



# Мутации гена *SMARCB1* в опухолях различной локализации

Михайленко Д.С.<sup>1</sup> • Телешова М.В.<sup>2</sup> • Ефремов Г.Д.<sup>1</sup> • Алексеев Б.Я.<sup>1</sup>

В последние годы с помощью полноэкзомного секвенирования обнаружены мутации в генах, которые не являются по определению онкогенами или генами-супрессорами, но играют важную роль в канцерогенезе и кодируют белки, осуществляющие ремоделинг хроматина. Среди систем ремоделинга хроматина, функционирующих по аденозинтрифосфат(АТФ)-зависимому механизму, наибольшее внимание привлекает комплекс SWI/SNF. Комплекс состоит из каталитической АТФазы (SMARCA2/4), группы консервативных субъединиц (SMARCB1, SMARCC1/2) и вариантных субъединиц. Изменения в генах каждого из указанных компонентов были идентифицированы как мутации-драйверы в тех или иных опухолях человека. С точки зрения практической онкогенетики интересен ген *SMARCB1*, для которого характерны гено-фенотипические корреляции.

Герминальные инактивирующие мутации (инсерции/делеции со сдвигом рамки считывания, делеции всего гена, нонсенс-мутации) приводят к развитию рабдоидных опухолей в почках и головном мозге у детей первых лет жизни или даже внутриутробно, характеризуются высокой злокачественностью (синдром предрасположенности к рабдоидным опухолям 1-го типа – Rhabdoid Tumor Predisposition Syndrome 1; RTPS1). Если носитель мутации пережил четырехлетний возраст без манифестации RTPS1 с миссенс-мутацией или имеет мутацию в «горячей точке» первого или последнего экзона, то у него не будет рабдоидных опухолей, но после 20 лет может развиваться шванноматоз – множественные доброкачественные опухоли периферических нервов. Наконец, определенные точечные мутации в районе 8–9-го экзона могут вызвать синдром Коффина – Сириса,

характеризующийся умственной отсталостью и пороками развития, но без возникновения новообразований. В связи с этим большую роль играет аргументированное направление пациента на прямую ДНК-диагностику по каждой из описанных нозологических форм, исходя из соответствующих минимальных критериев, а также дальнейшее развитие технологий полногеномного и полноэкзомного секвенирования (next-generation sequencing – NGS), позволяющих полностью секвенировать не отдельные экзоны гена, а все гены-кандидаты заболеваний.

**Ключевые слова:** мутации *SMARCB1*, SWI/SNF-комплекс, рабдоидные опухоли, RTPS1, шванноматоз, синдром Коффина – Сириса

doi: 10.18786/2072-0505-2016-44-5-558-567

**П**роцесс канцерогенеза неразрывно связан с приобретением активирующих мутаций в протоонкогенах и инактивирующих мутаций в генах-супрессорах. На определении этих мутаций основывается современная молекулярно-генетическая диагностика в онкологии, позволяющая подобрать эффективный таргетный препарат на поздних стадиях заболевания, формировать прогностические группы пациентов и проводить

дифференциальную диагностику некоторых типов опухолей [1]. Кроме мутаций, представляющих собой изменение последовательности нуклеотидов дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК), в канцерогенезе происходит гиперметилирование 5'-регуляторных районов генов-супрессоров, которое традиционно рассматривается как отдельный класс эпигенетических онкомаркеров, связанных с компактизацией хроматина [2]. В последние годы в экспериментах с применением



полногеномного и полноэкзомного секвенирования (технологии NGS – next-generation sequencing) были обнаружены мутации-драйверы в генах, которые по определению не относятся к онкогенам или генам-супрессорам, но играют важную роль в канцерогенезе и кодируют белки, осуществляющие ремоделинг хроматина. Мутации в этих генах задействованы в развитии как наследственных, так и спорадических онкологических заболеваний, а их частоты встречаемости в опухолях сопоставимы с таковыми у мутаций в генах, непосредственно регулирующих клеточный цикл. Одни из генов ремоделинга хроматина (например, *DNMT3A*, *EZH2*, *IDH1/2*) приобретают активирующие мутации, их механизм действия схож с аналогичными изменениями у онкогенов. В других генах происходят инактивирующие мутации,

способствующие подавлению экспрессии ряда модификаторов хроматина (в частности, *KDM6A*, *CREBBP*, *SETD2*, гены семейства SMARCB) [3]. Среди многокомпонентных систем ремоделинга хроматина, функционирующих по аденозинтрифосфат(АТФ)-зависимому механизму, наиболее изучены мутации в генах, кодирующих компоненты комплекса SWI/SNF.

### Мутации в компонентах комплекса SWI/SNF

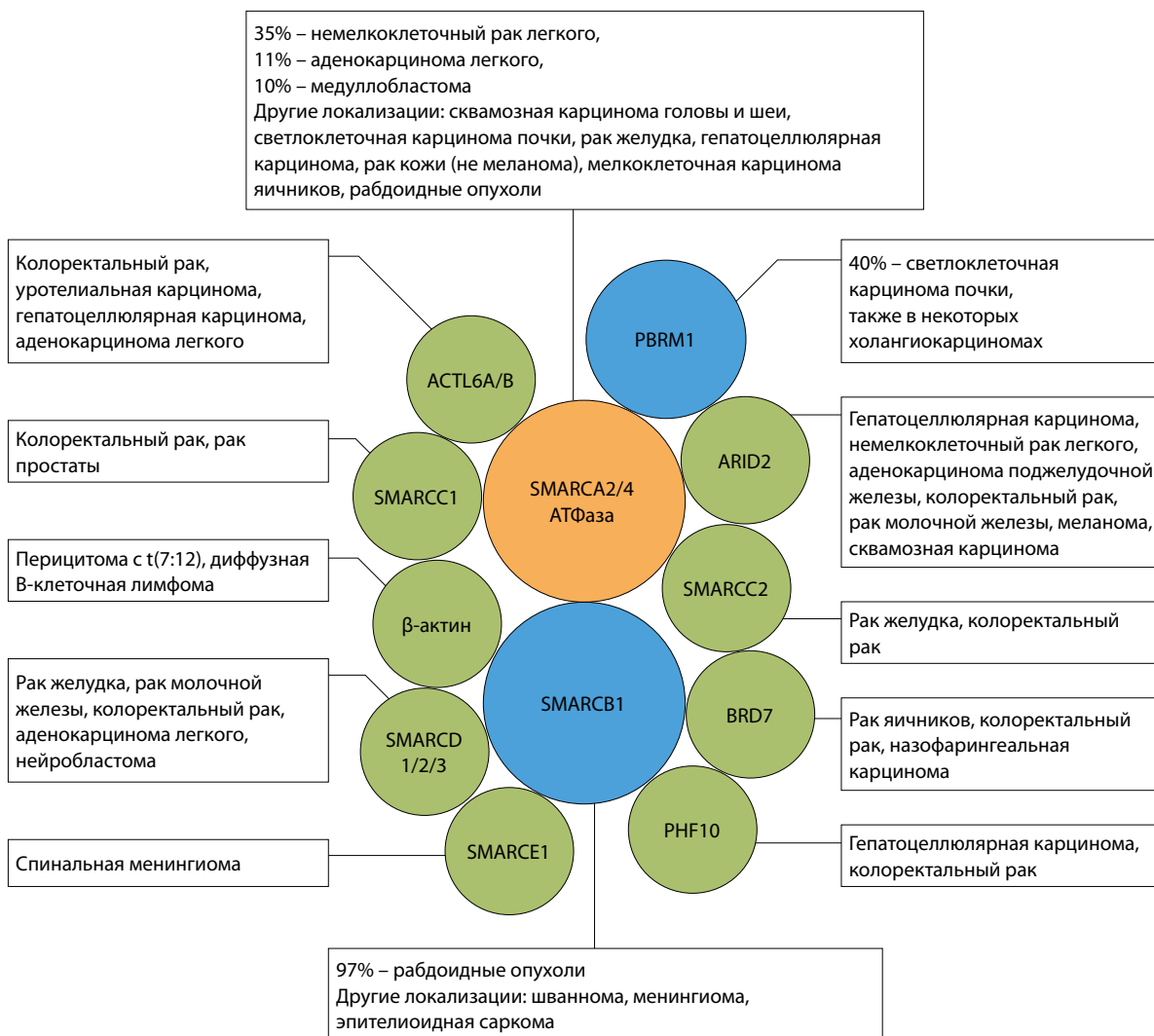
Комплекс SWI/SNF состоит из одной-двух каталитических АТФаз (*SMARCA2/BRM* или *SMARCA4/BRG1*), группы консервативных коровых субъединиц (как правило, *SMARCB1/SNF5*, *SMARCC1/BAF155*, *SMARCC2/BAF170*) и вариантных субъединиц. Различают два типа

**Михайленко Дмитрий Сергеевич** – канд. мед. наук, вед. науч. сотр., отдел патологической анатомии с группой молекулярной генетики<sup>1</sup>  
 ✉ 105425, г. Москва, ул. 3-я Парковая, 51/4, Российская Федерация.  
 Тел.: +7 (903) 711 81 13.  
 E-mail: dimserg@mail.ru

**Телешова Маргарита Викторовна** – мл. науч. сотр., отдел клинической онкологии<sup>2</sup>

**Ефремов Геннадий Дмитриевич** – канд. мед. наук, заведующий отделом патологической анатомии с группой молекулярной генетики<sup>1</sup>

**Алексеев Борис Яковлевич** – д-р мед. наук, профессор, заместитель директора по научной работе<sup>1</sup>



**Рис. 1.** Мутации компонентов PBAF-комплекса в опухолях у человека (оранжевым выделена каталитическая субъединица, синим – субъединицы с наиболее частыми и специфичными мутациями, зеленым – остальные компоненты комплекса)

<sup>1</sup> НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Минздрава России; 105425, г. Москва, ул. 3-я Парковая, 51/1, Российская Федерация

<sup>2</sup> ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Минздрава России; 117997, г. Москва, ул. Саморы Машела, 1, Российская Федерация

SWI/SNF-комплексов: комплекс BAF, включающий субъединицы ARID1A/B, и комплекс PBAF, в котором присутствуют субъединицы ARID2 и PBRM [4]. Роль комплекса SWI/SNF в ремоделинге хроматина заключается в мобилизации нуклеосом и замещении гистоновых октамеров. Полагают, что инактивирующие мутации в генах комплекса SWI/SNF приводят к снижению плотности нуклеосом в промоторах генов, формированию транскрипционно-активных участков ДНК с атипичной локализацией и, следовательно, геномной нестабильности [5]. Согласно результатам работ с применением NGS, мутации хотя бы одного из компонентов комплекса SWI/SNF встречаются в 20% опухолей человека (встречаемость мутаций компонентов PBAF-комплекса в разных типах опухолей представлена на рис. 1). Большая часть мутаций в опухолях описана в генах, кодирующих консервативные субъединицы [4, 6]. В частности, инактивирующие мутации гена *ARID1A* (*BAF250a*) в гетерозиготном состоянии встречаются при аденокарциноме легкого, гепатоцеллюлярной карциноме, раке молочной железы, медуллобластоме и других опухолях. Интересно, что сайты связывания для интернализующихся в ядро рецепторов локализованы у С-конца *ARID1A*. Этим можно объяснить преимущественное накопление клонов с мутацией *ARID1A* в гормоночувствительном раке молочной железы или яичников [4]. Точковые мутации в гене *PBRM1* (*BAF180*) встречаются в 40% случаев светлоклеточного рака почки, тем самым занимая второе место по частоте после мутаций *VHL* (60% случаев) в этом типе опухолей [7]. Мутации *VHL* являются ранним специфичным событием в развитии светлоклеточной карциномы почки и не связаны с клиническими характеристиками заболевания, тогда как мутации *PBRM1* ассоциированы с неблагоприятным прогнозом. Вместе с тем наибольшее внимание привлекают гены семейства SMARC (SWI/SNF-related matrix-associated actin-dependent regulator of chromatin), также известные как BRG1-ассоциированные факторы. Эти гены кодируют как АТФазные субъединицы (*SMARCA2*, *SMARCA4*), так и основные консервативные субъединицы (*SMARCB1*, *SMARCC1*, *SMARCC2*), варианты субъединицы (*SMARCE1*). Показана потеря гетерозиготности и биаллельные делеции *SMARCA2* и *SMARCA4* в различных опухолях. В частности, мутации *SMARCA4* обуславливают часть случаев рабдоидных опухолей без точковых мутаций *SMARCB1*. Кроме того, этот ген подвергается биаллельной инактивации в мелкоклеточной карциноме яич-

ников гиперкальциемического типа (SCCOHT). Герминальные мутации *SMARCE1* обнаружены в семьях с множественными менигиомами, спорадические – при раке молочной железы [4]. Однако для практической онкогенетики большее значение имеют мутации гена *SMARCB1*, которые встречаются в гепатобластоме, хордоме, менигиоме, шванноме, раке желудка, саркомах, а в рабдоидных опухолях этот ген инактивируется в соответствии с двухударной моделью Кнадсена более чем в 90% случаев [3]. В *SMARCB1* описаны как герминальные, так и соматические мутации, задействованные в канцерогенезе.

### Синдром предрасположенности к рабдоидным опухолям

Рабдоидные опухоли относятся к одним из наиболее злокачественных опухолей человека. Они встречаются преимущественно у новорожденных и детей раннего возраста. Морфологически рабдоидные опухоли характеризуются присутствием недифференцированных клеток с эозинофильными цитоплазматическими включениями, увеличенным ядром и деконденсированным хроматином. Эти опухоли могут быть одиночными и развиваться вследствие соматических мутаций, а могут быть частью синдрома предрасположенности к рабдоидным опухолям (Rhabdoid Tumor Predisposition Syndrome – RTPS), который разделяют на два типа. Первый тип (RTPS1, OMIM 609322) связан с мутациями в гене *SMARCB1*, второй, более редкий (RTPS2, OMIM 613325) – с мутациями в гене *SMARCA4* [8]. Манифестация RTPS1 приходится на первые годы жизни. В некоторых случаях опухоли развиваются уже внутриутробно, при этом, как правило, наблюдают делеции *SMARCB1*. Их можно выявить с помощью сравнительной геномной гибридизации (Comparative Genomic Hybridization – CGH) или других методов анализа количества копий определенных районов хромосом [9]. Рабдоидные опухоли развиваются в почке, головном мозге, реже – в мягких тканях других локализаций [10]. Эти опухоли характеризуются агрессивным течением, при RTPS1 применяют комбинированный подход с использованием хирургического, химиотерапевтического или радиологического методов лечения. Выживаемость пациентов с рабдоидными опухолями оценивают на уровне 15–30% в зависимости от стадии заболевания [11]. Причина RTPS1 – герминальные мутации в гене *SMARCB1* (другие, более ранние и тривиальные названия этого гена: *INI1*, *SNF5*, *BAF47*), которые представлены небольшими делециями/



инсерциями со сдвигом рамки считывания, нонсенс-мутациями, протяженными делециями всего гена и фланкирующих его областей, в редких случаях – мутациями сплайсинга. Иными словами, описанные герминальные мутации являются инактивирующими мутациями *SMARCB1* [12]. У пациентов с рабдоидными опухолями всех локализаций на их долю приходится 35%. Среди герминальных мутаций около 70% составляют нонсенс-мутации, мутации сайтов сплайсинга и небольшие делеции/инсерции в экзонах 2–7, остальные 30% – внутригенные делеции/дубликации экзонов и протяженные делеции всего гена [11, 13, 14]. Наибольшее количество герминальных мутаций *SMARCB1* относится к опухолям почки и головного мозга. Наименее характерны они для экстраренальных локализаций, в этих случаях обнаруживают соматические мутации этого гена, которые в большинстве случаев не относятся к RTPS1. Рабдоидные опухоли при RTPS1, развивающиеся в головном мозге, зачастую называют атипичными тератоидными/рабдоидными опухолями (AT/RT). Эти опухоли составляют около 2% всех новообразований головного мозга у детей. При экстраренальной локализации опухолей может возникнуть необходимость проведения дифференциального диагноза RTPS1 с онкологическими синдромами, которые вызваны мутациями в других генах. В частности, шванномы и менингиомы могут не только возникать вследствие герминальных мутаций *SMARCB1*, но и быть частью клинической картины нейрофиброматоза 2-го типа, вызываемого мутациями в гене *NF2* [4, 15]. Опухоли AT/RT в головном мозге могут возникать вследствие мутаций в гене *SMARCA4* (эти случаи RTPS2 можно рассматривать как генетическую гетерогенность синдрома предрасположенности к рабдоидным опухолям), менингиомы могут также возникать при синдроме Горлина (обусловлен мутациями в гене *PTCH*) [8, 15, 16]. Описана манифестация RTPS1 в виде рабдоидной опухоли вне головного мозга и почек, в частности, рабдоидной опухоли сердца у пациента с нонсенс-мутацией с.601C→T в *SMARCB1* [17]. Практически все пациенты с первично-множественными рабдоидными опухолями имеют герминальные мутации *SMARCB1*. Больные с RTPS1 и герминальными мутациями *SMARCB1* относительно пациентов с одиночными рабдоидными опухолями, несущими только соматические мутации этого гена, характеризуются более ранней манифестацией заболевания (средний возраст – 6 и 18 месяцев соответственно) и меньшей общей выживаемостью (7 и 29%) [13]. Как

правило, все эти мутации возникают *de novo*, что вполне объяснимо низкой продолжительностью жизни пациентов с RTPS1. Лишь в 6 случаях описан гонадный мозаицизм по мутациям *SMARCB1*. При этом рабдоидные опухоли развивались у нескольких sibсов в отсутствие мутации этого гена в ДНК из лейкоцитов периферической крови обоих родителей. В первую очередь это связано с отцовским гонадным мозаицизмом по внутригенным делециям *SMARCB1* [12].

Для исследования функции этого гена в модельных организмах была получена линия мышей с гетерозиготной делецией *Smarcb1*, которая демонстрировала фенотип, схожий с RTPS1. У таких мышей развивались злокачественные опухоли с рабдоидными клетками, однако они локализовались только в головном мозге, в почке же отсутствовали во всех случаях. Гомозиготные делеции *SMARCB1* приводили к эмбриональной летальности у мышей, что в очередной раз подтвердило важную роль этого гена в развитии млекопитающих. В экспериментах на клеточных культурах показаны по крайней мере 5 разных механизмов, с помощью которых реализуется потенциал мутаций *SMARCB1* как у генов-супрессоров опухолевого роста. Во-первых, восстановление экспрессии *SMARCB1* приводит к репрессии циклина D1/CDK4 и аресту клеточного цикла в точке G0/G1. Во-вторых, потеря *SMARCB1* активирует сигнальный путь Sonic Hedgehog через экспрессию генов-мишеней *GLI1* и *PTCH*, активирует сигнальный путь WNT/ $\beta$ -катенин, повышает экспрессию фактора E2F, мобилизует нуклеосомы в промоторах онкогенов, вступая в антагонистические отношения с белками группы Polycomb, затрудняющими ремоделинг хроматина [18].

Первичная диагностика рабдоидных опухолей основывается, как правило, на ультразвуковом исследовании, магнитно-резонансной томографии и других инструментальных методах обследования пациента. Гистологический анализ сталкивается с выраженной морфологической гетерогенностью этих опухолей, которые могут быть представлены классическим, эпителиоидным, псевдопапиллярным, склерозирующим, лимфоматоидным и еще 10 вариантами, что требует высокой квалификации патолога. Выявление мутаций *SMARCB1* признано наиболее информативным методом определения рабдоидных опухолей, именно по результатам генетического теста можно окончательно поставить диагноз RTPS1. Вместе с тем поиск точковых мутаций во всех экзонах и фланкирующих их участков



вкпе с анализом протяженных делеций гена *SMARCB1* – довольно трудозатратный и дорогостоящий метод. С учетом того, что подавляющее большинство изменений *SMARCB1* при RTPS1 в опухолях представлены биаллельными мутациями типа “loss of function”, в качестве удобного диагностического метода до получения окончательного заключения врача – лабораторного генетика можно рассматривать иммуногистохимический анализ с антителами к *SMARCB1*. Этот метод также можно применять для изучения других опухолей с инактивацией *SMARCB1* (медуллобластомы, шванномы, хондро- и эпителиоидных сарком) [19]. В частности, отрицательное окрашивание на *SMARCB1* наблюдали в 90% дистальных эпителиоидных сарком, из которых 80% образцов несли гомозиготные делеции одноименного гена по данным флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH – fluorescence in situ hybridization) или мультиплексной лигазозависимой амплификации зондов (MLPA – multiplex ligation probes assay), что является характерной чертой этих опухолей, развивающихся в поверхностных мягких тканях [20, 21]. Помимо отрицательного окрашивания на *SMARCB1* для рабдоидных опухолей, в частности AT/RT, характерна диффузная позитивная окраска на виментин, общий цитокератин и негативная – на десмин, миогенин [22]. Кроме секвенирования, MLPA и анализа на гибридизационных SNP-микрочипах высокой плотности в качестве альтернативного метода выявления делеций *SMARCB1* в рабдоидных опухолях, позволяющего также обнаруживать транслокации в критическом районе 22q11.2, рассматривают FISH [14, 23]. Следует иметь в виду, что фенотипическое проявление мутации *SMARCB1* и ее пенетрантность может варьировать в разных случаях.

Описаны семьи с неполной пенетрантностью мутаций *SMARCB1*, когда у родителей развивался шванноматоз, а у ребенка – RTPS1. С одной стороны, в этих случаях возможно влияние неизвестных пока генов-модификаторов, с другой стороны, была предложена гипотеза о том, что если манифестация мутации *SMARCB1* не случится в первый год жизни ребенка, то пробанд имеет шанс пережить критический возраст для развития рабдоидных опухолей и впоследствии иметь лишь повышенный риск шванноматоза. Эти данные отражены в клинических рекомендациях, согласно которым ребенка, перенесшего удаление первой рабдоидной опухоли, обследуют каждые 3 месяца в первый год жизни, затем каждые 6 месяцев в возрасте от 1 до 4 лет, после чего прекращают целенаправленный скрининг

на рабдоидные опухоли [4, 11]. Вместе с тем остается открытым вопрос об отсутствии на момент постановки диагноза рабдоидных опухолей у пациентов с другими синдромами, обусловленными протяженной делецией 22q11.2 с вовлечением расположенного на ее дистальном участке *SMARCB1* [4]. Можно ожидать, что с увеличением числа анализов на базе NGS при точном картировании протяженных меж- и внутригенных делеций доля таких случаев будет возрастать.

В настоящее время, помимо общих баз данных о патологических мутациях человека (HGMD, COSMIC, ClinVar и т.п.), созданы специализированные ресурсы по рабдоидным опухолям, которые облегчают при RTPS1 интерпретацию гено-фенотипических корреляций. Это указывает на необходимость четкого следования минимальным диагностическим критериям при постановке предварительного диагноза и направлении на молекулярно-генетическую диагностику по поводу возможной экстракраниальной манифестации RTPS1. В соответствии с клиническими рекомендациями целесообразно проводить генетическую диагностику с целью поиска мутаций *SMARCB1* у ребенка с рабдоидной опухолью почки или головного мозга, в том числе при первично-множественных опухолях и при подтвержденной мутации – у его родителей; также анализ надо проводить пациентам со шванноматозом при отрицательном результате теста на мутации генов *NF1/2* [10].

### Мутации *SMARCB1* при шванноматозе

Шванноматоз – заболевание, характеризующееся образованием множественных доброкачественных опухолей, происходящих из клеток оболочки периферических нервов. Его манифестация происходит в основном после 20 лет. Множественные опухоли периферических нервов могут быть составной частью нескольких наследственных заболеваний, прежде всего, нейрофиброматоза 1-го типа, обусловленного мутациями гена *NF1* и сопровождающегося развитием множественных нейрофибром. Для другого заболевания – нейрофиброматоза 2-го типа (мутации в гене *NF2*) – характерны множественные вестибулярные, кожные, спинальные и периферические шванномы [4, 10]. Собственно, шванноматоз представляет собой отдельное от нейрофиброматоза заболевание, при котором развиваются множественные шванномы черепных, спинальных и периферических нервов, но, как правило, отсутствуют вестибулярные и интрадермальные шванномы (описан лишь один

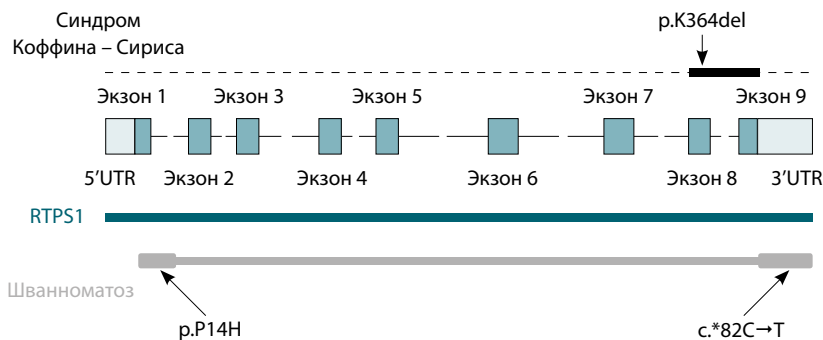


случай вестибулярной шванномы при герминальной мутации p.W131X в *SMARCB1* [10, 24, 25]. По разным данным, около 45% пациентов с семейным и 9% со спорадическим шванноматозом имеют герминальные мутации *SMARCB1*. В отличие от инактивирующих мутаций при *RTPS1*, при шванноматозе чаще встречаются миссенс-мутации и сплайсинговые мутации [4, 10, 26]. Из них наиболее частыми являются мутации с.41C→A (p.P14H) в экзоне 1 и с.\*82C→T в 3'-нетранслируемой области, причем в популяциях разного этнического происхождения [24, 27]. Эти две позиции вполне можно назвать «горячими точками» мутагенеза *SMARCB1* при семейном и спорадическом шванноматозе [28]. Возможно, эти мутации относятся к типу “gain of function” и позволяют их носителю пройти необходимые стадии развития при сохраненной активности белка *SMARCB1* как одного из регуляторов пролиферации без развития рабдоидных опухолей в раннем детстве, их действие проявляется фенотипически лишь у взрослых при накоплении дополнительных соматических мутаций [24]. Показано, что миссенс-мутации *SMARCB1* при шванноматозе, как правило, не препятствуют образованию сплайсированной мРНК и белкового продукта, зрелый *SMARCB1* с этими мутациями сохраняет такую важную активность, как репрессия циклина D, которая всегда утрачивается вследствие инактивирующих мутаций при *RTPS1* [29]. На онкогенный потенциал мутаций могут влиять также особенности сплайсинга разных изоформ мРНК *SMARCB1*, которые насчитывают 8 вариантов. Из них наиболее распространены изоформа 1 с полноразмерным экзоном 2 (139 п.н.) и изоформа 2 с укороченным экзоном 2 (112 п.н.). Описан случай шванноматоза с мутацией сдвига рамки считывания с.207\_208dupTA, которая не влияет на изоформу 2 и, видимо, поэтому не в полной мере инактивирует несущий ее аллель [30]. В опухолях при инактивации второго аллеля *SMARCB1* в результате делеции зачастую в делетируемую область попадает и ген *NF2*, который локализован на 22-й хромосоме в непосредственной близости от *SMARCB1*. Высказывается предположение о синергичном действии этих двух aberrаций в развитии шванном, механизм которого условно был назван «4 aberrации/3 шага»: герминальная мутация *SMARCB1* + соматическая мутация *NF2* + потеря гетерозиготности участка 22-й хромосомы с делецией нормальных аллелей *SMARCB1* и *NF2* [10, 31]. Помимо шванном у 5% пациентов со шванноматозом присутствуют менингиомы (для сравнения: при

нейрофиброматозе 2-го типа менингиомы есть у 50% пациентов). Шванномы могут также возникать при мутациях в гене *LZTR1*, есть данные о том, что до 80% пациентов с отрицательным результатом теста на мутации в *NF2* и *SMARCB1* при наличии семейного шванноматоза несут герминальные мутации *LZTR1* [24]. В единичных случаях шванноматоз сочетается со злокачественными новообразованиями, например, с лейомиосаркомой у пациента с мутацией сайта сплайсинга с.1118G→A [31]. Тем не менее основным генетическим тестом при выраженном шванноматозе и отсутствии вестибулярных шванном является секвенирование кодирующей части *SMARCB1*.

### Герминальные мутации *SMARCB1* при синдроме Коффина – Сириса

Определенные мутации в генах компонентов SWI/SNF-комплекса обуславливают возникновение не семейных и спорадических онкологических заболеваний, а других синдромов, не связанных с развитием опухолей. Мутации *SMARCA2* вызывают синдром Николайдеса – Барайцера (тяжелая умственная отсталость с нарушением речи, судороги, невысокий рост, брахидактилия, расширенные дистальные фаланги, редкие волосы), мутации *ARID1B* – неспецифическую умственную отсталость (задержка развития, нарушение слуха, микроцефалия). Однако большая часть неканцерогенных герминальных мутаций в генах компонентов SWI/SNF-комплекса связана с развитием синдрома Коффина – Сириса (OMIM 135900). Его характерная черта – умственная отсталость различной степени выраженности, имеются также факультативные признаки; средний возраст постановки диагноза синдрома Коффина – Сириса – 9 лет. Мутации *SMARCB1* вызывают классический тип синдрома с грубыми чертами лица и дисплазией пальцев/ногтей, *SMARCA4* – без лицевых аномалий, но с дисплазией пальцев/ногтей, *SMARCE1* – классический синдром Коффина – Сириса, как при мутациях *SMARCB1*, *ARID1A* – наиболее выраженные случаи классического типа (при мутациях сдвига рамки считывания и нонсенс-мутациях), *ARID1B* – мягкий вариант без лицевых аномалий со слабо выраженной дисплазией пальцев/ногтей, но с главной чертой этого синдрома – умственной отсталостью [32]. Скрининг на мутации в генах SWI/SNF-комплекса показал, что 80% пациентов с синдромом Коффина – Сириса несут герминальную мутацию в одном из них [6]. К настоящему времени описаны 109 пациентов с мутациями в 6 генах комплекса SWI/SNF, частоты которых



**Рис. 2.** Локализация точковых мутаций в гене *SMARCB1* при различных заболеваниях (пояснения в тексте)

распределены следующим образом: *SMARCB1* – 12%, *SMARCA4* – 11%, *SMARCE1* – 2%, *ARID1A* – 8%, *ARID1B* – 65% и *PHF6* – 2% [33]. Несмотря на то что чаще всего мутации обнаруживали в гене *ARID1B*, классический тип синдрома Коффина – Сириса связан в первую очередь с мутациями *SMARCB1*. Кроме того, если в других перечисленных генах не наблюдали «горячие точки» мутагенеза, то все мутации *SMARCB1* при синдроме Коффина – Сириса локализованы в 8–9-м экзонах, кодирующих С-конец белка, рядом с консервативной последовательностью SNF5-домена. Самой частой мутацией независимо от популяционной принадлежности является p.K364del [32, 33]. Именно поэтому *SMARCB1* при синдроме Коффина – Сириса представляет собой удобную мишень для прямой ДНК-диагностики. Идентифицированные как причина синдрома Коффина – Сириса мутации *SMARCB1* не задействованы в канцерогенезе (за очень редкими исключениями: в одном случае с миссенс-мутацией в экзоне 9 гена *SMARCB1* пациент с синдромом Коффина – Сириса имел также шванноматоз, мутация p.Arg377His однажды была найдена как соматическая мутация в менингиоме) [4, 33]. Мутации при синдроме Коффина – Сириса в очередной раз демонстрируют плеiotропное действие гена *SMARCB1*, осуществляющего одну из важных биологических функций – ремоделинг хроматина.

### Заключение

Канцерогенез – сложный многоступенчатый процесс, который связан с изменением функции сотен ключевых онкогенов и генов-супрессоров. Таки или иначе, эти гены участвуют в регуляции клеточного цикла и контроле пролиферации. Кроме непосредственных регуляторов на способность клетки к делению оказывают влияние факторы, управляющие ремоделингом хроматина, от них зависит формирование транскрипционно-активной

структуры хроматина, открытость ДНК для воздействия регуляторных факторов и рекомбинации. Среди факторов ремоделинга хроматина важную роль играет SWI/SNF-комплекс, мобилирующий нуклеосомы и участвующий в регуляции структуры и функции участков генома практически на всех этапах онтогенеза. В связи с этим неудивительно, что соматические мутации в генах, кодирующих компоненты комплекса SWI/SNF, обнаружены практически во всех опухолях у человека, а герминальные мутации этих генов становятся причиной ряда наследственных заболеваний и синдромов. Ген *SMARCB1*, кодирующий одну из коровых единиц SWI/SNF-комплекса, интересен для практической онкогенетики тем, что для него характерны гено-фенотипические корреляции (рис. 2). Герминальные инактивирующие мутации (небольшие инсерции/делеции со сдвигом рамки считывания, протяженные делеции нескольких экзонов или всего гена, нонсенс-мутации), частоты встречаемости которых распределены равномерно по всему гену, приводят к развитию рабдоидных опухолей в почках и головном мозге у детей первых лет жизни, характеризуются высокой злокачественностью (синдром RTPS1). Если носитель мутации пережил четырехлетний возраст без манифестации RTPS1 или имеет миссенс-мутацию, мутацию в нетранслируемой области, особенно в «горячей точке» первого или последнего экзона, то у него не будет рабдоидных опухолей, но после 20 лет может развиться шванноматоз. Наконец, точковые мутации в 8–9-м экзонах могут вызвать синдром Коффина – Сириса, характеризующийся умственной отсталостью и пороками развития, но без возникновения новообразований. Все это ярко иллюстрирует плеiotропное действие гена, вовлеченного в работу такого важного клеточного механизма, как ремоделинг хроматина. С точки зрения лабораторной диагностики существенным представляется аргументированное направление пациента на прямую ДНК-диагностику по каждой из описанных нозологических форм, исходя из соответствующих минимальных критериев, а также дальнейшее развитие NGS-технологий, позволяющих полностью секвенировать не экзоны одного гена, а все гены-кандидаты заболевания. Возможно, в ближайшем будущем таргетное ресеквенирование панели генов ремоделинга хроматина, имеющих клинически значимые мутации, станет такой же рутинной задачей, как уже стало NGS-секвенирование с помощью готовых панелей основных онкогенов и генов-супрессоров. ©



## Литература

1. Tan D, Lynch HT, editors. Principles of molecular diagnostics and personalized cancer medicine. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2013. 968 p.
2. Михайленко ДС, Залетаев ДВ. Молекулярно-генетическая диагностика в онкоурологии. Saarbrücken: LAP Lambert Academic Publishing; 2013. 64 с.
3. Roy DM, Walsh LA, Chan TA. Driver mutations of cancer epigenomes. *Protein Cell*. 2014;5(4): 265–96. doi: 10.1007/s13238-014-0031-6.
4. Biegel JA, Busse TM, Weissman BE. SWI/SNF chromatin remodeling complexes and cancer. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2014;166C(3):350–66. doi: 10.1002/ajmg.c.31410.
5. Lu P, Roberts CW. The SWI/SNF tumor suppressor complex: Regulation of promoter nucleosomes and beyond. *Nucleus*. 2013;4(5):374–8. doi: 10.4161/nucl.26654.
6. Oike T, Ogiwara H, Nakano T, Yokota J, Kohno T. Inactivating mutations in SWI/SNF chromatin remodeling genes in human cancer. *Jpn J Clin Oncol*. 2013;43(9):849–55. doi: 10.1093/jjco/hyt101.
7. Varela I, Tarpey P, Raine K, Huang D, Ong CK, Stephens P, Davies H, Jones D, Lin ML, Teague J, Bignell G, Butler A, Cho J, Dalgliesh GL, Galapaththige D, Greenman C, Hardy C, Jia M, Latimer C, Lau KW, Marshall J, McLaren S, Menzies A, Mudie L, Stebbings L, Largaespada DA, Wessels LF, Richard S, Kahnoski RJ, Anema J, Tuveson DA, Perez-Mancera PA, Mustonen V, Fischer A, Adams DJ, Rust A, Chan-on W, Subimerb C, Dykema K, Furge K, Campbell PJ, Teh BT, Stratton MR, Futreal PA. Exome sequencing identifies frequent mutation of the SWI/SNF complex gene PBRM1 in renal carcinoma. *Nature*. 2011;469(7331):539–42. doi: 10.1038/nature09639.
8. Witkowski L, Lalonde E, Zhang J, Albrecht S, Hamel N, Cavallone L, May ST, Nicholson JC, Coleman N, Murray MJ, Tauber PF, Huntsman DG, Schönberger S, Yandell D, Hasselblatt M, Tischkowitz MD, Majewski J, Foulkes WD. Familial rhabdoid tumour 'avant la lettre' – from pathology review to exome sequencing and back again. *J Pathol*. 2013;231(1):35–43. doi: 10.1002/path.4225.
9. Negahban S, Nagel I, Soleimanpour H, Ale-davood A, Bagheri N, Paydar M, Daneshbod K, Hasselblatt M, Gesk S, Siebert R, Daneshbod Y. Prenatal presentation of a metastasizing rhabdoid tumor with homozygous deletion of the SMARCB1 gene. *J Clin Oncol*. 2010;28(33):e688–91. doi: 10.1200/JCO.2010.29.9735.
10. Sredni ST, Tomita T. Rhabdoid tumor predisposition syndrome. *Pediatr Dev Pathol*. 2015;18(1):49–58. doi: 10.2350/14-07-1531-MISC.1.
11. Teplick A, Kowalski M, Biegel JA, Nichols KE. Educational paper: screening in cancer predisposition syndromes: guidelines for the general pediatrician. *Eur J Pediatr*. 2011;170(3):285–94. doi: 10.1007/s00431-010-1377-2.
12. Gigante L, Paganini I, Frontali M, Ciabattoni S, Sangiulio FC, Papi L. Rhabdoid tumor predisposition syndrome caused by SMARCB1 constitutional deletion: prenatal detection of new case of recurrence in siblings due to gonadal mosaicism. *Fam Cancer*. 2016;15(1):123–6. doi: 10.1007/s10689-015-9836-6.
13. Bourdeaut F, Lequin D, Brugières L, Reynaud S, Dufour C, Doz F, André N, Stephan JL, Pérel Y, Oberlin O, Orbach D, Bergeron C, Rialland X, Fréneaux P, Ranchere D, Figarella-Branger D, Audry G, Puget S, Evans DG, Pinas JC, Capra V, Mosseri V, Coupier I, Gauthier-Villars M, Pieron G, Delattre O. Frequent hSNF5/INI1 germline mutations in patients with rhabdoid tumor. *Clin Cancer Res*. 2011;17(1):31–8. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-10-1795.
14. Eaton KW, Tooke LS, Wainwright LM, Judkins AR, Biegel JA. Spectrum of SMARCB1/INI1 mutations in familial and sporadic rhabdoid tumors. *Pediatr Blood Cancer*. 2011;56(1):7–15. doi: 10.1002/pbc.22831.
15. Johansson G, Andersson U, Melin B. Recent developments in brain tumor predisposing syndromes. *Acta Oncol*. 2016;55(4):401–11. doi: 10.3109/0284186X.2015.1107190.
16. Schneppenheim R, Frühwald MC, Gesk S, Hasselblatt M, Jeibmann A, Kordes U, Kreuz M, Leuschner I, Martin Subero JJ, Obser T, Oyen F, Vater I, Siebert R. Germline nonsense mutation and somatic inactivation of SMARCA4/BRG1 in a family with rhabdoid tumor predisposition syndrome. *Am J Hum Genet*. 2010;86(2):279–84. doi: 10.1016/j.ajhg.2010.01.013.
17. Bartelheim K, Sumerauer D, Behrends U, Kodetova D, Kucera F, Leuschner I, Neumayer P, Oyen F, Rube C, Siebert R, Schneppenheim R, Seeringer A, Vasovcak P, Frühwald MC. Clinical and genetic features of rhabdoid tumors of the heart registered with the European Rhabdoid Registry (EU-RHAB). *Cancer Genet*. 2014;207(9):379–83. doi: 10.1016/j.cancergen.2014.04.005.
18. Kim KH, Roberts CW. Mechanisms by which SMARCB1 loss drives rhabdoid tumor growth. *Cancer Genet*. 2014;207(9):365–72. doi: 10.1016/j.cancergen.2014.04.004.
19. Margol AS, Judkins AR. Pathology and diagnosis of SMARCB1-deficient tumors. *Cancer Genet*. 2014;207(9):358–64. doi: 10.1016/j.cancergen.2014.07.004.
20. Le Loarer F, Zhang L, Fletcher CD, Ribeiro A, Singer S, Italiano A, Neuville A, Houlier A, Chibon F, Coindre JM, Antonescu CR. Consistent SMARCB1 homozygous deletions in epithelioid sarcoma and in a subset of myoepithelial carcinomas can be reliably detected by FISH in archival material. *Genes Chromosomes Cancer*. 2014;53(6):475–86. doi: 10.1002/gcc.22159.
21. Sullivan LM, Folpe AL, Pawel BR, Judkins AR, Biegel JA. Epithelioid sarcoma is associated with a high percentage of SMARCB1 deletions. *Mod Pathol*. 2013;26(3):385–92. doi: 10.1038/modpathol.2012.175.
22. Bruggers CS, Bleyl SB, Pysher T, Barnette P, Afify Z, Walker M, Biegel JA. Clinicopathologic comparison of familial versus sporadic atypical teratoid/rhabdoid tumors (AT/RT) of the central nervous system. *Pediatr Blood Cancer*. 2011;56(7):1026–31. doi: 10.1002/pbc.22757.
23. Bahrami A, Lee S, Caradine KD, Raimondi SC, Folpe AL. SMARCB1 deletion by a complex three-way chromosomal translocation in an extrarenal malignant rhabdoid tumor. *Cancer Genet*. 2014;207(9):437–40. doi: 10.1016/j.cancergen.2014.08.002.
24. Smith MJ, Wallace AJ, Bowers NL, Eaton H, Evans DG. SMARCB1 mutations in schwannomatosis and genotype correlations with rhabdoid tumors. *Cancer Genet*. 2014;207(9):373–8. doi: 10.1016/j.cancergen.2014.04.001.
25. Wu J, Kong M, Bi Q. Identification of a novel germline SMARCB1 nonsense mutation in a family manifesting both schwannomatosis and unilateral vestibular schwannoma. *J Neurooncol*. 2015;125(2):439–41. doi: 10.1007/s11060-015-1918-7.
26. Rousseau G, Noguchi T, Bourdon V, Sobol H, Olschwang S. SMARCB1/INI1 germline mutations contribute to 10% of sporadic schwannomatosis. *BMC Neurol*. 2011;11:9. doi: 10.1186/1471-2377-11-9.
27. Asai K, Tani S, Mineharu Y, Tsurusaki Y, Imai Y, Agawa Y, Iwaki K, Matsumoto N, Sakai N. Familial schwannomatosis with a germline mutation of SMARCB1 in Japan. *Brain Tumor Pathol*. 2015;32(3):216–20. doi: 10.1007/s10014-015-0213-9.
28. Smith MJ, Wallace AJ, Bowers NL, Rustad CF, Woods CG, Leschziner GD, Ferner RE, Evans DG. Frequency of SMARCB1 mutations in familial and sporadic schwannomatosis. *Neurogenetics*. 2012;13(2):141–5. doi: 10.1007/s10048-012-0319-8.
29. Smith MJ, Walker JA, Shen Y, Stemmer-Rachamimov A, Gusella JF, Plotkin SR. Expression of SMARCB1 (INI1) mutations in familial schwannomatosis. *Hum Mol Genet*. 2012;21(24):5239–45. doi: 10.1093/hmg/dd370.
30. Melean G, Velasco A, Hernández-Imaz E, Rodríguez-Álvarez FJ, Martín Y, Valero A, Hernández-Chico C. RNA-based analysis of two SMARCB1 mutations associated with familial schwannomatosis with meningio-





- mas. *Neurogenetics*. 2012;13(3):267–74. doi: 10.1007/s10048-012-0335-8.
31. Paganini I, Sestini R, Cacciatore M, Capone GL, Candita L, Paolello C, Sbaraglia M, Dei Tos AP, Rossi S, Papi L. Broadening the spectrum of SMARCB1-associated malignant tumors: a case of uterine leiomyosarcoma in a patient with schwannomatosis. *Hum Pathol*. 2015;46(8):1226–31. doi: 10.1016/j.humpath.2015.04.008.
- ## References
1. Tan D, Lynch HT, editors. Principles of molecular diagnostics and personalized cancer medicine. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2013. 968 p.
2. Mikhaylenko DS, Zaletaev DV. Molekulyarno-geneticheskaya diagnostika v onkourologii [Molecular genetic diagnostics in urologic oncology]. Saarbrücken: LAP Lambert Academic Publishing; 2013. 64 p. (in Russian).
3. Roy DM, Walsh LA, Chan TA. Driver mutations of cancer epigenomes. *Protein Cell*. 2014;5(4):265–96. doi: 10.1007/s13238-014-0031-6.
4. Biegel JA, Busse TM, Weissman BE. SWI/SNF chromatin remodeling complexes and cancer. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2014;166C(3):350–66. doi: 10.1002/ajmg.c.31410.
5. Lu P, Roberts CW. The SWI/SNF tumor suppressor complex: Regulation of promoter nucleosomes and beyond. *Nucleus*. 2013;4(5):374–8. doi: 10.4161/nucl.26654.
6. Oike T, Ogiwara H, Nakano T, Yokota J, Kohno T. Inactivating mutations in SWI/SNF chromatin remodeling genes in human cancer. *Jpn J Clin Oncol*. 2013;43(9):849–55. doi: 10.1093/jjco/hyt101.
7. Varela I, Tarpey P, Raine K, Huang D, Ong CK, Stephens P, Davies H, Jones D, Lin ML, Teague J, Bignell G, Butler A, Cho J, Dalglish GL, Galappaththige D, Greenman C, Hardy C, Jia M, Latimer C, Lau KW, Marshall J, McLaren S, Menzies A, Mudie L, Stebbings L, Largaespada DA, Wessels LF, Richards S, Kahnoski RJ, Anema J, Tuveson DA, Perez-Mancera PA, Mustonen V, Fischer A, Adams DJ, Rust A, Chan-on W, Subimerb C, Dykema K, Furge K, Campbell PJ, Teh BT, Stratton MR, Futreal PA. Exome sequencing identifies frequent mutation of the SWI/SNF complex gene PBRM1 in renal carcinoma. *Nature*. 2011;469(7331):539–42. doi: 10.1038/nature09639.
8. Witkowski L, Lalonde E, Zhang J, Albrecht S, Hamel N, Cavallone L, May ST, Nicholson JC, Coleman N, Murray MJ, Tauber PF, Huntsman DG, Schönberger S, Yandell D, Hasselblatt M, Tischkowitz MD, Majewski J, Foulkes WD. Familial rhabdoid tumour 'avant la lettre' – from pathology review to exome sequencing and back again. *J Pathol*. 2013;231(1):35–43. doi: 10.1002/path.4225.
9. Negahban S, Nagel I, Soleimanpour H, Al-davood A, Bagheri N, Paydar M, Daneshbod K, Hasselblatt M, Gesk S, Siebert R, Daneshbod Y. Prenatal presentation of a metastasizing rhabdoid tumor with homozygous deletion of the SMARCB1 gene. *J Clin Oncol*. 2010;28(33):e688–91. doi: 10.1200/JCO.2010.29.9735.
10. Sredni ST, Tomita T. Rhabdoid tumor predisposition syndrome. *Pediatr Dev Pathol*. 2015;18(1):49–58. doi: 10.2350/14-07-1531-MISC.1.
11. Teplick A, Kowalski M, Biegel JA, Nichols KE. Educational paper: screening in cancer predisposition syndromes: guidelines for the general pediatrician. *Eur J Pediatr*. 2011;170(3):285–94. doi: 10.1007/s00431-010-1377-2.
12. Gigante L, Paganini I, Frontali M, Ciabattini S, Sangiuolo FC, Papi L. Rhabdoid tumor predisposition syndrome caused by SMARCB1 constitutional deletion: prenatal detection of new case of recurrence in siblings due to gonadal mosaicism. *Fam Cancer*. 2016;15(1):123–6. doi: 10.1007/s10689-015-9836-6.
13. Bourdeaut F, Lequin D, Brugières L, Reynaud S, Dufour C, Doz F, André N, Stephan JL, Pérel Y, Oberlin O, Orbach D, Bergeron C, Rialland X, Fréneaux P, Ranchere D, Figarella-Branger D, Audry G, Puget S, Evans DG, Pinas JC, Capra V, Mosseri V, Coupier I, Gauthier-Villars M, Pieron G, Delattre O. Frequent hSNF5/INI1 germline mutations in patients with rhabdoid tumor. *Clin Cancer Res*. 2011;17(1):31–8. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-10-1795.
14. Eaton KW, Tooke LS, Wainwright LM, Judkins AR, Biegel JA. Spectrum of SMARCB1/INI1 mutations in familial and sporadic rhabdoid tumors. *Pediatr Blood Cancer*. 2011;56(1):7–15. doi: 10.1002/pbc.22831.
15. Johansson G, Andersson U, Melin B. Recent developments in brain tumor predisposing syndromes. *Acta Oncol*. 2016;55(4):401–11. doi: 10.3109/0284186X.2015.1107190.
16. Schneppenheim R, Frühwald MC, Gesk S, Hasselblatt M, Jeibmann A, Kordes U, Kreuz M, Leuschner I, Martin Subero JI, Obser T, Oyen F, Vater I, Siebert R. Germline nonsense mutation and somatic inactivation of SMARCA4/BRG1 in a family with rhabdoid tumor predisposition syndrome. *Am J Hum Genet*. 2010;86(2):279–84. doi: 10.1016/j.ajhg.2010.01.013.
17. Bartelheim K, Sumerauer D, Behrends U, Kodetova D, Kucera F, Leuschner I, Neumayer P, Oyen F, Rube C, Siebert R, Schneppenheim R, Seeringer A, Vasovcak P, Frühwald MC. Clinical and genetic features of rhabdoid tumors of the heart registered with the European Rhabdoid Registry (EU-RHAB). *Cancer Genet*. 2014;207(9):379–83. doi: 10.1016/j.cancer-gen.2014.04.005.
18. Kim KH, Roberts CW. Mechanisms by which SMARCB1 loss drives rhabdoid tumor growth. *Cancer Genet*. 2014;207(9):365–72. doi: 10.1016/j.cancer-gen.2014.04.004.
19. Margol AS, Judkins AR. Pathology and diagnosis of SMARCB1-deficient tumors. *Cancer Genet*. 2014;207(9):358–64. doi: 10.1016/j.cancer-gen.2014.07.004.
20. Le Loarer F, Zhang L, Fletcher CD, Ribeiro A, Singer S, Italiano A, Neuville A, Houlier A, Chibon F, Coindre JM, Antonescu CR. Consistent SMARCB1 homozygous deletions in epithelioid sarcoma and in a subset of myoepithelial carcinomas can be reliably detected by FISH in archival material. *Genes Chromosomes Cancer*. 2014;53(6):475–86. doi: 10.1002/gcc.22159.
21. Sullivan LM, Folpe AL, Pawel BR, Judkins AR, Biegel JA. Epithelioid sarcoma is associated with a high percentage of SMARCB1 deletions. *Mod Pathol*. 2013;26(3):385–92. doi: 10.1038/modpathol.2012.175.
22. Bruggers CS, Bleyl SB, Pysher T, Barnette P, Afify Z, Walker M, Biegel JA. Clinicopathologic comparison of familial versus sporadic atypical teratoid/rhabdoid tumors (AT/RT) of the central nervous system. *Pediatr Blood Cancer*. 2011;56(7):1026–31. doi: 10.1002/pbc.22757.
23. Bahrami A, Lee S, Caradine KD, Raimondi SC, Folpe AL. SMARCB1 deletion by a complex three-way chromosomal translocation in an extrarenal malignant rhabdoid tumor. *Cancer Genet*. 2014;207(9):437–40. doi: 10.1016/j.cancer-gen.2014.08.002.
24. Smith MJ, Wallace AJ, Bowers NL, Eaton H, Evans DG. SMARCB1 mutations in schwannomatosis and genotype correlations with rhabdoid



- tumors. *Cancer Genet.* 2014;207(9):373–8. doi: 10.1016/j.cancergen.2014.04.001.
25. Wu J, Kong M, Bi Q. Identification of a novel germline SMARCB1 nonsense mutation in a family manifesting both schwannomatosis and unilateral vestibular schwannoma. *J Neurooncol.* 2015;125(2):439–41. doi: 10.1007/s11060-015-1918-7.
26. Rousseau G, Noguchi T, Bourdon V, Sobol H, Olschwang S. SMARCB1/INI1 germline mutations contribute to 10% of sporadic schwannomatosis. *BMC Neurol.* 2011;11:9. doi: 10.1186/1471-2377-11-9.
27. Asai K, Tani S, Mineharu Y, Tsurusaki Y, Imai Y, Agawa Y, Iwaki K, Matsumoto N, Sakai N. Familial schwannomatosis with a germline mutation of SMARCB1 in Japan. *Brain Tumor Pathol.* 2015;32(3):216–20. doi: 10.1007/s10014-015-0213-9.
28. Smith MJ, Wallace AJ, Bowers NL, Rustad CF, Woods CG, Leschziner GD, Ferner RE, Evans DG. Frequency of SMARCB1 mutations in familial and sporadic schwannomatosis. *Neurogenetics.* 2012;13(2):141–5. doi: 10.1007/s10048-012-0319-8.
29. Smith MJ, Walker JA, Shen Y, Stemmer-Rachamimov A, Gusella JF, Plotkin SR. Expression of SMARCB1 (INI1) mutations in familial schwannomatosis. *Hum Mol Genet.* 2012;21(24):5239–45. doi: 10.1093/hmg/dds370.
30. Melean G, Velasco A, Hernández-Imaz E, Rodríguez-Álvarez FJ, Martín Y, Valero A, Hernández-Chico C. RNA-based analysis of two SMARCB1 mutations associated with familial schwannomatosis with meningiomas. *Neurogenetics.* 2012;13(3):267–74. doi: 10.1007/s10048-012-0335-8.
31. Paganini I, Sestini R, Cacciato M, Capone GL, Candita L, Paoletto C, Sbaraglia M, Dei Tos AP, Rossi S, Papi L. Broadening the spectrum of SMARCB1-associated malignant tumors: a case of uterine leiomyosarcoma in a patient with schwannomatosis. *Hum Pathol.* 2015;46(8):1226–31. doi: 10.1016/j.humpath.2015.04.008.
32. Kosho T, Okamoto N, Ohashi H, Tsurusaki Y, Imai Y, Hibi-Ko Y, Kawame H, Homma T, Tanabe S, Kato M, Hiraki Y, Yamagata T, Yano S, Sakazume S, Ishii T, Nagai T, Ohta T, Niikawa N, Mizuno S, Kaname T, Naritomi K, Narumi Y, Wakui K, Fukushima Y, Miyatake S, Mizuguchi T, Saitsu H, Miyake N, Matsumoto N. Clinical correlations of mutations affecting six components of the SWI/SNF complex: detailed description of 21 patients and a review of the literature. *Am J Med Genet A.* 2013;161A(6):1221–37. doi: 10.1002/ajmg.a.35933.
33. Kosho T, Okamoto N; Coffin-Siris Syndrome International Collaborators. Genotype-phenotype correlation of Coffin-Siris syndrome caused by mutations in SMARCB1, SMARCA4, SMARCE1, and ARID1A. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2014;166C(3):262–75. doi: 10.1002/ajmg.c.31407.

## Mutations of the *SMARCB1* gene in human cancers

Mikhaylenko D.S.<sup>1</sup> • Teleshova M.V.<sup>2</sup> • Efremov G.D.<sup>1</sup> • Alekseev B.Y.<sup>1</sup>

In the recent years, the full exome sequencing helped to reveal a set of mutations in the genes that are not oncogenes or tumor suppressor genes by definition, but play an important role in carcinogenesis and encode proteins involved in chromatin remodeling. Among chromatin remodeling systems, which operate through the ATP-dependent mechanism, the complex SWI/SNF attracts the great attention. The complex consists of the catalytic ATPase (SMARCA2/4), a group of conservative core subunits (SMARCB1, SMARCC1/2), and variant subunits. Abnormalities in the genes coding for each of these components have been identified as driver mutations in various human tumors. The *SMARCB1* gene is of interest for practical oncogenetics, with its typical genotype-phenotype correlations. Germinal inactivating mutations (frameshift insertions/deletions, full deletions of the gene, nonsense mutations) lead to development of rhabdoid tumors in the kidneys and the brain in children in their first years of life, or even in utero. These tumors are highly malignant (Rhabdoid Tumor Predisposition

Syndrome 1 – RTPS1). If a mutation carrier survives his/hers four years of life without manifestation RTPS1 with a missense mutation or has the mutation in the "hot spot" of the first or the last exon, then he/she will not develop rhabdoid tumors, but after 20 years of life, schwannomatosis may develop as multiple benign tumors of peripheral nerves. Finally, some point mutations in the exons 8–9 can result in Coffin-Siris syndrome characterized by mental retardation and developmental disorders, but no neoplasms. In this regard, rational referral of patients for direct DNA diagnostics of each of the described disease entities plays an important role, based on respective minimal criteria, as well as necessity of further development of NGS technologies (full genome and full exome sequencing) that are able to sequence not only individual exons, but all candidate genes of the disorders.

**Key words:** *SMARCB1* mutation, SWI/SNF complex, rhabdoid tumor, RTPS1, schwannomatosis, Coffin-Siris syndrome

doi: 10.18786/2072-0505-2016-44-5-558-567

**Mikhaylenko Dmitry S.** – MD, PhD, Leading Researcher, Department of Pathology Anatomy with the Molecular Genetic Group<sup>1</sup>

✉ 51/4 3-ya Parkovaya ul., Moscow, 105425, Russian Federation. Tel.: +7 (903) 711 81 13. E-mail: dimserg@mail.ru

**Teleshova Margarita V.** – MD, Research Fellow, Department of Clinical Oncology<sup>2</sup>

**Efremov Gennady D.** – MD, PhD, Head of Department of Pathology Anatomy with the Molecular Genetic Group<sup>1</sup>

**Alekseev Boris Y.** – MD, PhD, Professor, Deputy Director<sup>1</sup>

<sup>1</sup>N.A. Lopatkin Research Institute of Urology and Interventional Radiology – branch of the National Medical Research Radiological Center; 51/1 3-ya Parkovaya ul., Moscow, 105425, Russian Federation

<sup>2</sup>Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitry Rogachev; 1 Samory Mashela ul., Moscow, 117997, Russian Federation