

BRCA1相关A蛋白复合物基因单核苷酸多态性与三阴性乳腺癌易感性研究

凌泓, 胡欣

复旦大学附属肿瘤医院乳腺外科, 复旦大学上海医学院肿瘤学系, 上海 200032

[摘要] **背景与目的:** *BRCA1*突变与三阴性乳腺癌发病相关目前已得到学者公认。该研究旨在分析BRCA1相关A蛋白复合物相关基因的单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphisms, SNP)与三阴性乳腺癌发病风险的关系, 寻找和确定与汉族人群三阴性乳腺癌遗传易感性相关的基因型和单体型。**方法:** 2008年—2011年间414例在复旦大学附属肿瘤医院接受原发性乳腺癌手术的三阴性乳腺癌患者和354例健康妇女进入本病例对照研究。通过对*Abraxas*、*BRE*、*Rap80*、*NBA1*和*BRCC36*基因组DNA的37个SNP位点的检测, 分析它们与三阴性乳腺癌的相关性。研究者随后检测了652例其他类型乳腺癌和890例健康女性的DNA以证实发现的SNP是否为三阴性特有的遗传相关位点。**结果:** 该研究在第一步研究中发现, *NBA1*启动子区rs7250266位点突变的G等位基因在三阴性乳腺癌患者中的频率显著低于在正常女性中的频率(0.14 vs 0.19, $P < 0.01$)。对rs7250266位点基因分型显示: 与携带CC基因型个体比较, 携带GC型个体的三阴性乳腺癌的发病风险显著降低(GC: OR=0.70, 95%CI: 0.51~0.97; GG: OR=0.48, 95%CI: 0.21~1.07, $P=0.03$)。单体型分析也证实*NBA1*基因的不同单体型间三阴性乳腺癌发病风险不同。第二步的研究结果显示, rs7250266位点突变在非三阴性的乳腺癌与正常人群中差异无统计学意义(0.19 vs 0.18, $P=0.85$)。**结论:** *NBA1*基因的rs7250266位点的单核苷酸多态性与汉族女性的三阴性乳腺癌发病风险相关, 其突变型等位基因携带者罹患三阴性乳腺癌的风险低于野生型等位基因携带者。

[关键词] 单核苷酸多态性; 三阴性乳腺癌; *BRCA1*基因; BRCA1相关蛋白复合物A

DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2016.11.001

中图分类号: R737.9 文献标志码: A 文章编号: 1007-3639(2016)11-0881-07

Association between single nucleotide polymorphisms of BRCA1-A complex genes and susceptibility of triple-negative breast cancer LING Hong, HU Xin (Department of Breast Surgery, Fudan University Shanghai Cancer Center, Department of Oncology, Shanghai Medical College, Fudan University, Shanghai 200032, China)

Correspondence to: LING Hong E-mail: lingh1998@aliyun.com

[Abstract] **Background and purpose:** The mutation of *BRCA1* gene is widely acknowledged to be related to the incidence of triple-negative breast cancer (TNBC). The aim of this study was to investigate the association between TNBC and single nucleotide polymorphisms (SNPs) of *BRCA1*-associated genes. **Methods:** This study investigated the associations between the BRCA1-A complex genes and risk of developing TNBC in a case-control study of Chinese Han Women population including 414 patients with TNBC and 354 cancer-free controls diagnosed in the Fudan University Shanghai Cancer Center during 2008-2011. This study also detected 37 common variants in *Abraxas*, *BRE*, *Rap80*, *NBA1* and *BRCC36* genes encoding the BRCA1-A complex and evaluated their genetic susceptibility to the risk of TNBC. An additional cohort with 652 other types of breast cancer (non-TNBC) cases and 890 controls were used to investigate the associations between TNBC-specific SNPs genotype and non-TNBCs susceptibility. **Results:** This study found that rs7250266 in the promoter region of *NBA1* confers a decreased risk to TNBC ($P < 0.01$). Compared with CC genotype, women with the GC genotype (OR=0.70, 95%CI: 0.51-0.97) and GG genotype (OR=0.48, 95% CI: 0.21-1.07) had a lower risk of developing TNBC ($P=0.03$). In addition, the haplotypes containing two polymorphisms rs7250266 and rs2278256 were associated with a lower chance of TNBC development. In the second part of the study, the result

showed that there was no difference in rs7250266 expression between non-TNBC and normal people (0.19 vs 0.18, $P=0.85$). **Conclusion:** Genetic variants in NBA1 may be an important genetic determinant of TNBC susceptibility in Chinese women.

[**Key words**] Single nucleotide polymorphisms; Triple-negative breast cancer; *BRCA1* gene; BRCA1-A complex

乳腺癌易感基因1(breast cancer type 1 susceptibility protein, *BRCA1*)是乳腺癌中最为被熟知、也是最为被广泛深入研究的肿瘤易感基因。分子流行病学的研究发现, *BRCA1*基因的突变与三阴性乳腺癌或基底细胞样乳腺癌的发生密切相关^[1-2], 提示*BRCA1*和其相关基因参与到了乳腺细胞的分化和恶性转化过程^[2-3]。

*BRCA1*蛋白通过与蛋白复合体结合, 组成功能复合物发挥作用。*BRCA1*共可组成3个蛋白复合物, 即*BRCA1*相关A、B和C蛋白复合物^[4]。最新研究证实, *BRCA1*相关A蛋白复合物包含了5个蛋白亚基(Abraxas、Brcc36、Rap80、BRE和NBA1), A复合物作为*BRCA1*的一个重要的蛋白复合物, 能够引导*BRCA1*蛋白定位于DNA损伤部位, 启动DNA修复^[5]。其他文献报道称*BRCA1*的A复合物被发现也参与了细胞G₂/M周期的调控^[6-7]。

单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)指在基因组水平上由于单个核苷酸位置上存在转换、颠换、插入、缺失等变异所引起的DNA序列多态性。国内外的许多研究已经证实, SNP与包括恶性肿瘤在内的多种疾病有显著的相关性, 而一些SNP的特定基因型与特定疾病的易感性密切相关^[8-10]。由于*BRCA1*是通过与其他蛋白结合成蛋白复合物发挥作用的, 因此结合蛋白的异常也可能引起整个蛋白复合物的功能异常。文献也证实*BRCA1*相关A蛋白复合物的相关基因突变同样与乳腺癌相关。对*BRCA1*的SNP的研究已经很多, 但对*BRCA1*蛋白复合物的基因的SNP检测并不多。特别是亚裔人群的相关报道更罕见。因此我们选择对*BRCA1*相关A蛋白复合物的相关基因进行SNP检测, 希望找到中国汉族女性特有的遗传相关的位点。

1 资料和方法

1.1 临床资料

研究经复旦大学附属肿瘤医院伦理委员会批准后开展。纳入自2008年—2011年在复旦大学附属肿瘤医院乳腺外科就诊的汉族原发性乳腺癌患者, 入组条件包括: 经病理证实为乳腺浸润性导管癌; 年龄小于65岁; 无其他原发肿瘤病史; 所有患者都有原发灶的病理组织可供进一步检查。所有的血样都是在患者初次接受治疗前采集的。研究入组的对照组成员为同期接受检查的没有肿瘤史的正常妇女。第一部分研究入组了414例三阴性乳腺癌患者和354例健康对照者, 第二部分入组652例非三阴性乳腺癌患者和890例健康对照者。所有入组对象在采集血样前都签署了知情同意书。血样中的基因组DNA被抽提。

1.2 SNP位点的选取

选择SNP位点参考国际人类基因组单体型图计划提供的SNP公共数据库(<http://hapmap.ncbi.nlm.nih.gov/>), 从所检测基因5'端上游2 kb起到基因结束, 除内含子外全部MAF>5%的SNP。并包含标签SNP(tSNP)。根据HapMaP的tagger算法, 限制条件为MAFs>0.05且 $r^2>0.8$ 。最终有37个SNP位点接受了检测。

1.3 基因型检测

本项目第一部分研究采用Sequenom公司MassARRAY平台iPLEX Gold Assay方法进行基因分型检测。第二部分采用的是TaqMan assays(Applied Biosystems, Foster City, USA)进行基因分型检测。

1.4 统计学处理

Hardy-Weinberg平衡采用卡方检验, 应用Haploview软件进行计算。对MAF、各位点比较、基因分型比较及LD-plot图绘制均使用Haploview软件。各基因的单体型分析采用了在线软件

SNPstats(<http://bioinfo.iconcologia.net/SNPstats>)进行。两组人群的基本信息的分析采用SPSS 17.0统计学软件。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 rs7250266位点突变与汉族女性三阴性乳腺癌遗传易感相关

在第一部分研究中,各SNP在患者和正常人群中出现频率的比较见表1。位于*NBA1*启动子的rs7250266位点,其突变型等位基因G在三阴性乳腺癌患者中的出现频率(14%)显著小于正常

人群(19%, $P < 0.01$)。检测各位点中的成功率都大于95%,除去MAF等于零的位点,所有的位点经哈迪-温伯格平衡检验都大于0.05,进入下一步基因分型研究。

基因分型与疾病相关性分析显示,rs7250266在患者和正常女性中的基因分型差异有统计学意义(表2)。进一步分析显示,rs7250266的突变碱基作为显性基因时,显示出与三阴性乳腺癌的相关性——携带突变型等位基因的妇女发病风险小于携带野生型的妇女($OR = 0.67$, $P = 0.01$)。

表 1 患者和正常人群中SNP出现频率的比较

Tab. 1 Allele frequencies of each SNPs in patients and controls

Item	Gene	MAF		P value
		Patient (n=414)	Control (n=354)	
rs2278256	<i>NBA1</i>	0.32	0.36	0.06
rs3745185	<i>NBA1</i>	0.13	0.11	0.21
rs10406920	<i>NBA1</i>	<0.01	0.00	NA
rs8170	<i>NBA1</i>	0.00	0.00	NA
rs7250266	<i>NBA1</i>	0.14	0.19	<0.01
rs144376330	<i>NBA1</i>	0.01	0.01	0.88
rs10403581	<i>NBA1</i>	0.27	0.28	0.49
rs895745	<i>Brc36</i>	0.19	0.22	0.28
rs4898413	<i>Brc36</i>	0.19	0.22	0.29
rs5945286	<i>Brc36</i>	0.06	0.06	0.96
rs5945300	<i>Brc36</i>	0.18	0.21	0.17
rs12422	<i>Rap80</i>	0.00	0.00	NA
rs3733876	<i>Rap80</i>	0.17	0.15	0.28
rs11739147	<i>Rap80</i>	0.36	0.35	0.82
rs365132	<i>Rap80</i>	0.47	0.49	0.82
rs13360277	<i>Rap80</i>	0.02	0.01	0.30
rs353465	<i>Rap80</i>	0.36	0.35	0.80
rs17078658	<i>Rap80</i>	0.11	0.10	0.45
rs17078630	<i>Rap80</i>	0.00	0.00	NA
rs13167812	<i>Rap80</i>	0.00	0.00	NA
rs6547829	<i>BRE</i>	0.17	0.16	0.72
rs12464240	<i>BRE</i>	0.44	0.45	0.94
rs17709034	<i>BRE</i>	0.00	0.00	NA
rs6721349	<i>BRE</i>	<0.01	<0.01	0.94
rs58720304	<i>BRE</i>	0.38	0.36	0.58
rs12478271	<i>BRE</i>	0.01	0.01	0.58
rs10173507	<i>BRE</i>	0.30	0.30	0.96
rs6737313	<i>BRE</i>	0.44	0.45	0.74
rs6710214	<i>BRE</i>	0.27	0.29	0.54
rs10209126	<i>BRE</i>	0.36	0.34	0.62
rs11891642	<i>BRE</i>	<0.01	<0.01	0.86
rs10189899	<i>BRE</i>	0.35	0.33	0.25
rs77519137	<i>Abraxas</i>	0.00	<0.01	NA
rs13125836	<i>Abraxas</i>	0.00	0.00	NA
rs72931487	<i>Abraxas</i>	0.00	0.00	NA
rs12642536	<i>Abraxas</i>	0.32	0.33	0.45
rs17352824	<i>Abraxas</i>	0.32	0.34	0.35

MAF: Minor allele frequency

表 2 基因分型与疾病相关性分析

Tab. 2 Associations between each SNPs genotypes and TNBC risk

SNP	Genotype	Patient/%	Control/%	OR (95%CI)	P value
rs2278256	AA	47.8	41.1	Reference	0.16
	AG	41.3	45.4	0.78 (0.58-1.06)	
	GG	10.9	13.4	0.70 (0.44-1.11)	
rs3745185	GG	75.4	79.6	Reference	0.36
	AG	22.9	18.7	1.29 (0.91-1.84)	
	AA	1.7	1.7	1.06 (0.35-3.18)	
rs7250266	CC	74.3	66.0	Reference	0.03
	GC	23.3	29.5	0.70 (0.51-0.97)	
	GG	2.4	4.5	0.48 (0.21-1.07)	
rs144376330	CC	97.6	97.7	Reference	0.88
	CT	2.4	2.3	1.08 (0.42-2.76)	
	TT	0.0	0.0		
	AA	55.1	53.7	Reference	
rs10403581	CA	36.6	36.3	0.98 (0.73-1.34)	0.70
	CC	8.2	10.0	0.80 (0.48-1.34)	
	GG	64.5	61.6	Reference	
rs895745	AG	32.4	33.5	0.92 (0.68-1.25)	0.44
	AA	3.2	4.8	0.63 (0.30-1.32)	
	AA	64.5	61.8	Reference	
rs4898413	AT	32.4	33.4	0.93 (0.68-1.26)	0.45
	TT	3.2	4.8	0.63 (0.30-1.32)	
	CC	87.3	88.3	Reference	
rs5945286	TC	12.7	10.8	1.18 (0.76-1.84)	0.07
	TT	0.0	0.8	NA	
	AA	66.0	62.9	Reference	
rs5945300	GA	32.0	32.9	0.93 (0.68-1.26)	0.15
	GG	1.9	4.3	0.43 (0.18-1.04)	
	GG	69.4	73.2	Reference	
rs3733876	AG	27.4	24.0	1.20 (0.87-1.67)	0.52
	AA	3.2	2.8	1.18 (0.51-2.73)	
	TT	38.8	41.6	Reference	
rs11739147	TC	51.0	46.5	1.18 (0.87-1.59)	0.43
	CC	10.2	11.9	0.92 (0.57-1.49)	
	TT	26.2	26.4	Reference	
rs365132	GT	53.6	48.3	1.12 (0.80-1.58)	0.19
	GG	20.1	25.3	0.80 (0.53-1.21)	
	TT	38.5	41.5	Reference	
rs353465	TC	51.2	46.6	1.18 (0.87-1.60)	0.42
	CC	10.2	11.9	0.92 (0.57-1.50)	
	TT	78.5	81.0	Reference	
rs17078658	GT	20.7	18.1	1.18 (0.82-1.69)	0.66
	GG	0.7	0.8	0.89 (0.18-4.44)	
	CC	68.0	71.3	Reference	
rs6547829	CT	30.8	25.6	1.26 (0.92-1.73)	0.07
	TT	1.2	3.1	0.41 (0.14-1.18)	
	CC	30.8	30.5	Reference	
rs12464240	CT	49.6	49.7	0.99 (0.71-1.37)	1.00
	TT	19.6	19.8	0.98 (0.65-1.48)	
	TT	38.6	38.6	Reference	
rs58720304	CT	47.8	50.6	0.94 (0.70-1.28)	0.48
	CC	13.6	10.9	1.25 (0.78-2.00)	
	TT	49.0	47.4	Reference	
rs10173507	CT	42.0	44.6	0.91 (0.68-1.23)	0.73
	CC	9.0	8.0	1.09 (0.64-1.86)	
	AA	31.1	30.5	Reference	
rs6737313	AG	50.1	49.6	0.99 (0.72-1.38)	0.93
	GG	18.8	19.9	0.93 (0.61-1.40)	
	AA	53.3	49.6	Reference	
rs6710214	AG	38.4	43.0	0.83 (0.62-1.12)	0.44
	GG	8.3	7.4	1.04 (0.60-1.80)	
	CC	42.5	40.7	Reference	
rs10209126	TC	43.7	49.6	0.85 (0.62-1.15)	0.12
	TT	13.8	9.7	1.37 (0.85-2.21)	
	GG	41.0	43.8	Reference	
rs10189899	GA	47.3	47.2	1.07 (0.79-1.45)	0.46
	AA	11.7	9.1	1.37 (0.83-2.25)	
	TT	46.7	44.7	Reference	
rs12642536	CT	43.5	43.9	0.95 (0.70-1.28)	0.72
	CC	9.7	11.4	0.82 (0.50-1.33)	
	AA	46.5	43.9	Reference	
rs17352824	AG	43.8	44.4	0.93 (0.69-1.26)	0.61
	GG	9.7	11.7	0.79 (0.48-1.28)	

TNBC: Triple-negative breast cancer; SNP: Single nucleotide polymorphism; CI: Confidence interval

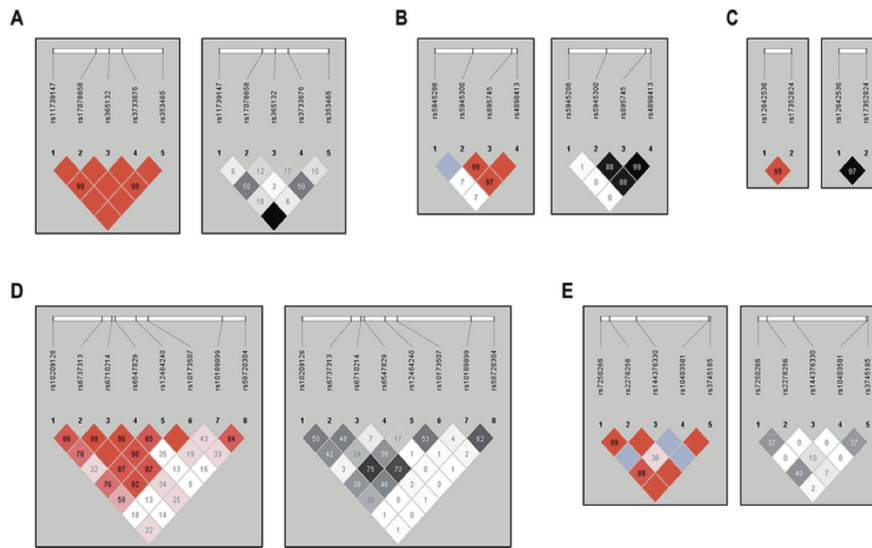


图 1 5个检测基因SNP的连锁不平衡分析

Fig. 1 Linkage disequilibrium analysis of the BRCA1-A complex genes SNPs

A: *Rap80*; B: *BRCC36*; C: *Abraxas*; D: *BRE*; E: *NBA*

5个研究基因的连锁不平衡分析见图1。*NBA1*基因的两个位点rs2278256和rs7250266有很强的连锁相关性(D' 值为0.99, r^2 值为0.37)。单体型分析显示:乳腺癌患者和健康人群的*Abraxas*、*Brcc36*、*Rap80*和*BRE*这4个基因的单体型间差异无统计学意义。*NBA1*基因中有5个SNP(rs7250266、rs2278256、rs144376330、rs10403581和rs3745185)的MAF超过0.01,进入单体型分析。其中主要单体型为野生型的rs7250266(C)/rs2278256(A)/rs144376330(C)/rs10403581(A)/rs3745185(G),占全部人群的52.8%。和这个主要单体型相比,单体型rs7250266(G)/rs2278256(G)/rs144376330(C)/rs10403581(C)/rs3745185(G)携带者及单体型rs7250266(G)/rs2278256(G)/rs144376330(C)/

rs10403581(A)/rs3745185(G)携带者的三阴性乳腺癌患病风险较低(表3)。

2.2 rs7250266位点突变与其他类型乳腺癌发病无关

在证实了rs7250266在三阴性乳腺癌和正常人群中表达有差异以后,我们设计了第二步研究。通过检测其他类型乳腺癌和正常人群的rs7250266分型,以期分析该位点是否为三阴性乳腺癌特有的相关位点。本研究发现,rs7250266的表达在非三阴性乳腺癌患者和正常女性中差异无统计学意义(MAF: 0.19 vs 0.18, $P=0.85$)。基因分型也显示,rs7250266在非三阴性型乳腺癌和正常女性中差异无统计学意义。说明rs7250266为汉族女性三阴性乳腺癌特有的相关位点。

表 3 *NBA1*基因的单体型分析

Tab. 3 Haplotype analysis of *NBA1* gene

SNP1	SNP2	SNP3	SNP4	SNP5	Frequency	OR	95%CI	<i>P</i> value
C	A	C	A	G	0.528	1.00		
C	G	C	A	G	0.172	0.99	0.75 - 1.32	0.97
G	G	C	C	G	0.149	0.75	0.56-0.99	0.04
C	A	C	C	A	0.122	1.14	0.83 - 1.57	0.41
G	G	C	A	G	0.015	0.34	0.14 - 0.85	0.02
C	A	T	A	G	0.012	1.00	0.38-2.58	0.99
G	A	C	C	G	Rare			
C	G	C	C	G	Rare			
C	G	C	C	A	Rare			

SNP1: rs7250266; SNP2: rs2278256; SNP3: rs144376330; SNP4: rs10403581; SNP5: rs3745185; OR: Odds ratio; CI: Confidence interval

3 讨 论

乳腺癌依分子分型不同, 可以被分成十余种亚型, 目前公认为按照St. Gallen乳腺癌大会的专家共识, 依患者的ER、PR、HER-2和Ki-67表达情况, 分成Luminal A、Luminal B、HER-2和三阴性型^[11]。而BRCA1和BRCA2突变的乳腺癌大多为三阴性乳腺癌。因此本课题在研究BRCA1相关A蛋白复合物的SNP位点时首先选择了三阴性乳腺癌这个群体。

对BRCA1和BRCA2基因的SNP的研究报道很多, 但对BRCA1蛋白复合物基因的SNP检测并不多。对于BRCA1相关A蛋白复合物相关基因的SNP检测发现的几个与乳腺癌易感性相关的SNP都是在高加索人群中发现的^[12-19]。Rebbeck等^[12]报道, 一个SNP位于BRE的内含子上, 位点为rs11891642, 但进一步的单体型分析没有发现与乳腺癌发生相关的BRE的单体型。另有两位作者报道了5个与乳腺癌相关的Rap80的位点^[13-14]。但Akbari等^[13]报道的4个SNP是完全连锁的, 也就是说这4个点实际上只用一个位点就可以代替其他4个位点了。研究中没有分析Rap80的单体型与乳腺癌遗传易感性的关系。Nikkilä等^[14]报道了一个SNP位点, 但没有进行单体型分析。这些文献报道的高加索人种的阳性位点在本研究中MAF都小于0.01或没有突变。

有研究报道^[15-17], 与乳腺癌发病风险相关的SNP均位于NBA1基因上, 分别为rs8170、rs3745185和rs10406920。这些研究分别在BRCA1突变携带者和三阴性乳腺癌上证实了rs8170与罹患乳腺癌的风险相关。Stevens等^[15]发现, 虽然rs8170在高加索人群中与乳腺癌发病风险相关, 但这个位点的突变型等位基因在亚洲人(台湾和泰国)中的表达相当低, 远小于1%。因此Stevens等^[15]在分析rs8170与三阴性乳腺癌发病风险相关性的时候, 直接排除了研究入组的亚洲人群, 只在高加索人群中进行了分析。本研究也证实了突变型的rs8170在中国人

群中的表达极低。

与乳腺癌易感性相关的BRCA1相关A蛋白复合物相关基因的SNP还有NBA1基因上的rs3745185和rs10406920^[15-17]。其中rs10406920位于8号内含子上, 与在9号外显子上的rs8170是完全连锁的($r^2=1$), 也就是说rs10406920这个位点的基因型情况完全可以被rs8170的基因分型代替的。由于rs8170是与乳腺癌相关的, rs10406920也自然与乳腺癌相关的。考虑到经济的原因, 许多SNP的研究中, 所有的相连锁的SNP只取了标签SNP中的一个进行研究, 因此处于内含子位置的rs10406920一般情况下会被处于外显子的rs8170取代。本研究进行了rs10406920和rs8170的基因分型。结果显示, 这两个位点在汉族人群中的表达是相当低, MAF小于0.01。

由于rs10406920与rs8170完全连锁, 因此实际上到目前为止, 国外文献只发现了两个与乳腺癌遗传易感性相关的NBA1上的SNP位点: rs8170和rs3745185。rs3745185位于内含子上, 本研究中该位点在三阴性乳腺癌患者和正常妇女间的表达差异无统计学意义。

本研究发现了与疾病相关的SNP: rs7250266。突变型的rs7250266在三阴性乳腺癌患者中的比例低于正常女性。携带突变型rs7250266等位基因的妇女患癌风险低于携带野生型rs7250266等位基因的妇女。

rs7250266位于NBA1基因启动子区域的启动子区域的SNP, 其核苷酸的改变可能会引起转录因子结合部位或转录因子结合强度的改变, 从而影响转录的起始和转录强度, 进而影响蛋白的表达水平。通过使用RegulomDB和TFSEARCH进行预测后发现, 当rs7250266发生碱基改变后, 会新增多个转录因子结合位点, 且这些新增的转录因子与启动子的结合能力很强。

对BRCA1相关A蛋白复合物的单体型分析目前报道较少。Rebbeck等^[12]发现了与乳腺癌发病相关的单体型, 这些单体型中含有rs8170的突变型碱基和(或)rs3745185的突变碱基。本研究的单体型分析也发现了与三阴性乳腺癌相关的

单体型, 考虑可能是因为含有了突变型等位基因的rs7250266所致。

本研究发现了与三阴性乳腺癌易感性相关的位点: rs7250266。该位点位于*NBA1*基因的启动子区域。经检测, 该位点等位基因的改变可能导致转录因子与启动子结合的改变, 进一步会影响该基因的转录和蛋白表达。该位点与乳腺癌的相关性在单体型分析中也得到证实。我们计划在将来进行进一步的功能试验来证实此位点的作用。

[参 考 文 献]

- [1] BOUKERROUCHA M, JOSSE C, ELGUENDI S, et al. Evaluation of BRCA1-related molecular features and microRNAs as prognostic factors for triple negative breast cancers [J]. *BMC Cancer*, 2015, 15(755): 1740-1749.
- [2] STEFANSSON O A, JONASSON J G, JOHANSSON O T, et al. Genomic profiling of breast tumours in relation to BRCA abnormalities and phenotypes [J]. *Breast Cancer Res*, 2009, 11(4): R47.
- [3] RAKHA E A, ELSHEIKH S E, ALESKANDARANY M A, et al. Triple-negative breast cancer: distinguishing between basal and non-basal subtypes [J]. *Clin Cancer Res*, 2009, 15(7): 2302-2310.
- [4] WANG B, HUOV K, HOFMANN K, et al. NBA1, a new player in the BRCA1 A complex, is required for DNA damage resistance and checkpoint control [J]. *Genes Dev*, 2009, 23(6): 729-739.
- [5] CLAPPERTON J A, MANKE I A. Structure and mechanism of BRCA1 BRCT domain recognition of phosphorylated BACH1 with implications for cancer [J]. *Nat Struct Mol Biol*, 2004, 11(6): 512-518.
- [6] HUEN M S Y, SY S H M, CHEN J J. BRCA1 and its toolbox for the maintenance of genome integrity [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2010, 11(2): 138-148.
- [7] WANG B, MATSUOKA S, et al. Abraxas and Rap80 form a BRCA1 protein complex required for the DNA damage response [J]. *Science*, 2007, 316(5828): 1194-11948.
- [8] DOGU G G, KARGI A, TURGUT S, et al. MDR1 single nucleotide polymorphism C3435T in Turkish patients with non-small cell lung cancer [J]. *Gene*, 2012, 506(2): 404-407.
- [9] DING L, WANG S, CHEN G M, et al. A single nucleotide polymorphism of IL-21 gene is associated with systemic lupus erythematosus in a Chinese population [J]. *Inflammation*, 2012, 35(6): 1781-1785.
- [10] PARVEZ B, VAGLIO J, ROWAN S, et al. Symptomatic response to antiarrhythmic drug therapy is modulated by a common single nucleotide polymorphism in atrial fibrillation [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2012, 60(6): 539-545.
- [11] 杨文涛. 个体化诊治时代的乳腺癌病理诊断 [J]. *中国癌症杂志*, 2012, 22(7): 556-560.
- [12] REBBECK T, MITRA N, DOMCHEK S M. Modification of *BRCA1*-associated breast and ovarian cancer risk by *BRCA1*-interacting genes [J]. *Cancer Res*, 2011, 71(17): 5792-5805.
- [13] AKBARI M R, GHADIRIAN P, ROBIDOUX A. Germline RAP80 mutations and susceptibility to breast cancer [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2009, 113(2): 377-381.
- [14] NIKKILÄ J, COLEMAN K A, MORRISSEY D, et al. Familial breast cancer screening reveals an alteration in the RAP80 UIM domain that impairs DNA damage response function [J]. *Oncogene*, 2009, 28(16): 1843-1852.
- [15] STEVENS K N, FREDERICKSEN Z, VACHON C M, et al. 19p13.1 is a triple-negative-specific breast cancer susceptibility locus [J]. *Cancer Res*, 2012, 72(7): 1795-1803.
- [16] SOLYOM S, PATTERSON-FORTIN J, PYLKA S K, et al. Mutation screening of the MERIT40 gene encoding a novel BRCA1 and RAP80 interacting protein in breast cancer families [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2010, 120(1): 165-168.
- [17] ZHENG Y L, ZHANG J, NIU Q, et al. Germline mutational analysis of the C19orf62 gene in African-American women with breast cancer [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2011, 127(3): 871-877.

(收稿日期: 2016-03-10 修回日期: 2016-09-12)