

## ВОЗМОЖНОСТЬ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ СИНДРОМА ШЕГРЕНА КАК ПРЕДШЕСТВЕННИКА ЛИМФОМЫ НА ОСНОВЕ АУТОАНТИТЕЛ

**А. Бредберг**

Университетский госпиталь Скейн Лундского Университета,  
отделение лабораторной медицины, г. Мальмо, Швеция

**Андерс Бредберг,**

врач отделения клинической микробиологии  
Университетского Госпиталя Скейн,  
Jan Waldenströms gata 59, plan 2,  
Clinical Microbiology,  
Skane University Hospital,  
20502, Malmö, Sweden,  
tel. +46-40-331350 or +46-40-337203,  
e-mail: anders.bredberg@med.lu.se

Синдром Шегрена (СШ) не является наследственным заболеванием и относительно распространен во взрослом возрасте. Для него характерны повышенная утомляемость, снижение экзокринной железистой функции, продуцирование специфических аутоантител и фокальная инфильтрация В- и Т-лимфоцитов. Болезнь может осложняться также злокачественной лимфомой. Большинство пациентов с СШ имеют высокие сывороточные уровни антиядерных антител (АЯА), а АЯА подтипы SS-A и SS-B (аутоантитела к РНК-модифицирующим сплайсеомным компонентам) используются в качестве диагностических маркеров СШ. Антитела к хроматину делают раковые клетки более чувствительными к ДНК-связывающим цитостатическим лекарствам. Это позволяет предположить, что действительно АЯА при СШ может иметь некоторое влияние на клеточные функции, и, возможно, способствовать возникновению симптомов СШ у пациентов.

Самый последний доклад нашего отдела показал, что АЯА, включая SS-A и SS-B, присутствуют в высоких титрах в сыворотках, полученных от больных СШ, за много лет до появления симптомов задолго до того, как был поставлен диагноз.

**Ключевые слова:** синдром Шегрена, злокачественная лимфома, антиядерные антитела, ДНК.

## DIAGNOSTIC AUTO-ANTIBODIES APPEAR MANY YEARS BEFORE SYMPTOM ONSET IN LYMPHOMA-PRONE SJOGREN'S SYNDROME

**A. Bredberg**

Department of Laboratory Medicine, Lund University, Skane University Hospital, Malmö, Sweden

Sjogren's syndrome (SS) is a non-hereditary and relatively common disease with adult onset. It is characterized by extreme tiredness, diminished exocrine glandular function, specific auto-antibody production and focal infiltration of B and T lymphocytes. The disease may be also complicated by malignant lymphoma. Most SS patients have high serum levels of anti-nuclear antibodies (ANA), and the ANA subtypes SS-A and SS-B (autoantibodies to RNA-modifying spliceosome components) are used as diagnostic markers of SS. Antibodies to chromatin make cancer cells more sensitive to DNA-binding cytostatic drugs suggests that indeed the ANA in SS may have some influence on cellular functions, and perhaps contribute to SS patients' symptoms.

A most recent report from our department has demonstrated that ANA including SS-A and SS-B are present at high titres in sera obtained from SS patients many years before the onset of symptoms, and even longer times before the diagnosis was established

**Keywords:** Sjogren's syndrome, malignant lymphoma, anti-nuclear antibodies, DNA.

Синдром Шегрена (СШ) не является наследственным заболеванием и относительно распространен в взрослом возрасте. Распространенность составляет 0,2-0,6%, что составляет 0,5 млн. пациентов в России, из них 90% - у женщин. Для него характерны повышенная утомляемость, снижение экзокринной железистой функции, продуцирование специфических аутоантител и фокальная инфильтрация В- и Т-лимфоцитов. Помимо основных симптомов в виде сухости глаз и сухости во рту, болезнь может быть осложнена системными проявлениями со стороны легких, почек и нервной системы, а также злокачественной лимфомой. Также, как и при других аутоиммунных заболеваниях, этиология неизвестна.

Клетки человека проявляют широкий ряд защитных функций в ситуациях, угрожающих клеточному гомеостазу, включая репарацию ДНК, изменения клеточного цикла и апоптоз. Мы обнаружили изменения в такого рода «стрессовых» функциях в лимфоцитах при синдроме Шегрена (СШ); касательно репарации ДНК, белков, связывающихся с ДНК и ареста клеточного цикла в Т-клетках [1,2]. Это привело к гипотезе об усиленной ответной реакции на стресс, работающей как патогенетический механизм, при СШ.

Основным клеточным компонентом противодействия повреждению, вызванному гамма-излучением и кислородом, является ДНК-зависимая протеинкиназа (ДНК-ПК). Она связывается с разрывами двухцепочечной ДНК и инициирует каскад событий, в том числе конечное присоединение разрывов цепочек ДНК и накопление p53. Эти сигналы служат как для ареста клеточного цикла (чтобы дать время клеткам для репарации повреждений ДНК), так и для апоптоза, при наличии слишком большого количества повреждений ДНК для успешной репарации.

Интересно, что ДНК-протеинкиназа (ДНК-ПК), в дополнение к своей роли в репарации ДНК, является частью V(D)J рекомбиназы, выполняя посредническую роль в перестройке иммуноглобулинов и генов Т-клеточных рецепторов. Соответственно, информация об активности ДНК-ПК в клетках будет представлять особый интерес при аутоиммунных заболеваниях, таких, как СШ. В В-лимфоцитах у пациентов с СШ нами была обнаружена сильная киназная активность ДНК-ПК, в том числе фосфорилирование p53 и увеличенный арест клеточного цикла в ответ на гамма-излучение.

Пациенты с СШ имеют сильный риск развития неходжкинской лимфомы (НХЛ). При исследовании 256 пациентов с СШ было обнаружено 16-кратное увеличение в 11 случаях по сравнению с ожидаемым значением 0,7 [3]. Общее количество злокачественных опухолей составило 33 (ожидаемое 23). Интересно, что касается женских гормонозависимых форм рака, то уровень был относительно низким: 3 случая, в то время как ожидалось 8, однако никакой статистической значимости не было.

Фолликулярная В-клеточная форма НХЛ в значительной степени связана с хромосомной трансло-

Sjogren's syndrome (SS) is a non-hereditary and relatively common disease with adult onset. Prevalence is 0.2-0.6% in most populations, corresponding to approximately 0.5 million patients within Russia, and with at least 90% women. It is characterized by extreme tiredness, diminished exocrine glandular function, specific auto-antibody production and focal infiltration of B and T lymphocytes. Besides the cardinal symptoms of dry eyes and dry mouth, the disease may be complicated by systemic manifestations from the lungs, kidneys and nervous system, as well as by malignant lymphoma. As for many other autoimmune diseases, the aetiology is unknown.

Human cells can elicit a large set of defence functions in situations threatening cellular homeostasis, including DNA repair, cell cycle alterations and apoptosis. We have found alterations in such stress functions in SS lymphocytes; concerning DNA repair, DNA-binding proteins and cell cycle arrest in T cells (1-2). This has led to the hypothesis of an enhanced stress response as a pathogenetic mechanism in SS.

A major cellular component counteracting damage caused by gamma radiation and oxygen is DNA-dependent protein kinase (DNA-PK). It binds to double-stranded DNA breaks, and initiates a cascade of events, including end-joining of DNA strand breaks and accumulation of p53. This signals for both cell cycle arrest (in order to allow time for the cell to repair DNA damage), and apoptosis if there is too much of DNA damage to be successfully repaired.

Interestingly, DNA-PK, in addition to its role in DNA repair, is part of V(D)J recombinase, mediating the rearrangement of immunoglobulin and T cell receptor genes. Accordingly, information on DNA-PK activity in B cells would be of special interest in an autoimmune disease like SS. We have shown in B lymphocytes from SS patients: a strong DNA-PK kinase activity, including p53 phosphorylation and increased cell cycle arrest in response to gamma radiation.

SS patients have a strong risk to develop non-Hodgkin lymphoma (NHL). In a study on 256 SS patients there was a 16-fold increase, with 11 observed cases as compared with the expected value of 0.7 (3). The total number of malignancies was 33 (expected 23). Interestingly, for female hormone-dependent cancer types there was a relatively low incidence: 3 cases while 8 were expected; however, there was no statistical significance.

The follicular B cell type of NHL is strongly associated with the chromosome translocation t(14;18). This rearrangement is produced by illegitimate (i.e. outside immune genes) V(D)J recombination. It produces bcl-2 and inhibits apoptosis, and can be detected at a low level (one in a million B cells, corresponding to a total of >104 B lymphocytes in a human individual) in normal lymphocytes of healthy control subjects (4).

Our paradoxical observation of a strongly reduced frequency in SS of this bcl-2-activating translocation (Fig. 1) may seem to be in conflict with the finding of increased DNA-PK activity in SS, since DNA-PK is a component of the V(D)J complex. However, highly efficient recognition and processing of DNA base

кацией [14,18]. Эта перестановка производится «незаконной» (т.е. вне иммунных генов) V (D) J рекомбинацией. Она производит Bcl-2 и ингибирует апоптоз и может быть обнаружена на очень низком уровне (одна на миллион В-клеток, соответствующих общему количеству  $> 10^4$  В-лимфоцитов в человеческом индивидууме) в нормальных лимфоцитах здоровых контрольных субъектов [4].

Наше наблюдение выявило парадокс: сильно сократившаяся частота при СШ этой bcl-2-активирующей транслокации (рис. 1), и может показаться, что она находится в конфликте с находкой о повышенной ДНК-ПК активности при СШ, так как ДНК-ПК является компонентом V(D)J комплекса. Однако высокоэффективное распознавание и процессинг повреждения базовой ДНК вместе с пролонгированным арестом фазы G1 клеточного цикла, скорее всего, снизит присутствие одностранных повреждений в клетках, входящих в фазу синтеза ДНК. Таким образом, клетки СШ устранят важный источник разрывов двойной нити ДНК и предотвратят любые рекомбинации двух сломанных хромосом, генерирующих транслокацию. На рис.1 показана частота t-хромосомной транслокации, определенная с помощью ПЦР, в лимфоцитах периферической крови здоровых контрольных субъектов и подгруппы пациентов с СШ в соответствии со статусом SS-A/SS-B. Каждая точка обозначает результаты, полученные от 9 до 38 отдельных ПЦР от одного индивидуума с, по крайней мере, одним положительным ПЦР.

Большинство пациентов с СШ имеют высокие сывороточные уровни антиядерных антител (АЯА), а АЯА подтипы SS-A и SS-B (аутоантитела к РНК-модифицирующим сплайсеомным компонентам) используются в качестве диагностических маркеров СШ. Эти АЯА, как правило, не считаются реактивными *in vivo* с соответствующими внутриклеточными ДНК- и РНК-антигенами. Тем не менее, недавно опубликован отчет [5] о том, что антитела к хроматину делают раковые клетки более чувствительными к ДНК-связывающим цитостатическим лекарствам. Это позволяет предположить, что действительно АЯА при СШ могут иметь некоторое влияние на клеточные функции, и, возможно, способствовать возникновению симптомов СШ у пациентов.

Самый последний доклад нашего отдела показал, что АЯА, включая SS-A и SS-B, присутствуют в высоких титрах в сыворотках, полученных от больных СШ за много лет до появления симптомов, и даже очень задолго до того, как был поставлен диагноз [6]. Таким образом, патологические активности, модифицирующие ДНК, и выработка специфических аутоантител задолго до начала заболевания являются характеристикой распространенных заболеваний с измененным образцом заболеваемости раком.

Потенциал для превентивных измерений, использующих АЯА скрининг, должен быть исследован.

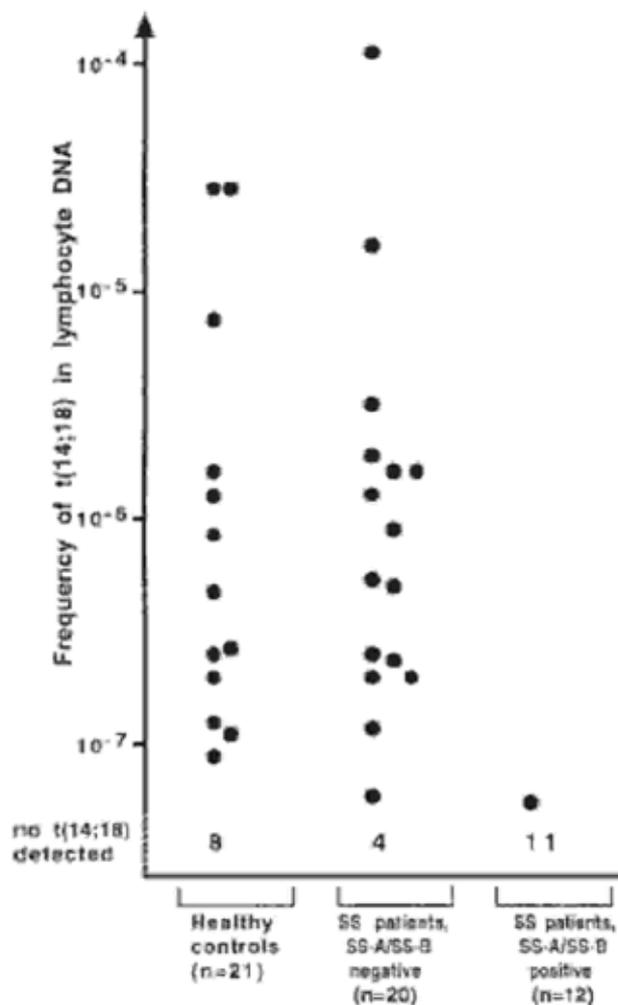


Рис. 1. Частота t-хромосомной транслокации  
Fig. 1. Frequency of t-chromosomal translocation

damage, together with a prolonged G1 cell cycle phase arrest, will most probably lower the presence of single-strand lesions in cells entering the DNA synthesis phase. In this way, SS cells will eliminate an important source of DNA double-strand-breaks, and prevent any recombination of two broken chromosomes generating a translocation.

Most SS patients have high serum levels of anti-nuclear antibodies (ANA), and the ANA subtypes SS-A and SS-B (autoantibodies to RNA-modifying spliceosome components) are used as diagnostic markers of SS. These ANA are generally considered not to be reactive *in vivo* with the corresponding intra-cellular DNA- and RNA-associated antigens. However, a recent report (5) that antibodies to chromatin make cancer cells more sensitive to DNA-binding cytostatic drugs suggests that indeed the ANA in SS may have some influence on cellular functions, and perhaps contribute to SS patients' symptoms.

A most recent report from our department has demonstrated that ANA including SS-A and SS-B are present at high titres in sera obtained from SS patients many years before the onset of symptoms, and even longer times before the diagnosis was established (6).

**Список литературы**

1. Bredberg A. et al. Review. Sjogren's syndrome and the danger model // Rheumatology. – 2005. - Vol. 44. – P. 965–970.
2. Hansen et al. Targeting Cancer with a Lupus Autoantibody // Sci Transl Med. - 2012. - Vol. - 4. – P. 142-157.
3. Henriksson et al. Enhanced DNA-dependent protein kinase activity in Sjogren's syndrome B cells // Rheumatology. - 2004. - Vol. 43. – P. 1109–1115.
4. Henriksson et al. Sjogren's Syndrome: Lymphoma Predisposition Coupled with a Reduced Frequency of t-translocations in Blood Lymphocytes // Mol Carcinogenesis. - (1999. - Vol. 24. - P. 226–231.
5. Jonsson et al. Autoantibodies present before symptom onset in primary Sjogren's syndrome // JAMA in press. - 2013.
6. Theander et al. Lymphoma and other malignancies in primary Sjogren's syndrome: a cohort study on cancer incidence and lymphoma predictors // Ann Rheum Dis. - 2006. – Vol. 65. – P. 796-803.

In summary, pathological DNA-modifying activities and the development of specific auto-antibodies long before disease onset, are features of a common disease with an altered cancer incidence pattern.

The potential for preventive measures using ANA screening needs to be investigated.

## **НАСТОРОЖЕННОСТЬ К РАКУ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ, ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ И ОБУЧЕНИЕ: БИПСИХОСОЦИАЛЬНЫЙ ПОДХОД**

**С. Уэллс**

**Государственный колледж Эдисон, США**

**Сюзан Уэллс,**  
профессор,  
8099 College Parkway,  
Fort Meyers, Florida 33919, USA,  
tel. 239-489-9462  
e-mail: [suzanne.wells@edison.edu](mailto:suzanne.wells@edison.edu)

*Рак молочной железы до сих пор остается одной из главных проблем здоровья женщин. Во всем мире это самая распространенная форма рака среди женщин и является второй по значимости причиной смерти. Однако, рак молочной железы является одной из тех форм рака, которые имеют благоприятное течение при раннем выявлении.*

*Диагноз рака молочной железы часто может создавать страх и беспокойство для самой женщины, а также для тех людей, которых она знает и любит и в результате может предрасполагать психосоциальные реакции, ухудшающие результаты лечения. Как следствие, врачи не могут концентрироваться только на физических аспектах, связанных с лечением рака молочной железы, но должны также признать и рассмотреть психосоциальные последствия диагностики и улучшения лечения для того, чтобы достичь лучших результатов.*

*Реализация психосоциальной модели оказания помощи должна включать такие аспекты ухода за пациентками как семейные заботы, финансовые последствия болезни и вопросы профессионально-трудовой занятости, а также учитывать длительность лечения и могут и должны рассматриваться как часть лечения.*

*Нет лучшего времени, чем сейчас для того, чтобы улучшить наши навыки для лучшего лечения и ухода за нашими матерями, женами, сестрами, тетями, племянницами, дочерьми и внуками, которые могут когда-нибудь столкнуться с диагнозом рака молочной железы.*

**Ключевые слова:** рак молочной железы, психосоциальная модель, уход, лечение, профилактика.