细胞



周期、DNA 损伤修复、转录调控和细胞凋亡相关信号通路中发挥着重要作用。BRCA1/2 功能的缺失,会影响正常基因组的稳定性,进而增加乳腺癌发生的概率<sup>[12-13]</sup>。本研究以二代测序为技术手段,采用患者外周静脉血标本为检测对象,研究 100 例遗传性乳腺癌女性患者胚系基因 BRCA1 与 BRCA2 外显子区域因突变情况。该基因突变位点的检测,可以为乳腺癌的临床诊断与治疗提供一定的依据<sup>[14-15]</sup>。

BRCA1/2 基因突变类型包括移码突变、无义突变、错义突变、同义突变及剪切突变 5 种类型。其中,移码突变、无义突变和剪切突变 3 种类型,其共同特点为提前终止蛋白质编码合成<sup>[16-17]</sup>。针对 BRCA1/2 基因,一般情况下错义突变或者同义突变均不会影响 RNA 转录过程和蛋白功能。本研究并未检测到病理意义明确的错义突变;只有在极少数情况下,当突变发生在外显子 5'或 3'端 1~2 bp 时,无论突变类型是同义突变或错义突变均会导致剪切发生改变。本研究仅检测到移码突变和无义突变,未检测到错义突变、同义突变及剪切突变。

BRCA1 基因 c. 4801A>T 位点突变导致 BRCA1 蛋白合成提前终止,从而影响 BRCA1 蛋白结构与功能<sup>[18]</sup>。c. 4801A>T 位点突变区域下游存在 BRCA1 蛋白 2 个重要的乳腺癌 C 端(breast cancer c-terminal, BRCT)结构域(c. 4926-5169、c. 5268-5526);该 BRCT 结构域是 BRCA1 蛋白与转录调节因子 BACH1、成视网膜细胞瘤结合蛋白 CtIP、p53 等磷酸蛋白结合的区域,共同发挥 DNA 修复的功能<sup>[19]</sup>。BRCA1 基因 c. 5470\_5477del8 位点突变位于 BRCA1 蛋白第 2 个 BRCT 结构域,该移码突变导致 BRCA1 蛋白结构与功能异常<sup>[20-21]</sup>。胡震等<sup>[22]</sup>研究发现,在 247 例遗传性乳腺癌患者中 3 例患者携带该突变,同时在 426 例散发性乳腺癌患者中发现 2 例携带该突变基因的患者,并且,5 例携带相同突变基因的患者具有相似的单体型;杨柳春等<sup>[23]</sup>研究发现,在 140 例遗传高风险乳腺癌患者中,1 例患者携带该突变基因。以上 2 项研究均提示该 c. 5470\_5477del8 位点突变可能为中国人的始祖突变。

BRCA2 基因 c. 3109C>T 位点突变位于 BRCA2 蛋白 BRCT 结构域(c. 3006-6255)内,该无义突变令 BRC 结构域及其下游的 DNA 结合结构域不能正常表达,导致 BRCA2 蛋白不能与重组酶 RAD51 结合,从而影响 DNA 双链进行同源重组修复<sup>[19]</sup>。Kwong 等<sup>[24-25]</sup>研究发现携带 c. 3109C>T 位点突变的遗传性乳腺癌患者占其研究的乳腺癌患者总数的 1.6%,推测该突变可能为南方人群乳腺癌致病的始

祖突变。BRCA2 基因 c. 8827C>T 位点突变令 BRCA2 蛋白合成提前终止,导致核定位信号(nuclear localization signal, NLS)区域缺失,从而影响其正常结构和功能<sup>[26]</sup>。

本研究只针对患者 BRCA1 和 BRCA2 基因的 49 个编码区约 1.6 万个位点进行检测。检测范围包括单核苷酸变异、小片段的插入和缺失。在遗传性乳腺癌患者中,大片段缺失重排仅占患者总体的 1%,由于二代测序技术对于大片段的缺失重排分析检测存在一定的盲区,因此本次研究结果不排除阴性患者携带大片段缺失重排的变异可能。饶南燕等<sup>[27]</sup>研究发现,中国遗传性乳腺癌患者 BRCA1 与 BRCA2 基因突变率分别为 3.2% (7/219) 和 7.3% (16/219)。Fernandes 等<sup>[28]</sup>研究发现,巴西遗传性乳腺癌患者 BRCA1 与 BRCA2 基因突变率分别为 14% (49/349) 和 7.4% (26/349)。宋传贵等<sup>[29]</sup>研究发现,上海家族性乳腺癌患者 BRCA1 与 BRCA2 基因突变率分别为 11.4% (4/35) 和 2.9% (1/35)。Ikeda 等<sup>[30]</sup>研究发现,日本家族性乳腺癌患者 BRCA1 与 BRCA2 基因突变率分别为 13.3% (15/113), 18.6% (21/113)。本研究发现,遗传性乳腺癌 BRCA1 与 BRCA2 基因突变率分别为 6% (6/100) 和 11% (11/100)。上述多项研究中,遗传性乳腺癌患者 BRCA1/2 突变频率均不一致,可能是由于地理因素及遗传性乳腺癌与家族性乳腺癌的定义不同所致。另外,本研究发现 BRCA1/2 基因突变 14 个位点中有 9 个鲜见文献报道,该比例为 9/14,高于 Zhang 等<sup>[31]</sup>发现的 41% 新发突变位点的比例,表明这些位点可能特异性存在于遗传性乳腺癌女性患者中。

本研究还发现,在不同组织学分级、不同 HER-2 状态的遗传性乳腺癌患者间 BRCA1/2 基因突变分布的差异有统计学意义,在不同淋巴结状态的患者间差异无统计学意义,这一结果与 Zhang<sup>[31]</sup>等的研究结果一致;但在不同年龄,不同 ER、PR 状态的患者间 BRCA1/2 基因突变分布的差异无统计学意义,与 Zhang<sup>[31]</sup>等的研究结果不一致,该差异可能由于研究群体的数量差异所致。

综上所述,100 例遗传性乳腺癌女性患者胚系基因 BRCA1/2 突变的分布在不同组织学分级、不同 HER-2 状态的患者中存在差异,相关位点突变对遗传性乳腺癌的发生、发展具有重要意义。本研究由于样本量不足,组间例数相差过大,可能导致了不同组织学分级、不同 HER-2 状态患者中携带 BRCA1、BRCA2 基因突变者和不携带 BRCA1/2 基因突变者间两两比较时差异无统计学意义,后期应加大样本

量进一步证实。本研究在丰富遗传性乳腺癌临床遗传学资料的同时,可能为后期的个体化精准治疗奠定一定的理论依据。

### 参 考 文 献

- [1] Foulkes WD, Smith IE, Reis-Filho JS. Triple-negative breast cancer [J]. N Engl J Med, 2010, 363(20): 1938-1948.
- [2] Chenevix-Trench G, Healey S, Lakhani S, et al. Genetic and histopathologic evaluation of BRCA1 and BRCA2 DNA sequence variants of unknown clinical significance [J]. Cancer Res, 2006, 66(4): 2019-2027.
- [3] 樊菁, 吕勇刚, 王廷, 等. 易感基因突变与遗传性乳腺癌的关系 [J/CD]. 中华乳腺癌杂志(电子版), 2014, 8(6): 414-422.
- [4] 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.
- [5] Wooster R, Neuhausen SL, Mangion J, et al. Localization of a breast cancer susceptibility gene, BRCA2, to chromosome 13q12-13 [J]. Science, 1994, 265(5181): 2088-2090.
- [6] Bianchini G, Balko JM, Mayer IA, et al. Triple-negative breast cancer: challenges and opportunities of a heterogeneous disease [J]. Nat Rev Clin Oncol, 2016, 13(11): 674-690.
- [7] Roy R, Chun J, Powell SN. BRCA1 and BRCA2: different roles in a common pathway of genome protection [J]. Nat Rev Cancer, 2011, 12(1): 68-78.
- [8] Antoniou A, Pharoah PD, Narod S, et al. Average risks of breast and ovarian cancer associated with BRCA1 or BRCA2 mutations detected in case Series unselected for family history: a combined analysis of 22 studies [J]. Am J Hum Genet, 2003, 72(5): 1117-1130.
- [9] Gallagher DJ, Konner JA, Bell-McGuinn KM, et al. Survival in epithelial ovarian cancer: a multivariate analysis incorporating BRCA mutation status and platinum sensitivity [J]. Ann Oncol, 2011, 22(5): 1127-1132.
- [10] Wang F, Fang Q, Ge Z, et al. Common BRCA1 and BRCA2 mutations in breast cancer families: a meta-analysis from systematic review [J]. Mol Biol Rep, 2012, 39(3): 2109-2118.
- [11] Mavaddat N, Peock S, Frost D, et al. Cancer risks for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: results from prospective analysis of EMBRACE [J]. J Natl Cancer Inst, 2013, 105(11): 812-822.
- [12] Milne RL, Antoniou AC. Genetic modifiers of cancer risk for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers [J]. Ann Oncol, 2011, 22 Suppl 1: i11-17.
- [13] Scully R, Livingston DM. In search of the tumour-suppressor functions of BRCA1 and BRCA2 [J]. Nature, 2000, 408(6811): 429-432.
- [14] Pinto P, Paulo P, Santos C, et al. Implementation of next-generation sequencing for molecular diagnosis of hereditary breast and ovarian cancer highlights its genetic heterogeneity [J]. Breast Cancer Res Treat, 2016, 159(2): 245-256.
- [15] Stoppa-Lyonnet D. The biological effects and clinical implications of BRCA mutations: where do we go from here? [J]. Eur J Hum Genet, 2016, 24 Suppl 1: S3-9.
- [16] Kwong A, Shin VY, Ho JC, et al. Comprehensive spectrum of BRCA1 and BRCA2 deleterious mutations in breast cancer in Asian countries [J]. J Med Genet, 2016, 53(1): 15-23.
- [17] Mehrgou A, Akouchekian M. The importance of BRCA1 and BRCA2 genes mutations in breast cancer development [J]. Med J Islam Repub Iran, 2016, 30: 369.
- [18] Ang P, Lim IH, Lee TC, et al. BRCA1 and BRCA2 mutations in an Asian clinic-based population detected using a comprehensive strategy [J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2007, 16(11): 2276-2284.
- [19] Yang H, Jeffrey PD, Miller J, et al. BRCA2 function in DNA binding and recombination from a BRCA2-DSS1-ssDNA structure [J]. Science, 2002, 297(5588): 1837-1848.
- [20] Rebbeck TR, Mitra N, Wan F, et al. Association of type and location of BRCA1 and BRCA2 mutations with risk of breast and ovarian cancer [J]. JAMA, 2015, 313(13): 1347-1361.
- [21] Clark SL, Rodriguez AM, Snyder RR, et al. Structure-function of the tumor suppressor BRCA1 [J]. Comput Struct Biotechnol J, 2012, 1(1): 1-8.
- [22] 胡震, 李文凤, 柳晓义, 等. 中国乳腺癌患者 BRCA1 基因的频发突变 5589del8 [J]. 中华医学遗传学杂志, 2007, 24(4): 378-381.
- [23] 杨柳春, 刘晓静, 靳彦文, 等. 140 例中国遗传高风险乳腺癌患者 BRCA1 和 BRCA2 基因突变研究 [J/CD]. 中华乳腺癌杂志(电子版), 2017, 11(2): 69-73.
- [24] Kwong A, Ng EK, Law FB, et al. High-resolution melting analysis for rapid screening of BRCA2 founder mutations in Southern Chinese breast cancer patients [J]. Breast Cancer Res Treat, 2010, 122(2): 605-607.
- [25] Kwong A, Ng EK, Wong CL, et al. Identification of BRCA1/2 founder mutations in Southern Chinese breast cancer patients using gene sequencing and high resolution DNA melting analysis [J]. PLoS One, 2012, 7(9): e43994.
- [26] Yano K, Morotomi K, Saito H, et al. Nuclear localization signals of the BRCA2 protein [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2000, 270(1): 171-175.
- [27] 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, 2008, 18(5): 370-375.
- [28] Fernandes GC, Michelli RA, Galvão HC, et al. Prevalence of BRCA1/BRCA2 mutations in a Brazilian population sample at-risk for hereditary breast cancer and characterization of its genetic ancestry [J]. Oncotarget, 2016, 7(49): 80 465-80 481.
- [29] 宋传贵, 胡震, 袁文涛, 等. 中国上海家族性乳腺癌 BRCA1 和 BRCA2 基因的突变 [J]. 中华医学遗传学杂志, 2006, 23(1): 27-31.
- [30] Ikeda N, Miyoshi Y, Yoneda K, et al. Frequency of BRCA1 and BRCA2 germline mutations in Japanese breast cancer families [J]. Int J Cancer, 2001, 91(1): 83-88.
- [31] Zhang J, Sun J, Chen J, et al. Comprehensive analysis of BRCA1 and BRCA2 germline mutations in a large cohort of 5931 Chinese women with breast cancer [J]. Breast Cancer Res Treat, 2016, 158(3): 455-462.

(收稿日期: 2017-02-10)

(本文编辑: 罗承丽)

王江芬, 秦嘉岳, 高润芳, 等. 100 例遗传性乳腺癌胚系基因 BRCA1/2 突变研究 [J/CD]. 中华乳腺癌杂志(电子版), 2018, 12(3): 141-145.