

A contribuição dos genes BRCA na predisposição hereditária ao câncer de mama

BRCA Genes Contribution in the hereditary predisposition for breast cancer

Luis Cláudio Belo Amendola,¹ Roberto Vieira²

Resumo

Aproximadamente 20% dos casos de câncer de mama familiar estão associados a um dos genes de susceptibilidade hereditária para câncer de mama e ovário, *BRCA1* e *BRCA2*. Recentes trabalhos têm demonstrado o mecanismo de ação destes genes com funções estabelecidas na manutenção da integridade do genoma e no controle da recombinação homóloga. A história familiar, a bilateralidade, o acometimento precoce e achados histopatológicos específicos são fatores sugestivos da presença de mutações nestes genes. Esta revisão sumariza alguns destes conhecimentos, na tentativa de colocá-los no contexto atual das funções destes genes.

Palavras-chave: Neoplasias mamárias; Genética; Genes BRCA.

Abstract

Approximately 20% of the cases related to familiar breast cancer are associated to one gene of hereditary susceptibility for breast and ovarian cancer, *BRCA1* and *BRCA2*. Recent works have demonstrated the mechanism of action of these genes, with functions well established for maintaining the genome integrity and for controlling homologates recombination. Familiar history, bilaterality, precocious diseases, as well as specific histopathologic results are indicative factors of the presence of mutation in these genes. This literature review summarizes some of this knowledge, trying to understand them in the current functional context of these genes.

Key words: Breast neoplasms; Genetic; BRCA genes.

¹ Mestre em Saúde da Criança e da Mulher - Instituto Fernandes Figueira - FIOCRUZ, Coordenador Administrativo do Projeto Câncer de Mama e Genética - FIOCRUZ, Especialista em Mastologia - SBM, Especialista em Ginecologia e Obstetrícia

² Mestre e Doutor - Instituto Fernandes Figueira - FIOCRUZ, Pesquisador e Professor da Pós-Graduação do IFF, Chefe do Serviço de Mastologia do IFF - FIOCRUZ Coordenador do Projeto Câncer de Mama e Genética

Endereço para correspondência: R. do Catete, 311/1.104 - 22220-001 - Rio de Janeiro - RJ

INTRODUÇÃO

No Brasil, o câncer de mama é a neoplasia maligna mais freqüente entre as mulheres. Aproximadamente 49.000 novos casos de câncer de mama feminino são diagnosticados anualmente, com cerca de 10.000 óbitos.¹

Os fatores de risco para o carcinoma de mama compreendem fatores internos - de predisposição hereditária ou dependente da constituição hormonal - e fatores externos - fatores ambientais, constituídos pelos agentes físico, químico e biológico capazes de causar danos ao genoma, sejam eles relacionados com o estilo de vida, à vida reprodutiva ou a outros fatores que possam favorecer o desenvolvimento do carcinoma.²

A história familiar da doença é, sem dúvida alguma, o fator epidemiológico de risco bem estabelecido.³ Entre 5 e 10% de todos os casos de câncer de mama está relacionado à herança de mutações genéticas, tendo como característica a instalação da doença em mulheres jovens. A análise do histórico familiar revela, freqüentemente, a existência de vários outros casos da doença com características peculiares. Entre essas características podemos citar a existência de: 1- parentes afetados em três gerações sucessivas; 2- dois ou mais parentes de primeiro grau com diagnóstico da doença no período da pré-menopausa; 3- casos de câncer de mama bilateral e, 4- casos de câncer de mama em homens. A ocorrência de pelo menos uma dessas características, num mesmo grupamento familiar, sugere a existência de um componente genético hereditário que predispõe à doença.^{4,5} O primeiro gene de predisposição ao câncer de mama, *BRCA1*, foi mapeado no braço longo do cromossomo 17, a partir de análises de ligação envolvendo famílias com numerosos casos de câncer de mama,⁶ sendo caracterizado quatro anos mais tarde, em 1994.⁷ No ano seguinte, *BRCA2*, o segundo gene de susceptibilidade ao câncer de mama, foi mapeado no braço curto do cromossomo 13⁸ e posteriormente caracterizado.⁹

CÂNCER HEREDITÁRIO

A proliferação e a diferenciação celular são processos rigorosamente controlados para atender às necessidades do organismo. Qualquer alteração nos mecanismos que regulam esses processos pode modificar a fisiologia da célula normal e, eventualmente, conduzir ao desenvolvimento de um tumor. A carcinogênese é um processo complexo, ainda pouco compreendido, que ocorre em múltiplas etapas nas quais as células se tornam maligna através de uma série de mutações progressivas

e cumulativas. Tais mutações surgem a partir de lesões provocadas pela interação de agentes físicos, químicos e biológicos com o material genético. Embora as células disponham de mecanismos de reparo que removam, eficientemente, a maior parte das lesões introduzidas em seu DNA, uma pequena parcela delas não chega a ser reparada ou é reparada de forma incorreta. Como consequência surgem as mutações. O processo de transformação neoplásica se inicia quando estas mutações alteram a função de genes que regulam direta ou indiretamente a proliferação ou a sobrevivência das células, como os proto-oncogenes e genes supressores de tumor.¹⁰

Os proto-oncogenes, entre eles o *c-erbB-2* (*HER2*), são genes que regulam positivamente a proliferação celular em resposta a estímulos fisiológicos. Algumas das mutações encontradas nestes genes resultam numa forma de proteína permanentemente ativa, de modo que a proliferação celular seja contínua e independente de estímulos externos. São, geralmente, mutações dominantes, bastando que um dos alelos esteja alterado para que o fenótipo neoplásico se manifeste. Essas formas modificadas dos proto-oncogenes são denominadas oncogenes.¹⁰

Os genes supressores de tumor, entre eles *BRCA1/2* e *p53*, podem ser agrupados em duas categorias: a dos "*gatekeepers*" e a dos "*caretakers*".¹⁰ Os genes *gatekeepers* regulam negativamente a proliferação celular ou positivamente a morte celular programada (apoptose), protegendo a célula de um crescimento desordenado. As mutações que inativam estes genes contribuem diretamente para o desenvolvimento do tumor e o crescimento neoplásico pode ser bloqueado pela restauração da função *gatekeeper* perdida. Ao contrário do que se observa com os oncogenes, a presença do alelo selvagem de um gene *gatekeeper* é suficiente para assegurar o controle da proliferação celular. Somente quando ambos os alelos são inativados é que o fenótipo transformante se manifesta.^{11,12} Os genes supressores de tumor da categoria *caretakers* suprimem indiretamente o crescimento neoplásico, codificando proteínas que atuam na manutenção da integridade do genoma.^{13,14}

EPIDEMIOLOGIA MOLECULAR

As prevalências estimadas para portadores de mutações em *BRCA1/2* são, respectivamente, 0,11% e 0,12% na população geral e entre 12,8% - 16% em famílias de alto risco com três ou mais casos de câncer de mama ou ovário.¹⁵ Mutações germinativas nos genes *BRCA1* e *BRCA2* são responsáveis por, aproximadamente, 20% do

total do risco familiar observado.¹⁶ Os restantes 80% se devem a uma combinação dos efeitos produzidos por mutações em genes conhecidos de elevada penetrância como exemplo: p53, PTEN e ATM (cerca de 1%) e alterações em genes ainda não descritos.¹⁷ Uma representação esquemática da contribuição de mutações em diferentes genes para o câncer de mama familiar pode ser vista na figura 1.

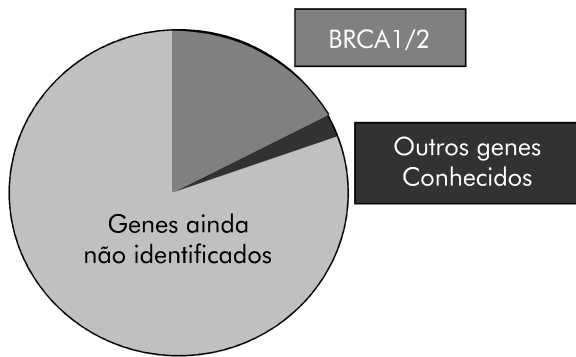


Figura 1. Contribuição genética para o câncer de mama familiar.

As estimativas iniciais para o risco de desenvolvimento de câncer de mama ao longo da vida - penetrância - em mulheres portadoras de mutações no gene *BRCA1*, eram superiores a 85%.¹⁸ Estudos mais recentes, no entanto, sugerem um risco de 50 a 80% para o desenvolvimento de câncer de mama até os 70 anos.¹⁹ O risco para portadores de mutação em *BRCA2*, se aproxima daquele estimado para *BRCA1*, embora o acometimento, em idade mais avançada, seja relatado para *BRCA2*.²⁰ Além do câncer de mama, portadores de mutações no gene *BRCA1* também são susceptíveis ao desenvolvimento de câncer de ovário e próstata, enquanto mutações no gene *BRCA2* elevam o risco para câncer de mama em indivíduos de ambos os sexos, e em outros sítios como ovário, próstata, pâncreas, estômago e vias biliares.²¹

O risco para câncer de ovário em portadores de mutação em *BRCA1* (aproximadamente 40% ao longo da vida) excede aquele encontrado para *BRCA2* (aproximadamente 20% ao longo da vida), sendo o diagnóstico estabelecido em idade mais avançada nas portadoras de mutação no gene *BRCA2*. O risco para câncer de ovário não é o mesmo para todas as mutações em *BRCA2*. Mulheres com mutações na parte central do gene - OCCR (*ovarian cancer cluster region*) - provavelmente possuem risco aumentado. De modo inverso, tem sido proposto que homens portadores de mutações fora da região OCCR de *BRCA2* possuem

risco elevado para desenvolver câncer de próstata.²²

Podemos estimar a prevalência de mutações de acordo com a idade do diagnóstico de câncer de mama. Em indivíduos cujo diagnóstico se deu abaixo de 35 anos, a frequência de mutações nos genes *BRCA1/2* varia de 5,9% a 12,9%. Se esse diagnóstico ocorre entre 36-45 anos esta frequência varia entre 2,4% - 4,9% dos casos, aumentando para cerca de 13% quando associada a um parente de primeiro grau afetado.²³

Algumas mutações são mais prevalentes em indivíduos de grupos étnicos específicos ou geográficos. Isso se deve à presença de mutações iniciadoras nesta população, que provavelmente, surgiram há várias gerações.²⁴ Em judias Ashkenazi (descendente da Europa Central e Oriental) foram identificadas três mutações iniciadoras específicas: 185delAG e 5382insC, no gene *BRCA1* e 6174delT, no gene *BRCA2*, podendo um mesmo grupamento familiar apresentar as três mutações. Essas mutações estão presentes em 2% dessas mulheres e são responsáveis por aproximadamente 50% dos casos de câncer de mama de instalação precoce. Estima-se que 7,5% das mulheres não judias e 38% de mulheres judias com câncer de mama em idade inferior a 30 anos possuam mutações germinativas nos genes *BRCA*.²⁵ Na Islândia, uma única mutação em *BRCA2* (999del5), responde, virtualmente, por todos os casos de câncer de mama e ovário em famílias de alto risco, estando associada a câncer de mama em homens em determinadas famílias. Essa mutação foi encontrada em 0,6% da população geral, 7,7% das mulheres com câncer de mama e 40% dos homens com câncer de mama.²⁶

ESTRUTURA E FUNÇÃO

Os genes *BRCA* são estruturalmente complexos e encontram-se organizados ao longo de segmentos genômicos com aproximadamente 100kb. *BRCA1* se localiza no braço longo do cromossomo 17 (17q21) e é composto por 24 exons, dos quais 22 codificam uma proteína com 1863 aminoácidos.⁷ O gene *BRCA2* se localiza no braço longo do cromossomo 13q12 e sua estrutura é ainda mais complexa, sendo composto por 27 exons, dos quais 26 são codificantes. A proteína *BRCA2* apresenta 3418 aminoácidos (figura 2).⁹

Os genes *BRCA* foram classificados como genes supressores de tumor devido à perda frequente de heterozigosidade nos tumores desenvolvidos por indivíduos portadores de mutações nesses genes. Entretanto, nos tumores de mama de origem esporádica, mutações em ambos os genes são pouco frequentes. A maneira pela qual a inativação dos genes *BRCA* conduz

ao desenvolvimento de tumor ainda não esta completamente esclarecida. As proteínas *BRCA* desempenham importantes funções em diferentes processos celulares, incluindo a ativação e a regulação transcricional, o reparo de lesões no DNA, além do controle do ciclo celular, da proliferação e diferenciação celular.^{16,27} A função de *BRCA1* e *BRCA2* na recombinação homóloga e reparo do DNA é sugerida por uma forte interação bioquímica de *BRCA1* e *BRCA2* com proteínas, sabidamente, envolvidas neste processo. Além disso, múltiplas modificações ocorrem na proteína *BRCA1* em resposta ao dano do DNA, incluindo um padrão de fosforilação distinto daquele que ocorre durante a transição G1-S do ciclo celular.²⁷⁻²⁹

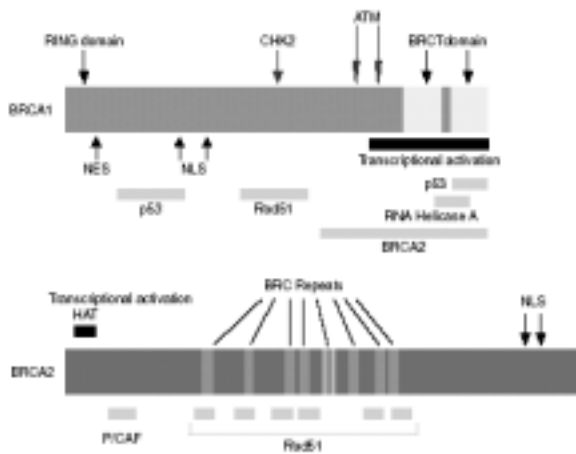


Figura 2. Esquema das proteínas BRCA e seus sítios de interação com outras proteínas (40)

A expressão de mRNA de *BRCA1* e dos receptores de estrogênio estão estritamente ligados, sugerindo uma relação funcional entre os dois genes. Recentemente foi demonstrado que *BRCA1* tem habilidade de regular a resposta celular aos estrogênios. Em estudos in vitro, conduzidos com células de tumores de mama, a proteína *BRCA1* inibe a transcrição de genes regulados pelo receptor de estrogênio a (REa). Estes achados sugerem que, em adição à manutenção da estabilidade genômica durante períodos de rápida divisão e proliferação celular, *BRCA1* possa também suprimir sinais iniciados pela ativação dos RE-a durante a puberdade e a gestação, quando a expressão de estrogênios e *BRCA1* estão significativamente elevadas. A função de *BRCA1* talvez seja de proteção do tecido mamário da instabilidade genética induzida pelo estrogênio através da diferenciação e reparo ao dano genético.³⁰

A presença de um domínio RING *finger* no gene *BRCA1*, que é freqüentemente, encontrado em proteínas

de regulação transcricional, sugere que *BRCA1* esteja envolvido na regulação transcricional. Contudo, sabe-se que os domínios RING *finger* são encontrados em uma grande variedade de proteínas de diferentes funções, e é indicativa da interação proteína-proteína, além da interação com DNA.³¹

Recentes evidências ligam as proteínas *BRCA* a outras supressoras de tumor - como o produto dos genes da Anemia de Fanconi (AF), que atuam no controle do ciclo celular e reparo de DNA por recombinação homóloga. A Anemia de Fanconi é uma doença genética recessiva rara caracterizada por alterações ósseas e de pigmentação de pele e alta incidência de doenças malignas hematológicas e não hematológicas. A genética desta desordem é complexa e mutações em nove diferentes genes foram demonstradas. Pelo menos cinco proteínas AF formam um complexo, juntamente com *BRCA1/2* e RAD51 que atuará em resposta ao dano do DNA.^{32-34,39}

PATOLOGIA DO CÂNCER DE MAMA ASSOCIADA A MUTAÇÕES NOS GENES *BRCA*

O câncer de mama hereditário possui achados clínicos distintos: a idade de acometimento é consideravelmente precoce em relação ao câncer esporádico; maior prevalência de bilateralidade; e a associação com outros tipos de tumor em famílias afetadas, como câncer de ovário e próstata. Existem fortes evidências sugerindo uma morfologia específica para tumores em portadoras de mutações nos genes *BRCA*.³⁵

O câncer de mama hereditário possui algumas diferenças biológicas interessantes quando comparado ao câncer esporádico. Em portadoras de mutações em *BRCA1*, uma grande proporção dos tumores é de alto grau histológico, tendem a ser aneuplóides, a apresentar altas taxas de células na fase S e em mitose e infiltrado linfocitário. Este último achado é freqüente no carcinoma medular, cuja freqüência está aumentada nos carcinomas de origem hereditária.³⁶ (Figura 3).

Figura 3. Comparação dos graus histológicos dos tumores de mama nos casos de câncer de origem esporádicos, familiar e ligado a mutações nos genes BRCA.

O carcinoma ductal *in situ* é pouco freqüente em portadoras de mutação em *BRCA1*, e isso se deve à rápida obliteração do componente intraductal em virtude da alta taxa de proliferação do tumor.^{26,35} A expressão dos receptores hormonais (estrogênio e progesterona), pelas células neoplásicas dos carcinomas de mama, representa até hoje o único parâmetro biológico com significado preditivo e prognóstico independente. Os receptores de estrogênio (RE) são inversamente correlacionados ao grau tumoral. Tumores de mama associados à mutação em *BRCA* tendem a ser de alto grau e, presumivelmente, negativo para receptor de estrogênio. A expressão do receptor de progesterona (RP) é uma evidência indireta da atividade transcricional dos RE, tendo forte correlação com o prognóstico, juntamente com RE.^{37,38} Na tabela 1 podemos observar um resumo das principais características patológicas encontrados nos casos de câncer de mama associado à mutação nos gene *BRCA*.²²

Tabela 1. Características patológicas de *BRCA1/2* associado ao câncer de mama

Fenótipo	BRCA1	BRCA2
Morfologia	Ductal (sem especificação) 75%, Carcinoma Medular -10%	Ductal (sem especificação) 75%, Carcinoma Medular <5%, Lobular mais prevalente que mulheres BRCA1 – 10%
Grau Histológico	Alto (grau 3 – 75%)	Médio (grau 2 – 45%) Alto (grau 3 - 45%)
Receptor de Estrogênio	Negativo (75%)	Positivo (75%)
c-erbB-2	Negativo (95%)	Negativo (95%)
P53	Positivo (50%)	Positivo (40%)
Ciclin D1	Negativo (90%)	Positivo (60%)
Carcinoma <i>in situ</i>	Raro	Comum

A progressão dos tumores associada a *BRCA1* difere daquela encontrada nos casos esporádicos em pelo menos dois pontos. Primeiro, em portadores de mutação em *BRCA1* existe uma relação entre tamanho do tumor primário e número de linfonodos axilares comprometidos. Tumores maiores associados a *BRCA1* são freqüentemente associados a linfonodos axilares negativos quando comparados a tumores esporádicos ou em portadoras de mutação em *BRCA2*. O pior prognóstico dos tumores relacionados a *BRCA1* e linfonodo negativo é surpreendente, uma vez que tumores sem metástases axilares são, geralmente, associados com melhores resultados quando comparados a tumores do mesmo tamanho e linfonodo positivo. Segundo, a aparente resposta ao bloqueio estrogênico, a despeito de serem RE negativo. A ooforectomia está associada à

redução de incidência de primeiro e segundo tumor primário de mama em portadores de mutação em *BRCA1*, e o tamoxifeno é eficaz na prevenção de um segundo tumor primário - muitas delas são RE negativo.²²

DISCUSSÃO

O câncer de mama constitui-se num problema de saúde pública por ser a neoplasia maligna de maior incidência na população feminina e a primeira causa de mortalidade por neoplasia entre mulheres brasileiras.

Os riscos individuais, decorrentes da presença de antecedentes familiares com a doença, são tão marcadamente estabelecidos que a investigação de sua distribuição vem ganhando importância crescente na pesquisa do câncer de mama.

Os avanços na área da biologia molecular e da genética nas últimas décadas permitiram o estabelecimento de uma correlação direta entre a presença de mutações germinativas em genes de susceptibilidade e o desenvolvimento de câncer. A heterogeneidade genética do câncer de mama familiar é bem conhecida e uma parcela significativa da doença está associada à herança de mutações altamente penetrantes nos genes *BRCA*, cujo impacto é influenciado por outros fatores; como o tipo e a posição da mutação, história reprodutiva e exposição exógena a fatores carcinogênicos. Os conhecimentos adquiridos a partir dos estudos dos genes *BRCA* tiveram um considerável impacto no manejo de famílias de alto risco para câncer de mama e ovário.

REFERÊNCIAS

1. Instituto Nacional de Câncer [homepage na Internet]. Rio de Janeiro: INCA; c1996-2005 [citado em 1 ago 2005]. Estimativas da incidência e mortalidade por câncer no Brasil. Disponível em: www.inca.gov.br.
2. Veronesi U. Mastologia oncológica. Rio de Janeiro: Medsi; 2002.
3. Hulka BS, Moorman PG. Breast cancer: hormones and other risk factors. 2001.
4. Kerr P, Ashworth A. New complexities for BRCA1 and BRCA2. *Curr Biol*. 2001;11:R668-76.
5. Rosenthal TC, Puck SM. Screening for genetic risk of breast cancer. *Am Fam Phys*. 1999;59(1):99-104.
6. Hall JM, Lee MK, Newman B, Morrow JE, Anderson LA, Huey B, et al. Linkage of early-onset familial breast cancer to chromosome 17q21. *Science*. 1990;250:1684-9.
7. Miki Y, Swensen J, Shattuck-Eidens D, Futreal PA, Harshman K, Tavtigian S, et al. A strong candidate for the

- breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1. *Science*. 1994;266:66-71.
8. Wooster R, Bignell G, Lancaster J, Swift S, Seal S, Mangion J, et al. Identification of the breast cancer susceptibility gene BRCA2. *Nature*. 1995;378:789-92.
 9. Tavtigian SV, Simard J, Rommens J, Couch F, Shattuck-Eidens D, Neuhausen S, et al. The complete BRCA2 gene and mutations in chromosome 13q-linked kindreds. *Nat Genet*. 1996;12:333-7.
 10. Macleod K. Tumor suppressor genes. *Curr Opin Genet Dev*. 2000;10:81-93.
 11. Simao TA, Ribeiro FS, Amorim LM, Albano RM, Andrada-Serpa MJ, Cardoso LE, et al. TP53 mutations in breast cancer tumors of patients from Rio de Janeiro, Brazil: association with risk factors and tumor characteristics. *Int J Cancer*. 2002;101(1):69-73.
 12. Kurose K, Gilley K, Matsumoto S, Watson PH, Zhou XP, Eng C. Frequent somatic mutations in PTEN and TP53 are mutually exclusive in the stroma of breast carcinomas. *Nat Genet*. 2002;32(3):355-7.
 13. Levitt NC, Hickson ID. Caretaker tumor suppressor genes that defend genome integrity. *Trends Mol Med*. 2002;8:179-86.
 14. Hoeijmakers JH. Genome maintenance mechanisms for preventing cancer. *Nature*. 2001;411:366-74.
 15. Bouchard L, Blancaquaert I, Eisinger F, Foulkes WD, Evans G, Sobol H, et al. Prevention and genetic testing for breast cancer: variations in medical decisions. *Soc Sci Med*. 2004;58:1085-96.
 16. Venkitaraman AR. Cancer susceptibility and the functions of BRCA1 and BRCA2. *Cell*. 2002;108:171-82.
 17. Ponder BAJ. Cancer genetics. *Nature*. 2001;411(17):336-41.
 18. Ponder M, Green J. BRCA1 testing: some issues in moving from research to service. *Psycho-oncology*. 1996;5:223-32.
 19. Kubista M, Rosner M, Miloloza A, Hofer K, Prusa AR, Kroiss R, et al. BRCA1 and differentiation. *Mutat Res*. 2002;512(2-3):165-72.
 20. Bishop DT. BRCA1 and BRCA2 and breast cancer incidence: a review. *Ann Oncol*. 1999;10 Suppl 6:113-9.
 21. Welch PL, King MC. BRCA1 and BRCA2 and the genetics of breast and ovarian cancer. *Hum Mol Genet*. 2001;10(7):705-13.
 22. Narod E, Foulkes WD. BRCA1 and BRCA2: 1994 and beyond. *Nat Rev*. 2004;4:665-76.
 23. Nkondjock A, Ghadirian P. Epidemiology of breast cancer among BRCA mutation carriers: an overview. *Cancer Lett*. 2004;205:1-8.
 24. Neuhausen SL, Godwin AK, Gershoni-Baruch R, Schubert E, Garber J, Stoppa-Lyonnet D, et al. Haplotype and phenotype analysis of nine recurrent BRCA2 mutations in 111 families: results of an international study. *Am J Hum Genet*. 1998;62:1381-8.
 25. Sakorafas GH, Tsiotou AG. Genetic predisposition to breast cancer: a surgical perspective. *Br J Surg*. 2000;87(2):149-62.
 26. Iau PTC, Macmillan RD, Blamey RW. Germline mutations associated with breast cancer susceptibility. *Eur J Cancer*. 2001;37:300-21.
 27. Welch PL, Owens KN, King MC. Insights into the functions of BRCA1 and BRCA2. *Trends Genet*. 2000;16(2):69-74.
 28. Deng CX, Brodie S. Roles of BRCA1 and its interacting proteins. *Bioessays*. 2000;22:728-37.
 29. Deng CX, Scott J. Role of tumor suppressor gene BRCA1 in stability and mammary gland tumor formation. *Oncogene*. 2000;19:1059-64.
 30. Hilakivi-Clarke L. Estrogens, BRCA1 and breast cancer. *Cancer Res*. 2000;60:4993-5001.
 31. Bertwistle D, Ashworth A. The pathology of familial breast cancer. How do the functions of BRCA1 and BRCA2 relate to breast tumour pathology? *Breast Cancer Res*. 1999;1(1):41-7.
 32. Fei P, Yin J, Wang W. New advances in the DNA damage response network of Fanconi anemia and BRCA proteins. *Cell Cycle*. 2005;4(1):80-6.
 33. Turner N, Tutt A, Ashworth A. Targeting the DNA repair defect of BRCA tumours. *Curr Opin Pharmacol*. 2005;5:388-93.
 34. Venkitaraman AR. Tracing the network connecting BRCA and Fanconi anaemia proteins. *Nat Rev*. 2004;4:266-76.
 35. Blackwood MA, Weber B. BRCA1 and BRCA2: from molecular genetics to clinical medicine. *J Clin Oncol*. 1998;16(5):1969-77.
 36. Olsson H. A hypothesis about tumour development and the clinical features of hereditary breast cancer. *Eur J Cancer*. 2001;37:2023-9.
 37. Hemmink K, Granström C. Morphological types of breast cancer in family members and multiple primary tumours: is morphological genetically determined? *Breast Cancer Res*. 2002;4(R7):1-6.
 38. Osin PP, Lakhani SR. The pathology of familial breast cancer: immunohistochemistry and molecular analysis. *Breast Cancer Res*. 1999;1(1):36-40.
 39. Balmain A, Gray J, Ponder B. The genetics and genomics of cancer. *Nat Genet*. 2003;33 Suppl:238-44.
 40. Yoshida K, Miki Y. Role of BRCA1 and BRCA2 as regulators of DNA repair, transcription, and cell cycle in response to DNA damage. *Cancer Sci*. 2004;91(11):866-71.