

# ЭПИГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ РЕГУЛЯЦИИ BRCA1

**Т.А. Богуш, Е.А. Шестакова, Н.О. Вихлянцева, Е.А. Богуш,  
Г.Ю. Чемерис, М.М. Давыдов**

ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава РФ

**Цель исследования.** Провести систематический анализ данных, имеющихся в современной литературе, о роли не только мутаций в гене BRCA1, но и функционального изменения белка BRCA1 в процессе канцерогенеза, оценить эффективность химиотерапии.

**Материал и методы.** В обзор включены данные зарубежных и отечественных статей, найденных в PubMed по данной теме, опубликованных за последние 10 лет.

**Результаты.** BRCA1 участвует в процессах репарации повреждений ДНК при воздействии классических противоопухолевых лекарств, в частности препаратов платины, контролируя проявление их противоопухолевой активности. При этом функционирование BRCA1 зависит от его взаимодействия с многочисленными клеточными белками, а уровень BRCA1 поддерживается в результате эпигенетической регуляции экспрессии гена BRCA1. В обзоре рассмотрены основные эпигенетические механизмы регуляции экспрессии гена BRCA1, включающие метилирование ДНК, ковалентные модификации гистонов, регуляцию факторами транскрипции, а также клеточные пути передачи сигналов, участвующие в этих процессах.

**Заключение.** BRCA1 играет важную роль в репарации ДНК, как путем гомологичной рекомбинации, так и путем негомологичного соединения концов ДНК, осуществляя таким образом поддержание стабильности генома. Нарушение функции белка BRCA1, вызванное мутациями в его гене, ассоциировано с развитием рака молочной железы, рака яичников и некоторых других злокачественных новообразований. Необходимо проведение дальнейших исследований в этом направлении.

**Ключевые слова.** BRCA1, репарация ДНК, эпигенетическая регуляция, метилирование ДНК, модификации гистонов, факторы транскрипции, клеточные пути передачи сигналов.

## EPIGENETIC MECHANISMS OF BRCA1 REGULATION

**T.A. Bogush, E.A. Shestakova, N.O. Vikhlyantseva, E.A. Bogush,  
G.Yu. Chemeris, M.M. Davydov**

Federal State Budgetary Institution «N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center»  
of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

**Objective of the study** — is to conduct a systematic analysis of the data available in current literature on the role of both mutations in gene BRCA1, the change of protein BRCA1 function in the process of carcinogenesis and in the effectiveness of chemotherapy.

**Materials and Methods.** The review comprises the data from foreign and Russian articles found in Pubmed on the subject which have been published over the past 10 years.

**Results.** BRCA1 participates in the processes of repair of DNA damages assisted by administration of traditional anticancer agents, including platinum preparations, and controls the manifestation of their antitumor activity. Concurrently, the functioning of BRCA1 depends on its interaction with numerous cellular proteins, and the level of BRCA1 is supported in the result of epigenetic regulation of BRCA1 gene expression. The present review considers major epigenetic mechanisms of the regulation of gene BRCA1 expression, which include DNA methylation, histone covalent modifications, regulation by transcription factors, as well as cell signaling pathways, which participate in these processes.

**Conclusion.** BRCA1 plays an important role in DNA repair both by homologous recombination and by non-homologous DNA end-joining, thus ensuring the maintaining of genome stability. Impairment of BRCA1 protein function, caused by mutation in its gene, is associated with the development of breast cancer, ovarian cancer and some other forms of malignant neoplasms. It is necessary to conduct further research in this area.

**Keywords:** BRCA1, DNA repair, epigenetic regulation, DNA methylation, histone modification, transcription factors, cell signalling pathways.

**Введение.** Белок BRCA1 (Breast cancer 1) представляет собой супрессор опухолей с молекулярной массой 220 кДа [1] и кодируется геном *BRCA1* размером 85 тысяч пар оснований (kb), расположенным на хромосоме 17q [2]. BRCA1 играет важную роль в репарации ДНК, как путем гомологичной рекомбинации, так и негомологичным соединением концов ДНК, осуществляя таким образом поддержание стабильности генома [1, 3–6]. Нарушение функции белка BRCA1, вызванное мутациями в его гене, ассоциировано с развитием рака молочной железы, рака яичников и некоторых других злокачественных новообразований [4].

*BRCA1* участвует в процессах репарации повреждений ДНК при воздействии классических противоопухолевых лекарств, в частности, препаратов платины, контролируя проявление их противоопухолевой активности. Как упоминалось выше, процесс репарации двухцепочечных разрывов в молекуле ДНК при участии *BRCA1* осуществляется путем гомологичной рекомбинации, а также при негомологичном соединении концов ДНК. Этот процесс принципиально отличается от репарации ДНК с участием белка ERCC1 (Excision Repair Cross-Complementation Group 1), осуществляющего эксцизионную репарацию только одноцепочечных разрывов в молекуле ДНК. Как и в случае *BRCA1*, от активности репарации повреждений ДНК с участием ERCC1 зависит реализация противоопухолевой активности платиновых лекарств [7].

При этом функционирование *BRCA1* зависит от его взаимодействия с многочисленными клеточными белками, а уровень *BRCA1* поддерживается в результате эпигенетической регуляции экспрессии гена *BRCA1*. Структура промотора гена *BRCA1* и белка *BRCA1* была детально проанализирована в предыдущем материале [8]. В данном обзоре рассмотрены основные эпигенетические механизмы регуляции экспрессии *BRCA1*, включающие метилирование ДНК, ковалентные модификации гистонов, регуляцию факторами транскрипции, клеточные пути передачи сигналов, участвующие в этих процессах.

Следует отметить, что не только мутации в гене *BRCA1*, но и функциональное изменение белка *BRCA1* выполняет важную роль в процес-

се канцерогенеза и в эффективности химиотерапии [9]. В частности, нарушение функции *BRCA1* связывают с развитием спорадических форм злокачественных новообразований [10]. Механизмы регуляции функционирования *BRCA1* и связанные с этим нарушения в настоящее время хорошо изучены и будут рассмотрены ниже.

### Эпигенетические механизмы регуляции гена *BRCA1*

Уровень экспрессии опухолевых маркеров регулируется в клетке прежде всего на уровне кодирующих их генов, активность которых может изменяться в результате мутаций, а также в результате различных эпигенетических воздействий. Применительно к регуляции экспрессии *BRCA1* это могут быть ковалентные модификации ДНК и гистоновых белков хроматина в промоторе и кодирующих участках гена *BRCA1*, а также нарушения регуляции экспрессии *BRCA1* факторами транскрипции.

### Метилирование ДНК

Одним из важных механизмов ингибирования экспрессии *BRCA1* является метилирование CpG островков ДНК в промоторе, а также в кодирующих участках гена *BRCA1*. Увеличение метилирования CpG островков в гене *BRCA1*, сопровождавшееся ингибированием активности гена, было выявлено в образцах спорадического рака молочной железы и яичников. Аберрантное метилирование промотора *BRCA1* выявляется в 24% спорадических форм рака молочной железы [11] и в 15–35% — рака яичников [12–13]. Это стабильная модификация, которая сохраняется при последовательных делениях клеток, обеспечивая стабильный пониженный уровень *BRCA1*, что было продемонстрировано в работе на культуре клеток рака толстой кишки линии HCT116 [14].

### Ковалентные модификации гистонов

Другой важный эпигенетический механизм регуляции экспрессии *BRCA1* — обратимые ковалентные модификации нуклеосомных гистоновых белков, вызванные метилированием и деметилированием, а также ацетилированием и деацетилированием гистонов. Эти реакции осуществляют ферменты модификации гистонов, а именно гистон-метилтрансферазы

и гистон-деметилазы, а также гистон-ацетилазы и гистон-деацетилазы [15–18]. В отличие от ацетилирования гистонов, которое всегда является активирующей модификацией, метилирование гистонов может быть как активирующей, так и ингибирующей. Активирующие или ингибирующие свойства этой модификации зависят от расположения модифицируемого аминокислотного остатка лизина или аргинина в аминокислотной последовательности [19]. Так, в работе на клетках рака толстой кишки линии HCT116 было показано, что метилирование гистона H3 по аминокислотному остатку лизина в позиции 4 в промоторной области *BRCA1* с участием метилтрансферазы SET1A приводит к активации этого гена [15].

С другой стороны, при исследовании в культурах клеток рака молочной железы MCF7, немелкоклеточного рака легкого A549 и рака толстой кишки RKO было продемонстрировано, что гипоксия является ингибирующим эпигенетическим фактором экспрессии *BRCA1* [16]. В гипоксических участках опухоли отмечено увеличение метилирования гистона H3 по аминокислотному остатку лизина в позиции 9, приводящее к уменьшению ацетилирования гистона H3 по этому остатку, а также к уменьшению метилирования гистона H3 по аминокислотному остатку лизина в позиции 4 в промоторной области *BRCA1* и в результате — к подавлению активности этого гена. На разных клеточных линиях плоскоклеточного рака головы и шеи показано также, что причиной уменьшения экспрессии *BRCA1* может являться деацетилирование по аминокислотному остатку лизина в позиции 9 и общая компактизация хроматина, характерная для ингибирования экспрессии генов в целом [17].

В исследовании на клетках рака молочной железы линии MCF7 продемонстрированы «последствия» эпигенетической регуляции активности *BRCA1* и экспрессии его продукта — белка *BRCA1*. В этой работе показано, что ингибирование метилирования гистона H3 по аминокислотному остатку лизина в позиции 4, приводящее к уменьшению экспрессии белка *BRCA1*, ассоциировано с увеличением активности процесса эпителиально-мезинхемального перехода, который является важнейшей прогностически неблагоприятной характеристикой опухолей [18].

### Эпигенетическая регуляция *BRCA1* факторами транскрипции

Экспрессия гена *BRCA1* контролируется с участием как позитивных, так и негативных факторов транскрипции, которые модифицируют гистоны промотора. В случае рака яичников было продемонстрировано снижение экспрессии *BRCA1* в опухолевой ткани, ассоциированное с эпигенетическим ингибированием активности гена *BRCA1*. Выявлены две возможные причины описанного феномена. С одной стороны — уменьшение связывания с промотором *BRCA1* активирующего фактора транскрипции GABP- $\alpha/\beta$  [20, 21], с другой — связывание с промотором гена *BRCA1* фактора транскрипции ETS-2, образующего ингибирующий комплекс с фактором Brg-1 из семейства SWI/SNF, ремоделирующим хроматин, как было продемонстрировано на клетках рака молочной железы линии MCF7 [22]. Ингибирующее воздействие на экспрессию *BRCA1* оказывает также фактор транскрипции ID4, связывающийся с RIBS последовательностью в промоторной области гена *BRCA1* [20, 23].

Описан механизм эпигенетической стимуляции экспрессии *BRCA1* в ткани рака яичников при участии белка CREB (Cyclic-AMP response element binding protein), который связывается с CRE (cyclic-AMP response element) последовательностью в позитивном регуляторном районе промотора гена *BRCA1*. Такая регуляция была описана при спорадических формах рака молочной железы и яичников и в кардиомиоцитах [20, 24, 25].

Экспрессия *BRCA1* активируется при связывании фактора транскрипции 53BP1 с последовательностью, расположенной вблизи E2F-связывающего участка промотора *BRCA1*, как было продемонстрировано на клетках рака молочной железы линии MCF7 [26]. Активирующим регуляторным фактором, выявленным в клетках рака толстой кишки линии HCT116, является комплекс белков BORIS, BAT3 и гистон-метилтрансферазы SET1A, связывающийся с промоторным районом в *BRCA1* [15].

И наконец, разнонаправлено экспрессия *BRCA1* может регулироваться в результате связывания ингибирующих факторов транскрипции, E2F6 и p53, или активирующего фактора транскрипции, E2F1, с E2F-связывающим участком

в промоторе гена *BRCA1*, что было продемонстрировано на многочисленных клеточных линиях, включая рак молочной железы, рак шейки матки и толстой кишки [27–31].

**Заключение.** Рассмотрение данных об эпигенетической регуляции активности гена *BRCA1* указывает на чрезвычайно сложную, многостадийную, ассоциированную с множеством сигнальных путей, систему молекулярного контроля за уровнем экспрессии продукта этого гена — белка BRCA. Этот белок выполняет важнейшие функции, осуществляя контроль за генетическую стабильность генома и защищая клетки от негативных воздействий, в том числе и ксенобиотиков. Применительно к здоровому организму, чем выше экспрессия *BRCA1*, тем лучше. При лечении злокачественных новообразований, когда в качестве ксенобиотика выступает противоопухолевый препарат, ситуация значительно более сложная. Если думать о генетической нестабильности опухоли, которая в большинстве случаев ассоциирована с возникновением более агрессивного фенотипа, высокая экспрессия *BRCA1* также благоприятна. Если же иметь в виду эффективность противоопухолевой терапии препаратами, механизм действия которых ассоциирован с разрывами ДНК, прогноз противоположный — чем меньше *BRCA1*, тем лучше. В полной мере это относится к платиновым препаратам. *BRCA1* участвует в репарации повреждений ДНК, контролируя, таким образом, проявление их противоопухолевой активности. Это подтверждают многие, уже ставшие хрестоматийными, фундаментальные данные, однако до настоящего времени клиническая значимость этого белка не доказана. В одних работах не удается выявить корреляции между уровнем *BRCA1* в опухоли и эффективностью платиносодержащей терапии [32, 33], в других — такая корреляция есть [10, 34, 35]. В частности, при исследовании рака молочной железы с отрицательным статусом эстрогеновых рецепторов показано снижение уровня экспрессии в опухоли белка *BRCA1*, что может быть ассоциировано с более высокой эффективностью препаратов платины в этой прогностически неблагоприятной группе пациенток [36].

Данные, схематически представленные на рис. 1, демонстрируют, насколько сложна эпиге-

нетическая регуляция экспрессии *BRCA1* и как эти процессы отражаются на конечном результате химиотерапии препаратами платины, которые до настоящего времени занимают лидирующую позицию в ряду классических цитостатиков.

Комбинации соответствующих эпигенетических ковалентных модификаций и нарушения регуляции экспрессии *BRCA1* факторами транскрипции переводят промотор в неактивное состояние или, наоборот, активируют его. При этом чрезвычайно важным и усложняющим картину фактом является то, что одни и те же модификации гистонов могут приводить к противоположным эффектам в зависимости от участка в промоторе гена *BRCA1*, в котором происходит модификация (подробно описано в тексте выше).

Снижение или повышение активности промотора *BRCA1* ассоциировано с соответствующим снижением или повышением экспрессии *BRCA1*, что неотвратно приводит к ингибированию или активации репарации повреждений ДНК, вызванных препаратами платины. Но и на этом этапе ситуация не выглядит простой.

Как упоминалось выше, процесс репарации разрывов в молекуле ДНК осуществляется не только *BRCA1*, но и с участием белка ERCC1. В первом случае репарация двух цепочечных разрывов ДНК осуществляется при гомологичной и негомологичной рекомбинации, а во втором — проходит эксцизионная репарация только одноцепочечных разрывов в молекуле ДНК. Конечный уровень репарации будет зависеть от суммарной активности *BRCA1* и *ERCC1*.

Когда в опухоли снижена активность и *BRCA1*, и *ERCC1*, уровень репарации повреждений ДНК после воздействия препаратов платины будет ниже, чем при снижении активности только *BRCA1* (на рис. 1: «←» и «±») соответственно). В первом случае реализация противоопухолевого действия препарата платины будет оптимальной (на рис. 1: «+»).

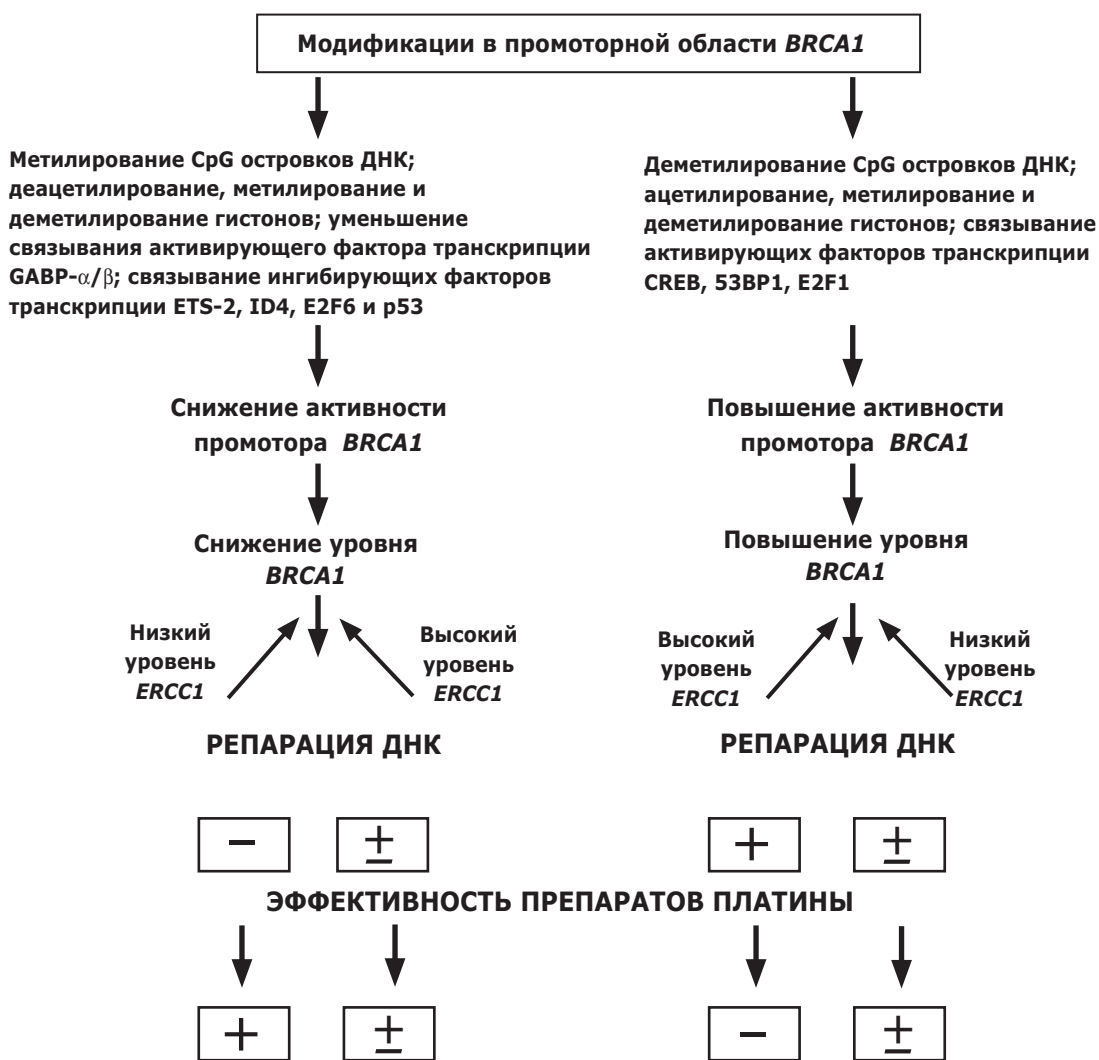
Когда в опухоли уровень *BRCA1* и *ERCC1* высокий, репарация повреждений ДНК после воздействия препаратов платины будет выше, чем при повышенной активности только *BRCA1* (на рис. 1: «+» и «±») соответственно). В первом случае создаются условия для реализации резистентности опухоли к препаратам платины (на рис. 1: «←»).



Таким образом, конечный результат терапии препаратами платины зависит от многих факторов и их комбинаций, что и обуславливает неопределенность в оценке клинических корреляций при определении прогностической значимости отдельных опухолевых маркеров [7].

Считаем, что максимально приближенной к конечному результату может быть молекулярная диагностика уровня репарации в опухоли только при количественной оценке уровня минимум двух белков — *BRCA1* и *ERCC1*. Именно белков, так как на пути «от гена до белка» много неконтролируемых событий. Это и воз-

### Пути эпигенетической регуляции экспрессии *BRCA1* и эффективность препаратов платины



**Рис. 1.** Пути эпигенетической регуляции функции *BRCA1*, приводящие к изменениям в уровне репарации ДНК и эффективности препаратов платины.

В квадратах на рис. 1 приведены ожидаемые эффекты коэкспрессии *BRCA1* и *ERCC1* при разных уровнях маркеров на активность репарации ДНК и эффективность препаратов платины:

«+» → эффективная репарация или чувствительность к препаратам платины;

«-» → низкий уровень репарации или резистентность к препаратам платины;

«±» → уровень репарации или эффективность препаратов платины неопределенный.

действие разных модифицирующих факторов на промоторную область генов, и нарушения в ходе синтеза самих белков. При этом, имея в виду прогнозирование вклада репарации ДНК в конечный результат терапии препаратами платины, можно утверждать, что наиболее определенным будет заключение в случае высокой экспрессии или отсутствия в опухоли обоих маркеров. В первом случае — это прогнози-

рование резистентности к препаратам платины, во втором — эффективности терапии.

И наконец, важно подчеркнуть, что речь идет об информативности вклада этой характеристики опухоли в общий молекулярный портрет, в котором не менее важную роль играют другие параметры. В контексте эффективности препаратов платины это, например, анеуплоидия и пролиферативная активность опухоли.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Clark S., Rodriguez A.M., Snyder R.R., Hankins G.D.V., Boehning D. Structure-function of the tumor suppressor BRCA1 // Comput. Struct. Biotechnol. J. — 2012. — Vol. 1 (1). — P. 1–8. DOI: 10.5936/csbj.201204005.
2. Tan-Wong S.M., French J.D., Proudfoot N.J., Brown M.A. Dynamic interactions between the promoter and terminator regions of the mammalian *BRCA1* gene // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 2008. — Vol. 105 (13). — P. 5160–5165. DOI: 10.1073/pnas.0801048105.
3. Saha J., Davis A.J. Unsolved mystery: the role of *BRCA1* in DNA end- joining // J. Radiat. Res. — 2016. — Vol. 57. Suppl. 1. — P. i18–i24. DOI: 10.1093/jrr/rrw032.
4. Jiang Q., Greenberg R.A. Deciphering the *BRCA1* tumor suppressor network // J. Biol. Chem. — 2015. — Vol. 290 (29). — P. 17724–17732. DOI: 10.1074/jbc.R115.667931.
5. Hu Y., Scully R., Sobhian B., Xie A., Shestakova E., Livingston D.M. RAP80-directed tuning of *BRCA1* homologous recombination function at ionizing radiation-induced nuclear foci // Genes Dev. — 2011. — Vol. 25 (7). — P. 685–700. DOI: 10.1101/gad.2011011
6. Silver D.P., Dimitrov S.D., Feunteun J., Gelman R., Drapkin R., Lu S.D. et al. Further evidence for *BRCA1* communication with the inactive X chromosome // Cell. — 2007. — Vol. 128 (15). — P. 991–1002. DOI: 10.1016/j.cell.2007.02.025.
7. Бозуш Т.А., Попова А.С., Дудко Е.А., Бозуш Е.А., Тюляндина А.С., Тюляндин С.А. и соавт. *ERCC1* как маркер резистентности рака яичников к препаратам платины. Антибиотики и химиотер. — 2015; 60 (3–4); 42–50.
8. Shestakova E.A. Epigenetic regulation of *BRCA1* expression and its role in breast cancer stem cell development // Turk. J. Biol. — 2016. — Vol. 40 (5). — P. 981–989. DOI: 10.3906/biy-1507-145.
9. Stefansson O.A., Villanueva A., Vidal A., Marti L., Esteller M. *BRCA1* epigenetic inactivation predicts sensitivity to platinum-based chemotherapy in breast and ovarian cancer // Epigenetics. — 2012. — Vol. 7 (11). — P. 1225–1229. DOI: 10.4161/epi.22561.
10. Weberpals J.I., Tu D., Squire J.A., Amin M.S., Islam S., Pelletier L.B. et al. Breast cancer 1 (*BRCA1*) protein expression as a prognostic marker in sporadic epithelial ovarian carcinoma: an NCIC CTG OV.16 correlative study // Ann. Oncol. — 2011. — Vol. 22 (11). — P. 2403–2410. DOI: 10.1093/annonc/mdq770.
11. Wu L., Shen Y., Peng X., Zhang S., Wang M., Xu G. et al. Aberrant promoter methylation of cancer-related genes in human breast cancer // Oncol. Lett. — 2016. — Vol. 12 (6). — P. 5145–5155. DOI: 10.3892/ol.2016.5351.
12. Bai X., Fu Y., Xue H., Guo K., Song Z., Yu Z. et al. *BRCA1* promoter hypermethylation in sporadic epithelial ovarian carcinoma: Association with low expression of *BRCA1*, improved survival and co-expression of DNA methyltransferases // Oncol. Lett. — 2014. — Vol. 7 (4). — P. 1088–1096. DOI: 10.3892/ol.2014.1878.
13. Ruscito I., Dimitrova D., Vasconcelos I., Gellhaus K., Schwachula T., Bellati F. et al. *BRCA1* gene promoter methylation status in high-grade serous ovarian cancer patients — a study of the tumour Bank ovarian cancer (TOC) and ovarian cancer diagnosis consortium (OVCAD) // Eur. J. Cancer. — 2014. — Vol. 50 (12). — P. 2090. DOI: 10.1016/j.ejca.2014.05.001.
14. Sharma S., de Carvalho D.D., Jeong S., Jones P.A., Liang G. Nucleosomes containing methylated DNA stabilize DNA methyltransferases 3A/3B and ensure faithful epigenetic inheritance // PLOS Genet. — 2011. — Vol. 7 (2). — P. 1–14. DOI: 10.1371/journal.pgen.1001286.
15. Nguyen P., Bar-Sela G., Sun L., Bisht K.S., Cui H., Kohn E. et al. BAT3 and SET1A form a complex with CTCFL/BORIS to modulate H3K4 histone dimethylation and gene expression // Mol. Cell. Biol. — 2008. — Vol. 28 (21). — P. 6720–6729. DOI: 10.1128/MCB.00568–08.
16. Lu Y., Chu A., Turker M.S., Glazer P.M. Hypoxia-induced epigenetic regulation and silencing of the *BRCA1* promoter // Mol. Cell. Biol. — 2011. — Vol. 31 (16). — P. 3339–3350. DOI: 10.1128/MCB.01121–10.

17. Almeida L.O., Abrahao A.C., Rosseli-Murai L.K., Giudice F.S., Zagni C., Leopoldino A.M. et al. NFkB mediates cisplatin resistance through histone modifications in head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC) // FEBS Open Bio. — 2014. — Vol. 4. — P. 96–104. DOI: 10.1016/j.fob.2013.12.003.
18. Wu Z.-Q., Li X.-Y., Hu C.Y., Ford M., Kleer C.G., Weiss S.J. Canonical Wnt signaling regulates Slug activity and links epithelial-mesenchymal transition with epigenetic Breast Cancer 1, Early Onset (BRCA1) repression // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 2012. — Vol. 109 (41). — P. 16654–16659. DOI: 10.1073/pnas.1205822109.
19. Li K.K., Luo C., Wang D., Jiang H., Zheng Y.Z. Chemical and biochemical approaches in the study of histone methylation and demethylation // Med. Res. Rev. 2012. — Vol. 32 (4). — P. 815–867. DOI: 10.1002/mrr.20228.
20. McCoy M.L., Mueller C.R., Roskelley C.D. The role of the breast cancer susceptibility gene 1 (BRCA1) in sporadic epithelial ovarian cancer // Reprod. Biol. Endocrinol. — 2003. — Vol. 1 (72). — P. 1–5. DOI: 10.1186/1477-7827-1-72.
21. Polansky H., Javaherian A. Commentary: The unliganded glucocorticoid receptor positively regulates the tumor suppressor gene BRCA1 through GABP beta. // Front. Cell Infect. Microbiol. — 2015. — Vol. 5. — P. 1–3. DOI: 10.3389/fcimb.2015.00066.
22. Baker K.M., Wei G., Schaffner A.E., Ostrowski M.C. Ets-2 and components of mammalian SWI/SNF form a repressor complex that negatively regulates the BRCA1 promoter // J. Biol. Chem. — 2003. — Vol. 278 (20). — P. 17876–17884. DOI: 10.1074/jbc.M209480200.
23. Baker L.A., Holliday H., Swarbrick A. ID4 controls luminal lineage commitment in normal mammary epithelium and inhibits BRCA1 function in basal-like breast cancer // Endocr. Relat. Cancer. — 2016. — Vol. 23 (9). — P. 381–392. DOI: 10.1530/ERC-16-0196.
24. Mueller C.R., Roskelley C.D. Regulation of BRCA1 expression and its relationship to sporadic breast cancer // Breast Cancer Res. — 2003. — Vol. 5 (1). — P. 45–52.
25. Lin D., Chai Y., Izadpanah R., Braun S.E., Alt E. NPR3 protects cardiomyocytes from apoptosis through inhibition of cytosolic BRCA1 and TNF- $\alpha$  // Cell Cycle. — 2016 — Vol. 15 (18). — P. 2414–2419. DOI: 10.1080/15384101.2016.1148843.
26. Rauch T., Zhong X., Pfeifer G.P., Xu X. 53BP1 is a positive regulator of the BRCA1 promoter // Cell Cycle. — 2005. — Vol. 4 (8). — P. 1078–1083.
27. MacLachlan T.K., Dash B., Dicker D.T., El-Deiry W. Repression of BRCA1 through a feedback loop involving p53 // J. Biol. Chem. — 2000. — Vol. 275 (4). — P. 2777–2785.
28. Oberley M.J., Inman D.R., Farnham P.J. E2F6 negatively regulates BRCA1 in human cancer cells without methylation of histone H3 on lysine 9 // J. Biol. Chem. — 2003. — Vol. 278 (43). — P. 42466–42476. DOI: 10.1074/jbc.M307733200.
29. Pellicelli M., Picard C., Wang D., Lavigne P., Moreau A. E2F1 and TFDP1 regulate PITX1 expression in normal and osteoarthritic articular chondrocytes // PLoS One. — 2016. — Vol. 11 (11). — P. e0165951. DOI: 10.1371/journal.pone.0165951.
30. Tang H., Liu P., Yang L., Xie X., Ye F., Wu M. et al. miR-185 suppresses tumor proliferation by directly targeting E2F6 and DNMT1 and indirectly upregulating BRCA1 in triple-negative breast cancer // Mol. Cancer Ther. — 2014. — Vol. 13 (12). — P. 3185–3197. DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-14-0243.
31. Dong C., Zhang F., Luo Y., Wang H., Zhao X., Guo G., Powell S.N. et al. p53 suppresses hyper-recombination by modulating BRCA1 function // DNA Repair (Amst). — 2015. — Vol. 33. — P. 60–69. DOI: 10.1016/j.dnarep.2015.06.005.
32. Kang C.H., Jang B.G., Kim D.W., Chung D.H., Kim Y.T., Jheon S. et al. The prognostic significance of ERCC1, BRCA1, XRCC1, and  $\beta$ -tubulin expression in patients with non-small cell lung cancer treated by platinum- and taxane-based neoadjuvant chemotherapy and surgical resection // Lung Cancer. — 2010. — Vol. 68 (3). — P. 478–483. DOI: 10.1016/j.lungcan.2009.07.004.
33. Li Z., Qing Y., Guan W., Li M., Peng Y., Zhang S. et al. Predictive value of APE1, BRCA1, ERCC1 and TUBB3 expression in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) receiving first-line platinum-paclitaxel chemotherapy // Cancer Chemother. Pharmacol. — 2014. — Vol. 74 (4). — P. 777–786. DOI: 10.1007/s00280-014-2562-1.
34. Silver D.P., Richardson A.L., Eklund A.C., Wang Z.C., Szallasi Z., Li Q. et al. Efficacy of neoadjuvant cisplatin in triple-negative breast cancer // J. Clin. Oncol. — 2010. — Vol. 28 (7). — P. 1145–1153. DOI: 10.1200/JCO.2009.22.4725.
35. Carser J.E., Quinn J.E., Michie C.O., O'Brien E.J., McCluggage W.G., Maxwell P. et al. BRCA1 is both a prognostic and predictive biomarker of response to chemotherapy in sporadic epithelial ovarian cancer // Gynecol. Oncol. — 2011. — Vol. 123 (3). — P. 492–498. DOI: 10.1016/j.ygyno.2011.08.017.
36. Богуш Т.А., Дудко Е.А., Шестакова Е.А., Гришанина А.Н., Богуш Е.А., Курсанов В.Ю. и соавт. Количественная оценка уровня экспрессии белка BRCA1 в ткани рака молочной железы с использованием метода проточной цитофлуориметрии // Российский биотерапевтический журнал. — 2016. — № 15 (4). С. 49–52.

**АВТОРЫ**

*Богущ Татьяна Анатольевна*, доктор биологических наук, профессор, заведующий лабораторией медицинской химии, ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. 115478, Москва, Каширское шоссе, 24, e-mail: tatbogush@mail.ru; labmedchem@mail.ru

*Bogush Tatiana Anatolevna*, Doctor of Sciences, Professor, Head of the Laboratory of Medical Chemistry, Blokhin Cancer Research Center, Moscow, 115478, Kashirskoye shosse, 24.

*Шестакова Елена Анатольевна*, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник, лаборатория медицинской химии, ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. 115478, Москва, Каширское шоссе, 24, e-mail: elenaanshestakova@mail.ru; labmedchem@mail.ru

*Shestakova Elena Anatolevna*, PhD, Senior Research Scientist, Laboratory of Medical Chemistry, Blokhin Cancer Research Center, Moscow, 115478 Kashirskoye shosse, 24.

*Вихлянцева Надежда Олеговна*, младший научный сотрудник, лаборатория медицинской химии, ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. 115478, Москва, Каширское шоссе, 24, e-mail: labmedchem@mail.ru

*Vichljantzeva Nadejda Olegovna*, Research Scientist, Laboratory of Medical Chemistry, Blokhin Cancer Research Center, Moscow, 115478 Kashirskoye shosse, 24.

*Богущ Елена Александровна*, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник, хирургическое отделение диагностики опухолей, ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. 115478, Москва, Каширское шоссе, 24, e-mail: labmedchem@mail.ru

*Bogush Elena Alexandrovna*, MD, Senior Research Scientist, Tumor Diagnostics Surgery Department, Blokhin Cancer Research Center, Moscow, 115478 Kashirskoye shosse, 24.

*Чемерис Галина Юрьевна*, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник, отделение патологической анатомии опухолей человека, ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, 115478, Москва, Каширское шоссе, 24, e-mail: labmedchem@mail.ru

*Chemeris Galina Yurievna*, PhD, Senior Research Scientist, Human Tumors Pathology Department, Blokhin Cancer Research Center, Moscow, 115478 Kashirskoye shosse, 24.

*Давыдов Михаил Михайлович*, директор НИИ КО ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, доктор медицинских наук, член-корреспондент РАН. 115478, Москва, Каширское шоссе, 24, e-mail: labmedchem@mail.ru

*Davydov Michail Michailovich*, Director of the Institute of Clinical Oncology, Blokhin Cancer Research Center, Doctor of Sciences, Professor, Moscow, 115478 Kashirskoye shosse, 24.