

DOI: <https://doi.org/10.17650/2618-7019-2024-7-1-10-18> CC BY 4.0

ОПУХОЛИ С ГЕРМИНАЛЬНЫМИ МУТАЦИЯМИ В ГЕНАХ СУКЦИНАТДЕГИДРОГЕНАЗЫ

Д.С. Михайленко^{1,2}, А.В. Семьянихина¹, С.Р. Загидуллина³

¹ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова»; Россия, 115522 Москва, ул. Москворечье, 1;

²ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет); Россия, 119991 Москва, ул. Большая Пироговская, 2, стр. 4;

³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115522 Москва, Каширское ш., 24

Контакты: Дмитрий Сергеевич Михайленко dimserg@mail.ru

Сукцинатдегидрогеназа (Succinate DeHydrogenase, SDH) – фермент, участвующий в цикле Кребса и конвертирующий сукцинат в фумарат. SDH представляет сложный белковый комплекс, субъединицы которого кодируются генами *SDHA*, *SDHB*, *SDHC*, *SDHD*, а также *SDHAF2*. В случае герминальной инактивирующей мутации в каком-либо из перечисленных выше генов у пациента возникает наследственный онкологический синдром, характеризующийся повышенным риском развития феохромоцитомы/параганглиомы, гастроинтестинальной стромальной опухоли и/или почечно-клеточной карциномы. Биаллельная инактивация гена, в соответствии с двухударной моделью Кнудсона, становится причиной прекращения синтеза соответствующей субъединицы в опухоли, что запускает цепь событий, приводящих к накоплению в клетке фактора HIF1, созданию псевдогипоксии и неконтролируемой пролиферации. В обзоре описаны молекулярный патогенез и патоморфологическая диагностика SDH-дефицитных опухолей, детально рассмотрены варианты наследственных онкологических синдромов, обусловленных герминальными мутациями в генах *SDH*: клинико-генетическая характеристика, диагностика, динамическое наблюдение за носителями герминальных мутаций.

Ключевые слова: гены сукцинатдегидрогеназы, спорадическая опухоль, мутация, наследственный онкологический синдром

Для цитирования: Михайленко Д.С., Семьянихина А.В., Загидуллина С.Р. Опухоли с герминальными мутациями в генах сукцинатдегидрогеназы. Онкопатология 2024;7(1):10–8. DOI: <https://doi.org/10.17650/2618-7019-2024-7-1-10-18>

Tumors with germline mutations in succinate dehydrogenase genes

D.S. Mikhaylenko^{1,2}, A.V. Semyanikhina¹, S.R. Zagidullina³

¹Research Centre for Medical Genetics; 1 Moskvorechye St., Moscow 115522, Russia;

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical, Ministry of Health of Russia (Sechenov University); build. 4, 2 Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow 119991, Russia;

³N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia

Contacts: Dmitry Sergeevich Mikhaylenko dimserg@mail.ru

Succinate Dehydrogenase (SDH) is an enzyme involved in the Krebs cycle that converts succinate to fumarate. SDH represents a multiple protein complex, the subunits of which are encoded by the *SDHA*, *SDHB*, *SDHC*, *SDHD*, and *SDHAF2* genes. Hereditary cancer syndrome develops due to a germline inactivating mutation in any of the above genes and is characterized by an increased risk of pheochromocytoma/paraganglioma, gastrointestinal stromal tumor and/or renal cell carcinoma. Biallelic inactivation of the gene in accordance with the Knudson two-hit model leads to the loss of the corresponding subunit in the tumor, which leading to the HIF1 factor accumulation in the cell, pseudohypoxia and uncontrolled proliferation. We have described in this review the molecular pathogenesis and pathomorphological diagnostics of SDH-deficient tumors, as well as the variants of hereditary cancer syndromes caused by *SDH* germline mutations in detail: clinical and genetic characteristics, diagnostics, management and genetic counseling of the germline mutations carriers. The review is interest for geneticists, oncologists, pathologists and other specialists.

Keywords: succinate dehydrogenase genes, sporadic tumor, mutation, hereditary cancer syndrome

For citation: Mikhaylenko D.S., Semyanikhina A.V., Zagidullina S.R. Tumors with germline mutations in succinate dehydrogenase genes. *Onkopatologiya = Oncopathology* 2024;7(1):10–8. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/2618-7019-2024-7-1-2-10-18>

ВВЕДЕНИЕ

Онкологические заболевания сегодня являются одной из основных составляющих в структуре заболеваемости и смертности у человека. В России только в 2022 г. впервые выявлено более 624 тыс. случаев злокачественных новообразований, прирост по сравнению с прошлым годом составил 7,6 % [1]. Большинство случаев онкологических заболеваний — одиночные спорадические опухоли, которые развиваются в основном у пожилых пациентов и обусловлены соматическими мутациями. Однако до 10 % опухолей представлены как часть клинической картины наследственного онкологического синдрома — заболевания, обусловленного герминальной мутацией в онкогене или гене супрессоре и характеризующегося повышенным риском развития определенных типов опухолей. Некоторые наследственные онкосиндромы относят к частым наследственным заболеваниям (синдром Линча, наследственный рак молочной железы и яичников), другие встречаются на порядки реже [2]. В связи с этим для некоторых наследственных онкосиндромов недостаточно систематизированы данные о молекулярно-генетических особенностях и гено-фенотипических корреляциях, в частности, с патоморфологическими признаками и клинической картиной синдрома. В настоящем обзоре рассмотрены редкие онкологические заболевания, которые развиваются вследствие герминальных мутаций в генах SDH, кодирующих сукцинатдегидрогеназу.

СТРУКТУРА И ФУНКЦИЯ СУКЦИНАТДЕГИДРОГЕНАЗЫ В НОРМЕ И КАНЦЕРОГЕНЕЗЕ

Сукцинатдегидрогеназа (Succinate DeHydrogenase, SDH) — это фермент, представляющий гетеродимерный комплекс, участвующий в цикле трикарбоновых кислот (цикл Кребса). SDH катализирует окисление сукцината до фумарата. Комплекс SDH локализован на внутренней мембране митохондрий, его субъединицы кодируются генами *SDHA*, *SDHB*, *SDHC*, *SDHD*, а также *SDHAF2* — геном вспомогательного фактора для *SDHA* (табл. 1). Инактивация SDH вовлечена в канцерогенез при гастроинтестинальной стромальной опухоли (ГИСО), феохромоцитоме/параганглиоме, раке почки, щитовидной железы, нейроэндокринных опухолях поджелудочной железы, аденоме гипофиза и некоторых других новообразованиях [3].

Потеря экспрессии одной из субъединиц SDH вследствие биаллельной инактивации кодирующего ее гена приводит к нестабильности всего комплекса

и неспособности реализовать им свою функцию — окисление сукцината до фумарата. Сукцинат накапливается в клетке и реализует канцерогенное действие через 2 механизма. Во-первых, сукцинат ингибирует пролил-гидроксилазу, которая более не может присоединять ОН-группы к индуцируемому гипоксией фактору 1 (hypoxia-inducible factor 1, HIF1). HIF1 без такого гидроксирования не может быть мишенью для узнавания VHL-ассоциированным комплексом, который в норме после связывания с элонгином С и HIF1 запускает убиквитин-зависимый протеолиз последнего (см. рисунок). HIF1 накапливается в клетке, в которой имитируются условия псевдогипоксии, и запускается экспрессия его генов-мишеней, кодирующих факторы роста VEGF, PDGF, IGF и их рецепторы, что способствует неконтролируемой клеточной пролиферации. Во-вторых, накапливающийся сукцинат имеет схожую структуру с альфа-кетоглутаратом и тоже начинает ингибировать ферменты, играющие важную роль в эпигенетической регуляции экспрессии генов: деметилазу лизинов в гистонах (KDM) и ДНК-гидроксилазу ТЕТ (необходима для деметилирования ДНК путем конверсии 5-метилцитозина в 5-гидроксиметилцитозин). Эту ветвь молекулярного патогенеза рассматривают как основную цепочку событий нарушения метилирования в SDH-дефицитных опухолях и приобретение ими гиперметилированного фенотипа [4].

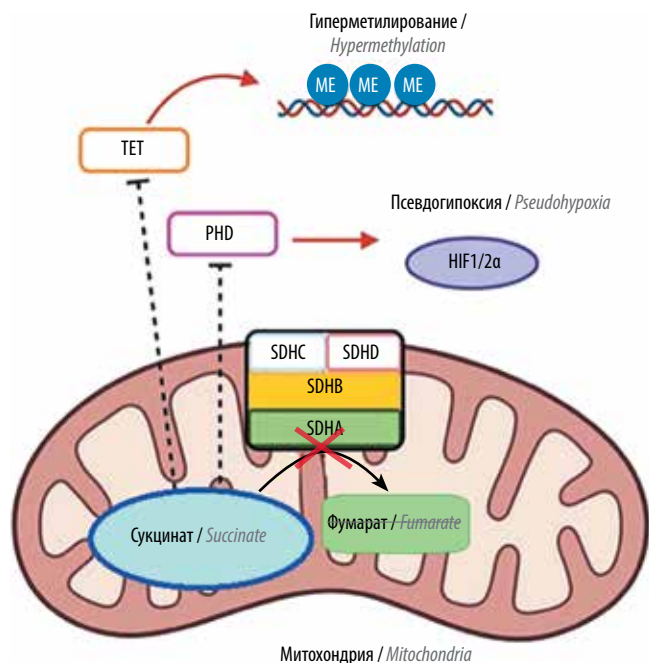
Таблица 1. Характеристика генов SDH

Table 1. Characteristics of SDH genes

Ген Gene	Локализация Localization	Количество экзонов Number of exons
<i>SDHA</i>	5p15	16
<i>SDHB</i>	1p36	8
<i>SDHC</i>	1q21	6
<i>SDHD</i>	11q23	4
<i>SDHAF2</i>	11q12	4

НАСЛЕДСТВЕННЫЕ ОНКОЛОГИЧЕСКИЕ СИНДРОМЫ С МУТАЦИЯМИ В ГЕНАХ SDH Синдром Карнея—Стратакиса

Синдром Карнея—Стратакиса (СКС) — наследственное аутосомно-доминантное заболевание с неполной пенетрантностью, характеризующееся развитием параганглиом и ГИСО. Заболевание названо по именам авторов, которые в 2002 г. впервые описали синдром. Параганглиома — это нейроэндокринная опухоль,



Патогенетический механизм действия мутаций в генах SDH (по [5], с изменениями). HIF1/2α – индуцируемый гипоксией фактор HIF1; Me – метилированные цитозины в ДНК; PHD – пролил-гидроксилаза; SDHA/B/C/D – субъединицы сукцинатдегидрогеназы; TET – ДНК-метилцитозин-гидроксилаза.

Pathogenetic mechanism of action of mutations in SDH genes (according to [5], with changes). HIF1/2α – hypoxia-induced factor HIF1; Me – methylated cytosines in DNA; PHD – prolyl hydroxylase; SDHA/B/C/D – succinate dehydrogenase subunits; TET – DNA-methylcytosine hydroxylase.

происходящая из нервного гребня. Около 30–35 % параганглиом связаны с герминальными мутациями и рассматриваются в качестве проявления наследственного онкологического синдрома, тем самым являясь клиническими проявлениями не только СКС, но и синдрома Хиппеля–Линдау [6], синдрома множественной эндокринной неоплазии 2-го типа, изолированной семейной феохромоцитомы/параганглиомы и иногда нейрофиброматоза 1-го типа, которые вызваны мутациями в генах *VHL*, *RET*, *SDHA/B/C/D/AF2* и *NFI* соответственно. Вторая характерная для СКС опухоль – ГИСО – наиболее частая мезенхимальная опухоль желудочно-кишечного тракта. ГИСО развивается из интерстициальных клеток Кахала. Локализованы ГИСО чаще в желудке (60 %), тонкой кишке (20 % случаев), реже – в толстой кишке, пищеводе и других органах.

В 56 % случаев СКС прослеживается семейная история заболевания, пробанды имеют множественные параганглиомы. Анализ клинических случаев СКС с 2002 по 2022 г. показал, что в основном они связаны с герминальными мутациями генов *SDHB* и *SDHD* [7]. Как правило, биаллельная инактивация какого-либо из генов *SDH* и полная потеря его функции бывают при герминальной мутации в одном аллеле и соматической точковой мутации, протяженной

делеции (потери гетерозиготности) или aberrантного гиперметилирования – в другом аллеле в соответствии с двухударной моделью Кнудсона [8]. Отдельного внимания заслуживают герминальные мутации в гене *SDHA*, так как они преобладают по частоте в СКС без параганглиом, но с ГИСО.

Профилирование соматических мутаций ГИСО показало, что чаще всего в них встречаются активирующие мутации генов *KIT*, *PDGFRA*, *BRAF*, *KRAS*, *PIK3CA* и инактивирующие – генов *SDH*. Тестирование указанных выше мутаций имеет клиническое значение. Во-первых, прогностическое: делеции в 11-м экзоне или дупликации в 9-м экзоне *KIT* ассоциированы с неблагоприятным прогнозом, тогда как приводящие к миссенс-мутациям однонуклеотидные замены или дупликации в 11-м экзоне гена *KIT* – с относительно благоприятным. Во-вторых, терапевтическое: мутации в 9-м и 11-м экзонах гена *KIT* связаны с чувствительностью опухоли к таргетному ингибитору иматинибу, как и мутации 12, 14, 18-го экзонов гена *PDGFRA*. С учетом наличия других соматических мутаций в генах, обуславливающих чувствительность к таргетной терапии (*BRAF*, генов *RAS*, перестроек генов *NTRK*) возможно расширение терапевтических возможностей при лечении ГИСО [9, 10]. Герминальные мутации генов *SDH* чаще обнаруживают в ГИСО желудка у детей и подростков. Эти опухоли часто имеют мультифокальный рост и характеризуются неблагоприятным прогнозом. Примечательно, что при нейрофиброматозе 1-го типа в 7 % наблюдений развиваются ГИСО. В этом случае, как и при герминальных мутациях *SDH*, 1 аллель гена *NFI* инактивирован вследствие герминальной мутации, а 2-й – в результате соматической мутации или протяженной делеции (потери гетерозиготности) в соответствии с двухударной моделью Кнудсона. Однако ГИСО при нейрофиброматозе 1-го типа чаще локализованы в тонкой кишке и имеют более благоприятный прогноз в сравнении с ГИСО при мутациях генов *SDH* [11].

Около 10–15 % ГИСО у взрослых и почти все ГИСО у детей не несут драйверных мутаций *KIT* или *PDGFRA* и ранее назывались ГИСО «дикого типа». Среди них 15 % имеют мутации *KRAS*, *BRAF* или *NFI*. В то же время 20–40 % ГИСО условно «дикого типа» характеризуются дефицитом *SDH*. Лишь оставшиеся 50 % случаев сейчас называют истинными ГИСО «дикого типа». *SDH*-дефицитные ГИСО у детей и молодых взрослых могут быть спорадическими либо ассоциированными с СКС.

SDH-дефицитные ГИСО характеризуются следующими особенностями: преимущественная локализация в желудке, мультифокальный рост, эпителиоидный фенотип, лимфоваскулярная инвазия и метастазирование в регионарные лимфоузлы. Чаще всего в качестве рутинного метода выявления *SDH*-дефицитных опухолей используют иммуногистохимическое (ИГХ)

окрашивание на SDHB, которое отсутствует при нарушении сборки комплекса SDH из-за тех или иных причин. Возможно, ИГХ-тестирование непосредственно на SDHA. Комплексный ИГХ-анализ этих опухолей, как правило, показывает также положительную экспрессию KIT, DOG1/Apo1 [12]. Экспрессионные профили SDH-дефицитных ГИСО и чувствительных к иматинибу KIT-мутированных ГИСО существенно различаются.

Как уже отмечалось, инактивация генов SDH в опухолевой клетке происходит в соответствии с двухударной моделью Кнудсона. В целом около половины случаев SDH-дефицитных ГИСО связаны с гиперметилированием промотора *SDHC*, что приводит к прекращению его экспрессии и отсутствию соответствующего белка в силу эпигенетических механизмов. Другая половина случаев имеет комбинацию герминальной и соматической мутаций генов SDH. Среди них чаще всего мутации выявляют в гене *SDHA* (до 30 % суммарно в структуре мутаций генов SDH при ГИСО), что приводит к потере окрашивания на SDHA и SDHB при ИГХ-анализе. Остальные случаи мутантных

SDH-дефицитных ГИСО связаны с генами *SDHB*, *SDHC*, *SDHD*, среди которых выявляют герминальные мутации в 20–30 % случаев. В подавляющем большинстве из-за мутаций потеряна только 1 субъединица SDH, хотя описаны редкие случаи мутаций и в нескольких ее генах. В настоящее время публикуют работы, систематизирующие разрозненные данные о герминальных мутациях SDH по отдельным субъединицам. Например, обобщены сведения о герминальных мутациях в гене *SDHA* (табл. 2).

Обращает внимание тот факт, что все ГИСО с герминальными мутациями *SDHA* были выявлены в желудке и редко сочетались с другими SDH-дефицитными опухолями: лишь в 2 случаях – с хондромой легкого, в 1 – с параганглиомой, еще в 1 – полная триада Карнея.

Это еще раз подчеркивает превалирование ГИСО у пациентов с герминальными мутациями *SDHA*. Если сравнить частоты и распределение мутаций в *SDHA*, то очевидно, что конкретные мутации встречаются в единичных случаях и относительно равномерно распределены почти по всей кодирующей части гена за одним исключением – частота нонсенс-мутации

Таблица 2. Герминальные точечные мутации *SDHA* у пациентов с ГИСО [13]

Table 2. Germinal point mutations of *SDHA* in patients with GIST [13]

Мутация Mutation	Экзон Exon	Количество случаев Number of cases	Мутация Mutation	Экзон Exon	Количество случаев Number of cases
c.2T>C; p.Met1Thr	1	1	c.923C>T; p.Thr308Met	8	1
c.91C>T; p.Arg31*	2	22	c.1151 C>G; p.Ser384*	9	2
c.160C>T; p.Gln54*	3	1	c.1340A>G; p.His447Arg	10	1
c.295C>T; p.His99Tyr	3	1	c.1367C>T; p.Ser456Leu	10	1
c.356G>A; p.Trp119*	4	1	c.1432_1432del; p.478_478del	10	1
c.457-3_457-1delCAG; мутация сплайсинга splicing mutation	5 (5')	1	c.1513delA; сдвиг рамки считывания frameshift mutation	11	1
c.457-2_c457delAGC; p.L153Kfs*71	5/5 (5')	1	c.1532T>C; p.Leu511Pro	11	1
c.512G>A; p.Arg171His	5	1	c.1534C>T; p.Arg512*	11	1
c.553C>T; p.Gln185*	5	1	c.1633+3G>C; мутация сплайсинга splicing mutation	12	2
c.562C>T; p.Arg188Trp	5	2	c.1753C>T; p.Arg585Trp	13	1
c.628C>T; p.Arg210*	6	1	c.1754G>A; p.Arg585Gln	13	1
c.698G>T; p.Gly233Val	6	1	c.1766G>A; p.Arg589Gln	13	1
c.767C>T; p.Thr256Ile	6	1	c.1794G>C; p.Lys598Asn	13	2
c.768G>C; p.Gly257Ala	6	1	c.1795-1G>T; мутация сплайсинга splicing mutation	14 (5»)	2
c.818C>T; p.Thr273Ile	7	2	c.1799G>A; p.Arg600Gln	14	2
c.688delG; сдвиг рамки считывания frameshift mutation	8	1	c.1969G>A; p.Val657Ile	15	1

c.91C>T (p.Arg31*) более чем на порядок превышает частоту любой другой из 32 точковых мутаций в табл. 2. Было выдвинуто предположение, что мутация c.91C>T (p.Arg31*) может преобладать за счет «эффекта основателя», однако ее обнаружение в разных не связанных между собой популяциях может свидетельствовать в пользу другой гипотезы – наличия «горячей точки» мутагенеза, что и приводит к ее повышенной частоте в случаях *de novo* врожденного онкологического синдрома с мутациями *SDHA*. Герминальные мутации *SDHA* относятся к разным типам событий, инактивирующих ген-супрессор: нонсенс-вариантам, сдвигу рамки считывания, мутациям сплайсинга, миссенс-вариантам. Однако в последнем случае не было исключено включение в публикации вариантов с неопределенной клинической значимостью (variant of uncertain significance, VUS) [13]. Отметим, что согласно ведущему зарубежному (American College of Medical Genetics and Genomics, ACMG) и отечественному (консенсус 2019 г.) руководствам профессиональных медицинских ассоциаций репортирование VUS в генетическом заключении врачом – лабораторным генетиком по результатам высокопроизводительного секвенирования (ВПС) допускается только в соответствующей табл. 3 с рекомендациями по дальнейшей верификации этого VUS (например, функциональный анализ, сегрегационный анализ). Термин «мутация» также в заключениях по результатам анализа не употребляют, а пишут о герминальном «генетическом варианте», который врач – лабораторный генетик должен отнести к одному из 5 классов: патогенному, вероятно патогенному, VUS, вероятно доброкачественному или доброкачественному (последние 2 не указывают в заключении) [14, 15].

Необходимо еще отметить различия между СКС и триадой Карнея. СКС – редкое наследственное за-

болевание, проявляющееся множественными параганглиомами и ГИСО (при СКС не описана хондрома легкого), оно обусловлено герминальными мутациями генов *SDH*. Триада Карнея относится к спорадическим заболеваниям, не наследуется и представляет сочетание ГИСО желудка, хондромы легкого и функционирующей экстраадренальной параганглиомы. Отчасти развитие опухолей при триаде Карнея может быть связано с эпигенетическими модификациями, что описано выше для инактивации гена *SDHC*, отчасти – с микрочромосомными абберациями [16].

Наследственная феохромоцитома/параганглиома

За исключением параганглиом, которые развиваются как часть клинической картины описанной нозологической единицы – СКС, остальные случаи этих опухолей с герминальными мутациями можно отнести к наследственному онкологическому синдрому, который называется наследственной феохромоцитомой/параганглиомой. При нем повышен риск развития феохромоцитомы надпочечника, других параганглиом, SDH-дефицитного рака почки. Параганглиома – опухоль нейроэндокринного происхождения, развивающаяся из хромоаффинных клеток. Около трети из них связаны с герминальными мутациями генов SDH [17, 18]. Для наследственной феохромоцитомы/параганглиомы показаны гено-фенотипические корреляции, и в литературе есть деление этого синдрома на типы в зависимости от того, какой из генов SDH инактивирован (см. табл. 3).

Из представленной таблицы видно, что в дифференциальной диагностике на этапе клинического обследования может помочь наличие определенного типа опухоли, например, SDH-дефицитного рака почки или параганглиомы каротидного тела. Однако

Таблица 3. Типы наследственной феохромоцитомы/параганглиомы [19]

Table 3. Types of hereditary pheochromocytoma/paraganglioma [19]

Тип синдрома Type of syndrome	Ген Gene	Импринтинг Imprinting	Клинические особенности Clinical features
PGL1	<i>SDHD</i>	Материнский Maternal	Чаще параганглиомы головы и шеи, пенетрантность 75 % к 40 годам Paragangliomas of the head and neck are more common, penetrance is 75 % by the age of 40
PGL2	<i>SDHAF2</i>	Материнский Maternal	Редкий онкосиндром, параганглиомы головы и шеи Rare cancer syndrome, paragangliomas of the head and neck
PGL3	<i>SDHC</i>	Нет No	Параганглиомы головы и шеи, каротидного тела, SDH-дефицитный рак почки Paragangliomas of the head and neck, carotid body, SDH-deficient kidney cancer
PGL4	<i>SDHB</i>	Нет No	Параганглиомы органов брюшной полости, SDH-дефицитный рак почки, высокий риск метастазирования опухолей, пенетрантность 40 % к 40 годам Abdominal paragangliomas, SDH-deficient renal cancer, high risk of tumor metastasis, penetrance of 40 % by the age of 40
PGL5	<i>SDHA</i>	Нет No	Основное проявление – ГИСО The main manifestation is GIST

Примечание. ГИСО – гастроинтестинальная стромальная опухоль, *SDHA/B/C/D* – субъединицы сукцинатдегидрогеназы, *SDH* (Succinate DeHydrogenase) – сукцинатдегидрогеназа, PGL (Paraganglioma) – параганглиома.

Note. GIST – gastrointestinal stromal tumor, *SDHA/B/C/D* – succinate dehydrogenase subunits, *SDH* (Succinate DeHydrogenase) – succinate dehydrogenase, PGL (Paraganglioma) – paraganglioma.

при сборе семейного онкологического анамнеза и построении родословной следует учитывать, что наследственная феохромоцитома/параганглиома — это клинически гетерогенное заболевание с неполной пенетрантностью, а при PGL1 и PGL2 может быть импринтирован материнский аллель. Например, мутации *SDHC* встречаются при параганглиомах головы и шеи, вненадпочечниковых параганглиомах, феохромоцитоме. Параганглиомы головы и шеи, в основном, солитарные и доброкачественные. Описан случай катехоламин-продуцирующей метастатической параганглиомы, связанный с мутацией сплайсинга и утратой последовательности 5-го экзона в матричной РНК, которая кодировала трансмембранный сегмент *SDHC*, и ее отсутствие могло привести к невозможности локализации комплекса SDH на митохондриальной мембране и выполнения им своей функции [20].

Опухоль каротидного тела, или нехромоаффинная параганглиома — это редкое нейроэндокринное новообразование с частотой 1–2 на 100 тыс. населения. Опухоль может никак себя не проявлять клинически, пока не увеличится в размерах настолько, что начнет сдавливать гортанный нерв, пищевод или другие анатомические структуры рядом. Впервые мутация была описана при нехромоаффинной параганглиоме в гене *SDHD* в 2000 г., впоследствии герминальные мутации выявляли и в других генах *SDH* в опухолях каротидного тела с преобладанием мутаций *SDHC* [3, 19]. Все сказанное выше подчеркивает необходимость квалифицированного медико-генетического консультирования пациентов с подозрением на наследственную феохромоцитому/параганглиому, в частности, для того чтобы обоснованно назначить ВПС мультигенной панели, включающей все гены *SDH*, на этапе дорогостоящей молекулярно-генетической диагностики [21]. В настоящее время гены SDH входят в готовые онкологические панели нескольких мировых производителей ВПС-платформ.

SDH-ДЕФИЦИТНЫЙ РАК ПОЧКИ

SDH-дефицитная почечно-клеточная карцинома впервые определена как отдельный тип опухолей почки в 2004 г. и составляет лишь 0,05–2 % случаев рака почки [22]. В 2013 г. SDH-дефицитный рак почки был введен в Ванкуверскую классификацию опухолей этого органа Международным обществом уропатологов, а в 2016 г. — в классификацию опухолей Всемирной организации здравоохранения. SDH-дефицитная почечно-клеточная карцинома характеризуется эозинофильной вакуолизированной цитоплазмой и наличием включений. Иногда в патоморфологической лаборатории возникает необходимость проведения дифференциальной диагностики этой опухоли с онкоцитомой, гибридной онкоцитарно-хромофобной карциномой, светлоклеточной карциномой, раком почки, с дефицитом фумарат-гидротазы (FH) в том числе с помо-

щью ИГХ-панели, включающей антитела к SDHB [23]. Если рассматривать структуру герминальных мутаций при этом заболевании, то в подавляющем большинстве случаев у пациентов обнаруживают мутации *SDHB*, реже — других генов SDH [4, 20]. Второй аллель *SDHB* инактивируется в опухоли за счет соматического события по двухударной модели Кнудсона, поэтому рутинным методом выявления SDH-дефицитного рака почки является ИГХ-анализ на потерю экспрессии субъединицы SDHB. Однако для того чтобы поставить диагноз наследственного онкологического синдрома, необходимо секвенировать гены-кандидаты и идентифицировать патогенный/вероятно патогенный герминальный генетический вариант.

Показано, что самая частая мутация в гене *SDHB* — с.137G>A (p.Arg46Gln), за ней по частоте идут нонсенс-мутация с.268C>T (p.Arg90*), миссенс-мутации с.286G>A (p.Gly96Ser), с.379A>C (p.Ile127Leu), с.689G>A (p.Arg230His) и 4 мутации сплайсинга. Среди мутаций *SDHC* превалировала с.380A>G (p.His127Arg), а в случаях сочетанной патологии с параганглиомами — с.380T>G (p.Ile127Ser) [24]. Вместе с тем, по нашему мнению, наиболее информативный метод поиска точковых мутаций в генах *SDH* — это ВПС мультигенной панели, дополненное при необходимости поиском протяженных делеций методом мультиплексной амплификации лигированных зондов (multiplex ligation-dependent probe amplification). Интересно, что как минимум 3 формы наследственного рака почки, несмотря на мутации в различных генах и образование разных типов опухолей, имеют одно и то же главное конечное звено патогенеза — увеличение концентрации HIF1 и создание условий псевдогипоксии. Во втором разделе настоящего обзора этот механизм описан для генов *SDH*.

При синдроме Хиппеля–Линдау (VHL-синдроме) герминальная мутация локализована в гене *VHL*, который как ген-супрессор инактивируется в опухоли по двухударной модели Кнудсона. Из-за отсутствия белка VHL в клетке не может собраться мультипротеиновый комплекс, в котором осуществляется убиквитин-зависимая деградация HIF1, и его концентрация возрастает. При VHL-синдроме в почке развивается только светлоклеточная карцинома, другие типы опухолей почки при этом синдроме не описаны. Третий онкосиндром — наследственный лейомиоматоз и почечно-клеточный рак (hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer) — выражается в развитии множественных лейомиом кожи, матки и особого типа рака почки — FH-дефицитной карциномы. Молекулярный патогенез связан с герминальной мутацией в гене *FH*, кодирующем FH — фермент цикла Кребса, и инактивацией оставшегося аллеля в опухоли вследствие соматического нарушения. При дефиците FH в клетке возрастает концентрация фумарата и реализуется тот же сценарий, что и в SDH-дефицитных опухолях:

ингибирование пролил-гидроксилазы, невозможность гидроксировать HIF1 для его узнавания VHL-ассоциированным комплексом с последующей деградацией и, как следствие, накопление HIF1 в клетке [25, 26].

В конце 2022 г. была введена новая классификация опухолей почки Всемирной организации здравоохранения, в которой выделены в отдельную главу и существенно расширены в описании молекулярно-определяемые типы почечно-клеточного рака [27]. Это означает, что на современном уровне при проведении патоморфологической диагностики обязательно определение опухолей почки с характерным генетическим нарушением, в том числе SDH-дефицитного рака почки.

ДИНАМИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ ПРИ МУТАЦИЯХ В ГЕНАХ SDH

Определение герминальной мутации при наследственном онкологическом синдроме позволяет не только поставить окончательный диагноз, но и предложить схему динамического наблюдения пробанду и его родственникам — носителям патогенного варианта. В отечественные руководства генетических ассоциаций консультирование пациентов и их родственников — носителей патогенных герминальных вариантов в генах SDH либо пока не входит [28], либо отражено в очень сжатом виде [29]. Вместе с тем следует иметь в виду, что, например, параганглиомы/феохромцитомы у носителей герминальных мутаций *SDHB* чаще рецидивируют и метастазируют, чем при герминальных мутациях в других генах SDH, что сказывается на выживаемости носителей патогенных мутаций в этом гене. Кроме того, нередко такие опухоли менее дифференцированы и продуцируют меньше катехоламинов, чем другие параганглиомы, что затрудняет их раннее выявление по клиническим признакам. Все это в совокупности диктует необходимость радикальных операций у пациентов с герминальными мутациями *SDHB*.

В начале 2024 г. опубликован международный консенсус по показаниям и способам лечения SDHB-дефицитных параганглиом [30]. Если же говорить об аналогичном международном консенсусе для всех бессимптомных носителей мутаций в генах SDH, то он был опубликован в 2021 г. и содержит подробное описание сроков, методов и показаний к выполнению диагностических манипуляций как для детей, так и для взрослых. В упрощенном виде он выглядит следующим образом:

- 1) детям в возрасте 6 лет выполняют начальное обследование, включающее осмотр, опрос, измерение давления, анализ метанефринов в крови/моче, магнитно-резонансную томографию (МРТ) головы, шеи, груди, органов брюшной полости и таза; далее, до достижения 18 лет, ежегодно проводят

осмотр с измерением давления, каждые 2 года — анализ метанефринов, каждые 3 года — МРТ органов-мишеней, как указано выше;

- 2) после 18 лет взрослым ежегодно проводят осмотр, измерение давления, анализ метанефринов в плазме, каждые 3 года — МРТ головы, шеи, груди, органов брюшной полости и таза; если начальное обследование проводят взрослому пациенту, то выполняют весь указанный в этом пункте комплекс мероприятий, заменяя МРТ органов грудной клетки методом позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией [31].

Вместе с тем врачи при проведении диагностических обследований обязаны руководствоваться в первую очередь клиническими рекомендациями. Если рассматривать наиболее актуальные мутации, приводящие к высокому риску метастазирующих опухолей и SDH-дефицитному раку почки, то синдром наследственной феохромоцитомы/параганглиомы и динамическое наблюдение за носителями мутаций генов SDH должным образом прописаны, в частности, в рекомендациях по раку почки Национальной всеобщей онкологической сети (National Comprehensive Cancer Network) [32]. В отечественные клинические рекомендации по раку почки, одобренные научно-практическим советом Минздрава России и применяемые в настоящее время, также введены необходимые сведения о диагностике у пациентов с герминальными мутациями в генах SDH, динамическом наблюдении носителей мутации [33]. Процесс обновления клинических рекомендаций продолжается.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, герминальные мутации генов SDH ответственны за наследственные онкологические синдромы Карнея—Стратакиса и в более общем виде — за синдром наследственной феохромоцитомы/параганглиомы. Последний подразделяется на типы соответственно гену-кандидату и демонстрирует гено-фенотипические корреляции по типу и локализации опухолей. Основным методом дифференциальной диагностики SDH-дефицитных опухолей обоснованно является ИГХ-тестирование на потерю экспрессии *SDHB*, в некоторых случаях дополненное анализом на экспрессию *SDHA*. В силу большой суммарной протяженности кодирующих частей генов SDH для выявления герминальной точечной мутации удобно использовать ВПС мультигенной панели с этими генами. Медико-генетическое консультирование и динамическое наблюдение за носителями герминальных мутаций в генах SDH имеют важное значение для своевременной диагностики и лечения SDH-дефицитных опухолей, особенно у молодых пациентов, и внесены в актуальные версии международных консенсусов, зарубежные и отечественные клинические рекомендации.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Состояние онкологической помощи населению России в 2022 году. Под ред. Каприна А.Д., Старинского В.В., Шахзадовой А.О. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2022. 239 с.
The cancer care in Russia in 2022. Ed. by Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Shahzadova A.O. Moscow: PA Hertenzen Moscow Research Oncological Institute – branch of the NMRC of radiology at Ministry of Health of Russian Federation, 2022. 239 p. (In Russ.)
- Шикеева А.А., Исаева Н.И., Васильева Е.Н. и др. Наследственные онкологические синдромы: клинические и генетические аспекты, диагностика. Москва: Лайвбук, 2022. 108 с. Shikeeva A.A., Isaeva N.I., Vasilyeva E.N. et al. Hereditary tumor syndromes: clinical and genetic aspects, diagnostics. Moscow: Livebook, 2022. 108 p. (In Russ.)
 - Cao K., Yuan W., Hou C. et al. Hypoxic signaling pathways in carotid body tumors. *Cancers (Basel)* 2024;16(3):584. DOI: <https://doi.org/10.3390/cancers16030584>
 - Nazar E., Khatami F., Saffar H., Tavangar S.M. The emerging role of succinate dehydrogenase genes (SDHx) in tumorigenesis. *Int J Hematol Oncol Stem Cell Res* 2019;13(2):72–82.
 - Nannini M., Rizzo A., Indio V. et al. Targeted therapy in SDH-deficient GIST. *Ther Adv Med Oncol* 2021;13:17588359211023278. DOI: <https://doi.org/10.1177/17588359211023278>
 - Михайленко Д.С., Шагина О.А., Тюльпаков А.Н. и др. Молекулярно-генетическая диагностика синдрома Хиппеля–Линдау: учебно-методическое пособие. Москва Триумф, 2021. 44 с. Mikhaylenko D.S., Shchagina O.A., Tyulpakov A.N. et al. Molecular genetic diagnostics of the von Hippel-Lindau syndrome: educational manual. Moscow: Triumph Publishing House, 2021. 44 p. (In Russ.)
 - Shi Y., Ding L., Mo C. et al. Bladder paraganglioma, gastrointestinal stromal tumor, and SDHB germline mutation in a patient with Carney-Stratakis syndrome: a case report and literature review. *Front Oncol* 2022;12:1030092. DOI: <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.1030092>
 - Rogala J., Zhou M. Hereditary succinate dehydrogenase-deficient renal cell carcinoma. *Semin Diagn Pathol* 2024;41(1):32–41. DOI: <https://doi.org/10.1053/j.semdp.2023.11.001>
 - Mathias-Machado M.C., de Jesus V.H.F., de Carvalho Oliveira L.J. et al. Current molecular profile of gastrointestinal stromal tumors and systemic therapeutic implications. *Cancers (Basel)* 2022;14(21):5330. DOI: <https://doi.org/10.3390/cancers14215330>
 - Andrzejewska M., Czarny J., Derwich K. Latest advances in the management of pediatric gastrointestinal stromal tumors. *Cancers (Basel)* 2022;14(20):4989. DOI: <https://doi.org/10.3390/cancers14204989>
 - Calderillo–Ruiz G., Perez–Yépez E.A., Garcia-Gamez M.A. et al. Genomic profiling in GIST: Implications in clinical outcome and future challenges. *Neoplasia* 2024;48:100959. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neo.2023.100959>
 - Brčić I., Argyropoulos A., Liegl–Atzwanger B. Update on molecular genetics of gastrointestinal stromal tumors. *Diagnostics (Basel)* 2021;11(2):194. DOI: <https://doi.org/10.3390/diagnostics11020194>
 - Schipani A., Nannini M., Astolfi A., Pantaleo M.A. SDHA germline mutations in SDH-deficient GISTs: a current update. *Genes (Basel)* 2023;14(3):646. DOI: <https://doi.org/10.3390/genes14030646>
 - Richards S., Aziz N., Bale S. et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med* 2015;17(5):405–24. DOI: <https://doi.org/10.1038/gim.2015.30>
 - Рыжкова О.П., Кардымон О.Л., Прохорчук Е.Б. и др. Руководство по интерпретации данных последовательности ДНК человека, полученных методами массового параллельного секвенирования (MPS) (редакция 2018, версия 2). Медицинская генетика 2019;18(2):3–23. Ryzhkova O.P., Kardymon O.L., Prohorchuk E.B. et al. Guidelines for the interpretation of massive parallel sequencing variants (update 2018, v2). *Meditsinskaya Genetika = Medical Genetics* 2019;18(2):3–24. DOI: <https://doi.org/10.25557/2073-7998.2019.02.3-24>. (In Russ.)
 - Пищик В.Г., Оборнев А.Д., Гарапач И.А. и др. Гигантские хондромы легкого как проявление триады Карнея. Лучевая диагностика и терапия 2020;11(3):97–103. Pischik V.G., Obornev A.D., Garapach I.A. et al. Giant pulmonary chondromas as a component of Carney's triad. *Lychevaya diagnostika i terapiya = Diagnostic Radiology and Radiotherapy* 2020;11(3):97–103. (In Russ.) DOI: <https://doi.org/10.22328/2079-5343-2020-11-3-97-103>
 - Strauss D., Correa A., Gong Y. et al. Management of SHDB positive patient with metastatic bilateral giant retroperitoneal paragangliomas. *Urol Case Rep* 2021;40:101950. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.eurcr.2021.101950>
 - Sesti F., Feola T., Puliani G. et al. Sunitinib treatment for advanced paraganglioma: case report of a novel SDHD gene mutation variant and systematic review of the literature. *Front Oncol* 2021;11:677983. DOI: <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.677983>
 - Pitsava G., Settas N., Faucz F.R., Stratakis C.A. Carney triad, Carney-Stratakis syndrome, 3PAS and other tumors due to SDH deficiency. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2021;12:680609. DOI: <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.680609>
 - Wang Q., Li M., Zeng N. et al. Succinate dehydrogenase complex subunit C: role in cellular physiology and disease. *Exp Biol Med (Maywood)* 2023;248(3):263–70. DOI: <https://doi.org/10.1177/15353702221147567>
 - Paraganglioma: a multidisciplinary approach. Ed. Mariani-Costantini R. Brisbane (AU): Codon Publications; 2019.
 - Wilczek Y., Sachdeva A., Turner H., Veeratterapillay R. SDH-deficient renal cell carcinoma: a clinicopathological analysis highlighting the role of genetic counselling. *Ann R Coll Surg Engl* 2021;103(1):e20–22. DOI: <https://doi.org/10.1308/rcsann.2020.0196>
 - Tsai T.H., Lee W.Y. Succinate dehydrogenase-deficient renal cell carcinoma. *Arch Pathol Lab Med* 2019;143(5):643–47. DOI: <https://doi.org/10.5858/arpa.2018-0024-RS>
 - Aghamir S.M.K., Heshmat R., Ebrahimi M. et al. The impact of succinate dehydrogenase gene (SDH) mutations in renal cell carcinoma (RCC): a systematic review. *Onco Targets Ther* 2019;12:7929–40. DOI: <https://doi.org/10.2147/OTT.S207460>
 - Под ред. Кушлинского Н.Е., Матвеева В.Б., Огнерубова Н.А., Давыдова М.И. Рак почки: клинические и экспериментальные исследования. Москва: РАМН, 2019. 752 с. Ed. by Kushlinskii N.E., Matveev V.B., Ognerubov N.A., Davydov M.I. Kidney cancer: clinical and experimental research. Moscow: 2019. RAMS Publishing. 752 p. (In Russ.)
 - Михайленко Д.С., Горбань Н.А., Залетаев Д.В. Наследственные онкологические синдромы с повышенным риском развития рака почки. *Онкоурология* 2023;19(3):133–45. Mikhaylenko D.S., Gorban N.A., Zaletaev D.V. Hereditary cancer syndromes with increased risk of renal cancer. *Cancer Urology* 2023;19(3):133–45. (In Russ.) DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2023-19-3-133-145>
 - Moch H., Amin M.B., Berney D.M. et al. The 2022 World Health Organization classification of tumours of the urinary system and male genital organs – part A: renal, penile, and testicular tumours. *Eur Urol* 2022;82(5):458–68. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2022.06.016>

27. Хатьков И.Е., Жукова Л.Г., Данишевич А.М. и др. Рекомендации по медицинскому сопровождению пациентов с верифицированными (подтвержденными) наследственными опухолевыми синдромами и их родственников с выявленной предрасположенностью к развитию онкологических заболеваний. М.: ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова» ДЗМ, 2022. 27 с. Khatkov I.E., Zhukova L.G., Danishevich A.M. et al. Recommendations for medical counseling of patients with verified (confirmed) hereditary tumor syndromes and their relatives with an identified predisposition to the development of cancer. М.: A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center, 2022, 27 p. (In Russ.)
28. Макарова М.В., Немцова М.В., Черневский Д.К. и др. Медико-генетическое консультирование пациентов с выявленными клинически значимыми генетическими вариантами, ассоциированными с наследственными опухолевыми синдромами, и их родственников. Учебно-методическое пособие. М.: Триумф, 2023. 71 с. Makarova M.V., Nemtsova M.V., Chernenovsky D.K. et al. Medical genetic counseling of patients with identified clinically significant genetic variants associated with hereditary tumor syndromes and their relatives. Moscow: Triumph Publishing House, 2023. 71 p. (In Russ.) DOI: <https://doi.org/10.29039/978-5-94472-150-1-08-2023>
29. Taieb D., Nolting S., Perrier N.D. et al. Management of pheochromocytoma and paraganglioma in patients with germline SDHB pathogenic variants: an international expert Consensus statement. *Nat Rev Endocrinol* 2024;20(3):168–84. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41574-023-00926-0>
30. Amar L., Pacak K., Steichen O. et al. International consensus on initial screening and follow-up of asymptomatic SDHx mutation carriers. *Nat Rev Endocrinol* 2021;17(7):435–44. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41574-021-00492-3>
31. NCCN Guidelines® Insights: Kidney Cancer, v. 2.2024 / Motzer R.J., Jonasch E., Agarwal N. et al. *J Natl Compr Canc Netw* 2024;22(1):4–16. DOI: 10.6004/jnccn.2024.0008
32. Клинические рекомендации. Рак паренхимы почки. ID:10. Год утверждения: 2023. Cancer of the kidney parenchyma. Clinical recommendations. ID:10 / Ministry of Health of Russia, 2023. Available on: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/10_4. (In Russ.)

ORCID авторов / ORCID of authors

Д.С. Михайленко / D.S. Mikhaylenko: <https://orcid.org/0000-0001-9780-8708>

А.В. Семьянихина / A.V. Semyanikhina: <https://orcid.org/0000-0001-8783-8874>

С.Р. Загидуллина / S.R. Zagidullina: <https://orcid.org/0000-0002-6606-3106>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflicts of interest.

Финансирование. Работа выполнена в рамках государственного задания Минобрнауки России для ФГБНУ «МГНЦ» на 2024 г.

Funding. The work was carried out in accordance with the state assignment of the Ministry of Science and High Education of Russian Federation for the Research Centre for Medical Genetics in 2024.

Статья поступила: 31.01.2024. **Принята к публикации:** 26.02.2024.

Article submitted: 31.01.2024. **Accepted for publication:** 26.02.2024.