

DOI: 10.21294/1814-4861-2026-25-1-46-53
УДК: 618.19-006.6:575.113



Для цитирования: Молоков А.Ю., Гервас П.А., Коллантай О.В., Дударь Г.Е., Ванг Л., Хуан Ч., Чойнзоннов Е.Л., Чердынцева Н.В. Изучение функциональной значимости конфликтного варианта гена *RAD51D* при раке молочной железы. Сибирский онкологический журнал. 2026; 25(1): 46–53. – doi: 10.21294/1814-4861-2026-25-1-46-53
For citation: Molokov A. Yu., Gervas P. A., Kollantay O. V., Dudar G. E., Wang L., Huang Zh., Choynzonov E. L., Cherdyntseva N. V. Functional analysis of the *RAD51D* gene conflicting variant in breast cancer. Siberian Journal of Oncology. 2026; 25(1): 46–53. – doi: 10.21294/1814-4861-2026-25-1-46-53

FUNCTIONAL ANALYSIS OF THE *RAD51D* GENE CONFLICTING VARIANT IN BREAST CANCER

A. Yu. Molokov¹, P. A. Gervas^{1,2}, O. V. Kollantay¹, G. E. Dudar³, L. Wang⁴,
Zh. Huang⁴, E. L. Choynzonov¹, N. V. Cherdyntseva^{1,2}

¹Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences
5, Kooperativny St., Tomsk, 634009, Russia

²Tomsk State University
36, Lenin Ave., Tomsk, 634050, Russia

³Siberian State Medical University, Ministry of Health of Russia
2, Moskovsky trakt, Tomsk, 634050, Russia

⁴School of Chemistry and Life Sciences, Nanjing University of Posts and Telecommunications
9, Wenyuan St., Nanjing, 210023, China

Abstract

Germline pathogenic variants in DNA repair genes (*BRCA1/2*, *RAD50*, *RAD51D*, *PTEN* and etc.) are responsible for the development of hereditary breast and ovarian cancers. The large number of variants detected by NGS technology have unknown or conflicting clinical significance. Reclassification of these variants plays a crucial role in their application in routine laboratory practice. **The aim of the current study** was to reclassify conflicting *RAD51D* gene variant (rs145309168) in a young Buryat breast cancer patient using the translation-dependent nonsense-mediated mRNA decay (NMD) pathway. **Material and Methods.** Whole-exome sequencing (WES) was performed in the germline DNA of 16 non-BRCA BC Buryat patients (data not shown). The diagnosis in all patients was confirmed morphologically (T1–3N0–2M0). All tested women were diagnosed with invasive (ductal) carcinoma of no special type. Rare variants (MAF < 0.005) were analyzed to assess their impact on the RNA splicing using *in silico* tools like SpliceAI, ESEFinder, RESCUE-ESE, and EX-SKIP. A rare missense variant in the *RAD51D* gene (rs145309168) was identified in a 39-year-old Buryat breast cancer patient. Frozen patient leukocytes were divided into experimental and control samples. The samples were cultured for 5–6 days and treated with puromycin (only experimental samples) for 4–6 hours prior to RNA isolation to avoid NMD followed by Sanger sequencing. **Results.** *In vitro* experiments on live leukocytes from a breast cancer patient with the c.932T>A variant of the *RAD51D* gene were conducted. cDNA amplicons were obtained from RNA isolated from control and experimental leukocytes (treated with puromycin to avoid nonsense-mediated decay). For an accurate assessment of splicing aberrations, transcripts from the experimental leukocytes were compared to transcripts from control leukocytes by using Sanger sequencing. In both cases, the presence of the studied variant in the RNA signified that the variant did not activate NMD and therefore did not affect splicing. **Conclusion.** This study presents the first *in vitro* functional analysis of the *RAD51D* variant (rs145309168) identified in a young Buryat breast cancer patient. Our experimental data demonstrate that this variant does not disrupt normal splicing, providing evidence for its reclassification as «Likely Benign», which is consistent with published data and previous classifications.

Key words: mRNA, DNA repair gene, *RAD51D*, breast cancer, ethnic groups, Buryat, non-Caucasian.

ИЗУЧЕНИЕ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ ЗНАЧИМОСТИ КОНФЛИКТНОГО ВАРИАНТА ГЕНА *RAD51D* ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

А.Ю. Молоков¹, П.А. Гервас^{1,2}, О.В. Коллантай¹, Г.Е. Дударь³, Л. Ванг⁴,
Ч. Хуан⁴, Е.Л. Чойнзонов¹, Н.В. Чердынцева¹

¹Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук
Россия, 634009, г. Томск, пер. Кооперативный, 5

²Томский государственный университет
Россия, 634050, г. Томск, пр. Ленина, 36

³Сибирский государственный медицинский университет Минздрава России
Россия, 634050, г. Томск, Московский тракт, 2

⁴Институт химии и наук о жизни, Нанкинский университет почты и телекоммуникаций
Китай, 210023, г. Нанкин, ул. Вэньюань, 9

Аннотация

Патогенные мутации в генах репарации ДНК (таких как *BRCA1/2*, *RAD50*, *RAD51D*, *PTEN* и др.) ответственны за развитие наследственного рака молочной железы и яичников. Большое количество вариантов, выявляемых с помощью технологии NGS, имеют неизвестное или конфликтное клиническое значение. Реклассификация данных вариантов играет решающую роль в рутинной лабораторной практике. **Целью исследования** явилась реклассификация варианта конфликтного значения гена *RAD51D* (rs145309168), обнаруженного у молодой пациентки бурятского происхождения с раком молочной железы, с использованием нонсенс-опосредованного распада мРНК (NMD) с последующим секвенированием по Сэнгеру. **Материал и методы.** Полноэкзомное секвенирование (WES) было выполнено на ДНК, выделенной из цельной крови 16 пациенток с раком молочной железы бурятского этноса, у которых отсутствовали мутации в генах *BRCA1/2* (данные не представлены). Диагноз пациенток подтвержден морфологически (T1–3N0–2M0). У всех обследованных женщин был диагностирован инвазивный (протоковый) рак молочной железы неспецифического типа. Патогенные варианты, ассоциированные с заболеванием, не выявлены. Далее были проанализированы редкие варианты (MAF<0,005) для оценки их влияния на сплайсинг РНК с использованием биоинформатических инструментов, таких как SpliceAI, ESEFinder, RESCUE-ESE и EX-SKIP. Редкий миссенс-вариант в гене *RAD51D* (rs145309168) был идентифицирован у 39-летней пациентки бурятского этноса с раком молочной железы. Замороженные лейкоциты этой пациентки были разделены на две группы: экспериментальную и контрольную. Образцы культивировали в течение 5–6 дней и обрабатывали пурамицином (только экспериментальную группу) в течение 4–6 ч перед выделением РНК для предотвращения NMD с последующим секвенированием по Сэнгеру. **Результаты.** *In vitro* эксперименты проводились на живых лейкоцитах пациентки с раком молочной железы, имеющей вариант с.932T>A гена *RAD51D*. Ампликоны кДНК были получены из РНК, выделенной из контрольных и экспериментальных лейкоцитов (обработанных пурамицином для предотвращения деградации, опосредованной NMD). Для точной оценки aberrаций сплайсинга транскрипты экспериментальных лейкоцитов сравнивались с транскриптами контрольных культур лейкоцитов с помощью секвенирования по Сэнгеру. Последовательности транскриптов кДНК сравниваемых образцов в обоих случаях сохраняют изучаемый вариант, что указывает на то, что вариант не активирует NMD и, следовательно, не влияет на сплайсинг. **Заключение.** В данном исследовании впервые представлен *in vitro* анализ варианта *RAD51D* (rs145309168), найденного у молодой пациентки бурятского этноса с раком молочной железы. Наши экспериментальные данные демонстрируют, что вариант с.932T>A не нарушает нормальный сплайсинг, что служит основанием для реклассификации данного «Конфликтного варианта» на «Вероятно доброкачественный», что согласуется с литературными данными и данными ранних классификаций.

Ключевые слова: мРНК, ген репарации ДНК, *RAD51D*, рак молочной железы, этнические группы, буряты, неевропеиды.

Introduction

Breast cancer (BC) is the most common cancer among women globally. Approximately 5–10 % of all breast cancers are hereditary [1]. Germline pathogenic variants in DNA repair genes, notably *BRCA1/2*, *RAD51C/D*, *PTEN*, and others, significantly increase lifetime breast and ovarian cancer risk. The presence

of the pathogenic variant offers certain advantages in treatment (personalized treatment using PARP inhibitors), enables disease prognosis, and helps assess the risk of BC among family relatives.

However, only 2–15 % of patients tested for mutations carry pathogenic variants, with the remainder having variants of uncertain significance (VUS) or

Sanger sequencing PCR primers for conflicting variant of gene
RAD51D rs145309168 (c.932T>A;p.Ile311Asn)

Праймеры для секвенирования по Сэнгеру конфликтного варианта гена
RAD51D rs145309168 (c.932T>A;p.Ile311Asn)

PCR primers/ПЦП праймеры	Nucleotide sequence/ Нуклеотидная последовательность
RAD51D-cDNA-F	5'- CAAACCTGCCCTCGGAC-3'
RAD51D-cDNA-R	5'- TTTCTGGGTCCTCGCAAT-3'

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: created by the authors.

conflicting pathogenicity classifications. VUS may pose a significant diagnostic challenge. On the other hand, VUS in genetic testing may be upgraded to Likely Pathogenic or Pathogenic as more evidence becomes available through research (familial segregation analysis, re-evaluation) [2]. The primary research method for VUS classification currently involves analyzing the variant frequency in population, which is not applicable to small understudied ethnic groups or rare variants. Therefore, the alternative approaches are necessary to reclassify variants (*in silico* or *in vitro* analysis). In recent years, there has been a steady increase in the number of bioinformatics tools (*in silico*) for predicting variant pathogenicity. Despite advances in the development of *in silico* algorithms for predicting variant effects, functional analysis modeling the effect at the transcriptional or post-transcriptional level remains the classical method to confirm the pathogenicity of variants. One such system is the translation-dependent nonsense-mediated mRNA decay (NMD) pathway that recognizes and eliminates mRNAs encoding truncated and full-length proteins with no or undesired functions [3].

In our study, we focused on the conflicting *RAD51D* gene variant (rs145309168). Our previous research has shown that mutations in the *RAD51D* gene play a significant role in the pathogenesis of breast cancer in Buryat [4, 5]. Furthermore, data from the literature indicate that *RAD51D* gene variant (rs145309168) is rare (allele frequency is 0.003298 in Asian populations compared to 0.00007798 in Caucasian populations) and its pathogenetic significance remains conflicting due to a lack of *in vitro* studies [6–10].

The aim of the current study was to reclassify conflicting *RAD51D* gene variant (rs145309168) in a young Buryat BC patient using the translation-dependent nonsense-mediated mRNA decay (NMD) pathway followed by Sanger sequencing.

Material and Methods

The study included 16 Buryat BC patients (the median age was 37 ± 7.94 years) who were treated at the Cancer Research Institute of the Tomsk National Research Medical Center. The diagnosis in all patients was histologically confirmed (T1–3N0–2M0). All tested women were diagnosed with invasive (ductal)

carcinoma of no special type. All patients provided signed informed consent to participate in the study.

Whole-exome sequencing (WES) was performed in the germline DNA of non-*BRCA* patients (data not shown). Rare variants ($MAF < 0.005$) were analyzed using *in silico* tools to assess their impact on the RNA splicing. Disruption/creation of splice sites was evaluated using SpliceAI, ESEfinder, and RESCUE-ESE. The EX-SKIP were used to examine the effects on exonic splicing enhancer (ESE) and silencer binding sites (ESS) that play a crucial role in correct splice-site identification or relevant regulation of splicing [11].

Frozen patient leukocytes were divided into experimental and control samples. The samples were cultured for 5–6 days and treated with puromycin (only experimental samples) for 4–6 hours prior to RNA isolation to avoid nonsense-mediated decay (NMD) [12]. Total RNA was isolated using the RNAeasy kit (Qiagen) according to the manufacturer instructions. A 1.0 μ g of total RNA was reverse transcribed using random primers and SuperScript II reverse transcriptase (Invitrogen, Carlsbad, CA, USA). For an accurate assessment of splicing aberrations, transcripts from the experimental leukocytes were compared to transcripts from control leukocyte cultures using Sanger sequencing (Figure 1). PCR primers were designed according to the ENIGMA recommendations (Table).

Results

A rare missense variant in the *RAD51D* gene was identified in a 39-year-old Buryat patient diagnosed with stage T2N3M0 left-sided invasive luminal B breast carcinoma using whole-exome sequencing analysis. The identified variant (c.932T>A, p.Ile311Asn, rs145309168) of the *RAD51D* gene resides on chromosome 17 (chr 17:35101008A>T (hg38)) and leads to an amino acid substitution at the protein level. According to the gnomAD database (v4.1.0), the minor allele frequency is 0.0001 [6]. However, in the dbPubMed ClinVar database, this substitution has been classified as a variant of conflicting significance (reported from a variant of uncertain to benign significance). *In silico* analysis provides that it can be likely deleterious (PrimateAI-3D is 0.77), or moderate pathogenic (SIFT). According to the ESEfinder and RESCUE-ESE tools, the studied *RAD51D* gene variant affects exonic

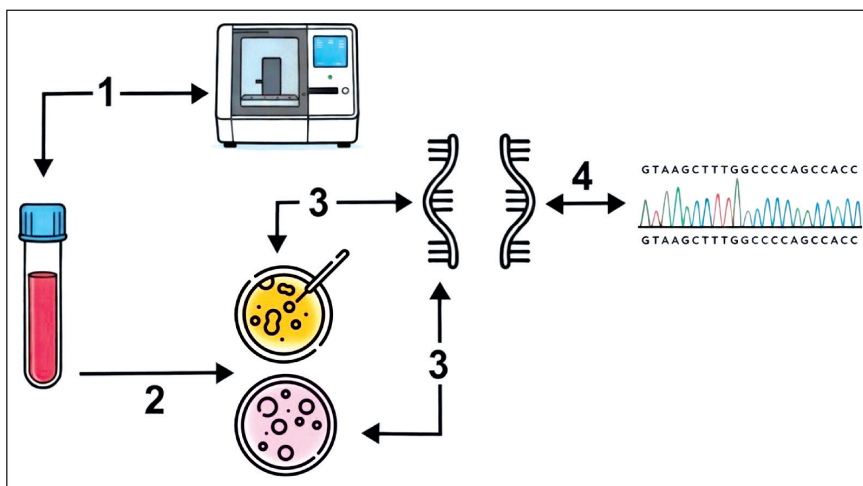


Fig. 1. Design of the study. 1. Buryat female patients ($37 \pm 7,94$ years) with BC were tested using NGS; 2. The patient samples were cultured for 5–6 days and treated with puromycin (only experimental samples) for 4–6 hours before RNA extraction to inhibit NMD; 3. Total RNA was isolated using the RNeasy Kit (Qiagen). Reverse transcription was performed with random primers and SuperScript II Reverse Transcriptase (Invitrogen, USA); 4. Transcripts from the experimental leukocytes were compared to transcripts from control leukocyte cultures using Sanger sequencing. Note: created by the authors

Рис. 1. Дизайн исследования. 1. Материал пациенток бурятской национальности ($37 \pm 7,94$ года) с диагнозом рак молочной железы изучен с использованием технологии NGS. 2. Образцы лейкоцитов пациентки культивировали в течение 5–6 дней и обрабатывали пурамицином (только экспериментальные образцы) в течение 4–6 ч перед экстракцией РНК для ингибирования NMD. 3. Тотальную РНК выделяли с помощью набора RNeasy Kit (Qiagen). Обратную транскрипцию проводили с использованием случайных праймеров и обратной транскриптазы SuperScript II (Invitrogen, США). 4. Транскрипты кДНК из экспериментальных лейкоцитов сравнивали с транскриптами кДНК из контрольных культур лейкоцитов пациентки с помощью секвенирования по Сэнгеру. Примечание: рисунок выполнен авторами

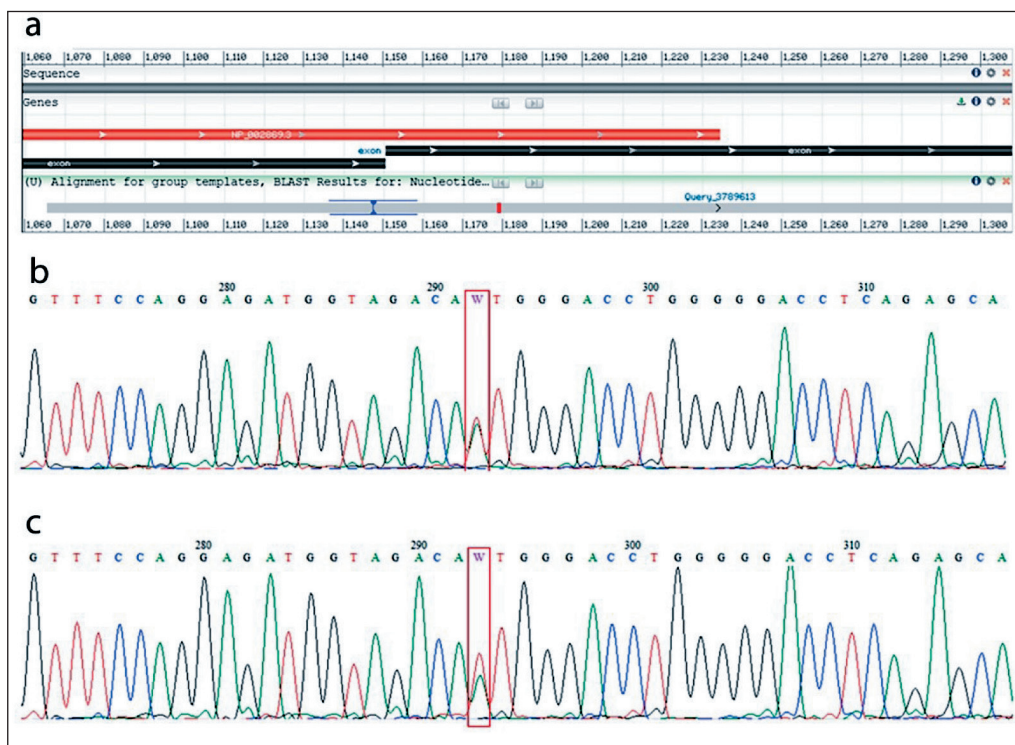


Fig. 2. Sequencing chromatogram of *RAD51D* gene cDNA (rs145309168), *in vitro* functional assays. a – cDNA sequencing chromatogram, obtained via Nucleotide BLAST, shows an inter-exonic region, the mutation site (red); b – cDNA sequencing chromatogram of the sample without puromycin treatment shows the c.932T>A (W) substitution in the *RAD51D* gene; c – cDNA sequencing chromatogram of the puromycin-treated sample (with NMD inhibited) also shows the c.932T>A (W) substitution in the *RAD51D* gene. Note: created by the authors

Рис. 2. Хроматограмма секвенирования кДНК гена *RAD51D* (rs145309168), функциональные исследования *in vitro*: а – хроматограмма секвенирования кДНК, полученная с помощью Nucleotide BLAST, показывающая межэкзонный регион и место мутации (красный); б – хроматограмма секвенирования кДНК контрольного образца, без обработки пурамицином, показывающая замену с.932T>A (W) в гене *RAD51D*; в – хроматограмма секвенирования кДНК экспериментального образца, обработанного пурамицином (с ингибированием NMD), также показывающая замену с.932T>A (W) в гене *RAD51D*.

Примечание: рисунок выполнен авторами

splicing enhancers (ESE) playing a crucial role in correct splice-site identification or relevant regulation of splicing (ESEfinder (<https://esefinder.ahc.umn.edu/tools/ESE2/ESEbkgr.html>, <https://esefinder.ahc.umn.edu/cgi-bin/tools/ESE3/esefinder.cgi>) and RESCUE-ESE (<http://hollywood.mit.edu/burgelab/rescue-ese/>). We performed a functional analysis of the c.932T>A mutation in the *RAD51D* gene, which plays a key role in homologous recombination.

In our study, we conducted *in vitro* experiments on live leukocytes from a breast cancer patient with the c.932T>A variant of the *RAD51D* gene to assess nonsense-mediated RNA degradation. cDNA amplicons were obtained from RNA isolated from control and experimental leukocytes. The primers were designed for the inter-exon region between exons 9 and 10, as shown in Figure 2a. For an accurate assessment of splicing aberrations, transcripts from the experimental leukocytes (treated with puromycin to avoid nonsense-mediated decay) were compared to transcripts from control leukocyte cultures by using Sanger sequencing (Figure 2b-c). Figure 2b-c shows the transcript sequences of the compared samples (leukocytes treated (experimental) and untreated (control) with puromycin). In both cases, the RNA retains the presence of the studied variant, indicating that the variant does not activate NMD and does not affect splicing. If the variant affects splicing (pathogenic), nonsense-mediated degradation destroys the amplicon containing the damaging variant.

We found that this variant did not affect splicing and did not activate the nonsense-mediated RNA degradation mechanism.

Discussion

Our study was dedicated to investigating hereditary breast cancer in the Buryat ethnic group, as the absence of *BRCA1/2* gene mutations had previously been demonstrated in this population. Furthermore, we had earlier identified the pathogenic variant c.757C>T in the *RAD51D* gene, which was subsequently classified as a founder mutation for the Buryat ethnic group [3, 4]. According to Yao et al., c.757C>T in the *RAD51D* gene is a founder variant in the Chinese population, and its presence serves as an indication for the successful use of PARP inhibitors [13]. Therefore, other alterations in the *RAD51D* gene may significantly contribute to the pathogenesis of hereditary breast cancer in the Buryat ethnic group. In this study, we continued the search

for novel founder variants in the Buryat population, focusing on the c.932T>A variant in the *RAD51D* gene, which has conflicting interpretations in the dbPubMed ClinVar database and is predicted to have a potentially damaging effect by *in silico* tools.

RAD51D (or *RAD51L3*) gene is a one of the *RAD51* paralogs that plays important role in homologous recombination maintaining genomic stability and preventing DNA damage [14, 15]. Homologous recombination is one of the key mechanisms for the repair of double- or single-stranded DNA damage, as well as an evolutionary mechanism for the exchange of genetic material during meiosis. The key recombination genes are *BRCA2* (also known as *FANCD1*) or *RAD51* paralogs: *RAD51B*, *RAD51C* (also known as *FANCO*), *RAD51D*, *XRCC2* (also known as *FANCU*), and *XRCC3*. Mutations in these genes predispose to breast, ovarian, and prostate cancer, as well as Fanconi anemia associated with BC [15]. According to the literature, patients with mutations in homologous recombination genes may benefit from therapy with PARP inhibitors and/or platinum drugs [16]. However, according to databases (ClinVar, gnomAD), a large number of variants have uncertain clinical significance, complicating treatment decisions. For example, 2,054 inherited variants have been identified in the *RAD51D* gene, of which more than 43 % (895/2,054) have unknown clinical significance. The clinical impact of some DNA variants (i.e., missense, small in-frame deletions/insertions, silent or intronic variants) is difficult to predict, hence most of these variants are classified as VUS. Determining the pathogenicity of VUS allows for better clinical management in carriers, facilitates the genetic counseling process for these patients and their families, and can help patients to take future therapeutic and reproductive decisions (e.g., risk-reducing surgeries in carriers, etc.). Therefore, the classification of variants in key homologous recombination genes is highly relevant.

Conclusion

This study presents the first *in vitro* functional analysis of the *RAD51D* variant (rs145309168), identified in a young Buryat BC patient. Our *in vitro* experimental data demonstrate that this variant does not disrupt normal splicing, providing evidence for its reclassification from «Conflicting classifications of pathogenicity» to «Likely Benign».

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Godet I., Gilkes D.M. BRCA1 and BRCA2 mutations and treatment strategies for breast cancer. *Integr Cancer Sci Ther.* 2017; 4(1): 10.15761/ICST.1000228. doi: 10.15761/ICST.1000228.
- Choi M.C. Clinical significance of variants of unknown significances in BRCA genes. *J Gynecol Oncol.* 2019; 30(4): e80. doi: 10.3802/jgo.2019.30.e80.
- Yi Z., Sanjeev M., Singh G. The Branched Nature of the Nonsense-Mediated mRNA Decay Pathway. *Trends Genet.* 2021; 37(2): 143–59. doi: 10.1016/j.tig.2020.08.010.
- Gervas P., Molokov A., Schegoleva A., Kiselev A., Babyshkina N., Pisareva L., Tyukalov Y., Choyzonov E., Cherdyntseva N. New germline

mutations in non-BRCA genes among breast cancer women of Mongoloid origin. *Mol Biol Rep.* 2020; 47(7): 5315–21. doi: 10.1007/s11033-020-05612-2.

5. Gervas P., Molokov A., Babyshkina N., Ivanova A., Kollantay O., Buldakov M., Molonova L., Zarubin A., Choyzonov E., Cherdyntseva N. Whole Exome Sequencing Revealed Rare Variants in BRCA2, RAD51D, FANGC, CYP24A1 Genes in Breast/Ovarian Cancer Patients from a Small Buryat Ethnic Group. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2026; 27(2): 651–58. doi: 10.31557/APJCP.2026.27.2.651.

6. Chen S., Francioli L.C., Goodrich J.K., Collins R.L., Kanai M., Wang Q., Alföldi J., Watts N.A., Vittal C., Gauthier L.D., Poterba T., Wilson M.W., Tarasova Y., Phu W., Grant R., Yohannes M.T., Koenig Z.,

- Farjoun Y., Banks E., Donnelly S., Gabriel S., Gupta N., Ferreira S., Tolonen C., Novod S., Bergelson L., Roazen D., Ruano-Rubio V., Covarrubias M., Llanwarne C., Petrillo N., Wade G., Jeandet T., Munshi R., Tibbetts K., Genome Aggregation Database (gnomAD) Consortium, O'Donnell-Luria A., Solomonson M., Seed C., Martin A.R., Talkowski M.E., Rehm H.L., Daly M.J., Tiao G., Neale B.M., MacArthur D.G., Karczewski K.J. A genomic mutational constraint map using variation in 76,156 human genomes. *Nature*. 2024; 625(7993): 92–100. doi: 10.1038/s41586-023-06045-0.
7. Sung P.L., Wen K.C., Chen Y.J., Chao T.C., Tsai Y.F., Tseng L.M., Qiu J.T., Chao K.C., Wu H.H., Chuang C.M., Wang P.H., Huang C.F. The frequency of cancer predisposition gene mutations in hereditary breast and ovarian cancer patients in Taiwan: From BRCA1/2 to multi-gene panels. *PLoS One*. 2017; 12(9): e0185615. doi: 10.1371/journal.pone.0185615.
8. Konstanta I., Fostira F., Apostolou P., Stratikos E., Kalfakakou D., Pampanos A., Kollia P., Papadimitriou C., Konstantopoulou I., Yannoukakos D. Contribution of *RAD51D* germline mutations in breast and ovarian cancer in Greece. *J Hum Genet*. 2018; 63(11): 1149–58. doi: 10.1038/s10038-018-0498-8.
9. Cremin C., Lee M.K., Hong Q., Hoeschen C., Mackenzie A., Dixon K., McCullum M., Nuk J., Kaloger S., Karasinska J., Scudamore C., Kim P.T.W., Donnellan F., Lam E.C.S., Lim H.J., Neben C.L., Stedden W., Zhou A.Y., Schaeffer D.F., Sun S., Renouf D.J., Schrader K.A. Burden of hereditary cancer susceptibility in unselected patients with pancreatic ductal adenocarcinoma referred for germline screening. *Cancer Med*. 2020; 9(11): 4004–13. doi: 10.1002/cam4.2973.
10. Guindalini R.S.C., Viana D.V., Kitajima J.P.F.W., Rocha V.M., López R.V.M., Zheng Y., Freitas E., Monteiro F.P.M., Valim A., Schlesinger D., Kok F., Olopade O.I., Folgueira M.A.A.K. Detection of germline variants in Brazilian breast cancer patients using multigene panel testing. *Sci Rep*. 2022; 12(1): 4190. doi: 10.1038/s41598-022-07383-1.
11. Maggi J., Feil S., Gloggnitzer J., Maggi K., Bachmann-Gagescu R., Gerth-Kahlert C., Koller S., Berger W. Nanopore Deep Sequencing as a Tool to Characterize and Quantify Aberrant Splicing Caused by Variants in Inherited Retinal Dystrophy Genes. *Int J Mol Sci*. 2024; 25(17): 9569. doi: 10.3390/ijms25179569.
12. Häuser F., Göke S., Werner G., Danckwardt S., Sollfrank S., Neukirch C., Beyer V., Hennermann J.B., Lackner K.J., Mengel E., Rossmann H. A non-invasive diagnostic assay for rapid detection and characterization of aberrant mRNA-splicing by nonsense mediated decay inhibition. *Mol Genet Metab*. 2020; 130(1): 27–35. doi: 10.1016/j.ymgme.2020.03.002.
13. Yao H., Li N., Yuan H. Clinical characteristics and survival analysis of Chinese ovarian cancer patients with *RAD51D* germline mutations. *BMC Cancer*. 2022; 22(1): 1337. doi: 10.1186/s12885-022-10456-z.
14. Jiang Y.J., Zhong J.H., Zhou Z.H., Qiu M.Q., Zhou X.G., Liu Y.C., Huo R.R., Liang X.M., Chen Z., Lin Q.L., Yu X.Y., Yu H.P. Association between polymorphisms in MicroRNA target sites of *RAD51D* genes and risk of hepatocellular carcinoma. *Cancer Med*. 2019; 8(5): 2545–52. doi: 10.1002/cam4.2068.
15. Greenough L.A., Liang C.C., Belan O., Kunzelmann S., Maslen S., Rodrigo-Brenni M.C., Anand R., Skehel M., Boulton S.J., West S.C. Structure and function of the *RAD51B-RAD51C-RAD51D-XRCC2* tumour suppressor. *Nature*. 2023; 619(7970): 650–57. doi: 10.1038/s41586-023-06179-1.
16. Jeon J.E., Chen K.T., Madison R., Schrock A.B., Sokol E., Levy M.A., Rozenblit M., Huang R.S.P., Puztai L. Genomic landscape and homologous recombination repair deficiency signature in stage I-III and de novo stage IV primary breast cancers. *Oncologist*. 2025; 30(5): oyaf089. doi: 10.1093/oncolo/oyaf089.

Поступила/Received 26.02.2026

Одобрена после рецензирования/Revised 13.03.2026

Принята к публикации/Accepted 16.03.2026

ABOUT THE AUTHORS

Aleksey Yu. Molokov, Junior Researcher, Laboratory of Molecular Oncology and Immunology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): AAF-7302-2021. Author ID (Scopus): 57217493727. ORCID: 0000-0002-1475-1185.

Polina A. Gervas, MD, PhD, Researcher, Laboratory of Molecular Oncology and Immunology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences; Associate Professor, Tomsk State University (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): C-5846-2012. Author ID (Scopus): 13613767400. ORCID: 0000-0003-0051-8814.

Olesya V. Kollantay, Junior Researcher, Laboratory of Molecular Oncology and Immunology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). ORCID: 0009-0001-2445-0124.

Gleb E. Dudar, Student, Department of Biomedicine, Siberian State Medical University, Ministry of Health of Russia (Tomsk, Russia).

Lianhui Wang, PhD, Distinguished Professor, State Key Laboratory of Flexible Electronics (LoFE) & Institute of Advanced Materials (IAM), Jiangsu Key Laboratory of Smart Biomaterials and Theranostic Technology, School of Chemistry and Life Sciences, Nanjing University of Posts and Telecommunications (Nanjing, China). ORCID: 0000-0001-9030-9172.

Zhusheng Huang, PhD, Associate Professor, State Key Laboratory of Flexible Electronics (LoFE) & Institute of Advanced Materials (IAM), Jiangsu Key Laboratory of Smart Biomaterials and Theranostic Technology, School of Chemistry and Life Sciences, Nanjing University of Posts and Telecommunications (Nanjing, China). ORCID: 0000-0002-0676-9799.

Evgeny L. Choyzonov, MD, DSc, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Director, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): P-1470-2014. Author ID (Scopus): 6603352329. ORCID: 0000-0002-3651-0665.

Nadezda V. Cherdyntseva, DSc, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Laboratory of Molecular Oncology and Immunology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): C-7943-2012. Author ID (Scopus): 6603911744. ORCID: 0000-0003-1526-9013.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Aleksey Yu. Molokov: development of the concept of scientific work, critical revision with the introduction of valuable intellectual content.

Polina A. Gervas: general management of the project, analysis of scientific work, critical revision with the introduction of valuable intellectual content.

Olesya V. Kollantay: literature review, processing of research results, drafting of the manuscript, collection of research material, collection and processing of data.

Gleb E. Dudar: working with graphic material, preparing illustrative material, statistical data processing, editing.

Lianhui Wang: development of the concept of scientific work, critical revision with the introduction of valuable intellectual content.

Zhusheng Huang: development of the concept of scientific work, critical revision with the introduction of valuable intellectual content.

Evgeny L. Choyzonov: development of the concept of scientific work, critical revision with the introduction of valuable intellectual content.

Nadezda V. Cherdyntseva: development of the concept of scientific work, critical revision with the introduction of valuable intellectual content.

All authors approved the final version of the manuscript prior to publication and agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work were appropriately investigated and resolved.

Funding

The reported study was funded by Russian Science Foundation according to research project 24-25-00287.

Conflict of interests

Prof. Choyzonov E.L. is the Editor-in-Chief of Siberian Journal of Oncology. Prof. Cherdyntseva N.V. is the Deputy Editor-in-Chief of Siberian Journal of Oncology. The authors are not aware of any other potential conflicts of interest related to this manuscript.

Compliance with Ethical Standards

The study was conducted in accordance with ethical principles outlined in the Declaration of Helsinki approved by Ethics Committee of Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (5, Kooperativny St., Tomsk, 634009, Russia), protocol No. 10 dated September 24, 2022.

Voluntary informed consent

Written informed voluntaries consents were obtained from the patients for the publication of data in medical journal.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Молоков Алексей Юрьевич, младший научный сотрудник лаборатории молекулярной онкологии и иммунологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 1347-8410. Researcher ID (WOS): AAF-7302-2021. Author ID (Scopus): 57217493727. ORCID: 0000-0002-1475-1185.

Гервас Полина Анатольевна, кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории молекулярной онкологии и иммунологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук; доцент, Томский государственный университет (г. Томск, Россия). SPIN-код: 2934-7970. Researcher ID (WOS): C-5846-2012. Author ID (Scopus): 13613767400. ORCID: 0000-0003-0051-8814.

Коллантай Олеся Вадимовна, младший научный сотрудник лаборатории молекулярной онкологии и иммунологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 1626-0036. ORCID: 0009-0001-2445-0124.

Дударь Глеб Евгеньевич, студент медико-биологического факультета, Сибирский государственный медицинский университет Минздрава России (г. Томск, Россия).

Ванг Ляньхуэй, PhD, почетный профессор, Государственная ключевая лаборатория гибкой электроники (LoFE) и Институт передовых материалов (IAM), Цзянсуская ключевая лаборатория интеллектуальных биоматериалов и тераностических технологий, Институт химии и наук о жизни, Нанкинский университет почты и телекоммуникаций (г. Нанкин, Китай). ORCID: 0000-0001-9030-9172.

Хуан Чжуншэн, PhD, доцент, Государственная ключевая лаборатория гибкой электроники (LoFE) и Институт передовых материалов (IAM), Цзянсуская ключевая лаборатория интеллектуальных биоматериалов и тераностических технологий, Институт химии и наук о жизни, Нанкинский университет почты и телекоммуникаций (г. Нанкин, Китай). ORCID: 0000-0002-0676-9799.

Чойзоннов Евгений Лхаматцренович, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, директор, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 2240-8730. Researcher ID (WOS): P-1470-2014. Author ID (Scopus): 6603352329. ORCID: 0000-0002-3651-0665.

Чердынцева Надежда Викторовна, доктор биологических наук, профессор, член-корреспондент РАН, заведующая лабораторией молекулярной онкологии и иммунологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 5344-0990. Researcher ID (WOS): C-7943-2012. Author ID (Scopus): 6603911744. ORCID: 0000-0003-1526-9013.

ВКЛАД АВТОРОВ

Молоков Алексей Юрьевич: разработка концепции научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Гервас Полина Анатольевна: общее руководство проектом, анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Коллантай Олеся Вадимовна: обзор литературы, обработка результатов исследования, написание черновика статьи, сбор материала исследования, сбор и обработка данных

Дударь Глеб Евгеньевич: подготовка иллюстративного материала, статистическая обработка данных, редактирование

Ванг Ляньхуэй: разработка концепции научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Хуан Чжуншэн: разработка концепции научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Чойнзонов Евгений Лхамациренович: разработка концепции научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Чердынцева Надежда Викторовна: разработка концепции научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой части работы.

Финансирование

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФ, проект № 24-25-00287.

Конфликт интересов

Автор Чойнзонов Е.Л. (доктор медицинских наук, профессор, академик РАН) является главным редактором «Сибирского онкологического журнала». Автор Чердынцева Н.В. (доктор биологических наук, профессор, член-корреспондент РАН) является заместителем главного редактора «Сибирского онкологического журнала». Авторам неизвестно о каком-либо другом потенциальном конфликте интересов, связанном с этой статьей.

Соответствие принципам этики

Проведенное исследование соответствует стандартам Хельсинкской декларации, одобрено независимым этическим комитетом Научно-исследовательского института онкологии (Россия, 634009, г. Томск, пер. Кооперативный, 5), протокол № 10 от 24.09.22.

Информированное согласие

Все пациентки подписали письменное информированное согласие на публикацию данных в медицинском журнале, включая его электронную версию.