

Анализ aberrаций числа копий ДНК генов *BRCA1*, *NF-κB* и *PARP1* в опухоли молочной железы: связь с эффектом предоперационной химиотерапии и прогнозом заболевания

Цыганов М.М., Ибрагимова М.К., Дерюшева И.В., Гарбуков Е.Ю., Слонимская Е.М., Литвяков Н.В.

Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, 634009, г. Томск, пер. Кооперативный, 5

Известно, что дефицит гомологичной рекомбинации в опухолевых клетках, обусловленный, в основном, дефектом генов *BRCA1/2*, связан с высокой эффективностью лечения и благоприятным прогнозом заболевания. Однако наличие других альтернативных путей репарации ДНК, таких как активация генов *NF-κB* или *PARP1*, может оказывать дополнительный негативный эффект. Таким образом, целью работы явилась оценка связи aberrаций числа копий ДНК генов *BRCA1*, *NF-κB*, *PARP1* в опухолевой ткани молочной железы с эффектом химиотерапии и прогнозом заболевания.

Материалы и методы. В исследование было включено 85 больных раком молочной железы IIA–IIIB стадии. ДНК выделяли из биопсийных образцов опухолевой ткани с использованием набора QIAamp DNA mini Kit (Qiagen, Germany). Было проведено микроматричное исследование всех образцов опухоли на ДНК-чипах высокой плотности фирмы Affymetrix CytoScan™ HD Array. Для оценки aberrаций числа копий ДНК использовали программу «Chromosome Analysis Suite 3.3».

Результаты. Было установлено, что наибольшая частота делеций наблюдается в гене *BRCA1* (28%, 24 случая из 85), и это статистически значимо сопряжено с объективным ответом на неоадьювантную химиотерапию ($p=0,02$). Частота амплификации гена *PARP1* в исследуемой группе больных составляет 62%, что также определяет хороший ответ на неоадьювантную химиотерапию вне зависимости от наличия aberrаций других исследуемых генов. При анализе прогностической значимости aberrаций генов было показано, что амплификация гена *PARP1* является неблагоприятным маркером безметастатической выживаемости (log-rank test, $p=0,02$).

Выводы. На основании полученных данных можно полагать, что aberrантное состояние генов *BRCA1* и *PARP1* в опухоли молочной железы, может также являться перспективным маркером эффективности химиотерапии и прогноза заболевания, что подтверждает актуальность исследования, но и требует дальнейшего детального изучения.

Ключевые слова: рак молочной железы, микроматричные исследования, *BRCA1*, *PARP1*, *NF-κB*, aberrации числа копий, неоадьювантная химиотерапия; прогноз

Для цитирования: Цыганов М.М., Ибрагимова М.К., Дерюшева И.В., Гарбуков Е.Ю., Слонимская Е.М., Литвяков Н.В. Анализ aberrаций числа копий ДНК генов *BRCA1*, *NF-κB* и *PARP1* в опухоли молочной железы: связь с эффектом предоперационной химиотерапии и прогнозом заболевания. *Медицинская генетика* 2019; 18(7): 10-16.

DOI: 10.25557/2073-7998.2019.07.10-16

Автор для корреспонденции: Цыганов Матвей Михайлович; e-mail: TsyganovMM@yandex.ru

Финансирование: Работа поддержана грантом РФФ № 19-75-00027.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 31.07.2019

Copy number aberrations of DNA *BRCA1*, *NF-κB* and *PARP1* genes in breast cancer: association with the effect of preoperation chemotherapy and prediction of the disease

Tsyganov M.M., Ibragimova M.K., Deryusheva I.V., Garbukov E.Yu., Slonimskaya E.M., Litviakov N.V.

Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences; Кооперативный st.5, 634050 Tomsk, Russian Federation

It is well known that the presence in the tumor cells of such a phenomenon as a deficiency of homologous recombination, caused mainly by a defect in the *BRCA1/2* genes, is associated with a favorable treatment effect and prognosis of the disease. But it has been established that the presence of other alternative ways of DNA repair, such as activation of the *NF-κB* or *PARP1* genes, may have an additional negative effect. Thus, the aim of the work was to assess the association of chromosomal aberrations of the *BRCA1*, *NF-κB*, *PARP1* genes in tumor breast tissue with the effect of chemotherapy and the prognosis of the disease.

Materials and methods. The study included 85 patients with stage IIA – IIIB breast cancer. DNA was isolated from biopsy specimens of tumor tissue using the QIAamp DNA mini Kit (Qiagen, Germany). A microarray was studied for all tumor samples on Affymetrix CytoScan™ HD Array high-density DNA chips. To estimate the aberrations of the number of DNA copies, the program Chromosome Analysis Suite 3.3 was used.

Results. It was found that the highest frequency of deletions is observed in the *BRCA1* gene (28%, 24 cases out of 85), and this is statistically significantly associated with an objective response to neoadjuvant chemotherapy ($p=0.02$). The frequency of amplification of *PARP1* in the studied group of patients is 62%, which also determines the presence of a good response to neoadjuvant chemotherapy, regardless of the presence of chromosomal aberrations of other study genes. When analyzing the prognostic significance of gene aberrations, it was shown that *PARP1* amplification is an unfavorable marker of metastatic-free survival (log-rank test, $p=0.02$).

Conclusion. Based on the data obtained, it can be assumed that the aberrant state of the *BRCA1* and *PARP1* genes in a breast cancer may also be a promising marker of the effectiveness of chemotherapy and disease prognosis, which confirms the undoubted relevance of the study, but also requires further detailed study.

Key words: breast cancer, microarray studies, *BRCA1*, *PARP1*, NF- κ B, copy number aberrations, neoadjuvant chemotherapy, prognosis.

For citation: Tsyganov M.M., Ibragimova M.K., Deryusheva I.V., Garbukov E.Yu., Slonimskaya E.M., Litviakov N.V. Copy number aberrations of DNA *BRCA1*, NF- κ B and *PARP1* genes in breast cancer: association with the effect of preoperation chemotherapy and prediction of the disease. *Medical genetics* 2019; 18(7): 10-16 [In Rus]

DOI: 10.25557/2073-7998.2019.07.10-16

Corresponding author: Tsyganov Matvey; e-mail: TsyganovMM@yandex.ru.

Funding: Russian Science Foundation (grant № 19-75-00027).

Conflict of interests: The authors declare no conflict of interests.

Accepted: 31.07.2019

Введение

Гены *BRCA1/2* играют важную роль в репарации ДНК посредством гомологичной рекомбинации. Этот механизм позволяет восстанавливать ДНК с высокой точностью и имеет решающее значение для эффективного восстановления двухцепочечных разрывов ДНК. Показано, что нарушения в генах *BRCA1/2* приводят к дефициту гомологичной рекомбинации (HRD - Homologous recombination deficiency), и это отражается на эффективности химиотерапевтического лечения больных раком молочной железы (РМЖ) [1–3]. В частности, установлено, что пациенты с HRD чаще достигали полного патологического ответа по сравнению с группой больных без него ($p=0,002$) [1]. Но стоит отметить, что при отсутствии функциональных генов *BRCA1* или *BRCA2* двунитевые разрывы ДНК не могут восстанавливаться путём гомологичной рекомбинации, и вместо этого репарация может проводиться альтернативными путями, например, за счет активации гена *PARP1* [4]. Так, ещё в 1980 г. группа ученых во главе с Sydney Shall показала, что данный ген участвует в репарации ДНК, и применение ингибиторов PARP может усилить цитотоксическое действие алкилирующих агентов на опухолевые клетки [5].

В последнее время набирает оборот изучение гена транскрипционного нуклеарного фактора κ B (NF- κ B) – фактора транскрипции, отвечающего за адаптивные реакции клеток, в частности в ответ на повреждение ДНК. В недавнем исследовании было показано, что NF- κ B участвует в опосредованной резистентности опухолевых клеток (с диким типом *BRCA1*) к ДНК-повреждающим агентам [6]. Установлено, что в *BRCA1*-

дефицитных опухолевых клетках, не способных к репарации ДНК, наблюдается высокая экспрессия ядерного NF- κ B. Это приводит к ингибированию процессов апоптоза и возникновению химиорезистентности [7]. В этой связи интересным представляется изучение aberrаций числа копий (copy number aberration – CNA) генов *BRCA1*, NF- κ B и *PARP1* в опухоли молочной железы, влияния копийности на эффект химиотерапевтического лечения и прогноз заболевания с целью возможного использования полученных данных в качестве предиктивных и прогностических маркеров.

Материалы и методы

В исследование включены 85 больных люминальным В РМЖ IIА–IIIВ стадии с морфологически верифицированным диагнозом в возрасте 25–68 лет ($47,8 \pm 1,1$) (таблица).

В соответствии с [8] все больные получали 2–8 курсов неoadъювантной химиотерапии (НХТ) по схемам FАС (фторурацил, доксорубин, циклофосфан), САХ (циклофосфан, доксорубин, кселода), СР (циклофосфан, цисплатин) или монотерапию таксотером. Затем проводилась операция, далее больным проводили 2 курса адъювантной химиотерапии по схеме FАС. Лучевая терапия и/или гормональное лечение назначались по показаниям. Исследование проводилось в соответствии с Хельсинкской декларацией, получено разрешение локального этического комитета НИИ онкологии (протокол №1, от 14 января 2013 года). Эффективность предоперационной химиотерапии оценивали по критериям Всемирной организации здравоохранения, Международного противоракового союза

(International Union Against Cancer) [9] с использованием ультразвукового исследования (УЗИ) и/или маммографии, которые проводили до лечения, после 2 курсов НХТ и перед операцией. Регистрировали полную регрессию (уменьшение опухоли почти на 100%), частичную регрессию (уменьшение объема опухоли более чем на 50%), стабилизацию (снижение объема менее чем на 50% или увеличение не более чем на 25%) и прогрессирование (увеличение объема опухоли более чем на 25%). Согласно международным рекомендациям, при проведении предоперационной химиотерапии больные РМЖ со стабилизацией или прогрессированием опухоли составили группу с отсутствием ответа на НХТ, а больные с полной и частичной регрессией – группу с объективным ответом [10].

В качестве исследуемого материала были использованы биопсийные опухолевые образцы (~10 мм³), взятые до лечения под контролем УЗИ. Образцы опухоли помещали в раствор RNeasy (Ambion, USA) и сохраняли при температуре –80°C (после 24-часовой инкубации при +4°C) для дальнейшего выделения ДНК.

Выделение ДНК. ДНК выделяли из 85 биопсийных образцов опухолевой ткани с использованием набора QIAamp DNA mini Kit (Qiagen, Germany). Концентрацию ДНК и чистоту выделения оценивали на спектрофотометре NanoDrop 2000 (Thermo Scientific, USA) (от 50 до 250 нг/мкл, A260/A280=2,10–2,35; A260/A230=2,15–2,40). Целостность ДНК оценивалась путём капиллярного электрофореза на приборе TapeStation (Agilent Technologies, USA), фрагменты ДНК имели массу более 48 т.п.н.

Микроматричный анализ. Для оценки СНА проводили микроматричный анализ на микроматрицах (ДНК-чипах) высокой плотности фирмы Affymetrix (USA) CytoScan™ HD Array, которые содержат 1 млн. 900 тыс. непалиморфных маркеров для анализа аберраций числа копий. Процедуры пробоподготовки, гибридизации и сканирования проводили в соответствии с протоколом производителя на системе Affymetrix GeneChip® Scanner 3000 7G (Affymetrix, USA). Для обработки результатов микрочипирования использовали программу «Chromosome Analysis Suite 3.3»

Таблица

Клинико-патологические параметры больных РМЖ.

Клинико-патологический параметр	Количество больных, абс.ч. (%)	
Возраст	≤45	36 (42,4)
	>45	49 (57,6)
Менструальный статус	Пременопауза	57 (67,1)
	Постменопауза	28 (32,9)
Гистологический тип	Инвазивный протоковый рак	65 (76,5)
	Инвазивный дольковый рак	4 (4,7)
	Медулярный рак	2 (2,4)
	Другие типы	14 (16,5)
Размер опухоли	T1-2	73 (85,9)
	T3-4	12 (14,1)
Лимфогенное метастазирование	N0	29 (34,1)
	N1-3	56 (65,9)
Гистологическая форма	Уницентрическая	53 (62,4)
	Мультицентрическая	32 (37,6)
Схема НХТ	CAX	20 (23,5)
	FAC	30 (35,3)
	Таксотер	29 (34,1)
	CP	6 (7,1)
Ответ на НХТ	Полная регрессия	11 (12,9)
	Частичная регрессия	48 (56,5)
	Стабилизация	22 (25,9)
	Прогрессирование	4 (4,7)

(Affymetrix, USA), которая разработана специально для анализа результатов на матрице CytoScan™ HD Array.

Статистические методы. Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета прикладных программ «STATISTICA 8.0» (StatSoft Inc., USA). Сравнение частот по качественным данным проводили с использованием двухстороннего критерия Фишера. Различия между исследуемыми группами считались статистически значимыми при уровне значимости $p < 0,05$. Для анализа общей и безметастатической выживаемости использовались кривые выживаемости, построенные по методу Каплана-Майера.

Результаты

В результате проведенного исследования была оценена частота CNA исследуемых генов (рис. 1).

Было показано, что наибольшая частота делеций наблюдается в гене *BRCA1* (28%, 24 случая из 85). Кроме этого, важно отметить, что частота амплификаций гена *PARP1* в исследуемой группе больных РМЖ достигает 62%. Наименьшее число CNA наблюдается в гене *NF-κB* (рис. 1), всего у 22 больных наблюдается наличие делеций и амплификаций данного гена (26%). Анализ ассоциации CNA с основными клинико-патологическими параметрами пациентов, такими как возраст, размер опухоли, статус лимфогенного метастазирования, гистологическая форма опухоли и схема НХТ, показал отсутствие статистически значимой связи.

Далее, мы оценили связь исследуемых параметров с эффектом НХТ (рис. 2). Оказалось, что статистически достоверные различия установлены для гена *BRCA1* ($p=0,02$). Частота делеций в группе пациентов с наличием объективного ответа на лечение (полная и частичная регрессия) достигает 47%, по сравнению с группой больных со стабилизацией и прогрессированием (8 из 26 больных, 36%).

Многие авторы указывают, что при дефиците гена *BRCA1* применение ингибиторов гена *PARP1* или учет состояния *NF-κB* в опухоли может играть определенную роль в эффекте лечения или прогнозе заболевания [11–13]. Основываясь на этом, мы изучили связь различных комбинаций CNA исследуемых генов с эффективностью НХТ и безметастатической выживаемостью пациентов. Как оказалось, при делеции гена *BRCA1* наличие CNA генов *NF-κB* и *PARP1* статистически значимо не связано с эффектом химиотерапии или выживаемостью больных РМЖ. Однако стоит отметить, что наличие амплификации гена *PARP1* вне зависимости от состояния двух других генов определяет наличие объективного ответа на НХТ в 77% случаев (41 из 53 больных, $p=0,03$). Несмотря на такой результат, у 34% пациентов в данной группе развилась метастатическая болезнь в сроки от 15 до 122 месяцев (рис. 3Б), по сравнению с группой больных без амплификации данного гена (log-rank test, $p=0,03$), у которых наблюдалась 100% выживаемость. В общей группе больных (рис. 3А) амплификация гена *PARP1* также была ассо-

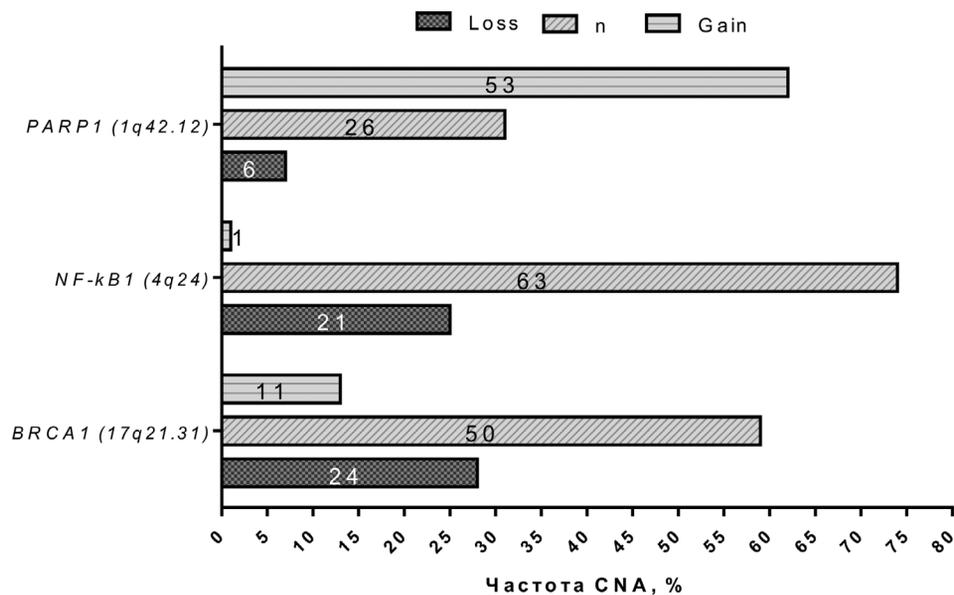


Рис. 1. Частота CNA (в % и абс. ч.) генов *BRCA1*, *NF-κB* и *PARP1* в опухоли молочной железы.

цирована с более низкими показателями безметастатической выживаемости (log-rank test, $p=0,02$).

Таким образом, было установлено, что делеция гена *BRCA1* и наличие амплификации гена *PARP1* сопряжены с хорошим ответом на НХТ вне зависимости от наличия CNA других генов. При этом амплификация гена *PARP1* связана с плохим прогнозом заболевания, а с учетом того, что данный показатель в опухоли молочной железы регистрируется более чем у половины больных, наличие амплификации гена может являться прогностическим маркером. Однако, данный во-

прос требует дальнейшего исследования, в том числе и на других молекулярных подтипах РМЖ.

Обсуждение

В цикле недавних работ Telli M.L. с соавт. было показано, что больные РМЖ с HRD (дисфункцией гена *BRCA1/2*) чаще отвечали на проводимое лечение препаратами платины, по сравнению с группой без дефицита (OR 13,06; CI 1,52–11,241, $p=0,0028$) [1, 14, 15]. Кроме этого установлено, что высокий уровень поте-

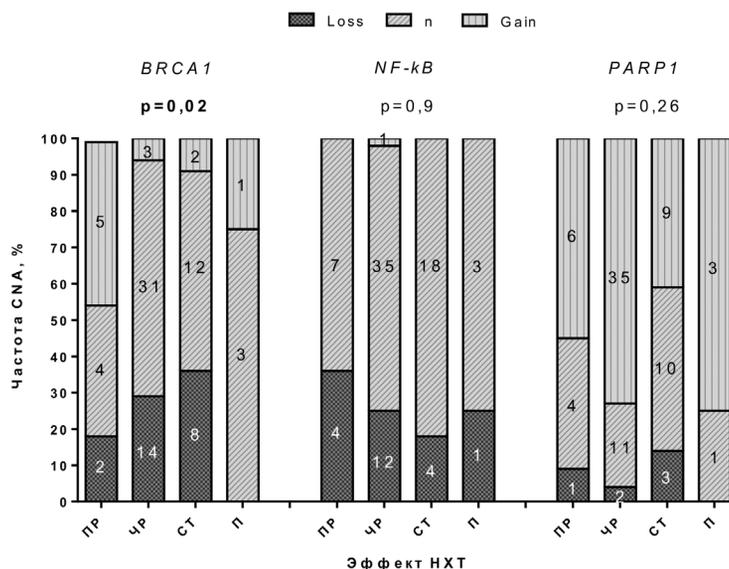


Рис. 2. Связь CNA генов *BRCA1*, *NF-kB* и *PARP1* в опухоли молочной железы с эффектом НХТ.

Примечание: эффект НХТ: PR – полная регрессия, CR – частичная регрессия, СТ – стабилизация, П – прогрессирование.

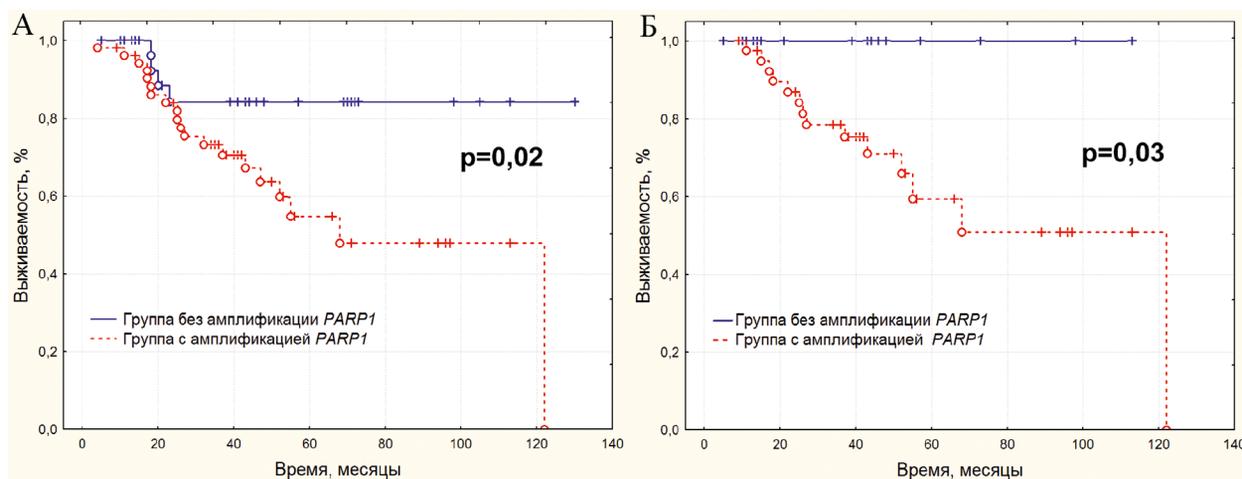


Рис. 3. Безметастатическая выживаемость больных РМЖ в зависимости от CNA гена *PARP1* в общей группе (А) и в группе пациентов с объективным ответом на НХТ (полная и частичная регрессия) (Б).

при гетерозиготности (Loss of heterozygosity - LOH) в генах *BRCA1/2* (LOH более 14–16%) свидетельствует о наличии у таких пациентов HRD, и это является благоприятным предиктивным маркером для назначения препаратов платины [16], что согласуется с нашими данными. В представленной выборке больных (n=85), шести пациентам с делецией гена *BRCA1* была назначена предоперационная химиотерапия с включением препаратов платины. Лишь у одного пациента наблюдалась стабилизация опухолевого узла при 100% безметастатической и общей выживаемости.

Несмотря на то, что в нашей работе не было установлено статистически значимых связей CNA гена *NF-κB* с эффектом НХТ и прогнозом заболевания, в том числе и при наличии делеции гена *BRCA1*, другие авторы показали, что aberrантная активность *NF-κB* может частично отвечать за прогрессирование РМЖ, а гиперэкспрессия этого гена может быть связана с метастазированием опухоли, что делает *NF-κB* перспективным маркером для оценки эффективности лечения больных РМЖ [7, 17]. В настоящее время, исследования гена *PAPRI* в опухоли молочной железы немногочисленны, но полученные в них результаты согласуются с нашими. В частности, было показано, что гиперэкспрессия гена *PAPRI* наблюдается приблизительно у 30–60% больных РМЖ. Многомерный анализ показал, что избыточная экспрессия гена *PAPRI* является независимым прогностическим фактором как для безрецидивной (HR 10,05; 95% CI 5,42–10,66), так и для общей выживаемости (HR 1,82; 95% CI 1,32–2,52), ($p < 0,001$) [11]. Кроме этого установлено, что экспрессия мРНК гена *PAPRI* сильно коррелирует с молекулярным подтипом РМЖ: наибольший уровень экспрессии наблюдается при трипленегативном раке по сравнению с другими типами [18]. Недавний мета-анализ также подтвердил связь данного гена с очень низкими показателями общей ($p=0,02$) и безрецидивной выживаемости ($p=0,01$) [19].

Список литературы

1. Telli M.L., Hellyer J., Audeh W., et al. Homologous recombination deficiency (HRD) status predicts response to standard neoadjuvant chemotherapy in patients with triple-negative or BRCA1/2 mutation-associated breast cancer. *Breast cancer research and treatment*. 2018;168(3):625-630
2. Pennington K.P., Walsh T., Harrell M.I., et al. Germline and somatic mutations in homologous recombination genes predict platinum response and survival in ovarian, fallopian tube, and peritoneal carcinomas. *Clinical Cancer Research*. 2014;20(3):764-775
3. Литвяков Н.В., Чердынцева Н.В., Цыганов М.М., и др. Ассоциация генетического полиморфизма с изменением экспрессии генов множественной лекарственной устойчивости в опухоли молочной железы в процессе неoadъювантной химиотерапии. *Медицинская генетика*. 2011;10(10):37-43

4. Rouleau M., Patel A., Hendzel M.J., et al. PARP inhibition: PARP1 and beyond. *Nature Reviews Cancer*. 2010;10(4):293
5. Durkacz B.W., Omidji O., Gray D.A., et al. (ADP-ribose) n participates in DNA excision repair. *Nature*. 1980;283(5747):593
6. Harte M.T., Gorski J.J., Savage K.I., et al. NF-κB is a critical mediator of BRCA1-induced chemoresistance. *Oncogene*. 2014;33(6):713
7. Sau A., Lau R., Cabrita M.A., et al. Persistent activation of NF-κB in BRCA1-deficient mammary progenitors drives aberrant proliferation and accumulation of DNA damage. *Cell Stem Cell*. 2016;19(1):52-65
8. Schwartz G.F., Hortobagyi G.N. Proceedings of the consensus conference on neoadjuvant chemotherapy in carcinoma of the breast, April 26–28, 2003, Philadelphia, Pennsylvania. *The Breast Journal*. 2004;10(4):273-294
9. Hayward J., Carbone P., Heuson J.-C., et al. Assessment of response to therapy in advanced breast cancer: a project of the Programme on Clinical Oncology of the International Union Against Cancer, Geneva, Switzerland. *European Journal of Cancer*. 1977;13(1):89-94
10. Kaufmann M., Von Minckwitz G., Mamounas E.P., et al. Recommendations from an international consensus conference on the current status and future of neoadjuvant systemic therapy in primary breast cancer. *Annals of surgical oncology*. 2012;19(5):1508-1516
11. Rojo F., Garcia-Parra J., Zazo S., et al. Nuclear PARP-1 protein overexpression is associated with poor overall survival in early breast cancer. *Annals of Oncology*. 2011;23(5):1156-1164
12. De Soto J.A., Wang X., Tominaga Y., et al. The inhibition and treatment of breast cancer with poly (ADP-ribose) polymerase (PARP-1) inhibitors. *International journal of biological sciences*. 2006;2(4):179-185
13. Menendez J.A., Mehmi I., Atlas E., et al. Novel signaling molecules implicated in tumor-associated fatty acid synthase-dependent breast cancer cell proliferation and survival: Role of exogenous dietary fatty acids, p53-p21WAF1/CIP1, ERK1/2 MAPK, p27KIP1, BRCA1, and NF-κB. *International journal of oncology*. 2004;24(3):591-608
14. Telli M.L., Timms K., Reid J.E., et al. Combined Homologous Recombination Deficiency (HRD) scores and response to neoadjuvant platinum-based chemotherapy in triple-negative and/or BRCA1/2 mutation-associated breast cancer. *American Society of Clinical Oncology*. 2015;15:1018
15. Telli M.L., Timms K.M., Reid J., et al. Homologous recombination deficiency (HRD) score predicts response to platinum-containing neoadjuvant chemotherapy in patients with triple-negative breast cancer. *Clinical Cancer Research*. 2016;1(1):1-11
16. Swisher E.M., Lin K.K., Oza A.M., et al. Rucaparib in relapsed, platinum-sensitive high-grade ovarian carcinoma (ARIEL2 Part 1): an international, multicentre, open-label, phase 2 trial. *The lancet oncology*. 2017;18(1):75-87
17. Wu J.T. and Kral J.G. The NF-κB/IκB signaling system: a molecular target in breast cancer therapy. *Journal of Surgical Research*. 2005;123(1):158-169
18. Hu Z., Fan C., Oh D.S., et al. The molecular portraits of breast tumors are conserved across microarray platforms. *BMC Genomics*. 2006;7(1):96
19. Mazzotta A., Partipilo G., De Summa S., et al. Nuclear PARP1 expression and its prognostic significance in breast cancer patients. *Tumor Biology*. 2016;37(5):6143-6153

References

1. Telli M.L., Hellyer J., Audeh W., et al. Homologous recombination deficiency (HRD) status predicts response to standard neoadjuvant chemotherapy in patients with triple-negative or BRCA1/2 mutation-

- associated breast cancer. *Breast cancer research and treatment*. 2018;168(3):625-630
2. Pennington K.P., Walsh T., Harrell M.I., et al. Germline and somatic mutations in homologous recombination genes predict platinum response and survival in ovarian, fallopian tube, and peritoneal carcinomas. *Clinical Cancer Research*. 2014;20(3):764-775
 3. Litviakov N.V., Cherdynseva N.V., Tsyganov M.M., et al. Assotsiatsiya geneticheskogo polimorfizma s izmeneniyem ekspressii genov mnozhestvennoy lekarstvennoy ustoychivosti v opukholi molochnoy zhelezy v protsesse neoad' yuvantnoy khimioterapii [Influence of gene polymorphism on the expression of the multidrug resistance genes in breast tumor during neoadjuvant chemotherapy]. *Meditinskaya genetika [Medical Genetics]*. 2011;10(10):37-43 (In Russ.)
 4. Rouleau M., Patel A., Hendzel M.J., et al. PARP inhibition: PARP1 and beyond. *Nature Reviews Cancer*. 2010;10(4):293
 5. Durkacz B.W., Omidiji O., Gray D.A., et al. (ADP-ribose) n participates in DNA excision repair. *Nature*. 1980;283(5747):593
 6. Harte M.T., Gorski J.J., Savage K.I., et al. NF- κ B is a critical mediator of BRCA1-induced chemoresistance. *Oncogene*. 2014;33(6):713
 7. Sau A., Lau R., Cabrita M.A., et al. Persistent activation of NF- κ B in BRCA1-deficient mammary progenitors drives aberrant proliferation and accumulation of DNA damage. *Cell Stem Cell*. 2016;19(1):52-65
 8. Schwartz G.F., Hortobagyi G.N. Proceedings of the consensus conference on neoadjuvant chemotherapy in carcinoma of the breast, April 26–28, 2003, Philadelphia, Pennsylvania. *The Breast Journal*. 2004;10(4):273-294
 9. Hayward J., Carbone P., Heuson J.-C., et al. Assessment of response to therapy in advanced breast cancer: a project of the Programme on Clinical Oncology of the International Union Against Cancer, Geneva, Switzerland. *European Journal of Cancer*. 1977;13(1):89-94
 10. Kaufmann M., Von Minckwitz G., Mamounas E.P., et al. Recommendations from an international consensus conference on the current status and future of neoadjuvant systemic therapy in primary breast cancer. *Annals of surgical oncology*. 2012;19(5):1508-1516
 11. Rojo F., Garcia-Parra J., Zazo S., et al. Nuclear PARP-1 protein overexpression is associated with poor overall survival in early breast cancer. *Annals of Oncology*. 2011;23(5):1156-1164
 12. De Soto J.A., Wang X., Tominaga Y., et al. The inhibition and treatment of breast cancer with poly (ADP-ribose) polymerase (PARP-1) inhibitors. *International journal of biological sciences*. 2006;2(4):179-185
 13. Menendez J.A., Mehmi I., Atlas E., et al. Novel signaling molecules implicated in tumor-associated fatty acid synthase-dependent breast cancer cell proliferation and survival: Role of exogenous dietary fatty acids, p53-p21WAF1/CIP1, ERK1/2 MAPK, p27KIP1, BRCA1, and NF- κ B. *International journal of oncology*. 2004;24(3):591-608
 14. Telli M.L., Timms K., Reid J.E., et al., Combined Homologous Recombination Deficiency (HRD) scores and response to neoadjuvant platinum-based chemotherapy in triple-negative and/or BRCA1/2 mutation-associated breast cancer. *American Society of Clinical Oncology*. 2015;15:1018
 15. Telli M.L., Timms K.M., Reid J., et al. Homologous recombination deficiency (HRD) score predicts response to platinum-containing neoadjuvant chemotherapy in patients with triple-negative breast cancer. *Clinical Cancer Research*. 2016;1(1):1-11
 16. Swisher E.M., Lin K.K., Oza A.M., et al. Rucaparib in relapsed, platinum-sensitive high-grade ovarian carcinoma (ARIEL2 Part 1): an international, multicentre, open-label, phase 2 trial. *The lancet oncology*. 2017;18(1):75-87
 17. Wu J.T. and Kral J.G. The NF- κ B/I κ B signaling system: a molecular target in breast cancer therapy. *Journal of Surgical Research*. 2005;123(1):158-169
 18. Hu Z., Fan C., Oh D.S., et al. The molecular portraits of breast tumors are conserved across microarray platforms. *BMC Genomics*. 2006;7(1):96
 19. Mazzotta A., Partipilo G., De Summa S., et al. Nuclear PARP1 expression and its prognostic significance in breast cancer patients. *Tumor Biology*. 2016;37(5):6143-6153