

BHD 综合征相关的肾肿瘤研究进展

盛月¹, 陆光琴¹, 刘纪实², 范亮亮¹, 柳律^{3*}

(1. 中南大学 生命科学学院 细胞生物学系, 中国湖南 长沙 410017; 2. 中南大学湘雅三医院 肾内科, 中国湖南 长沙 410013; 3. 中南大学湘雅二医院 呼吸与危重症医学科, 中国湖南 长沙 410011)

摘要: BHD (Birt-Hogg-Dubé)综合征是一种以皮肤纤维瘤、肾肿瘤、肺囊肿和自发性气胸为主要临床表现的常染色体显性遗传疾病。它的诊断依赖特定的临床学表现、影像学特征及遗传学依据等多方面证据。抑癌基因卵巢滤泡激素(*Folliculin, FLCN*)突变是 BHD 综合征产生的最主要原因, *FLCN* 与 *FLCN* 相互作用蛋白(*FLCN-interacting protein, FNIP*) 1 和 2 以及 AMP 活化的蛋白激酶(adenosine monophosphate-activated protein kinase, *AMPK*)形成复合物, 通过调节哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, *mTOR*)通路, 对 BHD 综合征的发生发展起重要作用。近年来研究发现, BHD 综合征相关肾肿瘤与散发性肾肿瘤及其他遗传相关肾肿瘤存在明显区别。因此, 总结 BHD 综合征相关肾肿瘤的分子机制和病理学特征, 探讨 BHD 综合征相关肾肿瘤与散发性肾肿瘤及其他遗传相关肾肿瘤的区别, 将有助于 BHD 综合征相关肾肿瘤的临床诊断和鉴定, 以及开发出靶向治疗等除了外科手术以外的其他治疗方法。

关键词: BHD 综合征; 肾肿瘤; 卵巢滤泡激素(*FLCN*); 哺乳动物雷帕霉素靶蛋白通路; AMP 活化的蛋白激酶(*AMPK*)

中图分类号: R692, R737.11

文献标志码: A

文章编号: 1007-7847(2023)02-0155-07

Research Advances in BHD Syndrome-associated Renal Tumors

SHENG Yue¹, LU Guangqin¹, LIU Jishi², FAN Liangliang¹, LIU Lü^{3*}

(1. Department of Cell Biology, School of Life Sciences, Central South University, Changsha 410017, Hunan, China; 2. Department of Nephrology, the Third Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410013, Hunan China; 3. Department of Respiratory Medicine, the Second Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410011, Hunan, China)

Abstract: Birt-Hogg-Dubé (BHD) syndrome is an autosomal dominant genetic disorder characterized by dermatofibroma, renal tumor, pulmonary cyst and spontaneous pneumothorax. At present, diagnosis of BHD syndrome is based on clinical manifestations, imaging features and genetic evidence. Mutations in *Folliculin (FLCN)*, a tumor suppressor gene, are the main genetic lesion that causes BDH syndrome. The *FLCN* protein can form a complex with *FLCN-interacting protein 1 (FNIP1)*, *FNIP2* and adenosine monophosphate-activated protein kinase (*AMPK*), acting on occurrence and development of BDH syndrome by regulating mammalian target of rapamycin (*mTOR*) pathway. Recent studies have found that obvious differences exist in BHD syndrome-associated renal tumors, sporadic renal tumors and other genetically related renal tumors. Herein, the molecular mechanism and pathological characteristics of BHD syndrome-associated renal tumors were summarized, and the differences between BHD syndrome-associated renal tumors and other renal tumors were discussed, hoping to give some reference in clinical diagnosis of BHD syndrome-associated renal tumors and development of effective targeted therapies in addition to surgery.

Key words: Birt-Hogg-Dubé (BHD) syndrome; renal tumor; folliculin (*FLCN*); mammalian target of rapamycin (*mTOR*) pathway; adenosine monophosphate-activated protein kinase (*AMPK*)

(*Life Science Research*, 2023, 27(2): 155-161)

收稿日期: 2022-08-11; 修回日期: 2022-10-17; 网络首发日期: 2023-02-10

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(82000079); 湖南省自然科学基金项目(2021JJ40849); 长沙市自然科学基金项目(kq2014233); 中南大学大型仪器设备共享基金项目(CSUZC202243, CSUZC202249)

作者简介: 盛月(1997-), 女, 安徽滁州人, 硕士研究生; *通信作者: 柳律(1990-), 女, 湖南长沙人, 博士, 主治医师, 主要从事医学遗传学研究, E-mail: docliulv@csu.edu.cn。

BHD (Birt-Hogg-Dubé)综合征是一种以皮肤纤维瘤、肾肿瘤、肺囊肿和自发性气胸为主要临床表现的常染色体显性遗传疾病,由 Birt 等^[1]首次描述并命名。除以面部、颈部和躯干上出现白色或肤色的丘疹为典型临床表现外, BHD 综合征通常还会累及肺、肾脏、结肠等部位,其发病率无性别差异^[2]。由 BHD 综合征引起的肾肿瘤类型多样,且与散发性肾肿瘤和其他遗传性肾肿瘤明显不同,其致病机理尚未完全阐明,迫切需要进一步的探究及新的治疗方案。本综述总结了 BHD 综合征相关肾肿瘤的发生特点、致病机理、诊断方法和治疗策略,以期为 BHD 综合征相关肾肿瘤的临床诊断和非手术治疗方法开发提供潜在靶点与新的策略。

1 BHD 综合征与肾肿瘤

除多发性肺囊肿、自发性气胸、皮肤纤维瘤等以外,肾肿瘤是 BHD 综合征最严重的并发症。肾肿瘤是高加索人群 BHD 综合征患者常见的并发症,国外有数据显示,在欧美人群中 30%左右的 BHD 综合征患者患有肾肿瘤^[3-4],而近期的研究总结发现,中国人群约 3.6%的 BHD 综合征患者合并肾肿瘤,这可能是由于中国医生对 BHD 综合征的肾脏表现认识不足,缺乏后续评估,或者是由于种族之间存在差异^[5]。BHD 综合征相关肾肿瘤的好发年龄范围为 31~74 岁,平均年龄为 50 岁^[2],其诊断依赖于特异的皮肤、肺、肾脏临床和影像学表现,由肾脏病理和/或基因检测进一步确诊。研究显示, BHD 综合征患者罹患肾肿瘤的概率是正常人的 9.3 倍^[4],而 BHD 综合征家系中其他成员患肾肿瘤和自发性肾病的风险亦会相应增高。

BHD 综合征相关肾肿瘤易发生于双侧肾,它们通常表现为低度恶性,但可能在治疗后复发。与散发性肾肿瘤和其他遗传性肾肿瘤不同的是, BHD 综合征相关肾肿瘤的组织学表现呈可变性、混合性。肾嫌色细胞癌或嗜嗜酸性细胞瘤与嫌色细胞癌混合模式为 BHD 综合征患者的典型肾肿瘤表现,占 BHD 综合征相关肾肿瘤的 70%~80%^[6];此外,肾透明细胞癌和乳头状肾细胞癌也有所报道^[7-8]。

2 BHD 综合征相关肾肿瘤的致病机理

2.1 *FLCN* 基因突变与 BHD 综合征

2001 年, Khoo 等^[9]通过单体型分析,将 BHD 综合征的致病基因位点定位在 17p12~q11.2 区域。2002 年, Nickerson 等^[10]发现了 BHD 综合征的

致病基因卵巢滤泡激素(*Folliculin*, *FLCN*),该基因位于 17p11.2,有 14 个外显子,编码一种高度保守的蛋白质——卵泡蛋白,此蛋白质广泛表达于皮肤、肺和肾脏。关于 *FLCN* 基因目前已有超过 200 种不同类型的致病变异被鉴定出来,包含错义/无义突变(56)、小缺失/插入突变(103)、剪切位点突变(27)和大片段插入/缺失(29),这些数据源自人类基因突变数据库(The Human Gene Mutation Database, HGMD; <https://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/index.php>),截止至 2023 年 4 月 14 日。

FLCN 作为一种肿瘤抑制基因,它的突变易导致肿瘤发生。研究报道, *FLCN* 突变或 *FLCN* 杂合基因敲除小鼠/大鼠往往会患有肾细胞癌(renal cell carcinoma, RCC)^[11]。据统计,具有 BHD 综合征特征的患者 *FLCN* 突变的检出率约为 90%^[12]。欧美人群数据显示, 11 号外显子为 *FLCN* 基因突变的热点区域,超过 50%的 BHD 综合征患者的 *FLCN* 种系突变为 c.1285delC、c.1285dupC 和 c.1300G>C^[13];中国 BHD 综合征患者的突变在整个 *FLCN* 基因上的分布更为广泛^[14],但突变热点区域与欧美人群一致;而日本 BHD 综合征患者的数据显示,除 c.1285dupC 外,还有两个突变热点,即 c.1533_1536-delGATG 和 c.1347_1353dupCCACCCT^[3]。这些突变通常会导致 mRNA 过早降解或蛋白质功能丧失。

在中国人群的 BHD 综合征相关肾肿瘤中,单纯性肾囊肿约占 50%,可能发生在单侧/双侧或与肾恶性肿瘤同时出现^[15],而 BHD 综合征相关肾实质肿瘤以肾错构瘤、肾透明细胞癌、肾细胞癌(未分型)为主,其他包括肾嫌色细胞癌、混合性肾细胞癌、乳头状肾细胞癌、未分化癌。BHD 综合征相关研究在中国的报道较少,其中大多数是病例报告。与高加索人相比,中国 BHD 综合征患者的 *FLCN* 突变谱要低得多,有必要进行进一步的研究,以更好地了解中国 BHD 综合征患者的临床和遗传特征^[16]。

2.2 *FLCN* 基因和肾肿瘤

1993 年, Roth 等^[17]首次报道了具有双侧多发肾嫌色细胞癌的 BHD 综合征患者。Zbar 及其同事在 2002 年证实了 BHD 综合征常伴有肾细胞癌的现象^[18]。此外, Vocke 等^[19]研究了 52 名患肾肿瘤的 BHD 综合征患者,在 53%的患者体细胞中鉴定出 *FLCN* 突变(主要是移码突变),在 17%的患者肾肿瘤组织中鉴定到 17 号染色体的杂合缺失。这进一步证实了 *FLCN* 基因在肾肿瘤中发挥抑制作

用, 即 FLCN 功能缺失导致其对肿瘤的抑制丧失, 最终导致肾脏肿瘤的发生。

研究表明, 远端肾单位发生 FLCN 缺失的小鼠会出现多囊肾, 并且在 3 周龄时因肾功能衰竭而死亡; 近端肾小管的 FLCN 缺失可导致肾囊肿和早发(≥ 6 个月)肾肿瘤, 并伴有肿瘤外显率的增高^[20]。虽然 *FLCN* 突变携带者发生慢性肾功能衰竭的概率较低, 但肾肿瘤或肾脏多囊性病变均可影响肾功能^[21]。尽管 BHD 综合征相关肾肿瘤可出现多种组织学表现, 但 *FLCN* 突变携带者的肾功能不全主要与其多囊性病变相关。

绝大多数 BHD 综合征患者(约 94%)在染色体 17p11.2 上表现出 *FLCN* 两个等位基因之一的突变, 这主要导致 mRNA 降解过早或蛋白质功能丧失^[22]。外显子 11 (c.1278_c.1285)中的短 ploy-C 束是突变的好发部位, 在这里, 35%~44%的 BHD 综合征患者显示胞嘧啶残基缺失或插入; 其余的突变分布在其他外显子中^[22]。目前, 在 BHD 综合征患者中已有多个 *FLCN* 基因的错义突变被鉴

定^[23]。其中, H255Y、K508R 变异均在 BHD 综合征相关肾肿瘤患者和散发双侧多发性肾肿瘤患者中被鉴定, 但其导致肾细胞增殖异常的机制不同。H255Y 在体外实验中已被证明会降低 FLCN 蛋白的稳定性, 导致 FLCN 蛋白失去肿瘤抑制功能; 而 K508R 突变的 FLCN 蛋白与野生型 FLCN 蛋白类似, 说明 K508R 突变是一种弱突变, 仍可能发挥肾细胞增殖调节的功能^[24-25]。以上两种突变均未在中国人群的 BHD 综合征相关肾肿瘤中被报道。在中国人群的 BHD 综合征相关肾肿瘤中, 单纯性肾囊肿的致病突变多位于 *FLCN* 的前部(主要在 9 号外显子之前), 而肾实质肿瘤的 *FLCN* 基因致病变异主要位于 7 号外显子后^[14](图 1)。这一结论是否有临床意义需要更大样本量的研究。

2.3 FLCN/FNIP 调节 mTORC1 和 AMPK 通路

FLCN 与其相互作用的两个蛋白质, 即 FLCN 相互作用蛋白(FLCN-interacting protein, FNIP) 1 和 2, 发挥协同作用。FLCN 的 C 末端包含一个 DENN 结构域, N 末端包含一个 Longin 结构域,

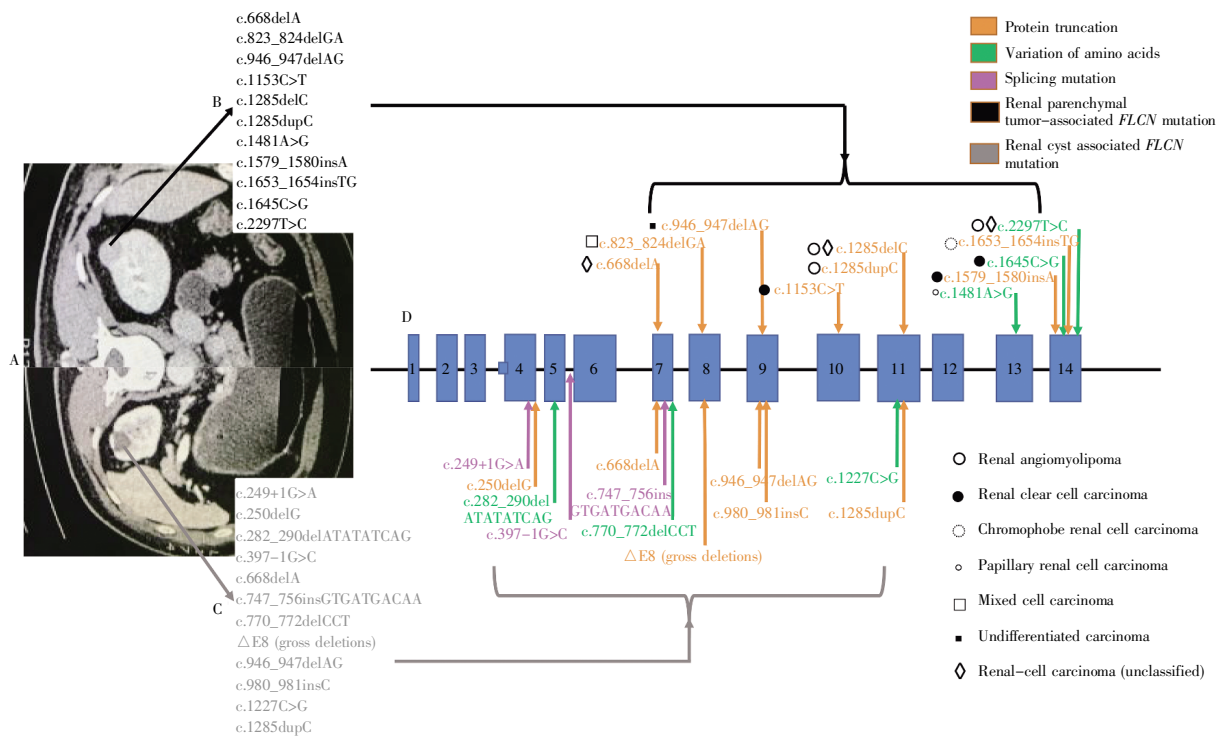


图 1 中国人群 BHD 综合征相关肾肿瘤的遗传致病因素分析

(A) BHD 综合征相关肾肿瘤的影像学表现; (B) BHD 综合征相关肾实质肿瘤的 *FLCN* 基因致病突变分布; (C) BHD 综合征相关肾囊肿的 *FLCN* 基因致病突变分布; (D) BHD 综合征相关肾肿瘤的 *FLCN* 基因致病突变位点意义及外显子定位。

Fig.1 Analysis of genetic causative factors of BHD syndrome-associated renal tumors in Chinese population

(A) Imaging manifestations of BHD syndrome-associated renal tumors; (B) Distribution of pathogenic mutations of *FLCN* gene in BHD syndrome-associated renal parenchymal tumors; (C) Distribution of pathogenic mutations of *FLCN* gene in BHD syndrome-associated renal cysts; (D) Pathogenic mutation site significance and exon localization of *FLCN* gene in BHD syndrome-associated renal tumors.

可作为 Rab GTP 酶的鸟嘌呤核苷酸交换因子(guanine nucleotide-exchange factor, GEF), 具有促进鸟苷二磷酸-鸟苷三磷酸(guanosine diphosphate-guanosine triphosphate, GDP-GTP)交换, 激活小 GTP 酶囊泡运输的功能^[14]。FNIP1/2 与 FLCN 的 C 末端相互作用, 然而大多数 *FLCN* 突变导致其 C 端截断, 破坏该结构域在肿瘤抑制中的重要功能。

FLCN/FNIP 复合物通过 AMP 活化的蛋白激酶(adenosine monophosphate-activated protein kinase, AMPK)调节哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)复合物(mTOR complex, mTORC), 促进 FLCN 的肿瘤抑制功能^[26]。mTOR 是物质代谢、蛋白质合成和细胞生长的主要调控者, 有两种结构和功能不同的复合物 mTORC1 和 mTORC2, 在细胞内发挥着抑制凋亡、促进生长和增殖的关键作用, 其中 mTORC1 对于 BHD 综合征相关肾肿瘤的发生至关重要^[27]。当前, FLCN/FNIP 复合物是否可作为 mTORC1 活性的正调节因子存在争议: 在某些细胞系中, FLCN 的缺失会抑制 mTORC1 的激活; 但在 BHD 综合征相关肾肿瘤中, FLCN 的缺失不会影响甚至会增加 mTORC1 的活性^[27-28]。

AMPK 与 FNIP1 或 FNIP2 的 C 端区域结合, 与 FNIP1、FNIP2 和 FLCN 形成复合物。作为肿瘤抑制蛋白质, FLCN 的缺失会导致 AMPK 的组成性激活^[27]。mTORC1 的抑制会导致 AMPK 磷酸化并增加其活性; 当 FLCN 或 FNIP 缺失时, mTORC1 活性降低可能触发 AMPK 的激活。但在特异性敲除 *FLCN* 的小鼠肾脏中, mTORC1 过度激活反而会阻止 AMPK 的激活^[29]。

BHD 综合征相关肾肿瘤最突出的分子特征是线粒体和氧化磷酸化相关基因的高表达。BHD 综合征相关肾肿瘤的代谢物分析显示, 其氧化还原上调^[30]。FLCN 功能缺失或 FNIP1/2 双重失活的小鼠, 肾脏出现 mTORC1 信号通路激活, 同时过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 共激活因子 1α (peroxisome proliferator-activated receptor- γ coactivator 1α , PGC1 α) 的表达增加^[31-33], 这可能是由 AMPK 介导的。PGC1 α 的上调导致线粒体生物合成和活性氧(reactive oxygen species, ROS)产生增加。ROS 诱导低氧诱导因子(hypoxia inducible factor, HIF)增加转录活性并驱动瓦尔堡(Warburg)代谢重编程, 使 AMPK 依赖性线粒体生物发生与 HIF 依赖性代谢变化相耦合(图 2)。这种重编程刺

激了细胞生物能量, 并在 FLCN 缺失的情况下赋予细胞 HIF 依赖性致癌能力^[34]。除此之外, BHD 综合征与结节性硬化症(tuberous sclerosis, TSC)的表型相似, FNIP1 的缺失和 TSC1 的缺失协同作用, 使 mTOR 过度活化, 从而大大加速多囊肾病的发展^[27]。因此, 用 mTOR 的抑制剂雷帕霉素治疗模式小鼠可抑制囊肿形成和肾肿瘤生长。

2.4 Rag C/D 与 TFEB/TFE3 的转录调控

Rag GTP 酶是一类催化 GDP 转化为 GTP 的小 G 蛋白, 其异二聚体由 Rag A/B 与 Rag C/D 复合物组成。当 Rag GTP 酶活跃时, Rag A/B 与 GTP 结合, Rag C/D 与 GDP 结合, Rag GTP 酶异二聚体将 mTORC1 招募到溶酶体表面, 由小 GTP 酶 Rheb 激活; 而当 Rag A/B 与 GDP 结合, Rag C/D 与 GTP 结合时, 异二聚体与 mTORC1 的结合较弱, 导致细胞溶酶体定位丧失和失活^[35]。

然而上文已经提过, 在 BHD 综合征患者或 *FLCN* 敲除小鼠模型的肾肿瘤中, mTORC1 被高度激活并促进肿瘤生长, 这是转录因子 EB/E3 (transcription factors EB/E3, TFEB/TFE3)易位到细胞核并激活其靶基因(包括 *Rag C* 和 *Rag D*)的转录导致的。TFEB 和 TFE3 关系密切, 是小眼畸形转录因子家族的成员, 主要调节溶酶体生物发生和自噬: TFEB/TFE3 在应激时向细胞核移位, 促进溶酶体活性和关键代谢调节因子的表达^[36]。多项研究^[28, 37]表明, FLCN 功能缺陷影响 TFEB/TFE3 的活性, 它们需要通过 FLCN 才能与待磷酸化的 Rag 相互作用, 而且 TFEB 和 TFE3 的亚细胞定位由 mTORC1 控制。正常情况下, FLCN 将 mTORC1 募集到溶酶体, 通过 Rag GTP 酶途径激活 mTORC1 通路, 而 TFEB/TFE3 通过与负载 GDP 的 Rag C/D 结合被募集到溶酶体膜, 同时 mTOR 磷酸化可阻止 TFEB/TFE3 活化并移位到细胞核, 保持其无活性状态; FLCN 缺失时, Rag C/D 处于非活性状态(GTP 结合), mTOR 磷酸化减少, TFEB/TFE3 去磷酸化并被转移至细胞核, 引起靶基因转录, 最终导致侵袭性肾癌或 BHD 综合征相关肾肿瘤的发生^[24, 27](图 2)。相同情况下, AMPK 在 FLCN 缺陷的细胞中促进 TFEB/TFE3 的磷酸化, 增加它们的转录活性, 但具体机制尚不完全明确。

3 BHD 综合征相关肾肿瘤的诊断依据

肾肿瘤是 BHD 综合征最严重的并发症之一, 可危及生命。BHD 综合征相关肾肿瘤的诊断依赖

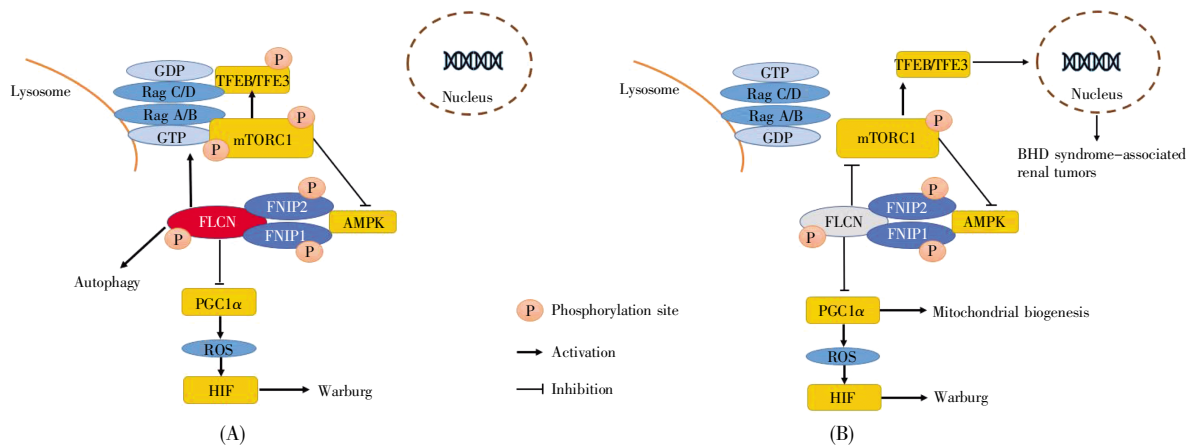


图 2 FLCN 调控相关代谢途径的总结

(A) 正常情况下 FLCN 的调控途径; (B) FLCN 缺陷情况下的调控途径。

Fig.2 Summary of metabolic pathways associated with FLCN regulation

(A) FLCN regulatory pathways under normal conditions; (B) Regulatory pathways under FLCN deficiency.

于特异的皮肤、肺和肾脏影像学检测,其中肾脏肿瘤具有多灶性,可双侧发生,但缺乏特异性,需要肾脏病理和/或基因检测进一步确诊。一般临床普遍采取两步方法对 BHD 综合征患者进行鉴别和诊断,包括皮肤损伤的活组织检查和 *FLCN* 突变的基因检测,基因检测不仅可以确定诊断,还可以检出有风险的无症状家庭成员^[1]。需要注意的是,未检测出 *FLCN* 外显子的突变不能完全排除 BHD 综合征的可能性,可能需要基于下一代的测序分析。由于肿瘤可能在早期发生,所以国际 BHD 联盟建议从 20 岁开始对 BHD 综合征患者进行诊断性 *FLCN* 基因检测^[22, 38]。

BHD 综合征相关肾肿瘤的组织学类型具有可变性和混合性,在同一个 BHD 综合征家系中,肾肿瘤的组织学类型亦可能不同^[2]。与散发性肾肿瘤(以肾透明细胞癌为主)和其他的遗传性肾肿瘤(如淋巴管平滑肌瘤病以肾平滑肌瘤为主)不同, BHD 综合征相关肾肿瘤的病理类型可分为肾嫌色细胞癌、嗜酸性细胞癌、肾透明细胞癌、乳头状肾细胞癌、肉瘤及未分化癌,但主要由肾嫌色细胞癌或混合性肾细胞癌组成(70%~80%),肾透明细胞癌占 9%^[8]。BHD 综合征患者亦可出现良性肾囊肿改变(9%~48%),但因其也可在健康群体中发生,故有研究者认为这不能作为 BHD 综合征相关肾肿瘤的特异性表现^[5]。针对中国人群 BHD 综合征相关肾肿瘤的统计分析显示,仅 3.6% 的 BHD 综合征患者出现肾肿瘤表型,且单纯性肾囊肿占 50%^[22]。中国患有肾肿瘤的 BHD 综合征患者的统计数据(3.6%)明显低于日本(34.8%)^[3]和韩国(25%)^[39],这可

能与中国医生对 BHD 综合征的肾脏表现认识不足,患者选择偏倚有关。目前,被报道的中国 BHD 综合征患者多数是由于反复自发性气胸、肺囊肿被确诊,而因肾肿瘤及皮肤纤维瘤被确诊的患者较少,建议加强皮肤科及肾脏专科医师对 BHD 综合征的敏感性。

对于肾肿瘤的检测,在检测较小病变时,计算机断层扫描(computed tomography, CT)和磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)比超声(无法识别 ≤ 20 mm 的病灶)更敏感;但是,CT 扫描累积的辐射剂量较大,因此 MRI 较其他两项更为适合^[40]。具体监测方案的制定需根据肿瘤的病理类型、病灶大小倍增时间进行个性化筛查。

然而, BHD 综合征相关肾肿瘤通常无法单纯通过影像学进行鉴别,当同时出现肺囊肿和肾脏肿块(单发或多灶),且有气胸病史时,诊断的可信度才会很高。因此,开发可用于 BHD 综合征相关肾肿瘤鉴别及诊断的生物标志物十分重要。*FLCN* 的缺失通过 TFE3/TFE3 激活和随后诱导的几种途径促进肿瘤生长,TFE3 的转录靶标非转移性黑色素瘤糖蛋白 B (glycoprotein non-metastatic melanoma protein B, GPNMB)在 *FLCN* 缺陷型肾肿瘤患者、肾肿瘤细胞系和小鼠体内均表达较高^[41-42]。Hong 等^[41]已经在 4 种不同 BHD 综合征相关肾肿瘤类型中进行评估,证实 GPNMB 可以作为鉴别 BHD 综合征和散发性混合性肾细胞癌的生物标志物。

总而言之, BHD 综合征相关肾肿瘤的诊断需要进行全面检查,包括肺囊肿和皮肤病变的检查、基因检测以及长期的随访。

4 BHD 综合征相关肾肿瘤的治疗手段

与其他肾肿瘤一样,平衡肿瘤手术根治性和术后肾功能是评估 BHD 综合征相关肾肿瘤患者生活质量和总体生存率的最关键因素之一,手术时机的选择对 BHD 综合征患者的预后至关重要^[40]。因为 BHD 综合征患者通常具有多灶性病变,故不建议其早期使用射频消融或冷冻消融疗法,但它们可作为晚期患者的替代疗法,以避免因影响后续的手术方案而耽误疾病的诊治^[43]。

大多数 BHD 综合征相关肾肿瘤的恶性程度和侵袭性相对较低,但复发率高且常成倍增加。为保留肾功能,手术切除应保守谨慎。“3 cm 规则”建议在(最大)病变直径超过 3 cm 时进行手术干预。对于大于 3 cm 的肾肿瘤,首选保留肾单位的部分肾切除术。对于小于 3 cm 的肾肿瘤,通常建议进行随访观察或消融激光^[44]。此外,小肿瘤射频消融和冷冻消融的日益普及可能在不适合手术的患者治疗中发挥作用^[45]。

虽然酪氨酸激酶抑制剂和免疫检查点抑制剂已被用作转移性肾癌的主要选择^[46],但靶向药物一直是治疗 BHD 综合征的热点。对于晚期和转移性患者,可考虑使用抗血管生成药物或 mTOR 抑制剂,如依维莫司,进行靶向治疗。研究报道,相较于酪氨酸激酶抑制剂,mTOR 抑制剂对 BHD 综合征相关肾肿瘤更有效^[47-48]。在 BHD 综合征相关肾肿瘤中,依维莫司比血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)抑制剂的作用更持久^[47]。然而,在广泛使用这些药物之前,需要进行明确的临床试验。依维莫司已被批准用于治疗散发转移性肾细胞癌,但尚未在 BHD 综合征相关肾肿瘤中进行特异性测试^[49],其临床疗效仍有待大规模临床数据的报道和前瞻性医学研究。

除了 mTOR 靶向途径外,其他的潜在靶标和治疗方法也在进一步研究中。例如:多聚 ADP-核糖聚合酶(poly ADP-ribose polymerase, PARP)抑制剂奥拉帕尼,对低表达 FLCN 的肾癌细胞治疗效果较好,可能是治疗因 FLCN 缺陷导致肾肿瘤的一种有效的潜在药物^[49];Preston 等^[50]发现,用 2-脱氧葡萄糖阻断糖酵解可选择性地抑制 HIF 活性,从而减少肿瘤细胞的生长,表明靶向糖酵解途径可能是治疗 BHD 综合征的另一方法。此外,利用 RNA 干扰技术敲除蛋白磷酸酶基因 *SSH2* (*slingshot homolog 2*)会导致凋亡基因 *FLCN* 的激

活,从而促进肿瘤细胞凋亡,表明针对 SSH2 活性的疗法也可能在 BHD 综合征相关肾肿瘤中起作用^[51]。

5 展望

目前, BHD 综合征相关肾肿瘤的多项探索性研究已经取得了重大进展。其中, BHD 综合征相关肾肿瘤与 *FLCN* 基因突变有着密切联系,而且 *FLCN*/*FNIP* 复合物功能丧失下的代谢转换触发肿瘤生长的路径也已得到阐释。因此,了解 *FLCN* 的功能及其相互作用的细胞途径将有助于开发 BHD 综合征相关肾肿瘤的靶向治疗方法。虽然我们已经深入了解 *FLCN* 突变在肾肿瘤形成中的作用,但是还需要更多的研究来预测因 *FLCN* 缺陷导致 BHD 综合征相关肾肿瘤的生物标记物。此外,基因和干细胞疗法在多种肿瘤的治疗中具有广阔的前景,但鲜少出现在 BHD 综合征相关肾肿瘤的治疗策略中,研究者应对此种治疗方法予以重视。

参考文献(References):

- [1] BIRT A R, HOGG G R, DUBÉ W J. Hereditary multiple fibro-folliculomas with trichodiscomas and acrochordons[J]. Archives of Dermatology, 1977, 113(12): 1674-1677.
- [2] TONG Y, SCHNEIDER J A, CODA A B, et al. Birt-Hogg-Dubé syndrome: a review of dermatological manifestations and other symptoms[J]. American Journal of Clinical Dermatology, 2018, 19(1): 87-101.
- [3] FURUYA M, YAO M, TANAKA R, et al. Genetic, epidemiologic and clinicopathologic studies of Japanese Asian patients with Birt-Hogg-Dubé syndrome[J]. Clinical Genetics, 2016, 90(5): 403-412.
- [4] WANG J K, ZHANGHUANG C H, TAN X J, et al. Development and validation of a competitive risk model in elderly patients with chromophobe cell renal carcinoma: a population-based study[J]. Frontiers In Public Health, 2022, 10: 840525.
- [5] SATTLER E C, REITHMAIR M, STEINLEIN O K. Kidney cancer characteristics and genotype-phenotype-correlations in Birt-Hogg-Dubé syndrome[J]. PLoS One, 2018, 13(12): e0209504.
- [6] DACCORD C, GOOD J M, MORREN M A, et al. Birt-Hogg-Dubé syndrome[J]. European Respiratory Review, 2020, 29(157): 200042.
- [7] LIU S X, XIA K, LIU X H, et al. Bibliometric analysis of Birt-Hogg-Dubé syndrome from 2001 to 2021[J]. Frontiers in Medicine, 2022, 9: 857127.
- [8] PAVLOVICH C P, WALTHER M M, EYLER R A, et al. Renal tumors in the Birt-Hogg-Dubé syndrome[J]. The American Journal of Surgical Pathology, 2002, 26(12): 1542-1552.
- [9] KHOO S K, BRADLEY M, WONG F K, et al. Birt-Hogg-Dubé syndrome: mapping of a novel hereditary neoplasia gene to chromosome 17p12-q11.2[J]. Oncogene, 2001, 20(37): 5239-5242.
- [10] NICKERSON M L, WARREN M B, TORO J R, et al. Mutations in a novel gene lead to kidney tumors, lung wall defects, and benign tumors of the hair follicle in patients with the Birt-Hogg-Dubé syndrome[J]. Cancer Cell, 2002, 2(2): 157-164.
- [11] GUPTA N, SUNWOO B Y, KOTLOFF R M. Birt-Hogg-Dubé syndrome[J]. Clinics in Chest Medicine, 2016, 37(3): 475-486.

- [12] RADZIKOWSKA E, LECHOWICZ U, WINEK J, *et al.* Novel folliculin gene mutations in Polish patients with Birt–Hogg–Dubé syndrome[J]. Orphanet Journal of Rare Diseases, 2021, 16: 302.
- [13] SATTLER E C, SYUNYAEVA Z, MANSMANN U, *et al.* Genetic risk factors for spontaneous pneumothorax in Birt–Hogg–Dubé syndrome[J]. Chest, 2020, 157(5): 1199–1206.
- [14] LIU Y P, XU Z Y, FENG R E, *et al.* Clinical and genetic characteristics of Chinese patients with Birt–Hogg–Dubé syndrome[J]. Orphanet Journal of Rare Diseases, 2017, 12: 104.
- [15] LIU L, YANG K, WANG X, *et al.* Detection of *Folliculin* gene mutations in two Chinese families with Birt–Hogg–Dubé syndrome[J]. BioMed Research International, 2017, 2017: 8751384.
- [16] LIU K Q, XU W S, TIAN X L, *et al.* Genotypic characteristics of Chinese patients with BHD syndrome and functional analysis of *FLCN* variants[J]. Orphanet Journal of Rare Diseases, 2019, 14: 223.
- [17] ROTH J S, RABINOWITZ A D, BENSON M, *et al.* Bilateral renal cell carcinoma in the Birt–Hogg–Dubé syndrome[J]. Journal of the American Academy of Dermatology, 1993, 29(6): 1055–1056.
- [18] ZBAR B, ALVORD W G, GLENN G, *et al.* Risk of renal and colonic neoplasms and spontaneous pneumothorax in the Birt–Hogg–Dubé syndrome[J]. Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention, 2002, 11(4): 393–400.
- [19] VOCKE C D, YANG Y F, PAVLOVICH C P, *et al.* High frequency of somatic frameshift BHD gene mutations in Birt–Hogg–Dubé-associated renal tumors[J]. Journal of the National Cancer Institute, 2005, 97(12): 931–935.
- [20] CHEN J D, FUTAMI K, PETILLO D, *et al.* Deficiency of *FLCN* in mouse kidney led to development of polycystic kidneys and renal neoplasia[J]. PLoS One, 2008, 3(10): e3581.
- [21] FURUYA M, HASUMI H, YAO M, *et al.* Birt–Hogg–Dubé syndrome-associated renal cell carcinoma: histopathological features and diagnostic conundrum[J]. Cancer Science, 2020, 111(1): 15–22.
- [22] STEINLEIN O K, ERTL–WAGNER B, RUZICKA T, *et al.* Birt–Hogg–Dubé syndrome: an underdiagnosed genetic tumor syndrome[J]. Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft, 2018, 16(3): 278–283.
- [23] MATSUMOTO K, LIM D, PHAROAH P D, *et al.* A systematic review assessing the existence of pneumothorax–only variants of *FLCN*. Implications for lifelong surveillance of renal tumours[J]. European Journal of Human Genetics, 2021, 29(11): 1595–1600.
- [24] NAHORSKI M S, REIMAN A, LIM D H K, *et al.* Birt–Hogg–Dubé syndrome-associated *FLCN* mutations disrupt protein stability[J]. Human Mutation, 2011, 32(8): 921–929.
- [25] HASUMI H, HASUMI Y, BABA M, *et al.* H255Y and K508R missense mutations in tumour suppressor *folliculin (FLCN)* promote kidney cell proliferation[J]. Human Molecular Genetics, 2017, 26(2): 354–366.
- [26] SHAW R J. LKB1 and AMP-activated protein kinase control of mTOR signalling and growth[J]. Acta Physiologica, 2009, 196(1): 65–80.
- [27] RAMIREZ REYES J M J, CUESTA R, PAUSE A. Folliculin: a regulator of transcription through AMPK and mTOR signaling pathways[J]. Frontiers in Cell and Developmental Biology, 2021, 9: 667311.
- [28] NAPOLITANO G, DI MALTA C, ESPOSITO A, *et al.* A substrate-specific mTORC1 pathway underlies Birt–Hogg–Dubé syndrome[J]. Nature, 2020, 585(7826): 597–602.
- [29] LING N X Y, KACZMAREK A, HOQUE A, *et al.* mTORC1 directly inhibits AMPK to promote cell proliferation under nutrient stress[J]. Nature Metabolism, 2020, 2(1): 41–49.
- [30] HASUMI H, FURUYA M, TATSUNO K, *et al.* BHD-associated kidney cancer exhibits unique molecular characteristics and a wide variety of variants in chromatin remodeling genes[J]. Human Molecular Genetics, 2018, 27(15): 2712–2724.
- [31] HASUMI H, BABA M, HASUMI Y, *et al.* Folliculin-interacting proteins Fnip1 and Fnip2 play critical roles in kidney tumor suppression in cooperation with *Fln*[J]. Proceedings of the National Academy of Sciences of USA, 2015, 112(13): E1624–E1631.
- [32] PARK H, STAEHLING K, TSANG M, *et al.* Disruption of *Fnip1* reveals a metabolic checkpoint controlling B lymphocyte development[J]. Immunity, 2012, 36(5): 769–781.
- [33] IRITANI B M. Metabolism meets immunodeficiency disease[J]. Blood, 2021, 137(4): 436–437.
- [34] YAN M, GINGRAS M C, DUNLOP E A, *et al.* The tumor suppressor folliculin regulates AMPK-dependent metabolic trans-formation[J]. The Journal of Clinical Investigation, 2014, 124(6): 2640–2650.
- [35] SHEN K, ROGALA K B, CHOU H T, *et al.* Cryo-EM structure of the human *FLCN*–*FNIP2*–*Rag*–*Ragulator* complex[J]. Cell, 2019, 179(6): 1319–1329.e8.
- [36] CLAUSEN L, STEIN A, GRONBAEK–THYGESEN M, *et al.* Folliculin variants linked to Birt–Hogg–Dubé syndrome are targeted for proteasomal degradation[J]. PLoS Genetics, 2020, 16(11): e1009187.
- [37] FROMM S A, LAWRENCE R E, HURLEY J H. Structural mechanism for amino acid-dependent *Rag* GTPase nucleotide state switching by *SLC38A9*[J]. Nature Structural & Molecular Biology, 2020, 27(11): 1017–1023.
- [38] BERGER I, BERLAND S, RODRIGUEZ J R, *et al.* Birt–Hogg–Dubé syndrome[J]. Tidsskrift for Den Norske Laegeforening, 2020, 140(6): 565–569.
- [39] LEE J H, JEON M J, SONG J S, *et al.* Birt–Hogg–Dubé syndrome in Korean: clinicoradiologic features and long term follow-up[J]. The Korean Journal of Internal Medicine, 2019, 34(4): 830–840.
- [40] HASUMI H, BABA M, HASUMI Y, *et al.* Birt–Hogg–Dubé syndrome: clinical and molecular aspects of recently identified kidney cancer syndrome[J]. International Journal of Urology, 2016, 23(3): 204–210.
- [41] HONG S B, OH H, VALERA V A, *et al.* Inactivation of the *FLCN* tumor suppressor gene induces TFE3 transcriptional activity by increasing its nuclear localization[J]. PLoS One, 2010, 5(12): e15793.
- [42] EL–HOUEIRI L, BIONDINI M, PAQUETTE M, *et al.* Folliculin impairs breast tumor growth by repressing TFE3-dependent induction of the Warburg effect and angiogenesis[J]. The Journal of Clinical Investigation, 2021, 131(22): e144871.
- [43] SCHMIDT L S, LINEHAN W M. Clinical features, genetics and potential therapeutic approaches for Birt–Hogg–Dubé syndrome[J]. Expert Opinion on Orphan Drugs, 2015, 3(1): 15–29.
- [44] REN S Q, LUO C, WANG Y Q, *et al.* Birt–Hogg–Dubé syndrome with rare unclassified renal cell carcinoma: a case report[J]. Medicine, 2021, 100(51): e28380.
- [45] JOHANNESMA P C, VAN DE BEEK I, VAN DER WEL T J W T, *et al.* Renal imaging in 199 Dutch patients with Birt–Hogg–Dubé syndrome: screening compliance and outcome[J]. PLoS One, 2019, 14(3): e0212952.
- [46] BUCKLEY H L, COLLINSON F J, AINSWORTH G, *et al.* PRISM protocol: a randomised phase II trial of nivolumab in combination with alternatively scheduled ipilimumab in first-line treatment of patients with advanced or metastatic renal cell carcinoma[J]. BMC Cancer, 2019, 19: 1102.
- [47] NAKAMURA M, YAO M, SANO F, *et al.* A case of metastatic renal cell carcinoma associated with Birt–Hogg–Dubé syndrome treated with molecular-targeting agents[J]. Hinyokika Kyo, 2013, 59(8): 503–506.
- [48] COUTINHO J, DE SA J, TEIXEIRA F C, *et al.* Renal transplantation in Birt–Hogg–Dubé syndrome: should we?[J]. BMC Nephrology, 2018, 19: 267.
- [49] ZHANG Q, XU Y K, ZHANG Z Y, *et al.* Folliculin deficient renal cancer cells exhibit BRCA1 A complex expression impairment and sensitivity to PARP1 inhibitor olaparib[J]. Gene, 2021, 769: 145243.
- [50] PRESTON R S, PHILP A, CLAESSENS T, *et al.* Absence of the Birt–Hogg–Dubé gene product is associated with increased hypoxia-inducible factor transcriptional activity and a loss of metabolic flexibility[J]. Oncogene, 2011, 30(10): 1159–1173.
- [51] LU X, BOORA U, SEABRA L, *et al.* Knockdown of Slingshot 2 (SSH2) serine phosphatase induces Caspase3 activation in human carcinoma cell lines with the loss of the Birt–Hogg–Dubé tumour suppressor gene (*FLCN*)[J]. Oncogene, 2014, 33(8): 956–965.