บทความปริทัศน์

ยีนกดมะเร็งเต้านม BRCA1

ศิริวัฒน์ วาสิกศิริ [1] และ อดิศร รัตนพันธ์ [2]

Abstract

Wasiksiri, S.[1] and Ratanaphan, A.[2]

Breast Cancer Susceptibility Gene1 (BRCA1)

Songklanakarin J. Sci. Technol., 2002, 24(3) : 509-531

Breast Cancer Susceptibility Gene1 (BRCA1) is a tumor suppressor gene for breast and ovarian cancers. The gene locates at chromosome 17q21 and encodes for 1863 amino acids protein. It is believed that BRCA1 protein is involved in many functions such as DNA repair, centrosome replication, cell cycle checkpoint and replication of other genes. More than 800 mutations have been found in the population with an increased risk of cancer incidence in their families. Germ-line mutation of BRCA1 accounts for 5-10 percent of all breast cancer cases. Epigenetic modifications also reduce the function of normal BRCA1 gene. Several methods are used for laboratory diagnosis of cancer-related mutations. The development of breast cancer in carriers at risk with BRCA1 mutations may be prevented by suitable prevention plans such as breast cancer screening, ovarian cancer screening, surgery and cancer chemotherapy.

Key words : BRCA1, tumor suppressor gene, mutation, breast cancer

[1]Biotechnology graduate student, Graduate School, [2]Department of Pharmaceutical Chemistry, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Prince of Songkla University, Hat Yai, Songkhla 90112 Thailand.

[1]นักศึกษาปริญญาเอก บัณฑิตวิทยาลัย [2]Dr.rer.nat. (Biochemistry & Biotechnology) ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ภาควิชาเภสัชเคมี คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ อำเภอหาดใหญ่ จังหวัดสงขลา 90112

Corresponding e-mail : radisorn@ratree.psu.ac.th

รับต้นฉบับ 9 กันยายน 2544 รับลงพิมพ์ 18 กุมภาพันธ์ 2545

บทคัดย่อ

ศิริวัฒน์ วาสิกศิริ และ อดิศร รัตนพันธ์

ยีนกดมะเร็งเต้านม BRCA1

ว. สงขลานครินทร์ วทท. 2545 24(3) : 509-531

ยีน BRCA1 (Breast Cancer Susceptibility Gene1) เป็นยีนต้านการเกิดมะเร็งเต้านมและรังไข่ในสตรี ยีนนี้อยู่บนโครโมโซม 17q21 แปลรหัสเป็นโปรตีนซึ่งประกอบด้วยกรดอะมิโน 1863 ตัว ซึ่งเชื่อว่าทำหน้าที่ในการซ่อมแซมดีเอ็นเอ ควบคุมวงรอบการแบ่งตัวของเซลล์ ควบคุมการแบ่งตัวของเซนโตรโซม และควบคุมการถอดรหัสของยีนอื่น ปัจจุบันพบการผ่าเหล่าของยีนนี้มากกว่า 800 แบบ การถ่ายทอดการผ่าเหล่าของยีนนี้มีผลให้เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งในสมาชิกครอบครัวสายตรง ซึ่งมะเร็งเต้านมที่ถ่ายทอดโดยพันธุกรรมพบประมาณ 5-10% ของการเกิดมะเร็งเต้านมทั้งหมด ความผิดปกติอื่นๆ ที่ลดการแสดงออกของยีน BRCA1 มีผลต่อการเกิดมะเร็งเต้านมเช่นกัน มีวิธีในการตรวจมะเร็งเต้านมทางห้องปฏิบัติการหลายวิธี ผู้ที่ตรวจพบว่ามีการผ่าเหล่าของยีนนี้สามารถป้องกันการเกิดมะเร็งได้โดยการตรวจเต้านมอย่างสม่ำเสมอ การผ่าตัดเต้านมก่อนการเกิดโรคและเคมีบำบัด

การเกิดมะเร็ง หมายถึงการที่เซลล์สูญเสียความสามารถในการควบคุมการเจริญเติบโตตามปกติอันเกิดจากการทำงานที่ผิดของโปรตีนหรือเอนไซม์ภายในเซลล์นั้น ความผิดปกตดังกล่าวเกิดจากความเสียหายของโครงสร้างโครโมโซมจากหลายปัจจัย เช่น การได้รับรังสี การได้รับสารเคมี การติดไวรัสบางชนิด ซึ่งความเสียหายมีได้หลายชนิด เช่น mismatch, single-strand break, double-strand break, base-damage, sugar-damage, DNA-DNA crosslink, DNA-protein crosslink เป็นต้น ความเสียหายที่เกิดขึ้นหากมีน้อยเซลล์จะสามารถซ่อมแซมดีเอ็นเอ (DNA repair) ได้ด้วยกลไกที่มีอยู่ภายในเซลล์นั้นๆ แต่ถ้ามีความเสียหายมากเซลล์อาจเข้าสู่สภาวะทำลายตัวเอง (apoptosis) หรืออาจกลายเป็นมะเร็ง (oncogenesis)

มะเร็งเต้านมเป็นมะเร็งที่มีอุบัติการค่อนข้างสูง โดยเฉพาะในประเทศพัฒนาแล้ว เช่น สหรัฐอเมริกา สหภาพยุโรป ออสเตรเลีย นิวซีแลนด์ (5.8 - 87.6 คน/ประชากร 100,000 คน) และในอเมริกาใต้ เช่น บราซิล และอาร์เจนตินา (30 - 45.8 คน/ประชากร 100,000 คน) (Denogan and Spartt., 1995) สำหรับในประเทศไทยอุบัติการของโรคยังถือว่าต่ำกว่าประเทศ ดังกล่าว (โดยเฉลี่ย < 17 คน/100,000 คน) และอัตราตายน้อยกว่า แต่ก็เป็นมะเร็งที่พบมากเป็นอันดับ 2 (13.6%) รองจากมะเร็งปากมดลูกในผู้หญิง (17.7%) (Deerasamee *et al*., 1999) และมีอัตราการเกิดสูงขึ้นทุกปี

สาเหตุสำคัญของการเกิดมะเร็งเต้านม

สาเหตุของมะเร็งเต้านมยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัด แม้จะพบว่าสารเคมีบางชนิด เช่น dimethylbenz(a)anthracine รังสีเอ็กซ์ และรังสีอัลตร้าไวโอเล็ต ทำให้เกิดมะเร็งเต้านมในสัตว์ทดลองได้พบว่ามีปัจจัยโน้มนำหลายประการที่ทำให้เสี่ยงต่อการก่อมะเร็งเต้านมในมนุษย์ เช่น ความสูงอายุ การอยู่อาศัยในยุโรปหรืออเมริกา การเคยเป็นมะเร็งเต้านมข้างใดข้างหนึ่งหรือเคยตรวจพบเนื้องอกของเต้านมมาก่อน นอกจากนี้ยังมีปัจจัยอื่นๆ เช่น ไม่เคยมีลูก คลอดลูกคนแรกเมื่ออายุมาก (หลังอายุ 30 ปี) อายุเริ่มประจำเดือนครั้งแรกเร็วกว่าปกติ (ก่อนอายุ 12 ปี) อายุหมดประจำเดือนช้า (เกิน 55 ปี) ได้รับรังสี อ้วนมากหรือกินอาหารไขมันสูง ใช้ฮอร์โมนเพื่อรักษาโรคหรือเป็นยาคุมกำเนิด อาศัยในเมือง และชอบดื่มสุรา การเกิดโรคมักจะเกิดในหญิงที่มีปัจจัยเสี่ยงต่างๆ ดังกล่าวสูง ซึ่งไม่ใช่สาเหตุที่ถ่ายทอดทางพันธุกรรม (sporadic cancer)

อย่างไรก็ตามพบว่ามีประชากรบางกลุ่มมีแนวโน้มจะเป็นมะเร็งได้เมื่ออายุยังน้อย หรือไม่ได้รับปัจจัยเสี่ยงใดๆ มากนัก โดยมักมีประวัติญาติสายตรงในครอบครัวเป็นโรคมะเร็งเต้านมและ/หรือมะเร็งรังไข่มาก่อน ซึ่งจากการ

ตรวจวิเคราะห์พบว่ามีความสัมพันธ์กับความผิดปกติทางพันธุกรรม ซึ่งถ่ายทอดในวงศ์ตระกูลได้ (familial cancer)

ชนิดของยีนที่เกี่ยวข้องกับการเกิดมะเร็ง

ยีนที่เกี่ยวข้องกับการเกิดมะเร็งแบ่งได้เป็น 2 กลุ่ม คือ

1. Proto-oncogene หมายถึงยีนที่มีหน้าที่กระตุ้นและส่งเสริมให้มีการแบ่งเซลล์และมีการเพิ่มจำนวน (pro - liferation) ตลอดจนมีการเปลี่ยนสภาพ (differentiation) ทั้งในระยะตัวอ่อนในครรภ์และระยะโตเต็มวัย การที่ยีนเหล่านี้เสียหายจะแม้เพียงอัลลีล (allele) เดียวก็ทำให้เกิดมะเร็งได้ จึงเรียกว่าเป็นยีนลักษณะเด่น (dominant gene) (Table 1)

2. Tumor Suppressor Gene ยีนเหล่านี้ในสภาวะปกติจะสร้างโปรตีนที่ยับยั้งการเจริญเติบโตและการแบ่งเซลล์ เพื่อรักษาสมดุลของการเจริญเติบโตของเซลล์เนื้อเยื่อให้เป็นปกติ อย่างไรก็ตามหากเกิดความผิดปกติขึ้นในอัลลีลใดอัลลีลหนึ่งของยีนนี้ เซลล์ก็ยังสามารถผลิตโปรตีนจาก

Table 1. Proto-oncogenes and tumor suppressor genes

Proto-Oncogene (Glover and Hames, 1989; Pergament, 2001)	Gene	Chromosome location	Cellular function
	SRC	20q12 - q13	Cytoplasmic try kinase
	ABL1	9q 34	Cytoplasmic try kinase
	BRAF	7q34	Signal transducer
	EGFR	7p12.3-p12.1	Receptor try kinase
	LCK	1p35-p34.3	Lymphocyte try kinase
	FMS	5q 34	CSF - 1 receptor try kinase
	ROS	6q 22	Receptor - like try kinase
	HRAS	11p15	Membrane bound GTPase
	MYC	8q24	Nuclear proteins
	FOS	14q24.3	Nuclear proteins
	NRAS	1p13.2	Membrane bound GTPase
	FES	15q26.1	Cytoplasmic try kinase
Tumor Suppressor (Yarnold *et al*, 1996)	**Gene**	**Chromosome location**	**Cellular function**
	RB 1	13q14	Cell cycle control
	NF 1	17q11.2	Growth signal transduction
	DCC	18q21.3	Cell-cell adhesion
	APC	5q21	Cell-matrix adhesion
	VHL	3p25-26	Unknown
	MTS 1	9p21	Cell cycle control
	MSH 2	2p22	DNA repair
	MLH 1	3p21.3	DNA repair
	BRCA1	17q21	DNA repair
	BRCA2	13q12.3	DNA repair

อัลลีลที่เหลือได้ การแสดงออกของการเกิดมะเร็งจะต้องเกิดจากความผิดปกติของทั้งสองอัลลีล จึงเรียกยีนกลุ่มนี้ว่าเป็นยีนลักษณะด้อย (recessive gene) (Table 1)

Breast Cancer Susceptibility Gene (BRCA1)

ประมาณ 90% ของมะเร็งเต้านมที่พบไม่เกี่ยวข้องกับการถ่ายทอดทางพันธุกรรม (sporadic breast cancer) ในขณะที่อีก 5-10% ที่เหลือเกิดจากการผ่าเหล่าของยีนกดมะเร็ง ที่สำคัญคือ BRCA1 และ BRCA2 ยีน BRCA1 ถูกค้นพบในปี 1990 และโคลนได้ในปี 1994 (Miki *et al*.,1994) ส่วนยีน BRCA2 ถูกพบและโคลนได้ในปีต่อมา (Wooster *et al*.,1995) การผ่าเหล่าของทั้งสองยีนนี้จะเกี่ยวข้องกับ 2 ใน 3 ของการเกิดมะเร็งเต้านมในวงศ์ตระกูล (familial breast cancer) ที่เหลืออีกประมาณ 1 ใน 3 เกิดจากการผ่าเหล่าของยีนอื่นๆ เช่น TP53 และ ATM เป็นต้น

ความผิดปกติของยีน BRCA1 เกี่ยวข้องกับการเกิดมะเร็งเต้านมและรังไข่ (Alberg *et al*., 1997, Peterson *et al*.,1998) นอกจากนี้ยังเกี่ยวข้องกับการเกิดมะเร็งต่อมลูกหมากในเพศชาย (prostate cancer) (Gayther *et al*., 2000) และจากการทดลองทั้งในเซลล์เพาะเลี้ยงและในเอ็มบริโอของหนูทดลองที่ทำให้มีการผ่าเหล่าของยีน BRCA1 พบว่าการผ่าเหล่าของยีน BRCA1 จะทำให้เกิดความผิดปกติของกระบวนการซ่อมแซมดีเอ็นเอ การแบ่งตัวของเซนโตรโซมผิดปกติ เซลล์หยุดการแบ่งตัว (cell cycle arrest) การเจริญเติบโตช้าลง (growth retardation) อัตราการตายของเซลล์เพิ่มขึ้น (apoptosis) เกิดความไม่เสถียรของสายดีเอ็นเอซึ่งมีผลทำให้ยีนเปลี่ยนแปลงได้ (genetic instability) และเกิดมะเร็งได้ (Deng and Scott, 2000) โดยความผิดปกติของยีน BRCA1 มักเกิดร่วมกับความผิดปกติของยีน p53 (Miyoshi *et al*., 2000)

ยีน BRCA1 มี 24 exon และแปลรหัสได้โปรตีนที่มีกรดอะมิโน 1863 ตัว (Miki *et al*.,1994) โปรตีนประกอบด้วยส่วนต่างๆ หลายส่วน (domains) คือ

1. N-terminal ของ BRCA1 ประกอบด้วย Ring-finger domain (กรดอะมิโนตั้งแต่ลำดับที่ 24 ถึง 64) ซึ่งมีกรดอะมิโน cysteine และ histidine ยึดจับกับ Zn Ring finger domain นี้สามารถยึดจับกับดีเอ็นเอเป้าหมายได้ ช่วงกรดอะมิโน 1-109 จะเป็น protease-resistant domain ที่จะจับกับอีกโมเลกุลของ BRCA1 เกิดเป็น homodimer หรือเกิด heterodimer กับโปรตีน BARD1 (Meza *et al*.,1999) และยังพบว่า domain นี้ยังสามารถจับกับโปรตีน E2F1 (Wang *et al*.,1997) และ BAP1 (BRCA1-associated protein1) (Jensen *et al*.,1998) ซึ่งควรจะเกี่ยวข้องกับการทำหน้าที่ของ BRCA1

2. Exon 11 เป็น exon ที่มีขนาดใหญ่ที่สุด แปลรหัสได้ 60% ของโปรตีน BRCA1 ซึ่งมี nuclear localization signal ทำหน้าที่เป็นตัวนำโปรตีนทั้งหมดเข้าสู่นิวเคลียส นอกจากนี้โปรตีนจาก exon 11 ยังจับกับโปรตีน RAD50 (Zhong *et al*.,1999), RAD51 (Scully *et al*.,1997a; Scully *et al*.,1997b), Rb (Aprelokova *et al*.,1999) และ c-Myc (Wang *et al*.,1998) ซึ่งเกี่ยวข้องกับกระบวนการซ่อมแซมดีเอ็นเอ

3. C-Terminal ประกอบด้วย BRCT domain (BRCA1 C-terminal domain) 2 ตำแหน่งซึ่งสามารถจับกับโปรตีนหลายชนิดเช่น p53 (Ouchi *et al*., 1998; Zhang *et al*., 1998; Chai *et al*., 1999) , RNA polymerase II (Scully *et a*l., 1997c), RNA helicase A (Anderson *et al*., 1998), p300 และ CBP (CREB binding protein) (Neish *et al*., 1998), BRCA2 (Chen *et al*., 1998), Rb (Yarden *et al*., 1999), histone deacetylase complex (Yarden *et al*., 1999) และ CtIP (Yu *et al*.,1998) (Figure 1)

แม้ว่าโปรตีน BRCA1 จะมี nuclear localization signal ซึ่งจะนำโปรตีนเข้าสู่นิวเคลียสแต่พบว่าโปรตีนนี้ยังมี nuclear export sequence ใกล้บริเวณปลาย N-terminal แสดงว่าโปรตีนนี้สามารถเคลื่อนผ่านเข้าออกนิวเคลียสได้ (shutting protein) (Rodiquez and Henderson, 2000)

การทำงานของโปรตีน BRCA1

โปรตีน BRCA1 เกี่ยวข้องกับกระบวนการภายในเซลล์หลายอย่าง หน้าที่ส่วนใหญ่จะเกี่ยวข้องกับการควบคุมเสถียรภาพของโครโมโซมซึ่งมีความสำคัญต่อความ

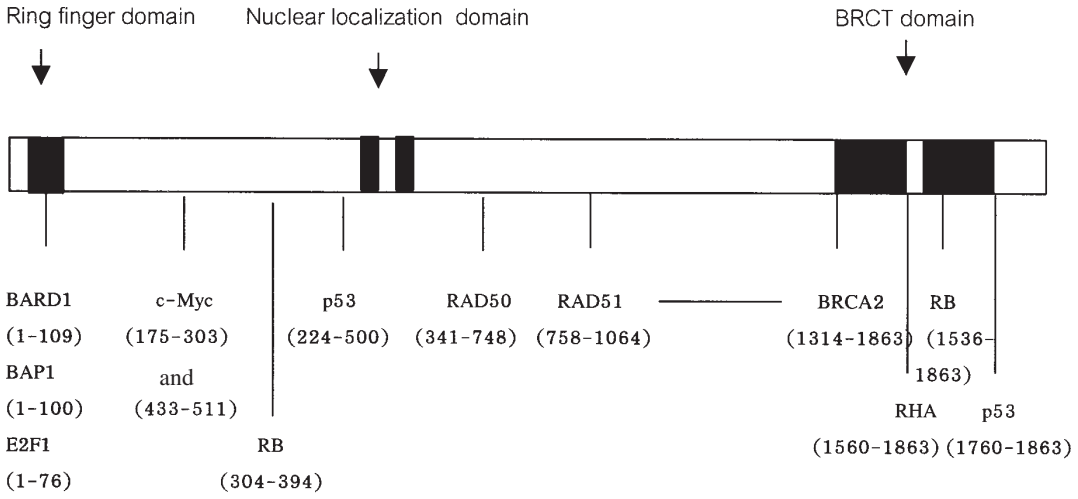

Figure 1. Functional domains of BRCA1 and interacting sites with various proteins. These interactions have only been observed *in vito*, and have not been confirmed using rigorous *in vivo* analysis of native proteins, such as coimmunoprecipitation under stringent conditions or colocalization with endogenous protein to specific subcellular structures. (Deng and Brodie, 2000)

อยู่รอดของเซลล์ หน้าที่ต่างๆ ของโปรตีนนี้มีดังนี้

1. BRCA1 ในกระบวนการซ่อมแซมดีเอ็นเอ

BRCA1 เกี่ยวข้องกับโปรตีน 3 ชนิดในกระบวนการซ่อมแซมดีเอ็นเอ คือ RAD50, RAD51 และ BRCA2 พบว่า BRCA1 จะจับกับ RAD51 ภายในนิวเคลียส (Scully *et al*., 1997b) RAD51 เป็นโปรตีนที่คล้ายกับโปรตีน RecA ของยีสต์ซึ่งใช้ในกระบวนการ homologous recombination และ DNA-damage repair RAD 51 จะรวมเป็นกลุ่ม (complex) กับ BRCA1 และ BRCA2 (Chen *et al*.,1999) เมื่อได้รับรังสีแกมมา BRCA1 จะรวมเป็นกลุ่มกับ RAD50, MRE11 และ p95/nibrin แสดงว่าโปรตีน BRCA1 จะตอบสนองต่อความเสียหายของดีเอ็นเอโดยผ่านโปรตีนเหล่านี้ (Zhong *et al*., 1999)

จากการทดลองในเซลล์เอ็มบริโอที่ไม่มีโปรตีน BRCA1 พบว่าเซลล์เหล่านี้จะไวต่อ oxidative reagent การได้รับรังสีแกมมาและ hydrogen peroxide (Gowen *et al*., 1998) เซลล์เหล่านี้ยังมีโครงสร้างโครโมโซมที่ผิดปกติ อันเนื่องจากไม่มี DNA-repair system (Shen *et al*., 1998) เอ็มบริโอที่ขาดโปรตีน RAD51 และ BRCA2 มีความไวต่อรังสีแกมมารวมทั้งมีการเกิดความผิดปกติของโครโมโซมและมีการตายของเอ็มบริโอในช่วงแรกคล้ายกับเอ็มบริโอที่ขาดโปรตีน BRCA1 (Tavtigian *et al*., 1996) ลักษณะแสดงออกที่คล้ายกันของการผ่าเหล่าของ RAD51, BRCA1 และ BRCA2 แสดงให้เห็นว่าโปรตีนทั้ง 3 ชนิดมีหน้าที่เกี่ยวข้องกันในกระบวนการซ่อมแซมดีเอ็นเอ นอกจากนี้เอ็มบริโอที่ขาดยีน BRCA1 จะมีความผิดปกติในกระบวนการ transcription-coupled repair (Gowen *et al*., 1998) และ homology-directed repair ของ double strand break (DSB) (Moynahan *et al*.,1999)

ในกรณีที่ดีเอ็นเอเกิดความเสียหายจากรังสีแกมมา โปรตีน BRCA1 จะเกิดกระบวนการ phosphorylation โดยเอ็นไซม์ ATM kinase (Ataxia Telangiectasia Mutation kinase) (Cortez *et al*., 1999) และ ATR (ATM-related kinase) (Tibbets *et al*., 2000) หลังการเกิด phosphorylation BRCA1 จะแยกตัวออกจาก CtIP และ CtBP ซึ่งเป็นโปรตีนที่กดการทำงานของ BRCA1 ทำให้ BRCA1 สามารถจับรวมกับโปรตีนอื่นๆ และจับกับดีเอนเอที่เสียหาย (Figure 2) นอกจากนี้ยังทำให้โปรตีน BRCA1 สามารถกระตุ้นการถอดรหัสของยีนอื่นๆ ที่ทำหน้าที่ซ่อมแซม ดีเอ็นเอได้ เช่น ยีน p21 (Li

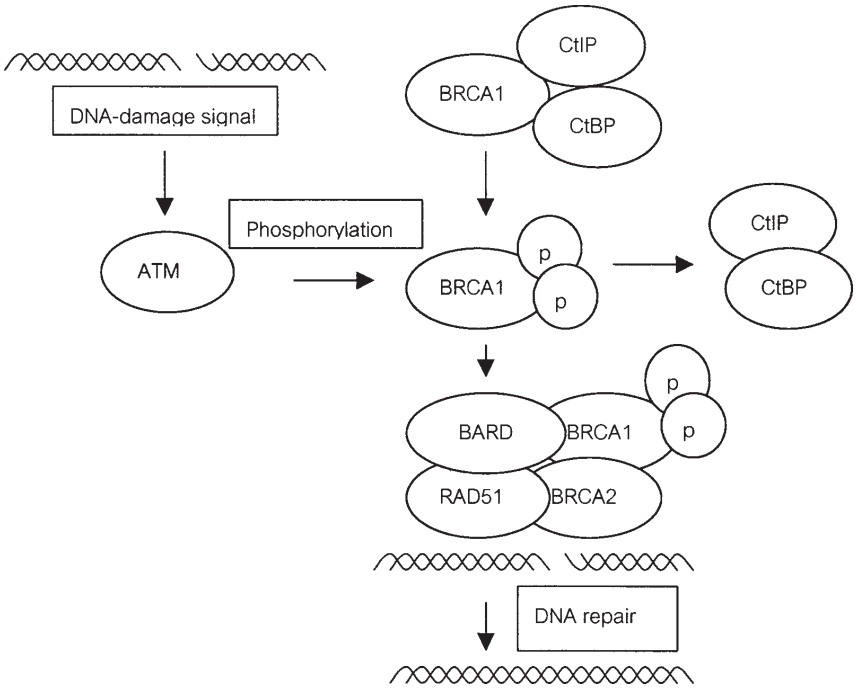

Figure 2. The roles of BRCA1 in DNA repair. The model suggests that a macromolecular complex consisting of BRCA1, BRCA2, BARD1 and Rad51 function to repair damaged DNA. Complex formation is preceded by phosphorylation of BRCA1 by the kinase ATM and relocates to damaged regions. (Welcsh *et al.*, 2000)

et al, 1999) หรือยีน GADD45 (Harkin *et al*., 1999) BRCA1 ยังเกี่ยวข้องกับการทำงานของเอ็นไซม์ RNA helicase A และ histone deacetylase complex ซึ่งเกี่ยวข้องกับกระบวนการถอดรหัส (Li *et al*, 1997; Scully *et al*, 1997; Yarden *et al*., 1999)

2. BRCA1 ในกระบวนการ cell cycle checkpoint

โปรตีน BRCA1 มีความสัมพันธ์กับโปรตีนในกระบวนการ cell cycle checkpoint หลายชนิด เช่น E2F, CDC2 และ cyclin (Wang *et al*.,1997) ปริมาณของโปรตีน BRCA1 จะเพิ่มขึ้นในระยะ late G1 และจะสูงสุดในช่วง G1-S phase โดยโปรตีน BRCA1 จะเกิดกระบวนการ hyperphosphorylation ในระยะนี้และจะเกิด dephosphorylation หลังระยะ M phase (Ruffner *et al*.,1997) BRCA1 ยังทำหน้าที่กระตุ้นการถอดรหัสของยีนอื่นทั้งในแบบที่ร่วมกับ p53 (p53-dependent) และแบบที่ไม่ต้องมี p53 มาเกี่ยวข้อง (p53-independent) (Zhang *et al*.,1998, Chai *et al*.,1999) นอกจากนี้ BRCA1 สามารถกระตุ้น p21 ทำให้เกิด cell-cycle arrest ส่งผลทำให้เซลล์ไม่สามารถผ่านจากระยะ G1 เข้าสู่ระยะ S ได้ (Somasundaram *et al*.,1997)

ในเอ็มบริโอของหนูที่ไม่มีโปรตีน BRCA1 (BRCA1-/-) จะแสดงความผิดปกติในการแบ่งตัวของเซลล์ ทำให้การเจริญช้าลง แต่ถ้าเอ็มบริโอขาดโปรตีน p53 หรือ p21 (p53-/- หรือ p21-/-) มีผลทำให้เกิดการแบ่งเซลล์ต่อไปได้ (Hakem *et al*.,1997) เนื่องจาก p53 ควบคุม cell cycle ผ่านโปรตีน p21 แสดงว่าการที่ดีเอ็นเอเปลี่ยนแปลงไปเนื่องจากการมียีน BRCA1 ที่ผิดปกติหรือผ่าเหล่าจะไปกระตุ้น p53 และ p21 เช่นเดียวกับการผ่าเหล่าในที่อื่นๆ บนดีเอ็นเอ และผลของการกระตุ้น p53 ก็เพื่อให้เซลล์หยุดการแบ่งตัวเพื่อซ่อมแซมดีเอ็นเอหรือมิฉะนั้นจะทำให้เซลล์ตายไป (apotosis) เพื่อขจัดเซลล์ที่ผิดปกติมิให้เจริญเติบโตขึ้น จากการทดลองใน

embryonic fibroblast cell ของหนูที่ไม่มี BRCA1 exon 11 พบว่าเซลล์จะหยุดการแบ่งตัวเมื่อได้รับรังสีแกมมาที่ระยะ G1-S เหมือนเซลล์ปกติ แต่ไม่หยุดการแบ่งตัวที่ระยะ G2-M ทำให้เซลล์ผ่านเข้าสู่ระยะ mitotic phase พร้อมด้วยดีเอ็นเอที่เสียหายส่งผลทำให้เกิดความผิดปกติทางพันธุกรรมได้ (Xu *et al*.,1999)

3. BRCA1 ต่อการแบ่งตัวของเซนโตรโซม

เซลล์ปกติจะมีเซนโตรโซม 1-2 อัน ในระยะ Interphase ในระยะ G1-S phase เซนโตรโซมจะเกิดการถ่ายแบบ (replication) และเมื่อถึงช่วงก่อน mitosis เซนโตรโซมจะแยกออกจากกัน และสร้าง bipolar spindles ซึ่งใช้ในการแบ่งเซลล์ให้ได้เซลล์ลูกขนาดเท่าๆ กัน (Winey, 1996) การแบ่งตัวของเซนโตรโซมจะเกิดพร้อมๆ กับการแบ่งเซลล์ ความผิดปกติของการถ่ายแบบของเซนโตรโซมจะทำให้เกิดความผิดปกติของเซลล์และเกิดมะเร็ง (Lingle *et al*.,1998)

พบว่า 30% ของเซลล์ที่ BRCA1 ไม่มี exon 11 (homologous) จะมีเซนโตรโซมหลายอันทำให้มีการดึงโครโมโซมไปในหลายทิศทาง การแบ่งตัวของโครโมโซมในกระบวนการแบ่งเซลล์เกิดไม่เท่ากัน (Xu *et al*., 1999) การขาดโปรตีนอื่นๆ เช่น p53 (Fukusawa *et al*., 1996), BRCA2 (Tutt *et al*., 1999) หรือ GADD45 (Hollander *et al*., 1999) ก็มีผลให้เกิดความผิดปกติของเซนโตรโซม แสดงว่าโปรตีนเหล่านี้น่าจะทำงานร่วมกันในกระบวนการเดียวกันซึ่งความผิดปกติของโปรตีนตัวใดตัวหนึ่งอาจทำให้กระบวนการควบคุมเซนโตรโซมผิดปกติไปด้วย โปรตีน CDK2-cyclinK เป็นโปรตีนที่กระตุ้นการเกิดเป็นคู่ (duplication) ของเซนโตรโซม พบว่า CDK2-cyclin จะจับกับโปรตีน BRCA1 และเกิด phosphorylation โปรตีน BRCA1 ได้ (Ruffner *et al*., 1999) อาจเป็นไปได้ว่า CDK2-cyclin มีผลต่อการทำงานของ BRCA1 ในกระบวนการเพิ่มจำนวนเซนโตรโซมด้วย

4. BRCA1 กับการควบคุมการถอดรหัส

จากการศึกษาการเชื่อม GAL4 DNA-binding domain เข้ากับ C-terminal ของ BRCA1 (กรดอะมิโนตั้งแต่ลำดับที่ 1528-1863) และนำเข้าสู่เซลล์ พบว่าจะมีการกระตุ้นการถอดรหัส ของ GAL4 - dependent promoter ได้ (Chapman *et al*., 1996 ; Monteiro *et al*., 1996) C- terminal ของ BRCA1 มี BRCT domain 2 ตำแหน่ง ซึ่งจะจับกับโปรตีนทั้งที่เป็น transcription activator และที่เป็น co-repressor (Callebaut and Marnon, 1997) BRCT domain ตำแหน่งที่ 2 จะจับกับ p53 และกระตุ้น p53-dependent transcription ของ p21 promotor (Chai *et al*., 1999) ซึ่งต่อมาพบว่าเกี่ยวข้องกับการทำงานของ RNA polymerase II holoenzyme นอกจากนี้ BRCT domain ยังมีผลให้เกิด chromatin remodel ซึ่งเกี่ยวข้องกับการถอดรหัส (transcription) ด้วย (Miyaki *et al*., 2000)

N-terminal ของ BRCA1 มี ring finger motif ซึ่งเกี่ยวข้องกับการ transactivation โปรตีน BARD1 (Wu *et al*., 1996) จะมี ring domain (กรดอะมิโนตั้งแต่ลำดับที่ 26-119) ซึ่งจะจับกับ ring domain ของ BRCA1 พบว่า BRCA1-BARD complex ใน Hela cell จะจับกับโปรตีน CStF-50 ซึ่งเป็นโปรตีนที่ใช้ในการตัด polyadenylation ของ RNA ที่ถูกสังเคราะห์ขึ้นใหม่ (Kleiman *et al*.,1999) ถ้ามี BARD1 มากกระบวนการนี้จะลดลง แต่ถ้ามีน้อยการทำงานของกระบวนการนี้จะมากขึ้น เชื่อว่าการมี BRCA1, BARD1 และ RAD51 อยู่ในบริเวณที่โครโมโซมเสียหายน่าจะช่วยลดการทำงานของ RNA ที่ผิดปกติในช่วงที่มีการซ่อมแซมดีเอ็นเอ

BRCA1 จับกับโปรตีน c-Myc ซึ่งเป็นโปรตีนที่กระตุ้นการถอดรหัสของยีนหลายๆ ยีน รวมทั้ง CDC25A พบว่า BRCA1 จะยับยั้งการถอดรหัสของ c-Myc (Wang *et al*., 1998) นอกจากนี้ BRCA1 overexpression สามารถยังยับยั้งการเปลี่ยนแปลงของเซลล์ที่มี c-Myc และ H-ras ผิดปกติ (Wang *et al*., 1998) แสดงว่า BRCA1 ยับยั้งการเกิดมะเร็งโดยการควบคุม oncogene เช่น c-Myc นอกจากนี้ BRCA1 ยังยับยั้ง estrogen induced signal โดยยับยั้ง transcription activation function ของ estrogen receptor (Fan *et al*., 1999) ทำให้ลดการตอบสนองของเซลล์ที่มีต่อเอสโตรเจน (estrogen) ลง

BRCA1 ยังมีอันตรกริยากับโปรตีน ATF ซึ่งเป็นโปรตีนที่กระตุ้นการถอดรหัสของ CREB ที่ตอบสนองต่อ DNA damage (Houvras *et al*., 2000) ยีนอีกสองชนิดที่ถูกกระตุ้นด้วย BRCA1 คือ p21 (Somasundraram *et al*., 1997) และ GADD45 (Harkin *et al*., 1999)

โดยถูกกระตุ้นผ่านโปรตีน p53 ซึ่งทั้งหมดเกี่ยวข้องกับกระบวนการควบคุมวงจรชีวิตของเซลล์และการซ่อมแซมดีเอ็นเอ

ความผิดปกติของยีน BRCA1 ต่อการเกิดมะเร็ง

ความผิดปกติของยีน BRCA1 มีผลต่อการเกิดมะเร็งเต้านมและรังไข่ ซึ่งความผิดปกติดังกล่าวอาจเกิดจากการผ่าเหล่าของยีนนี้หรือเกิดจากการไม่แสดงออกของยีนอันเนื่องจากกระบวนการอื่นๆ (epigenetic modification) เช่น ubiquitination, methylation หรือ phosphorylation เป็นต้น

การเกิด Epigenetic modification ของยีน BRCA1

การเกิดมะเร็งแบบไม่สามารถถ่ายทอดสู่ลูกหลานได้ (non-familial cancer) จะไม่พบการผ่าเหล่าของยีน BRCA1 (Futreal *et al*.,1994) อย่างไรก็ตามการเกิดมะเร็งที่ไม่ได้ถ่ายทอดทางพันธุกรรมชนิด high grade carcinoma ปริมาณของโปรตีน BRCA1 จะลดน้อยลง (Thompson *et al*.,1995; Wilson *et al*.,1999) ซึ่งน่าจะมีกระบวนการบางอย่างที่ควบคุมการแสดงออกของ BRCA1 ในเซลล์เหล่านี้

1. Ubiquitination

Ubiquitination-proteosome pathway อาจเกี่ยวข้องกับความคงตัวของโปรตีนที่มี ring finger domain (Jensen *et al*.,1998) พบว่า ring finger domain ของ BAP1 (BRCA1 associated protein) จะจับกับ ring finger domain ของ BRCA1 ซึ่ง BAP1 เป็นโปรตีนในกลุ่ม Ubiquitin C-terminal hydrolase (UCH) ในการศึกษาโดยวิธีการทาง Immunohistochemistry พบว่า BRCA1 จะจับกับ BAP1 ในเซลล์เพียงเล็กน้อย อย่างไรก็ตาม overexpression ของ BAP1 ในเซลล์ MCF7 (estrogen receptor positive cell line) พบว่ามีการเพิ่มการยับยั้ง การเจริญของเซลล์จากอิทธิพลของ BRCA1 ได้ ผลดังกล่าวอาจเกิดเนื่องจาก UCH จะลดการสลายตัวของ BRCA1 จากกระบวนการ ubiquitination ได้

2. Phosphorylation

Phosphorylation เป็นอีกกระบวนการในการควบคุมการแสดงออกของ BRCA1 BRCA1 จะเกิด hyperphosphorylation ในช่วงท้ายของระยะ G1 และระยะ S และจะเกิดกระบวนการ dephosphorylation ในระยะเริ่มของ M phase (Vaughn *et al*.,1996, Ruffner *et al*.,1997) การให้รังสีแกมมาแก่เซลล์ปกติจะทำให้ BRCA1 เกิด hyperphosphorylation อย่างไรก็ตามในเซลล์สร้างเส้นใย (fibroblast) ที่ขาดโปรตีน ATM kinase และใน lymphoblast ที่ได้มาจากผู้ป่วยที่เป็น Ataxia telangiectasia mutation จะไม่พบกระบวนการ hyperphosphorylation ของ BRCA1 หลังการฉายรังสีแกมมา แสดงว่าการเกิด phosphorylation ของ BRCA1 ได้รับการกระตุ้นโดย ATM (Cortez *et al*.,1999) ATM จะ phosphorylate BRCA1 ในบริเวณที่มีกลุ่มของ serine-glutamine การทำให้เกิด missense mutation ที่ตำแหน่ง S1423 และ S1524 จะทำให้ BRCA1 ไม่ตอบสนองต่อการฉายรังสีแกมมา นอกจากนี้ในเซลล์ที่เป็น ATM-/- และ BRCA1-/- จะมีการแสดงออกของความผิดปกติคล้ายๆ กัน เช่น ความผิดปกติของ cell cycle check point control ที่ระยะ G2-M และมีความไวต่อสารที่เป็น DNA damaging agents (Xu et al., 1999)

3. Methylation

การไม่ทำงานของยีน BRCA1 อาจเนื่องจากการเกิด methylation ของ CpG island ซึ่งเป็น regulatory region ของยีนนี้ พบว่า 5' regulatory region ของ BRCA1 จะไม่ใช่ TATA แต่ประกอบด้วย cytosine-guanine ประมาณ 56% (Rice *et al*., 1998) ในเซลล์ปกติ CpG ของ BRCA1 จะไม่เกิด methylation แต่ใน sporadic breast and ovarian cancer จะพบ methylation ของ CpG รอบๆ transcriptional start site (Mancini *et al*., 1998) Promoter region ของ BRCA1 ประกอบด้วย transcription factor binding motif หลายบริเวณและพบว่า cAMP responsive element เป็น binding site ที่ถูก methylation ได้ง่ายทำให้การถอดรหัสลดลง (Mancini *et al*., 1998) ส่วนโปรตีน BRCA2 จะไม่เกิด methylation ทั้งในเนื้อเซลล์ปกติ และเนื้องอก (Collins *et al*., 1997) พบว่า methylation ของยีน BRCA1 เป็นสาเหตุของการเกิด sporadic ovarian cancer ประมาณ 15% (Baldwin *et al*., 2000)

4. Epigenetic อื่นๆ

การเกิด splice variant ของยีน BRCA1 อาจ

มีผลต่อการเกิดมะเร็ง จากการตรวจวัด variant ของโปรตีน BRCA1 ที่ได้จากยีน BRCA1 ที่เป็น full length หรือที่เป็น deletion ที่ exon 11, 9-10, และ 9, 10, 11 ใน cancer cell line ของมะเร็งเต้านม (breast cancer) มะเร็งรังไข่ (ovarian cancer) และมะเร็งเม็ดเลือดขาว (leukemia cell) พบว่าอัตราส่วนของโปรตีนเหล่านี้ ในเซลล์ชนิดต่างๆ แตกต่างกันและต่างจากเซลล์ปกติซึ่งอาจมีผลต่อการเกิดมะเร็งในอวัยวะดังกล่าวได้ (Orban and Olah, 2001) นอกจากนี้ความผิดปกติของ receptor ต่อฮอร์โมนบางชนิด เช่น estrogen receptor (Fan *et al*., 1999) androgen receptor (Yeh *et al*., 2000) และ vitamin D_3 receptor (Campbell *et al*., 2000) มีผลทำให้การแสดงออกของโปรตีน BRCA1 ลดลงและมีความเสี่ยงต่อการก่อมะเร็ง

การผ่าเหล่าของยีน BRCA1

การผ่าเหล่าของยีน BRCA1 มักเกิดขึ้นตลอดทั้งยีน อย่างไรก็ตามประมาณ 60% จะพบที่ exon 11 เนื่องจากเป็น exon ที่มีขนาดใหญ่ที่สุด ลักษณะของการผ่าเหล่าจะพบทั้งแบบ การสอดใส่ (insertion) การหลุดหาย (deletion) ซึ่งอาจมีผลให้เกิดความผิดปกติทั้งแบบ inframe หรือ frameshift ทำให้การแปลรหัสหลังตำแหน่งที่มีการผ่าเหล่าผิดไป รวมทั้งมี stop codon ผิดตำแหน่งคือเกิดขึ้นก่อนตำแหน่งเดิมตามปกติทำให้ได้โปรตีนที่มีการขาดหายไปของ C-terminal ความผิดปกติแบบนี้พบได้มากถึง 60% นอกจากนี้ยังมีความผิดปกติเฉพาะตำแหน่งของเบสอันทำให้การแปลรหัสผิดไป (missense) หรือเกิดเป็นรหัสหยุด (nonsense) หรืออาจไม่ส่งผลกระทบใดๆ ต่อการแปลรหัส (polymorphism) ความผิดปกติดังกล่าวพบทั้งในบริเวณ exon และ intron ปัจจุบันมีรายงานการผ่าเหล่ามากกว่า 800 แบบทั่วโลก (Table 2) (Breast cancer information core)

อุบัติการณ์การผ่าเหล่าของยีน BRCA1

ความถี่ของอุบัติการณ์การเกิดการผ่าเหล่าของยีน BRCA1 ในแต่ละเชื้อชาติมีความแตกต่างกันโดยสามารถแบ่งกลุ่มตามความถี่ได้คือ

1. กลุ่มความถี่สูง พบในประชากรอเมริกัน ยิว (Ashkenazi Jews) ดัทซ์ และ อิตาเลียน (Montagna *et al.,* 1996; Roa *et al*., 1996; Peelen *et al*., 1997; Malone *et al*., 1998)

2. กลุ่มความถี่ปานกลาง พบในประชากรเยอรมัน เวลล์ ไต้หวัน และสแกนดิเนเวียน (Jandrig *et al*., 1996; Hakansson *et al*., 1997; Lancaster *et al*., 1998; Li *et al*., 1999)

3. กลุ่มความถี่ต่ำ พบในประชากรสกอตแลนด์ ไอซ์แลนด์ ญี่ปุ่น และจีน (Barkardottir *et al*., 1995; Mullen *et al*., 1997; Tang *et al*., 1999) (Table 3)

Table 2. Total number of mutation, polymorphism and variants of BRCA1 from Breast Cancer Information Core (BIC) database. (Breast Cancer Information Core, 2001)

Exon	Total Number of entries	Distinct mutations, Polymorphism and Variants	Alteration report only once
1	2	2	2
2	551	29	18
3	39	16	8
5	120	22	12
6	55	19	13
7	39	15	8
8	43	16	9
9	50	10	4
10	11	6	3
11	1764	441	254
12	39	13	6
13	128	21	11
14	23	10	6
15	77	17	12
16	191	43	23
17	42	26	20
18	86	38	21
19	39	17	9
20	359	34	19
21	30	14	8
22	79	16	7
23	25	18	14
24	64	21	11
Total	**3856**	**864**	**498**

Table 3. Mutation of gene BRCA1 in population of each countries

Population	Mutation	References
American	185delAG, 1674delA, 2911del4, 3166ins5, 3345delAG, 3871del4, 4184del4,5149del4, 5292del4, 5382insC, 5489del28, 5640delA, T4932C, 5396ins12, C5711G	Malone *et al*. (1998); Newman *et al*. (1998)
African American	1625del5, Lys1183Arg, Leu1564Pro, Gln1785His, Glu1794Asp, Ser1140Gly	Panguluri *et al*. (1999); Gao *et al*. (2000)
Ashkenazi Jew	185delAG, 5382insC	Bahar *et al*. (2001); Bar-Sade *et al*. (1994); Bar-Sade *et al*. (1998); Diez *et al*. (1999b); Hodgson *et al*. (1999) Kreiss *et al*. (2000); Roa *et al*. (1996); Simard *et al*. (1994); Struewing *et al*. (1995)
Austrian	962del4, 2795del4, 3135del4, L3376X, Cys61Gly, 5382insC, Q1806X	Wagner *et al*. (1998)
British	4184del4	Gayther *et al*. (1995)
Canadian	185delAG, 337insA, 1294del40	Simard *et al*. (1994)
French Canadian	3121insA, 4185del4, 5382insC, C2598A, 2953del3+C, 3768insA, C4446T	Tonin *et al*, (1998)
Caucasian	962delCTCA, 2594delC, 3600del11	Ganguly *et al*. (2001); Janezic *et al*. (1999)
Chinese	5846ins A, 5899delCT	Ho *et al*. (2000)
Dutch	2804delAA, 2312del5, 1411insT, C2457T	Peelan *et al*. (1997); Petrij-Bosch *et al*. (1997)
Filipino	C2187T	Worsham *et al*. (1998)
Finnish	T8555G	Paakkonen *et al*. (2001)
French	1104delAA, 1276delTT, G1710X, 3600del11, 3747delGA, C4446T	Fricker *et al*.(2000); Sauvan *et al*. (2001); Tonin *et al*. (1999)
German	5382insC, C5622T	Backe *et al*. (1999); Dong *et al*. (1998); Hofman *et al*. (2001)
Hungarian	185delAG, T300G, 5382insC	Szobo and King (1997); Van der Looij *et al*. (2000)

(continued)

Table 3. (continued)

Population	Mutation	References
Iranian	185delAG, Glu1621Gly	Ghaderi *et al*. (2001)
Italian	5083del19, 5382insC	Baudi *et al*. (2001); Santarosa *et al*. (1999)
Japanese	T190A, C561T, C2640T, T4410C, 3958del5	Ikeda *et al*. (2001); Wagner *et al*. (1999)
Mongolia	3452delA	Elit *et al*. (2001)
Norwegian	1675delA, 3347delAG, 1135insA, 816delGT, 913delCT, 2677ins356, C2988T, 3203del111, G3297T, 3450del4, C3726T, 4148del4, G5166T, 5382insC, A5630G	Anderson *et al*. (1996); Borg *et al*. (1999); Dorum *et al*. (1997); Dorum *et al*. (1999); Moller *et al*.(2001)
Polish	C61G, 185delAG, T300G, T309C, 3819del5, 4153delA, 4154del4, 5382insC	De Los Rios *et al*.(2001); Gorski *et al*. (2000); Jakubowska *et al*. (2001)
Russian	5382insC, 4153delA	Gayther *et al*. (1997); Szobo and King (1997)
Scot	G2508T, 2800delAA	Liede *et al*. (1998); Liede *et al*. (1998)
Singaporean	G421-70A, T713-34C, 2885delA, 2846insA, G233A, 666-58delT, T2430C, T4427C, A4956G, A5106-68G, G5271-66A, G5271+31A	Beaudet and Tsui (1993); Ho *et al*. (2000)
Spanish	185delAG, 189insTGTC, A330G, C1240T, 1241delAC, G5263A, 5282insC, 5537delA	Diez *et al*. (1999a); Diez *et al*. (1999b); Bahar *et al*. (2001) ; Kreiss *et al*. (2000); Osorio *et al*. (1998)
Swedes	A1067G, 1201del11, G1478A, C1687T, C1806T, 2594delC, 3172ins5, 3600del10, 3744delT, 3829delT, G4956A, G5080T, G5199T, 5234delG	Johannsson *et al*. (1996); Hakansson *et al*. (1997); Sarantaus *et al*. (2000); Schoumacher *et al*. (2001)
Taiwanese	2670delC, 3073delT, 6696delTC	Li *et al*. (1999)
Thai	774ins20, 3300delA	Patmasiriwat *et al*. (2000)
Turkish	T1013C, 1201insA, A2080G, G2196A, C2201T, A3667G, 5382insC	Ozdag *et al*. (2000); Yazici *et al*. (2000)

อัตราการแสดงออกของโรคต่อการผ่าเหล่า (Penetrance of mutation)

Penetrance หมายถึง สัดส่วนของกลุ่มผู้ที่เป็นพาหะ (carrier) ที่แสดงอาการป่วยออกมา พบว่า penetrance ของ BRCA 1 mutation มีความสัมพันธ์กับเพศและอายุของผู้เป็นพาหะ โดยเฉพาะในเพศหญิง ประมาณกันว่า penetrance ของ BRCA1 mutation จะอยู่ในช่วง 36-85% ในกลุ่มมะเร็งเต้านมและ 16-60% ในกลุ่มมะเร็งรังไข่ ข้อมูลจาก breast cancer linkage consortium family ทำนายว่าบุคคลที่เป็นพาหะของ BRCA1 จะมีโอกาสเสี่ยงในการเกิดมะเร็งเต้านมตลอดชีวิตถึง 80% (Arason *et al*.,1998) อย่างไรก็ตามบุคคลที่มี mutation แบบเดียวกันก็อาจมีโอกาสเกิดโรคแตกต่างกันขึ้นกับปัจจัยแวดล้อมอื่นๆ ด้วย

พยาธิสภาพและการพยากรณ์โรค

พยาธิสภาพของมะเร็งเต้านมที่พบในผู้ป่วย BRCA1 mutation จะพบลักษณะ medullary histology ในผู้ป่วยหลายราย (Tirkkonen *et al*., 1997) โดยพบถึง 19% เทียบกับ non-mutation BRCA1 cancer (Eisinger *et al.,* 1998) แสดงว่า medullary histology ใช้เป็นตัวบ่งชี้ BRCA1 mutation ได้ ลักษณะ breast cancer ในผู้ป่วย BRCA1 mutation จะเป็นแบบ ductal invasion, high grade carcinoma พบเซลล์มีลักษณะ aneuploid, estrogen and progesterone receptor negative มี proliferation fraction สูง (Chappuis *et al*., 2000)

การวินิจฉัยและการตรวจหาการผ่าเหล่าของยีน BRCA1

การตรวจวินิจฉัยทางคลินิค

การตรวจวินิจฉัยทางคลินิคสามารถกระทำได้โดยตรวจจากครอบครัวที่มีประวัติการเป็นมะเร็งรังไข่และเต้านมหรือเคยมีบุคคลในครอบครัวเป็นมะเร็งเต้านมทั้ง 2 ข้าง หรือมีผู้ชายที่ป่วยเป็นโรคนี้ ซึ่งในกรณีที่มีอุบัติการณ์ดังกล่าวจะต้องตรวจสอบทางห้องปฏิบัติการต่อไป บุคคลที่มีความเสี่ยงสูงที่จะเป็น BRCA1 mutation เช่น เกิดมะเร็งเต้านมเมื่ออายุน้อย เป็นมะเร็งเต้านมทั้งสองข้าง หรือเป็นทั้งมะเร็งเต้านมและรังไข่ (Couch *et al*., 1997; Shattuck-Eiden *et al*., 1997; Chang-Claude *et al*., 1998; Couch *et al*., 1998) ในการตรวจผู้ที่สงสัยว่าจะเป็น BRCA1 mutation จะมีโอกาสพบได้ประมาณ 50% ถ้าบุคคลนั้นเป็นมะเร็งเต้านมทั้ง 2 ข้าง หรือเป็นทั้งมะเร็งเต้านมและรังไข่หรือเป็นมะเร็งเต้านมก่อนอายุ 40 ปี (Chang-Claude *et al*., 1998) โอกาสที่จะตรวจพบ BRCA 1 mutation จะมีสูงถ้าพบว่ามีคนในครอบครัวมากกว่า 3 คนเป็นมะเร็งเต้านมหรือรังไข่ก่อนอายุ 60 ปี (Couch *et al*., 1998) โดยมีโอกาสพบการผ่าเหล่าประมาณ 33% แต่จะตรวจพบเพียง 17% ในครอบครัวที่เป็นมะเร็งเต้านมเท่านั้น (Couch *et al*., 1998) ปัจจุบันมีโปรแกรมคอมพิวเตอร์ที่พัฒนาขึ้นมาเพื่อประมาณโอกาสที่เป็นไปได้ในการตรวจพบ BRCA1 mutation (Berry *et al*., 1997; Chang-Claude *et al*.,1998; Couch *et al*., 1997; Shattuck-Eiden *et al*., 1997; Williums *et al*., 1997; http://www.isds.duRe.edu/~gp/breapro.html) โดยทุกแบบจำลอง (model) พัฒนาขึ้นมาจากข้อมูลพื้นฐานเกี่ยวกับอุบัติการณ์ของโรค (prevalence) อัตราการแสดงออกของโรคต่อการเกิด การผ่าเหล่า (penetrance) และจากข้อมูลความถี่ของการผ่าเหล่าที่ได้มีการศึกษามาก่อนหน้านี้

การตรวจวินิจฉัยทางห้องปฏิบัติการ

การหาตำแหน่งที่เกิดการผ่าเหล่าในยีน BRCA1 ทำโดยการหาลำดับเบสของดีเอ็นเอ (DNA sequencing) ซึ่งให้ผลถูกต้องแม่นยำ แต่วิธีดังกล่าวยุ่งยากและค่าใช้จ่ายสูงจึงมีการพัฒนาวิธีการตรวจกรองยีน BRCA1 เบื้องต้นก่อนการหาลำดับเบสของดีเอ็นเอ ซึ่งทำได้หลายวิธี เช่น วิธี allele specific oligonucleotide testing (ASO), protein truncate testing (PTT), conformation sensitive gel eletrophoresis (CSGE), single strand conformation polymorphism (SSCP), southern blot analysis และ denaturing high performance liquid chromatography (DHPLC) หรือการใช้หลายๆ วิธีร่วมกัน (Strachan and Read, 1999) อย่างไรก็ตามยังไม่มีวิธีใดที่สามารถจำแนกการผ่าเหล่าทุกแบบของ BRCA1 ได้ (Shattuck-Eidens *et al*., 1995)

ข้อแนะนำทั่วไปในผู้ที่มียีน BRCA1 ผิดปกติ

ในกรณีที่มีข้อสงสัยว่าอาจเป็นพาหะ (carrier) เช่น มีญาติหลายคนป่วยเป็นมะเร็งเต้านมหรือเป็นตั้งแต่อายุยังน้อย สามารถตรวจสอบการผ่าเหล่าได้โดยตรวจในห้องปฏิบัติการ ซึ่งสามารถตรวจได้ในประเทศไทยแต่ยังมีค่าใช้จ่ายสูง ฉนั้นผู้หญิงที่อยู่ในกลุ่มเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งเต้านมและรังไข่ชนิดที่เป็นพันธุกรรมควรได้รับข้อมูลและคำแนะนำที่ถูกต้องและเป็นประโยชน์จากบุคคลากรทางการแพทย์ที่เกี่ยวข้องเพื่อประกอบการตัดสินใจเลือกแนวทางการป้องกันมะเร็งเหล่านี้อย่างเหมาะสมที่สุด สำหรับผู้ที่พบว่ามีปัญหาดังกล่าวมีข้อเสนอแนะเพื่อป้องกันปัญหาหลายประการ เช่น

1. การทำ Breast Cancer Screening คือ การตรวจสภาพเต้านมอย่างสม่ำเสมอ เช่น
   - เริ่มวัยสาวควรคลำตรวจด้วยตัวเองเดือนละครั้ง
   - ระหว่างอายุ 25-35 ปี ควรพบแพทย์ทุกปีหรือครึ่งปี/ครั้ง และควรถ่ายภาพรังสีเต้านม (mammography) ปีละครั้ง
2. การทำ Ovarian Cancer Screening ระหว่างอายุ 25-35 ปี (Burke *et al*., 1997)
   - ตรวจภายในทุกปีหรือครึ่งปี
   - ทำอัลตราซาวด์ผ่านช่องคลอด (transvaginal ultrasound) ทุกปีหรือครึ่งปี/ครั้ง
   - ตรวจมะเร็งอื่นๆ ที่อาจเกิดขึ้นได้ เช่น มะเร็งลำไส้
3. การผ่าตัดป้องกัน

การผ่าตัดเต้านมทิ้งเป็นวิธีการป้องกันการเกิดโรคที่ได้ผลดีที่สุดในผู้ป่วยเป็นพาหะ โดยลดโอกาสเกิดโรคได้ถึงประมาณ 90% แต่เป็นวิธีที่มีผู้เลือกใช้น้อยมาก (Burke *et al*., 1997)

4. การใช้ยาป้องกัน

ยา tamoxifen เป็น non-steroid antiestrogen ที่ใช้ทางคลินิคเพื่อรักษา metastatic breast cancer และใช้ใน adjuvant chemotherapy พบว่า tamoxifen มีฤทธิ์เป็นเอสโตรเจน (estrogenic activity หรือ estrogen agonist) ในกระดูกและระบบหลอดเลือดหัวใจ แต่มีฤทธิ์ต้านเอสโตรเจน (antiestrogenic activity หรือ estrogen antagonist) ในเต้านมและเยื่อบุโพรงมดลูก Tamoxifen มีฤทธิ์ลดอัตราการเกิดมะเร็งลงได้ประมาณ 49% โดยเฉพาะในผู้อายุต่ำกว่า 60 ปี และในผู้ที่เป็นแบบ estrogen receptor positive การใช้ tamoxifen ยังลดการเกิด contralateral breast cancer ลงได้ประมาณ 75% (Narod *et al*., 2000) อย่างไรก็ตามการใช้ยานี้ในบุคคลที่เป็นพาหะ ที่ยังไม่แสดงอาการยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัด เนื่องจากก้อนเนื้องอกของคนที่เป็น BRCA1 mutation มักเป็นแบบ estrogen receptor negative

สรุป

นับตั้งแต่ยีน BRCA1 ถูกค้นพบในปี 1994 ได้มีการศึกษาถึงหน้าที่และความสัมพันธ์ของยีนนี้ต่อการเกิดมะเร็งอย่างกว้างขวาง ยีน BRCA1 ทำหน้าที่เกี่ยวกับการซ่อมแซมดีเอ็นเอ ควบคุมวงรอบการแบ่งเซลล์ และควบคุมการถอดรหัสของยีนอื่น ซึ่งเป็นการรักษาเสถียรภาพของดีเอ็นเอก่อนการแบ่งตัว การผ่าเหล่าของยีน BRCA1 ทำให้เกิดความผิดปกติของโครโมโซมและดีเอ็นเอ ซึ่งมีผลให้เซลล์ปกติพัฒนาไปเป็นเซลล์มะเร็งได้ พบการผ่าเหล่าของยีนนี้หลายรูปแบบกระจายอยู่ทั่วโลกซึ่งอัตราการแสดงออกของโรคแตกต่างกันไป บุคคลที่มีแนวโน้มสูงที่จะตรวจพบการผ่าเหล่ามักมาจากผู้ที่อยู่ในครอบครัวที่มีญาติพี่น้องหลายคนเป็นมะเร็งเต้านมหรือรังไข่ ปัจจุบันมีหลายวิธีในการตรวจสอบการผ่าเหล่า อย่างไรก็ตามการเปลี่ยนแปลงของดีเอ็นเอ นอกบริเวณแปลรหัสของยีน BRCA1 ยังไม่มีข้อมูลเพียงพอว่ามีความสัมพันธ์กับการเกิดมะเร็งหรือไม่เนื่องจากมีบริเวณกว้างมาก ทำให้ไม่สามารถบอกได้ว่าบุคคลที่ตรวจไม่พบการผ่าเหล่าในบริเวณแปลรหัส (exon) จะไม่มีความเสี่ยงในการเกิดโรคมะเร็ง

แม้จะมีการศึกษาเกี่ยวกับยีนนี้อย่างกว้างขวาง แต่ก็ยังมีประเด็นต่างๆ อีกมากที่ยังไม่ทราบคำตอบ เช่น ทำไมความผิดปกติของยีนนี้ จึงมีความจำเพาะต่อการเกิดมะเร็งเต้านม และ รังไข่ อัตราการแสดงออกของยีนนี้ที่แท้จริงเป็นเท่าใด ยังมีกลไกอื่นๆ อีกหรือไม่ที่เกี่ยวข้องกับการทำงานของยีนนี้ รวมทั้งประเด็นการศึกษาผลกระทบที่เกิดขึ้นทั้งทางร่างกาย จิตใจ และสังคม ของผู้เป็นพาหะของยีนนี้ ซึ่งการศึกษาในเรื่องต่างๆ เหล่านี้จะช่วยเรามีความเข้าใจและสามารถแสวงหาวิธีการที่เหมาะสมในการ

รักษาและป้องกันมะเร็งเหล่านี้ได้ต่อไป

เอกสารอ้างอิง

Alberg, A.J. and Helzlsouer, K.J. 1997. Epidemiology, prevention, and early detection of breast: cancer. Curr. Opin. Oncol. 9 : 505-511.

Andersen, T.I., Borressen, A.L. and Moller, P. 1996. A common BRCA1 mutation in Norwegian breast and ovarian cancer. Am. J. Hum. Genet. 59 : 486-487.

Anderson, S.F., Schlegel, B.P., Nakajima, T., Wolpin, E.S. and Parvin, J.D. 1998. BRCA1 protein is linked to the RNA polymerase II holoenzyme complex via RNA helicase A. Nature Genet. 19 : 254-256.

Aprelikova, O.N., Fang, B.S., Meissner, E.G., Cotter, S., Compbell, M., Kuthiala, A., Bessho, M., Jensen, R.A. and Liu, E.T. 1999. BRCA1-associated growth arrest is RB-dependent. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 96 : 11866-11871.

Arason, A., Jonasdottir, A., Barkardottir, R.B., Bergthorsson, J.T., Teare, M.D., Easton, D.F. and Egilsson, V. 1998. A population study of mutation and LOH at breast cancer gene loci in tumours from sister pairs: two recurrent mutations seem to account for all BRCA1/BRCA2 linked breast cancer in Iceland. J. Med. Genet. 35 : 446-449.

Backe, J., Hofferbert, S., Skawran, B., Dork, T., Stuhrmann, M., Karstens, J.H., Untch, M., Meindl, A., Burgemeister, R., Chang-Claude, J. and Weber, B.H.F. 1999. Frequency of BRCA1 mutation 5382incC in German breast cancer patients. Oncol. 72 : 402-406.

Baldwind, R.L., Nemeth, E., Tran, H., Shvartsman, H., Cass, I., Narod, S., Karlan, B.Y. 2000. BRCA1 Promoter Region Hypermethylation in Ovarian Carcinoma: A Population Base Study. Cancer Res. 60 : 5329-5333.

Bahar, A.Y., Taylor, P.J., Andrews, L., Proos, A., Burnett, L., Tucker, K., Frieldlander, M., Buckley, M.F. 2001. The frequency of founder mutations in the BRCA1, BRCA2 and APC genes in Australian Ashkenazi Jews. Cancer 92 : 440-445.

Barkardottir, R.B., Arason, A., Egilsson, V., Gudmunsson, J., Jonasdottir, A. and Johannesdottir, G. 1995. Chromosome 17q-linkage seems to be infrequent in Icelandic families at risk of breast cancer. Acta Oncol. 34 : 657-662.

Bar-Sade, R.B., Kruglikova, A., Modan, B., Gak, E., Hirsh-Yechezkel, G., Theodor, L., Novikov, I., Gershoni-Baruch, R., Risel, S., Papa, M.Z., Ben-Baruch, G. and Friedman E. 1998. The 185delAG BRCA1 mutation originated before the dispersion of Jews in the Diaspola and is not limited to Ashkennazim. Hum. Mol. Genet. 7 : 801-805.

Bar-Sade, R.B., Theodor, L., Gak, E., Kruglikova, A., Hirsch-Yechezkel, G., Modan, B., Kuperstein, G., Seligsohn, U., Rechavi, G. and Friedman, E. 1997. Could the 185delAG BRCA1 mutation be an ancient Jewish mutation? Europ. J. Hum. Genet. 5 : 413-416.

Baudi, F., Quaresima, B., Grandinetti, C., Cuda, G., Faniello, C., Tassone, P., Barbieri, V., Bisegna, R., Ricevuto, E., Conforti, S., Viel, A., Marchetti, P., Ficorella, C., Radice, P., Costanzo, F. and Venuta, S. 2001. Evidence of a founder mutation of BRCA1 in a highly homogeneous population from southern Italy with breast/ovarian cancer. Hum. Mutat. 18(2) : 163-164.

Beaudet, A.L., and Tsui, L.C. 1993. Suggested nomenclature for designating mutations. Hum. Mutat. 2 : 245-248.

Berry, D.A., Parmigiani, G., Sanchez J., Schildkraut, J. and Winer, E. 1997. Probability of carrying a mutation of breast-ovarion cancer gene BRCA1 based on family history, J. Natio. Can. Inst. 89 : 227-238.

Borg, A., Dorum, A., Heimdal, K., Maehle, L., Hovig, E. and Moller, P. 1999. BRCA1 1675delA and 1135insA account for one third of Norwegian familial breast-ovarian cancer and are associated with later disease onset than less frequent mutation. Disease Marker. 15(1-3) : 79-84.

Breast Cancer Information Core. 2001. http://www.nhgri.nih.gov

Burke, W., Daly, M., Garber, J., Botkin, J., Kahn,

M.J.E., Lynch, P., McTiernan, A., Offit, K., Perlman, J., Petersen, G., Thomson, E. and Varricchio, C.1997. Recommendations for follow-up care of individuals with an inherited predisposition to cancer. II. BRCA1 and BRCA2. Cancer Genetics Studied Consortium. JAMA. 277 : 997-1003.

Callebaut, I. and Marnon, J.P. 1997. From BRCA1 to RAP1: a widespread BRCT module closely associated with DNA repair. FEBS Letter. 400 : 25-30.

Campbell, M.J., Gombert, A.F., Kwok, S.H., Park, S. and Koeffler, H.P. 2000. The anti-proliferative effects of $1,25(OH)_2D_3$ on breast and prostate cancer cells are associated with induction of BRCA1 gene expression. Oncogene. 19 : 5091-5097.

Chai, Y.L., Cui, J., Shao, N., Shyam, E., Reddy, P. and Rao, V.N. 1999. The second BRCT domain of BRCA1 proteins interacts with p53 and stimulates transcription from the p21WAF1/CIP1 promotor. Oncogene. 18 : 263-268.

Chang-Claude, J., Dong, J., Schmidt, S., Shayegi, M., Komitowski, D., Becher, H., Stratton, M.R. and Royer-Pokora, B. 1998. Using gene carrier probability to select high risk families for identifying germline mutations in breast cancer susceptibility genes. J. Med. Genet. 35 : 116-121.

Chapman, M.S., and Verma, I.M. 1996. Transcriptional activation by BRCA1. Nature. 382 : 678-379.

Chappuis, P.O., Nethercot, V. and Foulkes, W.D. 2000. Clinico-pathological characteristics of BRCA and BRCA2-Related breast cancer. Semin. Surg. Onco. 18 : 287-295.

Chen, Y., Lee, W.H. and Chew, H.K. 1999. Emerging Role of BRCA1 in Transcriptional Regulation and DNA Repair, J. cell. Physiol. 191 : 385-395.

Chen, J.J., Silver. D., Cantor, S., Livingston, D.M. and Scully, R. 1999. BRCA1, BRCA2, and Rad51 operate in a common DNA damage response pathway Cancer res. 59 : 1752-1756.

Chen, J., Silver, D.P., Walpita, D., Cantor, S.B., Gazdar, A.F., Tomlinson, G., Couch, F.J., Weber, B.L., Ashley, T., Livingston, D.M. and Scully, R. 1998. Stable interaction between the products of the Brca1 and Brca2 tumor suppresser genes in mitotic and meiotic cells. Molecular Cell. 2 : 317-328.

Collins, N., Wooster, R. and Stratton, M.R. 1997. Absence of methylation of CpG dinucleotides within the promoter of the breast cancer susceptibility gene BRCA2 in normal tissues and in breast and overian cancers. Br. J. Cancer. 76 : 1150-1156.

Cortez , D., Wang, Y., Qin, J. and Elledge, S.J. 1999. Requirement of ATM-dependent phosphorylation of brca1 in the DNA damage response to double-strand breaks. Science. 286 : 1162-1166.

Couch, F.J., DeShano, M.L., Blackwood, M.A., Calzone, K., Stopfer, J., Campeau, L., Ganguly, A., Rebbeck, T. and Weber, B.L. 1997. BRCA1 mutations in women attending clinics that evaluate the risk of breast cancer. New England J. Med. 336 : 1409-1415.

Couch, F.J. and Hartmann, L.C. 1998. BRCA1 testing : advances and retreats. JAMA. 279 : 955-957.

Culver, J.B., Hull, J., Levy-Lahad, E., Daly, M. and Burke, W. 2000. BRCA1 and BRCA2 Hereditary breast cancer. http:/www.geneclinics.org/profiles/brca1/details.html.

Deerasamee, S., Martin, N., Sontipong, S., Sriamporn, S., Sriplung, H., Srivatanakul, P., Vatanasapt, V., Parkin, D.M. and Ferlay, J. 1999. Cancer in Thailand, volume II, 1992-1994, IARC Technical Report No. 34, Lyon 1999.

De Los Rios, P., Jack, E., Kuperstien, G., Lynch, H., Lubinski, J. and Narod, S.A. 2001. Founder mutations in BRCA1 and BRCA2 in North American families of Polish origin that are affected with breast cancer. Am. J. Hum. Genet. 65 : 671-679.

Deng, C.X. and Brodie, S.G. 2000. Role of BRCA1 and its interacting proteins. Bioessays. 28 : 728-737.

Deng, C.X. and Scott, F. 2000. Role of the tumor suppressor gene Brca1 in genetic stability and mammary gland tumor formation. Oncogene 19 : 1059-1064.

Deng, C., Zhang, P., Harper, J.W., Elledge, S.J. and Leder, P. 1995. Mice lacking p21CIP1/WAF1

undergo normal development, but are defective in G1 checkpoint control. Cell. 82 : 675-684.

Denogan, W.L. and Spratt, J.S.1995. Cancer of the Breast, W.B.Saunders Company, Pennsylvania, USA.

Diez, O., Domenech, M., Cortes, J., Del-Rio, E., Brunet, J., Alonso, M.C. and Baiget, M. 1999a. Two continuously located germline BRCA1 mutations in Spanish early-onset braest cancer family. Cancer Letter. 142(1) : 71-73.

Diez, O., Osorio, A., Robledo, M., Barroso, A., Domenech, M., Cortes, J., Albertos, J., Sanz, J., Brunet, J., SanRoman, J.M., Alonso, M.C., Baiget, M. and Benitez, J.1999b. Prevalence of BRCA1 and BRCA2 Jewish mutations in Spanish breast cancer patients. Br. J. Cancer. 79(7-8) : 1302-1303.

Dong, J., Chang-Claude, J., Wu, Y., Schumacher, V., Debatin, I., Tonin, P. and Royer-Pokora, B. 1998. A high proportion of mutations in BRCA1 gene in German breast/ovarian cancer families with clustering of mutations in the 3′ third of the gene. Hum. Genet. 103(2) : 154-161.

Dorum, A., Heimdal, K., Hovig, E., Inganas, M. and Moller, P. 1999. Penetrances of BRCA1 1675-delA and 1135insA with respect to breast cancer and ovarian cancer. Am. J. Hum. Genet. 65(3) : 671-679.

Dorum, A., Moller, P., Kamsteeg, E.J., Scheffer, H., Burton, M., Heimdal, K.R., Maehle, L.O., Hovig, E., Trope, C.G., Van-der-Hout, A.H., Van-der-Meulen, M.A., Buys, C.H.C.M. and Te-Meerman, G.J. 1997. A BRCA1 founder mutation, identified with haplotype analysis, allowing genotype/phenotype determination and predictive testing. Europ. J. Cancer. 33 : 390-392.

Eisinger, F., Jacquemier, J., Charpin, C., Stoppa-Lyonnet, D., Bressac-de-Paillerets, B., Peyrat, J.P., Longy, M., Guinebretiere, J. M., Sauvan, R., Noguchi, T., Birnbaum, D. and Sobol, H. 1998. Mutation at BRCA1: the medullary breast carcinoma revisited. Cancer res. 58 :1588-1592.

Elit, L., Jack, E., Kwan, E., Baigal, G. and Narod, S. 2001. A unique BRCA1 mutation identified in Mongolia. Int. J. Gynecol. Cancer. 11(3) : 241-243.

Fan, S., Wang, J. A., Yuan, R., Ma, Y., Meng, Q., Erdos, M.R., Pestell, R.G., Yuan, F., Auborn, K.J., Goldberg, I.D. and Rosen, E.M. 1999. BRCA1 inhibition of estrogen receptor signaling in transfected cells. Science. 284 : 1354-1356.

Fricker, J.P., Muller, D., Cutuli, B., Rodier, J.F., Janser, J.C., Jung, G.M., Mors, R., Petit, T., Haegele, P. and Abecassis. 2000. Germline mutations at BRCA1 in northeastern France. Bull. Cancer. 87(10) : 739-744.

Fukasawa, K., Choi, T., Kuriyama, R., Rulong, S. and Vande Woude, G.F. 1996. Abnormal centrosome amplification in the absence of p53. Science. 271 : 1744-1747.

Futreal, P.A., Liu, Q., Shattuck-Eidens, D., Cochran, C.J., Harshman, K., Tavtigian, S., Bennett, L.M., Haugen-Strano, A., Swensen, J., Miki, Y., Eddington, K., McClure, M., Frye, C., Weaver-Feldhaus, J., Ding, W., Gholami, Z., Söderkvist, P., Terry L., Jhanwar S., Berchuck, A., Iglehart, J.D., Marks, J.R., Ballinger, D., Barrett, J.C., Skolnick, M., Kamb, A. and Wiseman, R.W. 1994. BRCA1 mutations in primary breast and ovarian carcinomas. Science. 266 : 120-122.

Ganguly, A., Citron, M., Godmilow, L., Ahrens, M. and Ganguly, T. 2001. Caucasian family with two independent mutations: 2594delC in BRCA1 and 5392delAG in BRCA2 gene. Am. J. Med. Genet. 101(2) : 146-152.

Gao, Q., Tomlinson, G., Das, S., Cummings, S., Sveen, L., Fackenthal, J., Schumm, P. and Olopade, O. 2000. Prevalence of BRCA1 and BRCA2 mutations among clinic-base African American families with breast cancer. Hum. Genet. 107(2) : 186-191.

Gayther, S.A., De-Foy K.A.F., Harrington, P., Pharoah, P., Dunsmuir, W.D., Edward, S.M., Gillett, C., Ardern-Jones, A., Deamaley, D.P., Easton, D.F., Ford, D., Shearer, R.J., Kirby, R.S., Dowe, A.L., Kelly, J., Stratton, M.R.., Ponder, B.A., Bames, D., Eeles, R.A. and The Cancer Research Campaign/British Prostate Group United King-

dom Familial Prostate Cancer Study Collaborators. 2000. The Frequency of Germline Mutation in the Breast cancer Predisposition gene BRCA1 and BRCA2 in familial prostate cancer. Cancer res. 60 : 4513-4518.

Gayther, S.A., Harrington, P., Russell, P., Kharkevich, G., Garkavtseva, R.F. and Ponder, B.A.J. 1997. Fequently occurring germline mutations of the BRCA1 gene in ovarian cancer families from Russia. Am. J. Hum. Genet. 58 : 451-456.

Gayther, S.A., Warren, W., Mazoyer, S., Russell, P.A., Harrington, P.A., Chiano, M., Seal, S., Hamoudi, R., van Rensburg, E., Dunning, A.M., Love, R., Evans, G., Easton, D., Clayton, D., Stratton, M.R. and Ponder, B.A.J. 1995. Germline mutation of BRCA1 gene in breast and ovarian cancer families provide evidence for a genotype-phenotype correlation. Nat. Genet. 11 : 428-433.

Ghaderi, A., Talei, A., Farjadian, S ., Mosalaei, M., Doroudchi, M. and Kimura, H. 2001. Germline BRCA1 mutations in Iranian woman with breast cancer. Cancer letters. 165(1) : 87-94.

Glover, D.M. and Hames, B.D. 1989. Oncogene (Frontiers molecular biology), Oxford Press, Oxford, England.

Goelen, G., Teugels, E., Bonduelle, M., Neyns, B. and De Greve, J. 1999. High frequency of BRCA1/2 germline mutations in 42 Belgian families with a small number of symptomatic subjucts. J. med. Genet. 36(4) : 304-308.

Gorski, B., Byrski, T., Huzarski, T., Jakubowska, A., Menkiszak, J., Gronwald, J., Pluzanska, A., Bebenek, M., Fischer-Maliszewska, L., Grzybowska, E., Narod, S.A. and Lubinski J. 2000. Founder mutations in the BRCA1 gene polish families with breast-ovarian cancer. Am. J. Hum. Genet. 66(6) : 1963-1968.

Gowen, L.C., Johnson, B.L., Latour, A.M., Sulik, K.K., and Koller, B.H. 1996. Brca1 deficiency results in early embryonic lethality characterized by neuroepithelial abnormalities. Nature Genet. 12 : 191-194.

Gowen, L.C., Avrutskaya, A.V., Latour, A.M., Koller, B.H. and Leadon, S.A. 1998. BRCA1 required for transcription-coupled repair of oxidative DNA damage. Science. 281 : 1009-1012.

Hakansson, S., Johannsson, O., Johannsson, U., Sellberg, G., Loman, N., Gerdes, A. M. 1997. Moderate frequency of BRCA1 and BRCA2 germline mutations in Scandinavian familial breast cancer. Am. J. Hun. Genet. 60 : 1068-1078.

Hakem, R., de la Pompa, J.L., Elia, A., Potter, J. and Mak, T.W. 1997. Partial rescue of Brca1 (5-6) early embryonic lethality by p53 or p21 null mutation. Nature Genet. 16 : 28-302.

Harkin, D.P., Bean, J.M., Miklos, D., Song, Young-Han, Truong, V.B., Englert, C., Christians, F.C., Ellisen, L.W., Maheswaran, S., Oliner, J.D. and Haber, D.A. 1999. Induction of GADD45 and JNK/SAPK-dependent apoptosis following inducible expression of BRCA1. Cell 97 : 575-586.

Hilakivi-Clarke, L. 2000. Estrogen, BRCA1 and breast cancer. Cancer res. 60 : 4993-5001.

Ho, G.H., Phang, B.H., Ng, I.S.L., Law, H.Y., Soo, K.C. and Ng, E.H. 2000. Novel germline BRCA1 mutations detected in womwn in Singapore who developed breast carcinoma before the age of 36 years. Cancer. 89(4) : 811-816.

Hodgson, S.V., Heap, E., Cameron, J., Ellis, D., Mathew, C.G., Eeles, R.A., Solomon, E. and Lewis, C.M. 1999. Risk factors for detecting germline BRCA1 and BRCA2 founder mutations in Ashkenazi Jewish woman with breast or ovarian cancer. J. Med. Genet. 36(5) : 369-373.

Hofmann, W., Jandrig, B., Classen, E., Nestle-Kraemling, C., Chang-Claude, J. and Scherneck, S. 2001. Identification of a recurrent BRCA1 mutation in German breast-cancer and/or ovarian-cancer families. J. Cancer Res. Clin. Oncol. 127(3) : 200-202.

Houvras, Y., Benezra, M., Zhang, H., Manfred, J.J., Weber, B.L. and Licht, J.D. 2000. BRCA1 physically and functionally interacts with ATF1. J. Biol. Chem. 275 : 36230-36237.

Ikeda, N., Miyoshi, Y., Yoneda, K., Shiba, E., Sekihara, Y., Kinoshita, M. and Noguchi, S. 2001. Frequency of BRCA1 and BRCA2 germline mutations in Japanese breast cancer families. Int. J. Cancer. 91(1) : 83-88.

Jakubowska, A., Gorski, B., Byrski, T., Huzarski, T., Gronwald, J., Menkiszak, J., Cybulski, C., Debniak, T., Hadaczek, P., Scott, R.J. and Lubinski, J . 2001. Detection of germline mutations in the BRCA1 gene by RNA-based sequencing. Hum. Mutat. 18(2) : 149-156.

Jandrig, B., Grade, K., Seitz, S., Waindzoch, B., Müller, M., Bender, E., Nothnagel, A., Rohde, K., Schlag, P. M., Kath, R., Höffken, K. and Scherneck, S. 1996. BRCA1 mytations in German breast cancer families. Int. J. Cancer. 68(2) : 188-192.

Janezic, S.A., Ziogas, A., Krumroy, L.M., Krasner, M., Plummer, S.J., Cohen, P., Gildea, M., Barker, D., Haile, R., Casey, G. and Anton-Culver, H. 1999. Germline BRCA1 alterations in a population-based series of ovarian cancer cases. Hum. Mol. Genet. 8 : 889-897.

Jensen, D.E., Proctor, M., Marquis, S.T., Gardner, H.P., Ha, I., Chodosh, L.A., Ishov, A.M., Tommerup, N., Vissing, H., Sekido, Y., Minna, J., Borodovsky, A., Schultz, D.C., Wilkinson, K.D., Maul, G.G., Barlev, N., Berger, S.L., Prendergast, G.C. and Rauscher, F.J., III. 1998. BAP1: a novel ubiquitin hydrolase which binds to the BRCA1 RING finger and enhances BRCA1-mediated cell growth suppression, Oncogene. 16 : 1097-1112.

Johannsson, O., Ostermeyer, E.A., Hakansson, S., Friedman, L.S., Johansson, U., Sellberg, G., Brondum Nielsen, K., Sele, V., Olsson, H., King, M.C. and Borg, A. 1996. Founding BRCA1 mutations in hereditary breast and ovarian cancer in southern Sweden. Am. J. Hum. Genet. 58 : 441-450.

Kleiman, F.E. and Manley, J.L. 1999. Functional interaction of BRCA1-associated BARD1 with polyadenylation factor CstF-50. Science. 285 : 1576-1579.

Kreiss, Y., Barak, F., Baruch, R.G., Levy-Lahad, E., Pras, E. and Friedman, E. 2000. The founder mutations in the BRCA1, BRCA2 and ATM genes in Moroccan Jewish woman with breast cancer. Genet. Test. 4(4) : 403-407.

Lancaster, J.M., Carney, M.E., Gray, J., Myring, J., Gumbs, C., Sampson, J., Wheeler, D., France, E., Wiseman, R., Harper, P. and Futreal, P.A. 1998. BRCA1 and BRCA2 in breast cancer families from Walse: moderate mutation frequency and two recurrent mutation in BRCA1. Br. J. Cancer. 78(11) : 1417-1420.

Li, S., Chen, P., Subramanian, T., Chinnadurai, G., Tomilson, G., Osborne, C k., Sharp, Z.D. and Lee, W.H. 1999. Binding of CtIP to the BRCT repeats of BRCA1 involved in the transcription regulation of p21 is disrupted upon DNA damage. J. Biol. Chem. 274 : 11334-11338.

Liede, A., Cohen, B., Black, D.M., Davidson, R.H., Renwick, A., Hoodfar, E., Olopade, O.I., Micek, M., Anderson, V., De Mey, R., Fordyce, A., Warner, E., Dann, J.L., King, M-C., Weber, B. and Narod, S.A. 2000. Evidence of founder BRCA1 mutation in Scotland. Br. J. Cancer. 82(3) : 705-711.

Liede, A., Rehal, P., Vesprini, D., Jack, E., Abrahamson, J. and Narod, S.A. 1998. A breast cancer patient of Scottish descent with germline mutations in BRCA1 and BRCA2. Am. J. Hum. Genet. 62 : 1543-1544.

Lingle, W.L., Lutz, W.H., Ingle, J.N., Maihle, N.J. and Salisbury, J.L. 1998. Centrosome hypertrophy in human breast tumors; implications for genomic stability and cell polarity. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 95 : 2950-2955.

Malone, K.E., Daling, J.R., Thompson, J.D., O'Brien, C.A., Francisco, L.V. and Ostrander, J.R. 1998. BRCA1 mutations and breast cancer in the general population : analyses in women before age 35 years and in women before age 45 years with first-degree family history. JAMA. 279 : 922-929.

Mancini, D.N., Rodenhiser, D.I., Ainsworth, P.J., O' Malley, F.P., Singh, S.M., Xing, W. and Archer, T.K. 1998. CpG methylation within the 5' regulatory region of the BRCA1 gene is tumor specific and includes a putative CREB binding site. Oncogene. 16 : 1161-1169.

Meza, J.E., Brzovic, P.S., King, M.C. and Klevit, R.E. 1999. Mapping the functional domains of BRCA1. Interaction of the ring finger domains

of BRCA1 and BARD1. J. Biol. Chem. 274 : 5659-5665.

Miki, Y., Swenson, J., Shattuck-Eidens, D., Futreal, P.A., Harshman, K., Tavtigian, S., Liu, Q., Cochran, C., Bennett, L.M., Ding, W., Bell, R., Rosenthal, J., Hussey, C., Tran, T., McClure, M., Frye, C., Hattier, T., Phelps, R., Haugen-Strano, A., Katcher, H., Yakumo, K., Gholami, Z., Shaffer, D., Stone, S., Bayer, S., Wray, C., Borgden, R., Dayananth P., Ward, J., Tonin, P., Narod, S., Bristow, P., Norris, F., Helvering, L., Morrision, P., Roseteck, P., Lai, M., Barrett, J.C., Lewis, C., Neuhausen, S., Cannon-Albright, L., Goldgar, D., Wiseman, R.W., Kamb A. and Skolnick, M.H. 1994. A strong candidate for the breast and ovarian cance susceptibility gene BRCA1. Science. 266 : 66-71.

Miyake, T., Hu, Y.F., Yu, D.S. and Li, R. 2000. A Functional Comparison of BRCA1 C-terminal Domains in Transcription Activation and Chromatin Remodeling. J. Biol. Chem. 275 : 40169-40173.

Miyoshi, Y., Iwao, K., Takahashi, Y., Egawa, C. and Noguchi, S. 2000. Acceleration of Chromosomal instability by loss of BRCA1 expression and p53 abnormality in sporadic breast cancers. Cancer Letter. 159 : 211-216.

Moller, P., Borg, A., Heimdal, K., Apold, J., Vallon-Christersson, J., Hovig, E. and Maehle., The norwegian Inherited Breast Cancer Group. 2001. The BRCA1 syndrome and other inherited breast or breast-ovarian cancers in a Norwegian prospecctive series. Eur. J. Cancer. 37 : 1027-1032.

Montagna, M., Santacatterina, M., Corneo, B., Menin, C., Serova, O., Lenoir, G.M., Chieco-Bianchi, L. and D'-Andrea, E. 1996. Identification of seven new BRCA1 germline mutation in Italian breast cancer and breast/ovarian cancer families. Cancer Res. 56(23) : 5466-5469.

Monteiro, A.N., August, A. and Hanafusa, H. 1996. Evidence for a transcriptional activation function of BRCA1 C-terminal region. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 93 : 13595-13599.

Moynahan, M.E, Chiu, J.W., Koller, B.H. and Jasin, M. 1999. Brca1 controls homology-directed DNA repair. Molecular Cell. 4 : 511-518.

Mullen, P., miller, W.R., Mackay, J., Fitzpatrick, D.R., langdon, S.P. and Warner, J.P. 1997. BRCA1 5382insC mutation in sporadic and familial breast and ovarian cancer in Scotland. Br. J. Cancer. 75(9) : 1377-1380.

Narod, S., Ford, D., Devilee, P., Barkardottir, R., Lynch, H., Smith, S., Ponder, B., Weber, B., Garber, J., Birch, J., Cornelis, R., Kelsell, D., Spurr, N., Smyth, E., Haites, N., Sobol, H., Bignon, Y., Chang-Claude, J., Hamann, U., Lindblom, A., Borg, A., Piver, M., Gallion, H., Struewing, J., Whittemore, A., Tonin, P., Goldgar, D., Easton, D., and the Breast Cancer Linkage Consortium. 1995. An evaluation of genetic heterogeneity in 145 breast-ovarian cancer families. Am. J. Hum. Genet. 56 : 254-264.

Neish, A.S., Anderson, S.F., Schlegel, B.P., Wei, W. and Parvin, J.D. 1998. Factors associated with the mammalian RNA polymerase II holoenzyme. Nucleic Acids Research 26 : 847-853.

Newman, B., Mu, H., Butler, L.M., Milikan, R.C., Moorman, P.G. and King, M.C. 1998. Frequency of breast cancer institutable to BRCA1 in a population-based sereis of American woman. JAMA. 279(12) : 915-921.

Orban, T.I. and Olah, E. 2001. Expression profiles of BRCA1 splice variants in Asynchronous and in G1/S Synchronized Tumor Cell Lines. Biochem and Biophysics Research Communication. 280 : 32-38.

Osorio, A., Robledo, M., Albertos, J., Diez, O., Alonso, C., Baiget, M. and Bentez, J. 1998. Molecular analysis of the six most recurrent mutations in BRCA1 gene in 87 Spanish breast/ovarian cancer families. Cancer Letters. 123(2) : 153-158.

Ouchi, T., Monteiro, A.N., August, A., Aaronson, S.A. and Hanafusa, H. 1998. BRCA1 regulates p53-dependent gene expression. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 95 : 2303-2306.

Oezdag, H., Tez, M., Sayek, I., Muslumanoglu, M., Tarcan, O., Ichi, F., Oztuerk, M., Oezcelik, T.

2000. Germ line BRCA1 and BRCA2 gene mutations in Turkish breast cancer patients. Eur. J. Cancer. 36 : 2076-2082.

Paeaekkoenen, K., Sauramo, S., Sarantaus, L., Vahteristo, P., Hartikainen, A., Vehmanen, P., Ignatius, J., Ollikainen, V., Kaeaeriaeinen, H., Vauramo, E., Nevanlinna, H., Krahe, R., Holli, K. and Kere, J. 2001. Involvement of BRCA1 and BRCA2 in breast cancer in Western Finnish sub-population. Genet. Epidemiol. 20(2) : 239-246.

Panguluri, R.C.K., Brody, L.C., Modali, R., Ytley, K., Adams-Campbell, L., Day, A.A., Whitfield-Broome, C. and Dunston, G.M. 1999. BRCA1 mutations in Afrecan Americans. Hum. Genet. 105(1-2) : 28-31.

Patmasiriwat, P., Bhothisuwan, K., Jerareungrattana, A., Sinilnikova, O., Goldgar, D., Saunders, G.F., Lenoir, G. and The Thai Breast Cancer Study Group. 2000. Novel BRCA1 and BRCA2 mutations in familial Thai breast and/or ovarian cancers. Mahidol University Annual Research Abstract. p.34.

Peelen, T., Van Vliet, M., Petrij-Bosch, A., Mieremet, R., Szabo, C., Van den Ouweland, A.M.W., Hogervorst, F., Brohet, R., Ligtenberg, M.J.L., Teugels, E., Van der Luijt, R., Van der Hout, A.H., Gille, J.J.P., Pals, G., Jedema, I., Olmer, R., Van Leeuwen, I., Newman, B., Plandsoen, M., Van der Est, M., Brink, G., Hageman, S., Arts, P.J.W., Bakker, M.M., Wil lems, H.W., Van der Looij, E., Neyns, B., Bonduelle, M., Jansen, R., Oosterwijk, J.C., Sijmons, R., Smeets, H.J.M., Van Asperen, C.J., Meijers-Heijboer, H., Klijn, J.G.M., De Greve, J., King, M.C., Menko, F.H., Brunner, H.G., Halley, D., Van Ommen, G.-J.B., Vasen, H.F.A., Corne lisse, C.J., Van't Veer, L.J., De Knijff, P., Bakker, E., Devilee, P. 1997. A high proportion of novel mutations in BRCA1 with strong founder effects among Dutch and Belgian hereditary breast and ovarian cancer families. Am. J. Hum. Genet. 60 : 1041-1049.

Pergament, E. 2001. Oncogenes and Proto-Oncogenes. http://www.intouchlive.com/cancergenetics/onco.htm

Petrij-Bosch, A., Peelen, T., Van Vliet, M., Van Eijk, R., Olmer, R., Drusedau, M., Hogervorst, F.B.L., Hageman, S., Arts, P.J.W., Ligtenberg, M.J.L., Meijers-Heijboer, H., Klijn, J.G.M., Vasen, H.F.A., Cornelisse, C.J., Van't Veer, L.J., Bakker, E., Van Ommen, G.-J.B. and Devilee, P. 1997. BRCA1 genomic deletions are major founder mutations in Dutch breast cancer patients. Nature Genet. 17 : 341-345.

Peterson, J.W. 1998. BrCA1: a review of structure and putative functions. Disease Markers. 13 : 261-274.

Rice, J.C., Massey-Brown, K.S. and Futscher, B.W. 1998. Aberrant methylation of the BRCA1 CpG island promoter is associated with decreased BRCA1 mRNA in sporadic breast cancer cells. Oncogene. 17 : 1807-1812.

Roa, B.B., Boyd, A.A., Volcik, K. and Richards, C.S. 1996. Ashkenazi Jewish population frequencies for common mutations in BRCA1 and BRCA2. Nature Genet. 14 : 185-187.

Rodriquez, J.A and Henderson, B.R. 2000. Identification of a functional Nuclear Export Sequence in BRCA1. J. Biol. Chem. 275 : 38589-38596.

Ruffner, H. and Verma, I.M. 1997. BRCA1 is a cell cycle-regulated nuclear phospho-protein. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 94 : 7138-7143.

Ruffner, H., Jiang, W., Craig, A.G., Hunter, T. and Verma, I.M. 1999. BRCA1 is phosphorylated at serine 1497 *in vivo* at a cyclin-dependent kinase 2 phosphorylation site. Molecular Cell Biology 19 : 4843-4854.

Santarosa, M., Dolcetti, R., Magri, M.D., Crivellari, D., Tibiletti, M.G., Gallo, A., Tumolo, S., Puppa, L.D., Furlan, D., Boiocchi, M. and Viel, A. 1999. BRCA1 and BRCA2 genes: role in hereditary breast and ovarian cancer in Italy. Int. J. Cancer. 83(1) : 5-9.

Sarantaus, L., Huusko, P., Eerola, H., Launonen, V., Vehmanen, P., Rapakko, K., Gillanders, E., Syrjäkoski, K., Kainu, T., Vahteristo, P., Krahe, R., Pääkkönen, K., Hartikainen, J., Blomqvist, C., Löppönen, T., Holli, K., Ryynänen, M., Bützow, R., Borg, A., Arver, B.W., Holmberg,

E., Mannermaa, A., Kere, J., Kallioniemi, O.P., Winqvist, R. and Nevanlinna, H. 2000. Multiple founder effects and geographical clustering of BRCA1 and BRCA2 families in Finland. Europ. J. Hum. Genet. 8 : 757-763.

Sauvan, R., Naguchi, T., Moyal-Amsellem, N., Serin, D., Eisinger, F., Birnbaum, D. and Sobol, H. 2001. Three novel BRCA1 germline mutations (1104delAA, 1276delTT, 3747delGAX) detected in breast/ovarian cancer families identified in the south of France. Hum. Mutat. 17(2) : 154.

Schoumacher, F., Glaus, A., Mueller, H., Eppenburger, U., Bollinger, B. and Senn, H.J. 2001. BRCA1/2 mutations in Swiss patients with familial or early-onset breast and ovarian cancer. Swiss. Med. Wkly. 131 : 223-226.

Scully, R., Chen, J., Plug, A., Xiao, Y., Weaver, D., Feunteun, J., Ashley, T. and Livingston, D.M. 1997. Association of BRCA1 with Rad51 in mitotic and meiotic cells. Cell. 88 : 265-275.

Scully, R.C., Ochs, R.L., Keegan, K., Hoekstra, M., Feunteun, J., and Livingston, D.M. 1997. Dynamic changes of BRCA1 subnuclear location and phosphorylation state are initiated by DNA damage. Cell. 90 : 425-436.

Scully, R., Anderson, S.F., Chao, D.M., Wei, W., Yen/kg, L., Young, R.A., Livingston, D.M. and parvin, J.D. 1997. BRCA1 is a component of the RNA polymerase II holoenzyme. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 94 : 5605-5610.

Shattuck-Eidens, D., McClure, M., Simard, J., Labrie, F., Narod, S., Couch, F., Hoskins, K., Weber, B., Castilla, L., Erdos, M., Brody, L., Friedman, L., Ostermeyer, E., Szabo, C., King, M.C., Jhanwar, S., Offit, K., Norton, L., Gilewski, T., Lubin, M., Osborne, M., Black, D., Boyhd, M., Steel, M., Ingles, S., Haile, R., Lindblom, A., Olsson, H., Borg, A., Bishop, D.T., Solomon, E., Radice, P., Spatti, G., Gayther, S., Ponder, B., Warren, W., Stratton, M., Liu, Q., Fujimura, F., Lewis, C., Skolnick, M.H. and Goldgar, D.E. 1995. A collaborative survey of 80 mutations in the BRCA1 breast and ovarian cancer susceptibility gene. JAMA. 273 : 535-541.

Shattuck-Eidens, D., Oliphant, A., McClure, M., McBride, C., Gupte, J., Rubano, T., Pruss, D., Tavtiian, S., Teng, D.H.F., Adey, N., Staebell, M., Gumpper, K., Lundstrom, R., Hulick, M., Kelly, M., Holmen, J., Lingenfelter, B., Manley, S., Fujumura, F., Luce, M., Ward, B., Cannon-Albright, L., Steele, L., Offit, K., Gilewski, T., Norton, L., Brown, K., Schulz, C., Hampel, H., Schluger, A., Giulotto, E., Zoli, W., Ravaioli, A., Nevanlinna, H., Pyrhonen, S., Rowley, P., Scalia, J., Michaelson, R., Scott, R., Radice, P., Pierotti, M., Garber, J., Isaacs, C., Peshkin, B., Lippman, M., Dosik, M., Caligo, M., Greenstein, R., Pilarski, R., Weber, B., Burgemeister, R., Frank, T., Skolnick, M. and Thomas A. 1997. BRCA1 sequence analysis in women at high risk for susceptibility mutations : risk factor analysis and implications for genetic testing. JAMA. 278 : 1242-1250.

Shen, S.X., Weaver, Z., Xu, X., Li, C., Weinstein, W., Guan, X.Y., Ried, T. and Deng, C.X. 1998. A targeted disruption of the murine Brca1 gene causes γ-radiation hypersensitivity and genetic instability. Oncogene. 17 : 3115-3124.

Simard, J., Tonin, P., Durocher, F., Morgan, K., Rommens, J., Gingras, S., Samson, C., Leblanc, J.F., Blanger, C., Dion, F., Skolnick, M., Liu, Q., Shattuck-Eidens, D., Goldgar, D., Labrie, F. and Narod, S.A. 1994. Common origins of BRCA1 mutations in Canadian breast and ovarian cancer families. Nat. Genet. 8 : 392-398.

Somasundaram, K., Zhang, H., Zeng, Y.X., Houvras, Y., Peng, Y., Zhang, H., Wu, G.S., Licht, J.D., Weber, B.L. and El-Deiry, W.S.1997. Arrest of the cell cycle by the tumour-suppressor BRCA1 requires the CDK-inhibitor p21WAF1/CiP1. Nature. 389 : 187-190.

Strachan, T. and Read, A.P. 1999. Human Molecular Genetics. Bios Scientific Publishers Ltd. Oxford. UK.

Struwing, J.P., Abeliovich, D., Peretz, T., Avishai, N., Kaback, M.M., Collins, F.S. and Brody, L.C. 1995. The carrier frequency of the BRCA1 185delAG mutation in aproximately 1 percent in Ashkenazi Jewish individuals. Nature

Genet. 11 : 198-200.

Szobo, C.I., and king, M.C. 1997. Population genetics of BRCA1 and BRCA2. AM. J. Hum. Genet. 60 : 1013-1020.

Tang, N.L., Pang, C.P., Yeo, W., Choy, K.W., Lam, P.K., Suen, M., Law, L.K., King, W.W., Johnson, P. and Hjelm, M. 1999. Prevalence of mutations in the BRCA1 gene among Chinese patients with breast cancer. J. Natl. Cancer. Inst. 91(10) : 882-885.

Tavtigian, S. V., Simard, J., Rommens, J., Couch, F., Shattuck-Eidens, D., Neuhausen, S., Merajver, S., Thorlacius, S., Offit, K., Stoppa-Lyonnet, D., Belanger, C., Bell, R., Berry, S., Bogden, R., Chen, Q., Davis, T., Numont, M., Frye, C., Hattier, T., Jammulapati, S., Janecki, T., Jiang, P., Kehrer, R., Leblanc, J.-F., Mitchell, J. T., McArthur-Morrison, J., Nguyen, K., Peng, Y., Samson, C., Schoeder, M., Snyder, S. C., Steele, L., Stingfellow, M., Stroup, C., Swedlund, B., Swensen, J., Teng, D., Thomas, A., Tran, T., Tran, T., Tranchant, M., Weaver-Feldhaus, J., Wong, A.K.C., Shizuya, H., Eyfjord, J. E., Cannon-Albright, L., Labrie, F., Skolnick, M. H., Weber, B., Kamb, A. & Goldgar, D. E. 1996. The complete BRCA2 gene and mutations in chromosome 13q-linked kindreds. Nature Genet. 12 : 333-337.

Thompson, M.E., Jensen, R.A., Obermiller, P.S., Page, D.L. and Holt, J.T. 1995. Decreased expression of BRCA1 accelerates growth and is often present during sporadic breast cancer progression. Nature Genet. 9 : 444-450.

Tibbetts, R.S., Cortez, D., Brumbaugh, K.M., Scully, R., Livingston, D., Elledge, S. and Abraham, R.T. 2000. Functional interaction between BRCA1 and the checkpoint kinase ATR during genotoxic stress. Gene and Development. 14 : 2989-3002.

Tirkkonen, M., Johansson, O., Agnarsson, B.A., Olsson, H., Ingvarsson, S., Karhu, R., Tanner, M., Isola, J., Barkardottir, R., Borg, Å. and Kallioniemi, O.P. 1997. Distinct somatic genomic changes associated with tumor progression in carrier of BRCA1 and BRCA2 germline mutation. Cancer res. 57 : 1222-1227.

Tonin, P.N., Mes-Masson, A.M., Futreal, P.A., Morgan, K., Mahon, M., Foulkes, W.D., Cole, D.E.C., Provencher, D., Ghadirian, P. and Narod, S.A. 1998. Founder BRCA1 and BRCA2 mutations in French Canadian breast and ovarian cancer families. Am. J. Hum. Genet. 63(5) : 1341-1351.

Tonin, P.N., Mes-Masson, A.M., Narod, S.A., Ghadirian, P. and Provencher, D. 1999. Founder BRCA1 and BRCA2 mutations in Franch Canadian ovarian cancer cases unselected family history. Clin. Genet. 55(5) : 318-324.

Tutt, A., Gabriel, A., Bertwistle, D., Connor, F., Paterson, H., Peacock, J., Ross, G. and Ashworth, A. 1999. Absence of BRCA2 causes genome instability by chromosome breakage and loss associated with centrosome amplification. Current Biology. 9 : 1107-1110.

Van der Looij, M., Szabo, C., Besznyak, I., Liszka, G., Csokay, B., Pulay, T., Toth, J., Devilee, P., King, M.C. and Olah, E. 2000. Prevalence of founder BRCA1 and BRCA2 mutations among breast and ovarian cancer patients in Hungary. Int. J. Cancer. 86(5) : 737-740.

Vaughn, J.P., Davis, P.L., Jarboe, M.D., Huper, G., Evans, A.C., Wiseman, R.W., Berchuck, A., Iglehart, J.D., Futreal, P.A., and Marks, J.R. 1996. BRCA1 expression is induced prior to DNA synthesis in both normal and tumor-derived breast cells. Cell Growth Differ. 7(6) : 711-715.

Wagner, T.M., Moslinger, R.A., Muhr, D., Langbauer, G., Hirtenlehner, K., Concin, H., Doeller, W., Haid, A., Lang, A.H., Mayer, P., Ropp, E., Kubista, E., Amirimani, B., Helbich, T., Becherer, A., Scheiner, O., Breiteneder, H., Borg, A., Devilee, P., Oefner, P., and Zielinski, C. 1998. BRCA1-related breast cancer in Australial breast and ovarian cancer families: Specific BRCA1 mutations and pathological characteristics. Int. J. Cancer. 77(3) : 354-360.

Wagner, T., Stoppa-Lyonnet, D., Fleischmann, E., Muhr, D., Pages, S., Sandberg, T., Caux, V., Moeslinger, R., Langbauer, G., Borg, A. and Oefner, P. 1999. Denaturing high-performance

liquid chromatography reliably BRCA1 and BRCA2 mutations. Genomics. 62 : 36-76.

Wang, Q., Zhang, H., Kajino, K. and Greene, M.I. 1998. BRCA1 bind c-Myc and inhibits its transcriptional and transforming activity in cells. Oncogene. 17 : 1939-1948.

Wang, H., Shao, N., Ding, A.M., Cui, J., Reddy, E.S. and Rao, V.N. 1997. BRCA1 proteins are transported to the nucleus in the absence of serum and splice variants BRCA1a, BRCA1b are tyrosine phosphoproteins that associate with E2F, cyclins and cyclin dependent kinases. Oncogene. 15 : 143-157.

Welcsh, P.L., Owens, K.N. and King, M.C. 2000. Insights into the functions of BRCA1 and BRCA2. Trends in genetics. 16 : 69-74.

William, K.J., Boyle, J.M. and Birch, J.M. 1997. Cell cycle arrest defect in Li-Fraumeni syndrome: a mechanism of cancer predisposition? Oncogene. 14(3) : 277-282.

Wilson, C.A., Ramos, L., Villasenor, M.R., Anders, K.H., Press, M.F., Clarke, K., Karlan, B., Chen, J.J., Scully, R., Livingston, D., Zuch, R.H., Kanter, M.H., Cohen, S., Calzone, F.J. and Slamon, D.J. 1999. Localization of human BRCA1 and its loss in high-grade, non-inherited breast carcinomas. Nature Genet. 21 : 236-240.

Winey, M. 1996. Keeping the centrosome cycle on track. Genome stability. Current Biology 6 : 962-964.

Wooster, R., Bignell, G., Lancaster, J., Swift, S., Seal, S., Mangion, J., Collins, N., Gregory, S., Gumbs, C. and Micklem, G. 1995. Identification of the breast cancer susceptibility gene BRCA2. Nature. 378 : 789-792.

Worsham, M.J., Nathanson, S.D., Pals, G., Christopherson, P., Stunk, M. and Wolman, S.R.1998. A new BRCA1 mutation in Filipino woman with a family history of breast and ovarian cancer. Diag. Mol. Patho. 7(3) : 164-167.

Wu, L.C., Wang, Z.W., Tsan, J.T., Spillman, M.A., Phung, A., Xu, X.L., Yang, M.C.W., Hwang, L.Y., Bowcock, A.M. and Baer, R. 1996. Identification of a RING protein that can interact *in vivo* with Brca1 gene product. Nature Genet. 14 : 430-440.

Xu, X., Weaver, Z., Linke, S.P., Li, C., Gotay, J., Wang, X.W., Harris, C.C., Ried, T. and Deng, C.X. 1999. Centrosome amplification and a defective G2-M cell cycle checkpoint induce genetic instability in BRCA1 exon 11 isoform-deficient cells. Molecular Cell. 3 : 389-395.

Yarden, R.l. and Brody, L.C. 1999. BRCA1 interacts with components of the histone deacetylase complex. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 96 : 4983-4988.

Yarnold, J.R., Stratton, M. and McMillian, T.J. 1996. Molecular biology for oncologist, Chapman and Hall, London, UK.

Yazici, H., Bitisik, O., Akisik, E., Cabioglu, N., Saip, P., Muslumanoglu, M., Glendon, G., Bengisu, E., Ozbilen, S., Dincer, M., Turkmen, S., Andrulis, I.L., Dalay, N. and Ozcelik, H. 2000. BRCA1 and BRCA2 mutations in Turkish breast/ovarian cancer families and young breast cancer patients. Br. J. Cancer. 83(6) : 737-742 .

Yeh, H., HU, Y., Rahman, M., Lin, H., Hsu, C., Ting, H., Kang, H. and Chang, C. 2000. Increase of androgen-induce cell death and androgen receptor transactivation by BRCA1 in prostate cancer cell. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 97 : 11256-11261.

Yu, X., Wu, L.C., Bowcock, A.M., Aronheim, A. and Baer, R. 1998. The C-terminal (BRCT) domains of BRCA1 interact *in vivo* with CtlP, a protein implicated in the CtBP pathway of transcriptional repression. J. Biol. Chem. 273 : 25388-25392.

Zhang, H., Somasundaram, K., Peng, Y., Tian, H., Zhang, H., Bi, D.,Weber, B.L. and El-Deiry, W.L. 1998. BRCA1 physically associates with p53 and stimulates its transcriptional activity. Oncogene 16 : 1713-1721.

Zhong, Q., Chen, C.F., Li, S., Chen, Y., Wang, C.C., Xiao, J., Chen, P.L., Sharp, Z.D. and Lee, W.H. 1999. Association of BRCA1 with the hRad50-hMre11-p95 complex and the DNA damage response. Science 285 : 747-750.