

DICER-1 КАК ПРЕДВЕСТНИК ЗЛОКАЧЕСТВЕННОСТИ

DICER-1 AS A HARBINGER
OF MALIGNANCY

**N. Abdulvaarova
S. Dzhapparova
A. Balakina**

Summary. DICER1 syndrome is a syndrome of high pleiotropic predisposition to tumors, which has been gaining increasing recognition in the last 10 years. Diseases with this syndrome arise as a result of mutations in both copies of DICER1, a highly conserved gene that is critically involved in the biogenesis of microribonucleic acid (microRNA) and, consequently, in the modulation of messenger RNAs. Some individuals carry an inherited germ line mutation that disables one copy of DICER1. In turn, these tumors associated with DICER1 are very characterized by a second mutation or «second push», which, in turn, changes the function of another copy of the gene. About 20 hamartomatous, hyperplastic or neoplastic conditions include DICER1 syndrome. Most of them do not pose a threat to life, but some are aggressive malignant neoplasms. The hallmarks of DICER1 syndrome are some rare tumors, including pleuropulmonary blastoma, cystic nephroma, Sertoli-Leydig cell tumor of the ovaries, sarcomas of the cervix, kidneys and brain, pituitary blastoma, medulloepithelioma of the ciliary body and chondromesenchymal hamartoma of the nose. Currently, diagnosis of DICER1 syndrome is still performed late, usually after surgery, which affects patient outcomes.

Materials and methods: materials from PubMed and PubMed Central resources of the National Medical Academy were used to analyze the literatureUS Libraries, Google Scholar, Elsevier Clinical Key and Elsevier Science Direct. The sample consisted of scientific papers on DICER1 syndrome. Only articles in English that contained original research results or reviews on the topic were included. Articles that were unrelated to the research topic, were duplicates, or were not available in full text were excluded from the sample. As a result, 25 articles were selected. To analyze the scientific literature, a qualitative method based on content analysis, namely the definition of analysis units — headings, annotations and keywords of articles; calculation of the frequency and percentage distribution of analysis units by analysis categories using Excel; interpretation and generalization of the analysis results.

Keywords: DICER1 syndrome, micro-RNA, gene, pleuropulmonary blastoma, embryonic rhabdomyosarcoma.

Абдульваарова Нурие-Шерфе Лятиф къызы
Ордена Красного Трудового Знамени Медицинский
институт им. С.И. Георгиевского,
ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского»
xmay2014@gmail.com

Джеппарова Севиле Рустемовна
Ордена Красного Трудового Знамени Медицинский
институт им. С.И. Георгиевского,
ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского»
dseville@mail.ru

Балакчина Анна Игоревна
Ассистент, Ордена Красного Трудового Знамени
Медицинский институт им. С.И. Георгиевского,
ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского»
anna.balakchina@mail.ru

Аннотация. Синдром DICER1 — это синдром высокой плеiotропной предрасположенности к опухолям, который получает все большее признание в последние 10 лет. Заболевания при данном синдроме возникают в результате мутаций в обеих копиях DICER1, высококонсервативного гена, который критически вовлечен в биогенез микроРНК и, следовательно, в модуляцию мессенджерных РНК. Некоторые индивидуумы несут унаследованную мутацию зародышевой линии, которая отключает одну копию DICER1. В свою очередь, для этих опухолей, ассоциированных с DICER1, очень характерна вторая мутация или «второй толчок», который, в свою очередь, изменяет функцию другой копии гена. Около 20 гамартоматозных, гиперпластических или неопластических состояний включают синдром DICER1. Большинство из них не представляют угрозы для жизни, но некоторые являются агрессивными злокачественными новообразованиями. Отличительными признаками синдрома DICER1 являются некоторые редкие опухоли, включая плевропульмональную бластому, кистозную нефрому, клеточную опухоль Сертоли-Лейдига яичников, саркомы шейки матки, почек и головного мозга, бластома гипофиза, медуллоэпителиома цилиарного тела и хондромезенхимальная гамартома носа. В настоящее время диагностика синдрома DICER1 по-прежнему проводится поздно, обычно после хирургических операций, что влияет на исходы пациентов.

Материалы и методы: для анализа литературы использовались материалы ресурсов PubMed и PubMed Central национальной медицинской библиотеки США, Google Scholar, Elsevier Clinical Key и Elsevier Science Direct. Выборка состояла из научных работ, посвященных синдрому DICER1. Были включены только статьи на английском языке, которые содержали оригинальные результаты исследований или обзоры по данной теме. Исключению из выборки подлежали статьи, которые не имели отношения к теме исследования, были дубликатами или недоступны полным текстом. В итоге было отобрано 25 статей. Для анализа научной литературы был использован качественный метод, основанный на контент-анализе, а именно определение единиц анализа — заголовки, аннотации и ключевые слова статей; подсчет частоты и процентного распределения единиц анализа по категориям анализа, используя программу Excel; интерпретация и обобщение результатов анализа.

Ключевые слова: DICER1 синдром, микро-РНК, ген, плевропульмональная бластома, эмбриональная рабдомиосаркома.

Введение

Синдром DICER1 или «синдром семейной предрасположенности к опухолям плевропальмональной бластомы» является редким генетическим заболеванием, которое предрасполагает пациентов к развитию злокачественных и незлокачественных заболеваний [1]. Лица с синдромом DICER1 подвергаются повышенному риску развития: плевропальмональной бластомы (ППБ), которая является наиболее распространенным новообразованием, ассоциированным с DICER1; среди заболеваний щитовидной железы — многоузловой зоб (МУЗ) и дифференцированный рак щитовидной железы (РЩЖ); кистозной нефромы и, реже, опухоли Вильмса или анапластической саркомы почки; яичников опухоли, такие как клетки типа Сертоли–Лейдига и эмбриональная рабдомиосаркома (ЭРМ) [2-4]. У детей с синдромом DICER1 редко могут развиваться опухоли головного мозга, такие как пинеобластома, назальная хондромезенхимальная гамартома и медуллоэпителиома цилиарного тела [5]. Предполагаемая распространенность патогенных вариантов DICER1 в общей популяции составляет 1:10600 и из-за гетерогенных клинических особенностей и редкости этого синдрома его диагностика остается сложной задачей для клиницистов. В онкологической популяции распространенность этого заболевания оценивается в 1:4600. Первые симптомы появляются в первые два десятилетия жизни, существенных различий по полу или этническим группам нет.

Плевропальмональная бластома встречается преимущественно у очень маленьких детей. Клинически значимый ППБ обычно наблюдается у младенцев и у детей младше семи лет; однако сообщалось о редких случаях у детей старшего возраста и у одного взрослого [6].

Ген DICER1 расположен на хромосоме 14q32 и кодирует белок массой приблизительно 200 кДа. Это эндорибонуклеаза семейства RNКаз III, участвующая в процессе продуцирования и созревания большинства микроРНК, которые представляют собой небольшие некодирующие РНК длиной ~22 нуклеотида, которые, как известно, играют ключевую роль в посттранскрипционной регуляции микроРНК [7]. Дерегуляция микроРНК оказывает проонкогенный эффект: сверхэкспрессия одной микроРНК может ингибировать трансляцию белка гена-супрессора опухоли, в то время как подавление регуляции другой микроРНК может повышать уровень белка онкогена. МикроРНК генерируются из зарождающейся первичной микроРНК (пре-микроРНК). Пре-микроРНК обрабатывается DROSHA в ядре, которое высвобождает предшественник в форме шпильки. пре-микроРНК перемещаются из ядра в цитоплазму с помощью экспортина 5 (XPO5) и расщепляются DICER. Полученный небольшой РНК-дуплекс загружается в белок Argonaute (AGO), который сохраняет только одну нить зрелой микроРНК

и удаляет другую. AGO, нагруженный микроРНК, ассоциируется с другими кофакторами и образует эффекторный комплекс, называемый РНК-индуцированным сайленсинговым комплексом (RISC). RISC индуцирует распад микроРНК и подавление трансляции путем взаимодействия с комплементарными последовательностями в 3'-нетранслируемой области (3'-UTR) микроРНК гена-мишени. В целом, опосредованный микроРНК контроль экспрессии генов имеет решающее значение для реакции клеток на окислительный стресс, гипоксию и повреждение ДНК, и по этой причине он участвует в таких заболеваниях человека, как рак [8]. В настоящее время диагностика синдрома DICER1 по-прежнему проводится поздно, обычно после хирургических операций, что влияет на исходы пациентов, особенно при определении дальнейшей тактики лечения.

Гипотеза о двух попаданиях, также известная как гипотеза Кнудсона, была первоначально предложена в 1953 году и официально постулирована Кнудсоном в 1971 году. Гипотеза предполагает, что для возникновения аномалий индивидууму требуются две отдельные мутации в каждом аллеле, и что только одной мутации в одном аллеле недостаточно, чтобы вызвать образование опухолей. Как правило, наследуется одна мутация, которая сама по себе относительно безвредна. Однако вторая мутация может действовать в тандеме с первой и привести к возникновению рака. В ряде случаев гипотеза о двух поражениях описывает механизм, с помощью которого происходит дезактивация гена-супрессора опухоли [9].

Описанный выше механизм был подтвержден рядом случаев людей с синдромом DICER1. В частности, в этих случаях участвовали люди только с одной очевидной мутацией зародышевой линии и симптомами, характерными для синдрома DICER1. Но недавние исследования показали, что пациенты с синдромом DICER1 не только унаследовали мутации в одном аллеле гена DICER1, но и приобрели соматическую мутацию во втором аллеле гена DICER1. Гипотеза о двух поражениях применима к мутациям DICER1 и роли как гена-супрессора опухоли. Во втором случае были обнаружены соматические мутации в домене RNКазы IIIb гена DICER1. Исследование с участием трех детей с опухолью Вильмса показало, что гипотеза о двух поражениях применима к синдрому DICER1 при формировании опухоли Вильмса [10]. У пациентов были обнаружены мутации зародышевой линии DICER1, и при скрининге на соматические мутации DICER1 были обнаружены соматические мутации в домене RNКазы IIIb на втором аллеле. Области гена, кодирующие домены RNКазы III, являются генетическими горячими точками для соматических мутаций в гене DICER1. Биаллельные мутации DICER1 распространены при плевропальмональных бластомах, причем вторая мутация происходит в домене RNКазы IIIb [11]. Исследование

11 пациентов с плевропульмональной бластомой показало, что из 11 пациентов с мутациями гена DICER1 со спорадическими плевропульмональными бластомами восемь имели биаллельные мутации гена DICER1, в которых одна из мутаций находилась в домене РНКазы IIIб. Недавнее сообщение о биаллельных мутациях DICER1 при фибросаркоме яичника у 9-летней пациентки продемонстрировало вставку единственного основания зародышевой линии в гене DICER1, вызывающую сдвиг рамки и преждевременный стоп-кодон, а также вторую точечную мутацию внутри опухоли, которая привела к замене в аминокислотном положении 1813 в РНКазе IIIб. В другом клиническом исследовании участвовала 14-месячная пациентка с диагнозом плевропульмональная бластома и ранее удаленной кистозной нефромой в возрасте 11 месяцев [12]. Был проведен анализ мутаций в доступных тканях и периферической крови, который выявил, что оба аллеля гена DICER1 были скомпрометированы. Миссенс-гетерозиготная соматическая мутация была обнаружена в ДНК, полученной из кистозной нефромы, в дополнение к усекающей мутации зародышевой линии, обнаруженной из периферической крови в экзоне 24, который кодирует домен РНКазы IIIб. Эта мутация зародышевой линии была подтверждена у матери и бабушки пациента. Кроме того, было обнаружено, что у 21-летней двоюродной сестры пациента также имеется мутация зародышевой линии, и ранее она лечилась от эмбриональной рабдомиосаркомы в возрасте 14 лет и мультиморального зоба в возрасте 20 лет. Уникальная миссенс-гетерозиготная соматическая мутация была обнаружена в эмбриональной рабдомиосаркоме двоюродного брата пациентки. Этот случай демонстрирует, что биаллельные мутации в аллелях DICER1, а не гаплонедостаточность, способствуют механизму синдрома DICER1. В другом исследовании было обнаружено, что мутации зародышевой линии с потерей функции в одном аллеле DICER1 распространены среди пациентов, а мутации в горячих точках РНКазы IIIб были менее распространены, но чаще обнаруживались внутри опухоли. Мутации РНКазы IIIб также могут предрасполагать пациентов к дополнительным мутациям из-за роли DICER1 в репликации и репарации ДНК [13].

На данный момент существует два основных метода диагностики синдром DICER1. Диагноз DICER1 устанавливается у пробанда путем идентификации гетерозиготного по зародышевой линии патогенного варианта у DICER1. Подходы к молекулярно-генетическому тестированию могут включать комбинацию генного тестирования (тестирование с одним геном и мультигенная панель) и комплексного геномного тестирования (секвенирование экзона, массив экзом, секвенирование генома) в зависимости от фенотипа.

Тестирование, нацеленное на ген, требует, чтобы врач определил, какие гены, вероятно, задействованы,

в то время как геномное тестирование этого не делает. Поскольку фенотип DICER1 широк, у лиц с отличительными признаками, диагноз, скорее всего, будет поставлен с помощью генно-целевого тестирования, тогда как у лиц с фенотипом, неотличимым от многих других наследственных заболеваний с повышенной восприимчивостью к опухоли, с большей вероятностью диагноз будет поставлен с помощью геномного тестирования [14].

Варианты лечения отличаются в зависимости от проявлений синдром DICER1:

- ППБ типа I лечится полным хирургическим удалением с адъювантной химиотерапией или без нее. Пятилетняя общая выживаемость лиц с ППБ I типа составляет 89 %; единственные смерти, связанные с ППБ I типа, произошли после прогрессирования до ППБ II или III типа. Пациентам с Ir ППБ типа назначается только резекция (или наблюдение при определенных клинических обстоятельствах, включая взрослую жизнь). Выживаемость, связанная с РРВ, составляет 100 %. ППБ II и III типов лечат агрессивной хирургической резекцией и интенсивной химиотерапией; пятилетняя общая выживаемость составляет 71 % и 53 % для ППБ II и III типов соответственно [15].
- Подход при МУЗ отличается методикой наблюдения с помощью УЗИ с биопсией и без нее. Ультразвуковое исследование используется для подтверждения наличия и характеристик узла (узлов) и определения необходимости проведения тонкоигольной аспирационной биопсии. Хирургическое вмешательство подходит для узелков с симптомами, узлов со значительным ростом при серийном УЗИ или узлов с аномальной цитологией на основе системы Bethesda для отчетности о цитологии щитовидной железы [16].
- При обнаружении стромальных опухолей яичников и полового канатика, в том числе опухолей Сертоли-Лейдига используются стандартные схемы лечения для опухолей зародышевых клеток яичников [17].
- Локальная резекция с последующей химиотерапией, подходящей для ЭРМ, является одним из подходов к лечению. Решение о дополнительном лечении принимается на основе результатов биопсии после химиотерапии и последующих исследований визуализации.
- Бластома гипофиза. Хирургическая резекция является основой лечения. Среди случаев, описанных в литературе, также была описана адъювантная, обычно многоагентная химиотерапия с лучевой терапией или без нее. Нормализация лабораторных показателей эндокринной системы, особенно АКТГ, ожидается после операции и является полезным маркером активности заболевания [18].

В некоторых исследованиях изучалось использование метформина для усиления регуляции DICER1 и связанных с ним белков у мышей, чтобы противостоять эффектам синдрома DICER1. Несмотря на то, что пациентам с биаллельными мутациями DICER1 это лечение может не принести пользы, пациентам с изменением одного аллеля может быть предложен метформин, чтобы попытаться увеличить выработку белка DICER1 и компенсировать дефицит, предотвращая онкогенетический каскад [19].

Выводы

Синдром DICER1 — редкое заболевание, вызываемое вариантами зародышевой линии DICER1; возникновение

второй соматической тканеспецифичной мутации приводит к различным фенотипам, начиная от доброкачественных поражений и заканчивая злокачественными опухолями. Скрининг на варианты DICER1 следует проводить у всех пациентов с PPV и рассматривать его при небольшом количестве доброкачественных поражений и злокачественных опухолей. Быстрое выявление этого синдрома необходимо для планирования правильного наблюдения и скрининга на наличие опухоли в течение жизни пациента.

ЛИТЕРАТУРА

1. Stewart DR, Best AF, Williams GM, Harney LA, Carr AG, Harris AK, et al. Neoplasm Risk Among Individuals With a Pathogenic Germline Variant in DICER1. *J Clin Oncol*. 2019; 37(8):668–76. 10.1200/JCO.2018.78.4678
2. Stewart DR, Best AF, Williams GM, Harney LA, Carr AG, Harris AK, et al. Neoplasm Risk Among Individuals With a Pathogenic Germline Variant in DICER1. *J Clin Oncol*. 2019; 37(8):668–76. 10.1200/JCO.2018.78.4678
3. Kock L, MK W, Foulkes WD. Ten years of DICER1 mutations: Provenance, distribution, and associated phenotypes. *Hum Mutation*. 2019; 40(11):1939–53. 10.1002/humu.23877
4. Chernock RD, Rivera B, Borrelli N, Hill DA, Fahiminiya S, Shah T, Chong AS, Aqil B, Mehrad M, Giordano TJ, Sheridan R, Rutter MM, Dehner LP, Foulkes WD, Nikiforov YE. Poorly differentiated thyroid carcinoma of childhood and adolescence: a distinct entity characterized by DICER1 mutations. *Mod Pathol*. 2020;33:1264–74
5. de Kock L, Priest JR, Foulkes WD, Alexandrescu S. An update on the central nervous system manifestations of DICER1 syndrome. *Acta Neuropathol*. 2020;139:689–701
6. Messinger YH, Stewart DR, Priest JR, Williams GM, Harris AK, Schultz KA, Yang J, Doros L, Rosenberg PS, Hill DA, Dehner LP. Pleuropulmonary blastoma: a report on 350 central pathology-confirmed pleuropulmonary blastoma cases by the International Pleuropulmonary Blastoma Registry. *Cancer*. 2015;121:276–85
7. Klein SD, Martinez-Agosto JA. Hotspot Mutations in DICER1 Causing GLOW Syndrome-Associated Macrocephaly via Modulation of Specific microRNA Populations Result in the Activation of PI3K/ATK/mTOR Signaling. *Microna*. 2020; 9(1):70–80. 10.2174/2211536608666190624114424
8. Khan NE, Bauer AJ, Schultz KAP, Doros L, Decastro RM, Ling A, et al. Quantification of Thyroid Cancer and Multinodular Goiter Risk in the DICER1 Syndrome: A Family-Based Cohort Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017; 102(5):1614–22. 10.1210/jc.2016-2954
9. Rutkowski S, von Hoff K. Evaluation of age-dependent treatment strategies for children and young adults with pineoblastoma: analysis of pooled European Society for Paediatric Oncology (SIOP-E) and US Head Start data. *Neuro Oncol*. 2017;19:576–85. Robertson JC, Jorcyk CL, Oxford JT. DICER1 Syndrome: DICER1 Mutations in Rare Cancers. *Cancers (Basel)* (2018) 10(5). 10.3390/cancers10050143
10. de Kock L, Wang YC, Revil T, Badescu D, Rivera B, Sabbaghian N, et al. High-sensitivity sequencing reveals multi-organ somatic mosaicism causing DICER1 syndrome. *J Med Genet*. 2016; 53(1):43–52. 10.1136/jmedgenet-2015-103428
11. Brennehan M, Field A, Yang J, Williams G, Doros L, Rossi C, et al. Temporal order of RNase IIIb and loss-of-function mutations during development determines phenotype in pleuropulmonary blastoma / DICER1 syndrome: a unique variant of the two-hit tumor suppression model. *F1000Res*. 2015; 4:214. 10.12688/f1000research.6746.2
12. Klein S, Lee H, Ghahremani S, Kempert P, Ischander M, Teitell MA, et al. Expanding the phenotype of mutations in DICER1: mosaic missense mutations in the RNase IIIb domain of DICER1 cause GLOW syndrome. *J Med Genet*. 2020; 51(5):294–302. 10.1136/jmedgenet-2013-10194
13. Klein S, Lee H, Ghahremani S, Kempert P, Ischander M, Teitell MA, et al. Expanding the phenotype of mutations in DICER1: mosaic missense mutations in the RNase IIIb domain of DICER1 cause GLOW syndrome. *J Med Genet*. 2018; 51(5):294–302. 10.1136/jmedgenet-2013-10194
14. Wu X, Yang Y, Huang Y, Chen Y, Wang T, Wu S, et al. RNA-binding protein AUF1 suppresses miR-122 biogenesis by down-regulating Dicer1 in hepatocellular carcinoma. *Oncotarget*. 2018; 9(19):14815–27. 10.18632/oncotarget.24079
15. Anglesio MS, Wang Y, Yang W, Senz J, Wan A, Heravi-Moussavi A, Salamanca C, Maines-Bandiera S, Huntsman DG, Morin GB. Cancer-associated somatic DICER1 hot spot mutations cause defective miRNA processing and reverse-strand expression bias to predominantly mature 3p strands through loss of 5p strand cleavage. *J Pathol*. 2020 ;229:400–9
16. de Kock L, Geoffrion D, Rivera B, Wagener R, Sabbaghian N, Bens S, et al. Multiple DICER1-related tumors in a child with a large interstitial 14q32 deletion. *Genes Chromosomes Cancer*. 2018; 57(5):223–30. 10.1002/gcc.22523
17. Schultz KAP, Harris AK, Finch M, Dehner LP, Brown JB, Gershenson DM, Young RH, Field A, Yu W, Turner J, Cost NG, Schneider DT, Stewart DR, Frazier AL, Messinger Y, Hill DA. DICER1-related Sertoli-Leydig cell tumor and gynandroblastoma: clinical and genetic findings from the International Ovarian and Testicular Stromal Tumor Registry. *Gynecol Oncol*. 2017;147:521–7.
18. Messinger YH, Stewart DR, Priest JR, Williams GM, Harris AK, Schultz KA, Yang J, Doros L, Rosenberg PS, Hill DA, Dehner LP. Pleuropulmonary blastoma: a report on 350 central pathology-confirmed pleuropulmonary blastoma cases by the International Pleuropulmonary Blastoma Registry. *Cancer*. 2019;121:276–85
19. Gharib H, Papini E, Garber JR, Duick DS, Harrell RM, Hegedüs L, Paschke R, Valcavi R, Vitti P. American Association of Clinical Endocrinologists, American College of Endocrinology, and Associazione Medici Endocrinologi Medical Guidelines for Clinical Practice for the Diagnosis and Management of Thyroid Nodules — 2016 Update. *Endocr Pract*. 2016;22:622–39. online Available. Accessed 1-13-22.

© Абдульваапова Нурие-Шерфе Ляйф кызы (xmay2014@gmail.com); Джемпарова Севиле Рустемовна (dseville@mail.ru);

Балакчина Анна Игоревна (anna.balakchina@mail.ru)

Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»