

УДК 575.17:618

НОНСЕНС-МУТАЦИЯ p.R1406X ГЕНА *WRN* НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ФАКТОРОМ РИСКА РАЗВИТИЯ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

© 2019 г. М. А. Бермишева^{1, *}, И. Р. Гилязова¹, Л. З. Ахмадишина¹,
Г. Ф. Гималова¹, Г. Ф. Зиннатуллина², Э. К. Хуснутдинова¹

¹Институт биохимии и генетики Уфимского федерального исследовательского центра
Российской академии наук, Уфа, 450054 Россия

²Республиканский клинический онкологический диспансер, Уфа, 450054 Россия

*e-mail: marina_berm@mail.ru

Поступила в редакцию 06.12.2018 г.

После доработки 29.12.2018 г.

Принята к публикации 12.02.2019 г.

Белок WRN/RECQL2 играет важную роль в репликации ДНК и поддержании целостности генома. Мутации в гене *WRN* приводят к развитию синдрома Вернера — редкому аутосомно-рецессивному заболеванию, характеризующемуся преждевременным развитием старения и ассоциированным с генетической нестабильностью и повышенным риском развития онкологических заболеваний. Остается открытым вопрос, является ли наличие мутаций в гетерозиготном состоянии в гене *WRN* фактором риска развития рака молочной железы (РМЖ). В результате полного секвенирования экзона мы идентифицировали нонсенс-мутацию p.R1406X в гене *WRN* у пациентки с наследственным РМЖ (1/12). Далее проведен анализ мутации у 828 пациенток с РМЖ, 273 пациенток с раком яичников и 445 женщин контрольной группы, проживающих в Республике Башкортостан. Полученные результаты опровергают наше предположение о вовлеченности мутации p.R1406X в гене *WRN* в развитие рака молочной железы.

Ключевые слова: наследственный рак молочной железы, синдром Вернера, ген *WRN*, мутация p.R1406X.

DOI: 10.1134/S0016675819070051

Биаллельные мутации в гене *WRN* приводят к развитию редкого наследственного заболевания — синдрома Вернера, характеризующегося симптомами преждевременного старения, которое развивается после полового созревания. У больных синдромом Вернера выявляют генетическую нестабильность и преждевременное развитие возрастных болезней, таких как седина и потеря волос, остеопороз, атеросклероз, сахарный диабет, катаракта и развитие злокачественных опухолей [1–3]. Ген *WRN* (*RECQL2*) кодирует многофункциональный ядерный белок с экзонуклеазной и геликазной активностью. WRN протеин вовлечен в различные процессы метаболизма ДНК, включая репарацию, рекомбинацию, репликацию и транскрипцию [4, 5]. Ген *WRN* расположен на хромосоме 8p12, охватывает около 150 тпн и включает в себя 35 экзонов, из которых 34 являются кодирующими. Геликаза WRN состоит из 1432 аминокислот.

Хотя нарушения в гене *WRN* напрямую не связаны с раком молочной железы (РМЖ), в ряде работ представлены результаты, указывающие на

участие WRN в развитии заболевания [6, 7]. В пользу рассмотрения *WRN* как гена-кандидата для РМЖ свидетельствует ряд фактов. Например, геликаза BLM, также принадлежащая к семейству RecQ ДНК геликаз, необходимая для поддержания стабильности генома, вовлечена в развитие злокачественных новообразований [8–10]. Известно, что мутации в гене *BLM* обуславливают развитие РМЖ [11]. Также показано, что *WRN* и *BRCA1* совместно участвуют в процессе репарации ДНК, оба играют ключевую роль в гомологичной рекомбинации, контролируют ответ клетки на повреждение ДНК в контрольной точке G2/M. Женщины, которые наследуют мутации в гене *BRCA1*, имеют высокий риск развития РМЖ или рака яичников (РЯ) [12, 13].

Поиск новых генов и мутаций в них, ответственных за развитие онкологических заболеваний, процесс весьма трудоемкий. Во-первых, для патогенных вариантов генов, ассоциированных с развитием РМЖ, характерна очень низкая частота распространения, во-вторых, существует географическая вариабельность мутаций в разных

регионах. Для ряда мутаций выявлен “эффект основателя”, когда определенный вариант встречается с более высокой частотой в отдельной популяции. Например, нонсенс-мутация p.Q548X в гене *BLM* ассоциирована с повышенным риском РМЖ в славянских популяциях [11]. Существует и другая проблема, связанная с отсутствием данных о частоте полиморфных вариантов в популяции исследуемого региона, которые необходимы для правильной интерпретации полученных результатов и оценки риска заболевания.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включены образцы ДНК 840 пациенток с РМЖ, 273 пациенток с раком яичников (РЯ), собранных на базе Республиканского клинического онкологического диспансера г. Уфы и Республиканской клинической больницы № 1 г. Стерлитамак Республики Башкортостан за период 2000–2013 гг. В исследуемой выборке больных РМЖ ранее был проведен анализ мутаций с высокой и умеренной пенетрантностью в генах, ассоциированных с риском развития РМЖ [14–16], а также поиск новых генов-кандидатов в исследованиях полногеномного анализа ассоциаций [17, 18]. Средний возраст женщин с РМЖ составил 52.2 года (24–85 лет), около 10% женщин сообщили о случаях заболевания РМЖ или РЯ в семье. У 12 пациенток с наследственным РМЖ проведен поиск мутаций методом полноэкзомного секвенирования, скрининг мутации p.R1406X в гене *WRN* выполнен на выборке из 828 больных РМЖ. Эпителиальный РЯ диагностирован у 83% пациенток с РЯ. Средний возраст постановки диагноза РЯ составил 51 год (17–81 год). О наличии заболеваний РМЖ или РЯ в семье сообщили 10% женщин с РЯ [19, 20]. Женщины с РМЖ и РЯ принадлежат главным образом к трем этническим группам: русские, татары, башкиры, на долю которых приходится основная часть населения Башкортостана. Женщины без онкологической патологии в анамнезе на момент опроса и забора крови сформировали контрольную группу ($n = 445$), их средний возраст составил 46 лет (18–84 года).

ДНК выделяли из венозной крови методом фенольно-хлороформной экстракции.

Полное секвенирование экзона у пациентов с наследственным РМЖ осуществлялось на платформе Illumina Genome Analyzer HiSeq 1500 (Illumina, США). Фрагментация ДНК, подготовка библиотек и “захват” экзона были выполнены в соответствии с инструкциями фирмы-изготовителя. Секвенирование по Сенгеру было выполнено с использованием Big Dye Terminator Cycle v1.1 Sequencing Kit (Applied Biosystems, USA) на автоматическом секвенаторе ABI PRISM 3500 согласно протоколу фирмы-производителя. Детекцию

мутации p.R1406X в 35-м экзоне гена *WRN* проводили с помощью анализа кривых плавления (HRM) на CFX96 Real-Time PCR Analyzer (BioRad), как описано в работе [21] с применением красителя Eva Green. Положительный и отрицательный контроли были включены в каждый эксперимент, все образцы с изменением в кривых плавления были в дальнейшем ресеквенированы. Результаты секвенирования p.R1406X в гене *WRN* и HRM-анализа представлены на рис. 1.

При попарном сравнении частот генотипов и аллелей между группами больных и здоровых лиц использовали критерий χ^2 (P) для таблиц сопряженности 2×2 . Степень ассоциаций оценивали в значениях показателя соотношения шансов odds ratio, OR.

Участники исследования дали информированное согласие на проведение молекулярно-генетического исследования, которое одобрено этическим комитетом ИБГ УФИЦ РАН.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В результате полного секвенирования экзона у женщин с наследственным РМЖ у одной пациентки выявлен вариант нуклеотидной последовательности p.R1406X (с.C4216T) в гене *WRN*, что подтверждено референсным секвенированием по Сенгеру (рис. 1). Нонсенс-мутация обнаружена у пациентки с РМЖ украинского происхождения, у которой в возрасте 43 лет была диагностирована инфильтрирующая карцинома молочной железы. По словам пациентки у бабушки по материнской линии был выявлен рак яичников. Женщина с вариантом *WRN**p.R1406X не является носительницей ранее изученных мутаций в генах *BRC1A1*, *ATM*, *NBN*, *CHEK2*, *BLM* и *PALB2* [22]. Мы провели скрининг *WRN**p.R1406X у 828 больных РМЖ, 273 пациенток с РЯ и 445 контрольных индивидов для оценки частоты гетерозиготного носительства данной мутации в нашей популяции и оценки риска развития заболевания. Генотипирование успешно выполнено на всех образцах, дополнительно определены две носительницы *WRN**p.R1406X в группе больных РМЖ и одна в выборке женщин с РЯ, что составило 0.36 и 0.37% соответственно (табл. 1). Женщины принадлежат к разным этническим группам (табл. 2). Клинические характеристики пациенток с РМЖ с мутацией *WRN**p.R1406X представлены в табл. 2. Как видно из табл. 2, для всех пациенток характерен возраст манифестации заболевания ниже 50 лет. У одной пациентки у родственницы выявлен РЯ, у другой – рак печени.

В результате поиска мутации в контрольной группе ($n = 445$) определены шесть индивидов, являющихся носителями мутантного варианта p.R1406X в гене *WRN* (1.35%), что несколько вы-

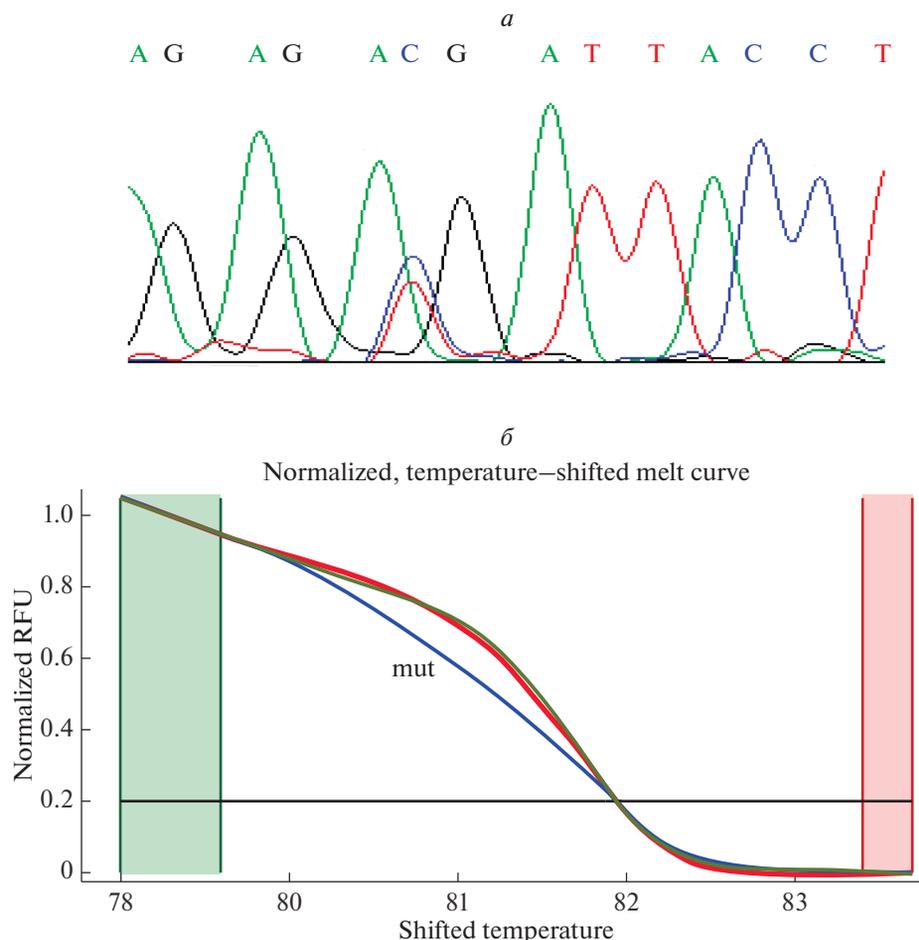


Рис. 1. Фрагмент нуклеотидной последовательности гена *WRN* с мутацией p.R1406X (с.С4216Т) в гетерозиготном состоянии (а); детекция мутации p.R1406X (с.С4216Т) в гене *WRN* методом анализа кривых плавления (б).

ше таковой у больных РМЖ или РЯ. Оценка риска развития заболевания составила OR: 0.21, 95% CI: 0.04–0.93, $p = 0.04$.

ОБСУЖДЕНИЕ

На сегодняшний день накоплено много доказательств тому, что риск развития РМЖ зависит от наличия тех или иных редких патологических вариантов или сочетания широко распространенных аллелей в генах, ассоциированных с заболе-

ванием [23], но объяснить большинство случаев наследственного РМЖ до сих пор невозможно. Хотя нарушения в гене *WRN* напрямую не связаны с РМЖ, в ряде работ представлены результаты, указывающие на участие *WRN* в развитии заболевания [6, 7]. Патогенные варианты в гене *WRN* идентифицированы у пациенток с семейной формой РМЖ [24]. Делеция с.487_488delAG (p.D163CfsX4) в гене *WRN* обнаружена у женщины (1/124) с инвазивным РМЖ, диагноз которой был поставлен после 50 лет. В этом случае не со-

Таблица 1. Частота гетерозиготного носительства мутации p.R1406X в гене *WRN* у больных РМЖ, РЯ и здоровых индивидов

Исследуемая группа	Объем выборки	Носители мутации, n (%)	Без мутации, n (%)	OR [95% CI]
Больные РМЖ	840	3 (0.36)	837 (99.64)	0.26 [0.07–1.05]
Больные РЯ	273	1 (0.37)	272 (99.63)	0.27 [0.03–2.25]
Контроль	445	6 (1.35)	439 (98.65)	

Примечание. OR – отношение шансов, CI – доверительный интервал.

Таблица 2. Клиническая характеристика пациенток с РМЖ или РЯ носительниц мутации p.R1406X в гене *WRN*

Диагноз	Возраст	Семейная история	TNM	Гистология	Этническая принадлежность	Регион России	Литературная ссылка
РМЖ	29	РЯ	T2N1M0	Инвазивная протоковая карцинома	Русская	Северо-Западный	Sokolenko, 2015 [21]
РМЖ	43	РЯ	T4N1M0	Отечно-инфильтративный рак G2	Украинка	РБ	Данное исследование
РМЖ	44	—	T1N0M0	Скиррозная карцинома G1	Русская	»	»
РМЖ	49	РП	T2N1M0	Инвазивная протоковая карцинома G2-G3	Татарка	»	»
РЯ	29	—	T3N0M1	Высококлеточный серозный РЯ	Чувашка	»	»

Примечание. РМЖ – рак молочной железы, РЯ – рак яичников, РП – гепатоцеллюлярная карцинома, РБ – Республика Башкортостан.

общается о случаях заболевания РМЖ у близких родственников [7]. В работе Jeong et al. [25] проведен поиск патогенных вариантов у 70 женщин с тройным отрицательным РМЖ (TNBC) с применением таргетного секвенирования (опухоль/нормальный образец) и показано, что более чем в 50% случаев выявляются патогенные мутации и гомозиготные делеции в генах репарации ДНК, таких как *BRCA1*, *BRCA2*, *ATM*, *CHEK2* и *WRN*.

Существуют доказательства того, что мутации в гене *WRN* ассоциированы с развитием онкологических заболеваний разной локализации. Так, в исследовании Yang et al. [26] в результате NGS секвенирования в семье со множественными случаями развития онкологических заболеваний (аденокарцинома легкого, рак эндометрия) был выявлен патогенный вариант с.4108delA (p.N1370Tfs*23) в гене *WRN*. В другой работе в результате таргетного секвенирования экзома 152 генов, ассоциированных с онкологическими заболеваниями, была определена новая мутация с.4245dupT (p.D1416*) в гене *WRN* у женщины с ранней манифестацией РМЖ в возрасте 26 лет. У этой же пациентки выявлена другая мутация, с.7142delC (p.P2381Hfs*13), в гене *BRCA2*. У ее родственников был диагностирован рак прямой кишки и рак желудка [27].

Ряд исследований, основанных на сравнении случай/контроль, выявили ассоциацию между полиморфными вариантами гена *WRN* и риском РМЖ. Wang et al. [6] показали, что у носителей генотипа Phe/Phe *WRN* Leu1074Phe риск развития РМЖ увеличивается в 1.36 раза. В другом исследовании установлено, что редкий генотип Arg/Arg *WRN* Cys1367Arg ассоциирован с повышенным

риском и ранним развитием РМЖ [28]. В работе Wirtenberger et al. [29] обнаружено, что минорный аллель Cys1367Arg связан с семейным РМЖ. Результаты подобных исследований весьма противоречивы, и никаких доказательств ассоциации Cys1367Arg с риском развития спорадического РМЖ другими авторами не обнаружено [6, 30].

В нашем исследовании идентифицирован вариант p.R1406X в гене *WRN* у пациентки с РМЖ со случаем заболевания раком яичников в семье. Вариант *WRN**p.R1406X недавно описан у одной пациентки с наследственным РМЖ из России, для которой характерны как ранняя манифестация заболевания в возрасте 29 лет, так и развитие РЯ у тети пациентки [21]. В этой работе авторы делают вывод о том, что мутация *WRN**p.R1406X может быть ассоциирована с развитием РМЖ. Данный вариант входит в перечень патогенных вариантов, которые приводят к развитию синдрома Вернера [31], но, согласно ClinVar, rs11574410 является доброкачественным вариантом. Принимая во внимание противоречивые данные, мы решили провести анализ частоты мутантного аллеля на расширенной выборке больных РМЖ и женщин контрольной группы, проживающих в нашем регионе, в результате которого выявлен более высокий процент гетерозиготных носителей *WRN**p.R1406X в группе контроля (1.35%), чем у больных РМЖ (0.36%). Скрининг варианта *WRN**p.R1406X у пациенток с РЯ продемонстрировал, что нонсенс-мутация не является специфичной для РМЖ. Таким образом, полученные результаты показывают, что вариант *WRN**p.R1406X не является патогенным для развития РМЖ. Для определения спектра мутаций в гене *WRN* и роли

геликазы в развитии онкологических заболеваний, в том числе РМЖ, необходимо проведение дальнейших исследований.

Работа выполнена при поддержке РФФИ № 17-44-020498 р_а, 17-29-06014 офи_м, Программы развития биоресурсных коллекций № 007-030164/2, а также с использованием оборудования ЦКП “Биомика” и УНУ “КОДИНК”.

Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

Все процедуры, выполненные в исследовании с участием людей, соответствуют этическим стандартам институционального и/или национального комитета по исследовательской этике и Хельсинкской декларации 1964 г. и ее последующим изменениям или сопоставимым нормам этики.

От каждого из включенных в исследование участников было получено информированное добровольное согласие.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Shen J.C., Loeb L.A. The Werner syndrome gene: The molecular basis of RecQ helicase-deficiency diseases // Trends Genet. 2000. V. 16. P. 213–220. doi.org/10.1016/S0168-9525(99)01970-8
2. Brosh R.M., Jr., Bohr V.A. Human premature aging, DNA repair and RecQ helicases // Nucl. Acids Res. 2007. V. 35(22). P. 7527–7544. doi 10.1093/nar/gkm1008
3. Chu W.K., Hickson I.D. RecQ helicases: Multifunctional genome caretakers // Nat. Rev. Cancer. 2009. V. 9. P. 644–654. doi 10.1038/nrc2682
4. Croteau D.L., Popuri V., Opresko P.L., Bohr V.A. Human RecQ helicases in DNA repair, recombination, and replication // Annu. Rev. Biochem. 2014. V. 83. P. 519–552. doi 10.1146/annurev-biochem-060713-035428
5. Tang W., Robles A.I., Beyer R.P. et al. The Werner syndrome RECQ helicase targets G4 DNA in human cells to modulate transcription // Hum. Mol. Genet. 2016. V. 25(10). P. 2060–2069. doi 10.1093/hmg/ddw079
6. Wang Z., Xu Y., Tang J. et al. A polymorphism in Werner syndrome gene is associated with breast cancer susceptibility in Chinese women // Breast Cancer Res. Treat. 2009. V. 118. P. 169–175. doi 10.1007/s10549-009-0327-z
7. Ellingson M.S., Hart S.N., Kalari K.R. et al. Exome sequencing reveals frequent deleterious germline variants in cancer susceptibility genes in women with invasive breast cancer undergoing neoadjuvant chemotherapy // Breast Cancer Res. Treat. 2015. V. 153. P. 435–443. doi 10.1007/s10549-015-3545-6
8. Payne M., Hickson I.D. Genomic instability and cancer: Lessons from analysis of Bloom’s syndrome // Biochem. Soc. Trans. 2009. V. 37. P. 553–559. doi 10.1042/BST0370553
9. Thompson E.R., Doyle M.A., Ryland G.L. et al. Exome sequencing identifies rare deleterious mutations in DNA repair genes *FANCC* and *BLM* as potential breast cancer susceptibility alleles // PLoS Genet. 2012. V. 8: e10002894. doi 10.1371/journal.pgen.1002894
10. Sassi A., Popielarski M., Synowiec E. et al. *BLM* and *RAD51* genes polymorphism and susceptibility to breast cancer // Pathol. Oncol. Res. 2013. V. 19. P. 451–459. doi 10.1007/s12253-013-9602-8
11. Prokofyeva D., Bogdanova N., Dubrowinskaja N. et al. Nonsense mutation p.Q548X in *BLM*, the gene mutated in Bloom’s syndrome, is associated with breast cancer in Slavic populations // Breast Cancer Res. Treat. 2013. V. 137. P. 533–539. doi 10.1007/s10549-012-2357-1
12. Cheng W.H., Kusumoto R., Opresko P.L. et al. Collaboration of Werner syndrome protein and *BRCA1* in cellular responses to DNA interstrand cross-links // Nucl. Acids Res. 2006. V. 34(9). P. 2751–2760. doi 10.1093/nar/gkl362
13. Streff H., Profato J., Ye Y. et al. Cancer incidence in first- and second-degree relatives of *BRCA1* and *BRCA2* mutation carriers // Oncologist. 2016. V. 21. P. 869–874. doi 10.1634/theoncologist.2015-0354
14. Noskowitz M., Bogdanova N., Bermisheva M. et al. Prevalence of *PALB2* mutation c.509_510delGA in unselected breast cancer patients from Central and Eastern Europe // Familial Cancer. 2014. V. 13. P. 137–142. doi 10.1007/s10689-013-9684-1
15. Бермишева М.А., Тахирова З.Р., Богданова Н., Хуснутдинова Э.К. Частота мутаций в гене *CHEK2* у больных раком молочной железы из Республики Башкортостан // Мол. биол. 2014. Т. 48(1). С. 55–61.
16. Kohlhas S., Bogdanova N.V., Schurmann P. et al. Mutation analysis of the *ERCC4/FANCC* gene in hereditary breast cancer // PLoS One. 2014. V. 9(1):e85334. doi 10.1371/journal.pone.0085334
17. Mavaddat N., Pharoah P.D., Michailidou K. et al. Prediction of breast cancer risk based on profiling with common genetic variants // J. Natl Cancer Inst. 2015. V. 107(5). pii: djv036. doi 10.1093/jnci/djv036
18. Zeng C., Guo X., Long J. et al. Identification of independent association signals and putative functional variants for breast cancer risk through fine-scale mapping of the 12p11 locus // Breast Cancer Res. 2016. V. 18(1). P. 64. doi 10.1186/s13058-016-0718-0
19. Prokofyeva D., Bogdanova N., Bermisheva M. et al. Rare occurrence of *PALB2* mutations in ovarian cancer patients from the Volga-Ural region // Clin. Genet. 2012. V. 82(1). P. 100–101. doi 10.1111/j.1399-0004.2011.01824.x
20. Bogdanova N., Togo A.V., Ratajska M. et al. Prevalence of the *BLM* nonsense mutation, p.Q548X, in ovarian cancer patients from Central and Eastern Europe // Fam. Cancer. 2015. V. 14(1). P. 145–149. doi 10.1007/s10689-014-9748-x
21. Sokolenko A.P., Preobrazhenskaya E.V., Aleksakhina S.N. et al. Candidate gene analysis of *BRCA1/2* mutation-negative high-risk Russian breast cancer patients // Cancer Letters. 2015. V. 359. P. 259–261. doi 10.1016/j.canlet.2015.01.022
22. Бермишева М.А., Богданова Н.В., Гулязова И.Р. и др. Этнические особенности формирования генетической предрасположенности к развитию рака молочной железы // Генетика. 2018. Т. 54. № 2. С. 233–242.

23. *Laloo F., Evans D.G.* Familial breast cancer // *Clin. Genet.* 2012. V. 82(2). P. 105–114. doi 10.1111/j.1399-0004.2012.01859.x
24. *Jalkh N., Chouery E., Haidar Z. et al.* Next-generation sequencing in familial breast cancer patients from Lebanon // *BMC Med. Genomics.* 2017. V. 10(1). P. 8. doi 10.1186/s12920-017-0244-7
25. *Jeong H.M., Kim R.N., Kwon M.J. et al.* Targeted exome sequencing of Korean triple-negative breast cancer reveals homozygous deletions associated with poor prognosis of adjuvant chemotherapy-treated patients // *Oncotarget.* 2017. V. 8(37). P. 61538–61550. doi 10.18632/oncotarget.18618
26. *Yang L., Wang G., Zhao X. et al.* A novel *WRN* frameshift mutation identified by multiplex genetic testing in a family with multiple cases of cancer // *PLoS One.* 2015. V. 10(8): e0133020. doi 10.1371/journal.pone.0133020
27. *Yang X., Wu J., Lu J. et al.* Identification of a comprehensive spectrum of genetic factors for hereditary breast cancer in a Chinese population by next-generation sequencing // *PLoS One.* 2015. V. 10(4): e0125571. doi 10.1371/journal.pone.0125571
28. *Zins K., Frech B., Taubenschuss E. et al.* Association of the rs1346044 polymorphism of the Werner syndrome gene *RECQL2* with increased risk and premature onset of breast cancer // *Int. J. Mol. Sci.* 2015. V. 16. P. 29643–29653. doi 10.3390/ijms161226192
29. *Wirtenberger M., Frank B., Hemminki K. et al.* Interaction of Werner and Bloom syndrome genes with p53 in familial breast cancer // *Carcinogenesis.* 2006. V. 27. P. 1655–1660. doi 10.1093/carcin/bgi374
30. *Ding S.L., Yu J.C., Chen S.T. et al.* Genetic variation in the premature aging gene *WRN*: a case-control study on breast cancer susceptibility // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2007. V. 16(2). P. 263–269. doi 10.1158/1055-9965.EPI-06-0678
31. *Yokote K., Chanprasert S., Lee L. et al.* *WRN* mutation update: Mutation spectrum, patient registries, and translational prospects // *Hum Mutat.* 2017. V. 38(1). P. 7–15. doi 10.1002/humu.23128

A *WRN* Nonsense Mutation p.R1406X Is Not Risk Factor of Breast Cancer

M. A. Bermisheva^{a,*}, I. R. Gilyazova^a, L. Z. Akhmadishina^a,
G. F. Gimalova^a, G. F. Zinnatullina^b, and E. K. Khusnutdinova^a

^a*Institute of Biochemistry and Genetics – Subdivision of the Ufa Federal Research Centre of the Russian Academy of Sciences, Ufa, 450054 Russia*

^b*Republic Clinical Oncological Center of Bashkortostan Republic, Ufa, 450054 Russia*

*e-mail: marina_berm@mail.ru

WRN/RECQL2 plays a crucial role in DNA replication and the maintenance of genome stability. Inactivating mutations in *RECQL2* lead to Werner syndrome, a rare autosomal recessive chromosomal disorder characterized by premature aging and associated with genetic instability and increased cancer risk. Whether heterozygous *WRN* mutations are associated with breast cancer risk has been a matter for debate. In the present study, we identified p.R1406X in the *WRN* gene in one family case with breast/ovarian cancer using whole exome sequencing. We have investigated the prevalence of this *WRN* mutation in a total of 828 breast cancer cases, 273 ovarian cancer cases and 445 controls from Bashkortostan Republic (Russia). Our results suggest that the p.R1406X mutation in the *WRN* gene is not associated with high breast cancer risk.

Keywords: hereditary breast cancer, Werner syndrome, gene *WRN*, mutation p.R1406X.