



© Л.И. Мамадалиева¹, Е.А. Иванова^{2,3}, А.Х. Нургалиева⁴,
 Э.К. Хуснутдинова^{2,3}, М.А. Бермишева^{2,3}

Мутация сайта сплайсинга с.290+1G>A в гене *STK11* в семье с синдромом Пейтца-Егерса

¹Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Республики Башкортостан Чишминская центральная районная больница, Республика Башкортостан, Российская Федерация

²Институт биохимии и генетики Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук, г. Уфа, Российская Федерация

³Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁴Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский государственный университет», г. Уфа, Российская Федерация

© L.I. Mamadalieva¹, E.A. Ivanova^{2,3}, A Kh. Nurgalieva⁴, E.K. Khusnutdinova²,
 M.A. Bermisheva^{2,3}

c.290+1G>A Mutation of the *STK11* Gene Concerning Splicing Site in a Family with Peutz-Jeghers Syndrome

¹Central District Hospital, Chishmy, the Russian Federation

²Institute of Biochemistry and Genetics, Ufa Federal Research Centre of the Russian Academy of Sciences, Ufa, the Russian Federation

³Saint Petersburg State University, St. Petersburg, the Russian Federation

⁴Bashkir State University, Ufa, the Russian Federation

Синдром Пейтца-Егерса — редкое наследственное заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования, которое обусловлено наличием патогенного варианта в гене *STK11* (Serine-Threonine Kinase 11). Проведен молекулярно-генетический анализ, анализ родословной и клинических характеристик пациента с СПЕ. У 25-летней пациентки с клиническими признаками СПЕ выявлена замена с.290+1G>A в гетерозиготном состоянии, которая затрагивает донорский сайт сплайсинга в 1 интроне гена *STK11*. Данный вариант определен у других членов семьи, у которых обнаружены полипы в кишечнике и пятна на коже и слизистой рта. У папы, бабушки, тети пробанда были диагностированы онкологические заболевания, включая рак тонкой кишки, рак легких, рак шейки матки.

Ключевые слова: Синдром Пейтца-Егерса; наследственный полипоз желудочно-кишечного тракта; ген *STK11*; патогенный вариант

Для цитирования: Мамадалиева Л.И., Иванова Е.А., Нургалиева А.Х., Хуснутдинова Э.К., Бермишева М.А. Мутация сайта сплайсинга с.290+1G>A в гене *STK11* в семье с синдромом Пейтца-Егерса. *Вопросы онкологии*. 2024; 70(1): 127–131.-DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-1-127-131

Peutz-Jeghers syndrome (PJS) is a rare autosomal dominant inherited disease caused by mutations in the Serine-Threonine Kinase 11 (*STK11*) gene. We performed genetic molecular testing, analysis of a pedigree and clinical features of the PJS proband. A heterozygous splice site c.290+1G>A mutation in *STK11* gene was found in the 25-year-old patient with clinical manifestations of PJS. Other family members with gastrointestinal polyps, skin oral mucosa hyperpigmentation have been identified as mutation carriers. Father, grandmother, and aunt of the proband were diagnosed with cancer, including small intestine, lung, and cervical cancer.

Keywords: Peutz-Jeghers syndrome; gastrointestinal polyps; *STK11* gene; pathogenic variant

For citation: Mamadalieva L.I., Ivanova E.A., Nurgalieva A.Kh., Khusnutdinova E.K., Bermisheva M.A. c.290+1G>A mutation of the *STK11* gene concerning splicing site in a family with Peutz-Jeghers syndrome. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2024; 70(1): 127–131. (In Rus).-DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-1-127-131

✉ Контакты: Бермишева Марина Алексеевна, marina_berm@mail.ru

Синдром Пейтца-Егерса (СПЕ) — заболевание (OMIM #175200), которое передается по аутосомно-доминантному типу наследования, характеризуется развитием гамартомных полипов преимущественно в желудочно-кишечном

тракте, наличием кожно-слизистой пигментации и высоким риском развития различных новообразований. Инвагинация тонкой кишки является наиболее опасным для жизни проявлением [1]. Относительный риск смерти от рака желудочно-

кишечного тракта в 13 раз выше, а риск любого другого злокачественного новообразования (особенно рака репродуктивных органов, молочной железы, легких) в 9 раз выше, чем в общей популяции [2]. Рак поджелудочной железы является третьей наиболее распространенной опухолью, поражающей пациентов с СПЕ с пожизненным риском 11–55 %. По разным оценкам заболеваемость составляет приблизительно 1 случай на 50 000–200 000 новорожденных. Около 55 % пациентов имеют семейный анамнез [3]. Мужчины и женщины болеют одинаково часто. Не выявлено расовых или этнических различий в заболеваемости. Примерно у 95 % пациентов с данным синдромом уже с детства имеется пигментация кожи вокруг рта и слизистой оболочки щек, что помогает в установлении правильного диагноза [4]. У пациентов с СПЕ полипы обнаруживаются по всему желудочно-кишечному тракту. Некоторые полипы склонны к регрессу. Обычно в возрасте от 6 до 18 лет у большинства пациентов появляются симптомы непроходимости вследствие инвагинации тонкой кишки, и большинство пациентов до подтверждения данного синдрома подвергаются хирургическому вмешательству. Данное заболевание требует особого внимания, т. к. пациенты с СПЕ имеют высокий риск развития опухолей различной локализации, которые часто возникают в возрасте от 15 до 64 лет [5].

Молекулярно-генетические аспекты

Возникновение СПЕ связано с генетическими нарушениями в гене *STK11* (альтернативное название *LKB1*), локализованного на коротком плече 19 хромосомы (19p13.3), кодирующего серин-треониновую протеинкиназу. *STK11* признан важным геном-супрессором опухоли с широким спектром метаболических функций. Протеинкиназа регулирует ориентировку клеток в пределах ткани за счет влияния на клеточную полярность и участия в межмембранных белковых взаимодействиях, ингибирует пролиферацию клеток и клеточный рост в фазе G1, взаимодействуя с белком p53, инициирует процессы апоптоза. Благодаря вышеперечисленным механизмам, *STK11* контролирует опухолевый рост, особенно в желудочно-кишечном тракте, поджелудочной железе, а также в гонадах, молочной железе и шейке матки. Потеря ее функциональной активности сопровождается ускорением роста и бесконтрольным делением клеток, что приводит к формированию полипов в ЖКТ. Опухолевые клетки с инактивацией или потерей *STK11* будут особенно уязвимы к состоянию энергетического стресса, т. к. они не могут активировать киназу аденозинмонофосфат-активированного протеина

(АМФ). *STK11* также негативно регулирует сигнальный путь рапамицина (mTOR) у млекопитающих через его субстрат AMPK, а потеря *STK11* приводит к aberrантной активации mTOR в различных тканях. Полипы кишечника при синдроме Пейтца-Еггерса усиливают передачу сигналов mTORC1, подтверждая идею о том, что потеря *STK11* приводит к активации mTOR [6].

Структура гена включает десять экзонов, девять из которых транслируются. Мутация даже одного аллеля гена приводит к синтезу функционально неполноценного белка-фермента. Большинство обнаруженных патогенных вариантов в гене представляют нонсенс-мутации, мутации сайта сплайсинга, небольшие инсерции и делеции, протяженные делеции одного или нескольких экзонов. Частота обнаружения патогенных вариантов в гене *STK11* в разных выборках больных с СПЕ варьирует. Более крупные делеции составляют значительную долю генетических нарушений, приводящих к заболеванию [1]. Патогенные варианты в гене *STK11* имеют высокую пенетрантность (100 %).

В систематическом обзоре, включающем двадцать исследований с участием 1 644 пациентов с СПЕ у 349 диагностировали рак [5]. Средний возраст пациентов, у которых выявили злокачественные новообразования, составил 42 года. В работе Hearle и соавт., включившей данные для 419 пациентов с СПЕ из Европы, Австралии, США у 85 пациентов было диагностировано 96 злокачественных новообразований. Риск развития рака увеличивается с возрастом, и если в 20 лет он составляет около 2 %, то к 70 годам достигает 85 %. Риск развития рака молочной железы, наиболее частого онкологического заболевания у женщин, — 8 % в 40 лет и 31 % — в 60 лет [7].

Описание случая

Девушка, 1997 г. рождения, обратилась в лабораторию молекулярной генетики человека с целью уточнения этиологии заболевания. Анамнез показал, что в четыре года она перенесла лапаротомическое вмешательство по поводу тонкокишечной инвагинации. Данная инвагинация тонкой кишки была единичным эпизодом. В 18 лет эндоскопически были удалены единичные полипы из толстой кишки и желудка. В 2019 г. была произведена капсульная эндоскопия желудка и тонкого кишечника и получено заключение: на слизистой желудка определяются полиповидные образования различной формы и величины. Складки слизистой проксимальной части тонкой кишки гипертрофированные, «сочные». Также в проксимальных отделах тонкой кишки определяются локально расположенные полиповидные

образования с эрозированной поверхностью различной формы и величины. Дистальные отделы тонкой кишки локально с мелкобугристым рельефом. Разделение на тощую и подвздошную кишку носит условный характер, т. к. пациентке в детском возрасте выполнена резекция части тонкой кишки. В результате гистологического исследования полипа после двухбаллонной энтероскопии тонкой кишки в 2019 г. было сделано заключение: полип Пейтца-Егерса. Также у пациентки наблюдается выраженная меланиновая пигментация на нижней губе.

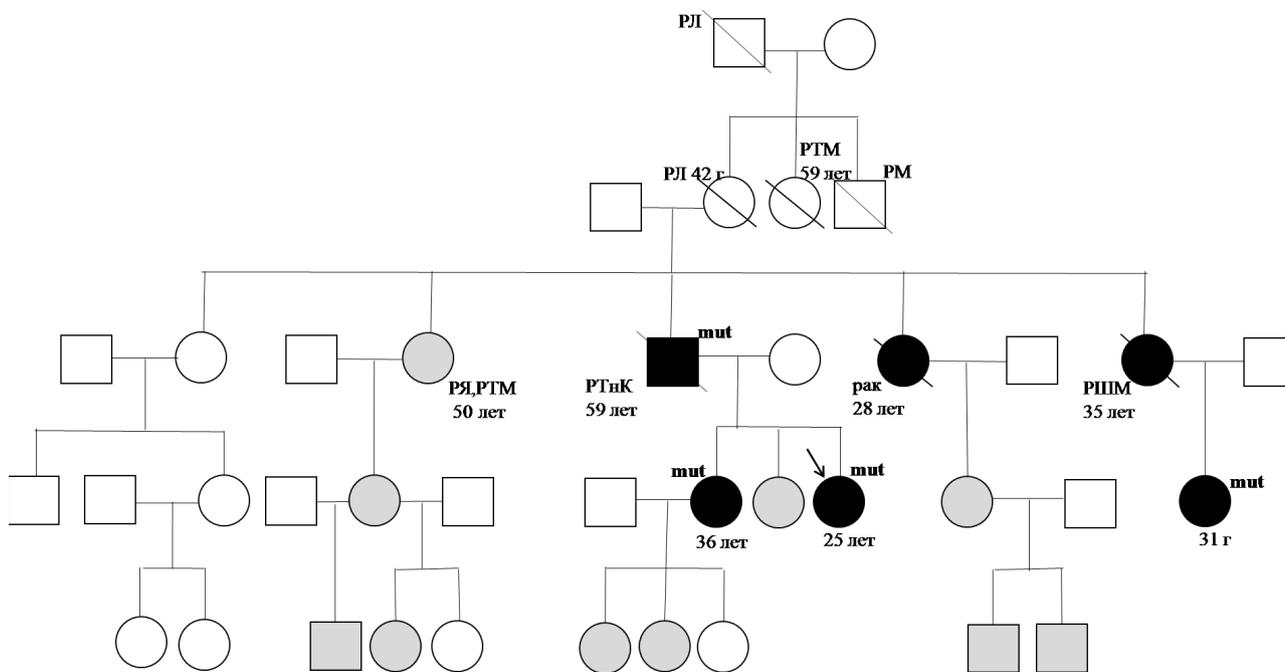
Тщательный опрос пробанда позволил выявить отягощенный семейный онкологический анамнез. Отец пациентки, 1961 г. рождения, с пигментацией нижней губы, в 17 лет перенес лапаротомию по поводу тонкокишечной непроходимости. На протяжении жизни он периодически проводил эндоскопическое удаление полипов желудка и толстой кишки. В 2018 г. было выявлено метастатическое поражение печени, источником которого явилась нейроэндокринная опухоль двенадцатиперстной кишки. Согласно гистологическим исследованиям опухоли (2018 г.), определена ворсинчатая аденома двенадцатиперстной кишки с умеренными очагами дисплазии, в которой обнаружена нейроэндокринная карцинома с типичной нейроэндокринной морфологией и с индексом пролиферации 70 %.

Семейный анамнез показал, что прадед и бабушка по отцовской линии умерли от рака легкого в возрасте 40–42 года (рисунок).

Стрелкой указан пробанд, mut — выявлен патогенный вариант (мутация); РЛ — рак лег-

кого; РЯ — рак яичника; РТМ — рак тела матки; РТнК — рак тонкой кишки; РШМ — рак шейки матки; РМ — рак мозга; фигуры черного цвета — пациент с синдромом Пейтца-Егерса; фигуры зачеркнутые — умершие от онкологического заболевания, с указанием возраста смерти; фигуры серого цвета — проведена ДНК-диагностика, мутантный аллель не выявлен

Установлено, что старшая сестра бабушки по линии отца умерла в возрасте 59 лет от рака матки, ее брат умер от рака желудка, а его дочь — от рака мозга. Со стороны бабушки пробанда в семье встречается рак яичников. У отца пробанда в 2017–2018 гг. была выявлена нейроэндокринная опухоль двенадцатиперстной кишки. Одна из сестер отца пробанда умерла в 28 лет от онкологического заболевания неизвестного гистогенеза. Выяснено, что она также была оперирована в 7 лет по поводу тонкокишечной непроходимости. Его младшая сестра умерла от рака шейки матки в возрасте 35 лет. Одна из сестер отца пробанда жива, у нее диагностированы рак яичников и рак тела матки в возрасте 50 лет. У других членов семьи пробанда наблюдаются полипы желудочно-кишечного тракта и репродуктивной системы. Кроме полипоза ЖКТ у женщин выявлены нарушения работы нейроэндокринной системы, что проявляется в сбое менструального цикла. У женщин данной семьи часто встречаются такие диагнозы: киста яичника, синдром поликистозных яичников, мультифолликулярные яичники, мастопатия молочной железы.



Родословная семьи пациента с синдромом Пейтца-Егерса

Молекулярно-генетические исследования

ДНК-диагностика проведена у 16 членов семьи, согласившихся на проведение молекулярно-генетического анализа. У пробанда с клиническими признаками СПЕ и трех членов семьи был выявлен патогенный вариант NM_000455.5:c.290+1G>A в гене *STK11* в гетерозиготном состоянии. Это изменение последовательности затрагивает донорский сайт сплайсинга в интроне 1 гена *STK11*.

Данный вариант rs1131690950 представлен в базе ClinVar (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/>) как патогенный и является очень редким, так частота аллеля А составляет 0.000007 (1 /140272), по данным GnomAD. Вариант с.290+1G>A в гене *STK11* впервые был описан в работе Olschwang с соавт. в семьях с СПЕ [8], он выявлен у пациентов разного происхождения, проживающих в различных географических регионах [8, 9]. В одной из последних работ российских исследователей, включающей 30 пациентов из 20 семей, вариант с.290+1G>A в гене *STK11* не выявлен [10].

Таким образом, результаты ДНК-диагностики подтвердили у пробанда диагноз синдрома Пейтца-Егерса, установленный ранее по фенотипическим признакам и клиническим данным.

Подводя итог, следует отметить, что синдром Пейтца-Егерса требует более пристального внимания специалистов в нашем регионе, поскольку мы наблюдаем, что мутации в гене *STK11* встречаются у пациентов с разными онкологическими заболеваниями. Лицам с подозрением на синдром Пейтца-Егерса следует предлагать генетическое консультирование и генетическое тестирование. Если у человека с синдромом Пейтца-Егерса обнаруживается вариант, вызывающий заболевание, родственники из группы риска могут быть проверены на этот вариант в контексте генетического консультирования. Индивидуальное наблюдение должно быть предложено всем носителям патогенного варианта, чтобы контролировать риски инвагинации кишечника и злокачественных новообразований. Также отметим, что существует необходимость в своевременной диспансеризации пациентов с наследственными опухолевыми синдромами, поскольку такие мероприятия способствуют улучшению качества жизни пациентов и увеличению ее продолжительности.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Работа одобрена Локальным этическим комитетом ИБГ УФИЦ РАН (протокол № 18 от 25.11.2021). Все инди-

виды подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study was approved by the Local Ethical Committee of Institute of Biochemistry and Genetics, Ufa Federal Research Centre of the Russian Academy of Sciences (Protocol No. 18 dated 25.11.2021). All patients gave written informed consent to participate in the study.

Финансирование

Работа выполнена в рамках государственного задания Минобрнауки РФ (№ 122041400169-2), при поддержке СПбГУ (грант 94034528) Программы развития биоресурсных коллекций № 007-030164/2, а также с использованием оборудования ЦКП «Биомика» и УНУ «КОДИНК».

Funding

The work was carried out within the framework of the state assignment of the Ministry of Science and Higher Education of Russia (№122041400169-2), with financial support from the SPbU (grant 94034528) Bioresource Collections Development Programme №007-030164/2, and with the use of equipment of the Center for Collective Use «Biomika» and Unique Scientific Installation «KODINK».

Участие авторов

Мамадалиева Л.И. — сбор биологического материала, работа с пациентами, анализ родословной, проведение экспериментальных исследований, работа с рукописью; Бермишева М.А. — разработка дизайна исследования, проведение экспериментальных исследований, обработка полученных результатов, анализ научной литературы по теме статьи, работа с рукописью;

Иванова Е.А., Нургалиева А.Х. — проведение экспериментальных исследований;

Хуснутдинова Э.К. — редактирование текста рукописи.

Authors' contributions

Mamadaliyeva L.I. — collection of biological material, work with patients, analysis of pedigree, conducting experimental studies, work with manuscript;

Bermisheva M.A. — research design, experimental studies, data processing, analysis of scientific literature on the topic of the article, work with the manuscript;

Ivanova E.A. — experimental research;

Nurgalieva A.Kh. — experimental research;

Khusnutdinova E.K. — manuscript editing.

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

All authors have approved the final version of the article before publication, agreed to assume responsibility for all aspects of the work, implying proper review and resolution of issues related to the accuracy or integrity of any part of the work.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Wagner A., Aretz S., Auranen A. et al. The Management of Peutz-Jeghers Syndrome: European Hereditary Tumour Group (EHTG) Guideline. *J Clin Med.* 2021; 10: 473.-DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm10030473>.
2. Spigelman A.D, Murday V, Phillips R.K. Cancer and the Peutz-Jeghers syndrome. *Gut.* 1989; 30(11): 1588-90.-DOI: <https://doi.org/10.1136/gut.30.11.1588>.

3. Савельева Т.А., Пикунов Д.Ю., Кузьминов А.М., Цуканов А.С. Синдром Пейтца-Егерса: Что стало известно за 125 лет изучения? Колопроктология. 2021; 20(2): 85-96.-DOI: <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2021-20-2-85-96>. [Savelyeva T.A., Pikunov D.Yu., Kuzminov A.M., Tsukanov A.S. Peutz-Jeghers syndrome: what has been known for 125 years of research? (review). Koloproktologia. 2021; 20(2): 85-96.-DOI: <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2021-20-2-85-96>. (in Rus)].
4. Шельгин Ю.А., Поспехова Н.И., Шубин В.П., и др. Пилотное клинико-генетическое исследование российских пациентов с синдромом Пейтца-Егерса. Вопросы онкологии. 2016; 62(1): 112-116. [Shelygin Yu.A., Pospekhova N.I., Shubin V.P., et al. Pilot clinical and genetic study of Russian patients with Peutz-Jeghers syndrome. Voprosy Onkologii = Problems in Oncology. 2016; 62(1): 112-6. (in Rus)].
5. Van Lier M., Westerman A.M., Wagner A., et al. High cancer risk and increased mortality in patients with Peutz-Jeghers syndrome. Gut. 2011; 60: 141-7.-DOI: <https://doi.org/10.1136/gut.2010.223750>.
6. Krishnamurthy N., Goodman A.M., Barkauskas D.A., Kurzrock R. STK11 alterations in the pan-cancer setting: prognostic and therapeutic implications. Eur J Cancer. 2021; 148: 215-229.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2021.01.050>.
7. Hearle N., Schumacher V., Menko F.H., et al. Frequency and Spectrum of Cancers in the Peutz-Jeghers Syndrome. Clin Cancer Res. 2006; 12(10): 3209-15.-DOI: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-06-0083>
8. Olschwang S., Boisson C., Thomas G. Peutz-Jeghers families unlinked to STK11/LKB1 gene mutations are highly predisposed to primitive biliary adenocarcinoma. J Med Genet. 2001; 38(6): 356-360.-DOI: <https://doi.org/10.1136/jmg.38.6.356>.
9. Huang Z., Miao S., Wang L., et al. Clinical characteristics and STK11 gene mutations in Chinese children with Peutz-Jeghers syndrome. BMC Gastroenterol. 2015; 15: 166.-DOI: <https://doi.org/10.1186/s12876-015-0397-9>.
10. Савельева Т.А., Пономаренко А.А., Шельгин Ю.А., и др. Течение и клинические проявления синдрома Пейтца-Егерса в российской популяции. Терапевтический архив. 2023; 95(2): 145-151.-DOI: <https://doi.org/10.26442/00403660.2023.02.202059>. [Savelyeva T.A., Ponomarenko A.A., Shelygin Yu.A., et al. The course and clinical manifestations of Peutz-Jeghers syndrome in the Russian population. Terapevticheskiy Arkhiv = Therapeutic Archive. 2023; 95(2): 145-151.-DOI: <https://doi.org/10.26442/00403660.2023.02.202059>. (in Rus)].

Поступила в редакцию 13.06.2023

Прошла рецензирование 25.08.2023

Принята в печать 31.08.2023

Received 13.06.2023

Reviewed 25.08.2023

Accepted for publication 31.08.2023

Сведения об авторах / Author's information / ORCID

Мамадалиева Ляйсан Изварговна / Mamadalieva Lyaisan I. / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0004-0226-0540>.

Иванова Елизавета Алексеевна / Ivanova Elisaveta A. / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7853-8658>, SPIN-код: 6116-1663.

Нурғалиева Альфия Хаматъяновна / Nurgalieva Alfiya Kh. / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6077-9237>, SPIN-код: 6077-9237.

Хуснутдинова Эльза Камильевна / Khusnutdinova Elza K. / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2987-3334>, SPIN-код: 7408-9797.

Бермишева Марина Алексеевна / Bermisheva Marina A. / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0584-3969>, SPIN-код: 6220-2619.

