

DOI: 10.21294/1814-4861-2022-21-4-98-109  
УДК: 616.833-006.38.03

Для цитирования: *Мустафин Р.Н.* Атипичные формы и гено-фенотипические корреляции нейрофиброматоза 1-го типа. Сибирский онкологический журнал. 2022; 21(4): 98–109. – doi: 10.21294/1814-4861-2022-21-4-98-109  
For citation: *Mustafin R.N.* Atypical clinical manifestations and genotype-phenotype correlations of neurofibromatosis type 1. Siberian Journal of Oncology. 2022; 21(4): 98–109. – doi: 10.21294/1814-4861-2022-21-4-98-109

### АТИПИЧНЫЕ ФОРМЫ И ГЕНО-ФЕНОТИПИЧЕСКИЕ КОРРЕЛЯЦИИ НЕЙРОФИБРОМАТОЗА 1-ГО ТИПА

**Р.Н. Мустафин**

ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»,  
г. Уфа, Россия  
Россия, 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: ruji79@mail.ru

#### Аннотация

**Цель исследования** – анализ данных об атипичных формах нейрофиброматоза 1-го типа и гено-фенотипических корреляциях при этом заболевании. **Материал и методы.** Поиск соответствующих источников проводился в системах Scopus, Web of Science, PubMed с включением публикаций с мая 1993 г. по октябрь 2021 г. Из 318 найденных исследований 59 были использованы для написания систематического обзора. **Результаты.** Найденны работы с описанием атипичных форм нейрофиброматоза 1-го типа со стертым течением без проявления опухолевого синдрома, которые обусловлены специфическими мутациями в гене *NF1* (вызывающими замены аминокислот в нейрофибромине: p.Arg1038, p.Met1149, p.Arg1809, или делецию аминокислот: p.Met990del, p.Met992del). Для больных с микроделециями всего гена *NF1* и прилегающих областей характерны более тяжелые проявления нейрофиброматоза 1-го типа (чаще проявляются лицевой дизморфизм, скелетные и сердечно-сосудистые аномалии, трудности в обучении и симптоматические спинальные нейрофибромы). С ранней манифестацией опухолей ассоциированы мутации сайтов сплайсинга и протяженные делеции гена *NF1*, с глиомами зрительных нервов – мутации на 5'-конце гена, вызывающие укорочение белкового продукта, со структурным поражением головного мозга – мутация с.3721C>T (p.R1241\*), с эндокринными расстройствами – мутация с.6855C>A (p.Y2285\*). Описана клиническая картина нейрофиброматоза 1-го типа, схожая с липоматозом и синдромом Джаффе–Кампаначчи, не связанная с конкретным типом мутации. **Заключение.** Несмотря на выраженную клиническую вариабельность нейрофиброматоза 1-го типа даже у членов одной семьи, в ряде работ описаны гено-фенотипические корреляции. Так как белок нейрофибромин имеет сложную структуру с несколькими функциональными доменами, предполагается роль генов-модификаторов и эпигенетических факторов в патогенезе нейрофиброматоза 1-го типа. Показано, что на выраженность опухолевого синдрома влияют особенности метилирования гена *NF1* и прилегающих областей, а сам ген взаимосвязан с определенными микроРНК. Поэтому перспективным способом лечения нейрофиброматоза 1-го типа может стать таргетная терапия, нацеленная на специфические некодирующие РНК для восстановления нормальной экспрессии гена *NF1*.

**Ключевые слова:** атипичные проявления, ген *NF1*, гены-модификаторы, злокачественные опухоли, липоматоз, микроРНК, нейрофиброматоз 1-го типа, эпигенетические факторы.

## ATYPICAL CLINICAL MANIFESTATIONS AND GENOTYPE-PHENOTYPE CORRELATIONS OF NEUROFIBROMATOSIS TYPE 1

R.N. Mustafin

Bashkir State Medical University, Ufa, Russia  
3, Lenin St., 450008, Ufa, Russia. E-mail: ruji79@mail.ru

### Abstract

**Purpose of the study:** Analysis of available data on geno-phenotypic correlations and atypical forms of neurofibromatosis type 1. **Material and Methods.** We searched for relevant sources in the Scopus, Web of Science, PubMed systems, including publications from May 1993 to October 2021. Of the 318 studies we identified, 59 were used to write a systematic review. **Results.** We found studies describing atypical forms of neurofibromatosis type 1 with an erased course without manifestation of a tumor syndrome, which are caused by specific mutations in the *NF1* gene (causing substitutions of amino acids in neurofibromin: p.Arg1038, p.Met1149, p.Arg1809, or deletion of amino acids: p.Met990del, p.Met992del). *NF1* patients with microdeletions are characterized by more severe disease symptoms (more often facial dysmorphism, skeletal and cardiovascular abnormalities, learning difficulties, and symptomatic spinal neurofibromas). Mutations of splicing sites and extended deletions of the *NF1* gene are associated with early manifestation of tumors, mutations at the 5'-end of the gene, causing a shortening of the protein product, are associated with optic nerve gliomas. The mutation c.3721C>T (p.R1241\*) correlated with structural brain damage, and c.6855C>A (p.Y2285\*) with endocrine disorders. The manifestations of *NF1*, similar to lipomatosis and Jaffe–Campanacci syndrome, not associated with a specific type of mutation are described. **Conclusion.** In spite of pronounced clinical variability of the disease, even among members of the same family, several studies have described genotype-phenotype correlations. Therefore, the role of modifier genes and epigenetic factors in the pathogenesis of *NF1* is assumed, since the neurofibromin protein has a complex structure with several functional domains. It has been shown that the severity of the tumor syndrome is influenced by the methylation characteristics of *NF1* gene and adjacent areas. In addition, *NF1* gene is associated with a variety of microRNAs. Therefore, targeted therapy aimed at specific non-coding RNAs to restore normal expression of *NF1* gene can become a promising treatment for *NF1*.

**Key words:** atypical manifestations, *NF1* gene, modifier genes, malignant tumors, lipomatosis, microRNA, neurofibromatosis type 1, epigenetic factors.

### Введение

Нейрофиброматоз 1-го типа (НФ1) – аутосомно-доминантный опухолевый синдром, поражающий каждого из 3000 новорожденных в мире. НФ1 характеризуется зависимой от возраста пенетрантностью и выраженной вариабельностью даже между больными из одной семьи. Основными клиническими признаками НФ1 являются пятна цвета кофе с молоком (café-au-lait macules – CALM), веснушчатость, узелки Лиша, нейрофибромы, глиомы зрительных нервов и специфические скелетные аномалии. Национальные институты здоровья (National Institutes of Health – NIH) установили, что для постановки диагноза НФ1 необходимо наличие 2 и более из перечисленных симптомов болезни [1]. Согласно данным критериям, полная пенетрантность НФ1 развивается к 5-му году жизни пациентов [2]. У 95 % больных НФ1 развиваются кожные нейрофибромы, у 50 % – плексиформные нейрофибромы, которые отличаются инфильтративным ростом и частым озлокачествлением [3], у 98 % – CALM, у 35 % – спинальные нейрофибромы, у 18 % – глиомы зрительных нервов [4].

Риск развития злокачественных опухолей оболочек периферических нервов (MPNST – Malignant peripheral nerve sheath tumor) у больных НФ1 составляет 8–13 % [5].

Причиной НФ1 является герминативная гетерозиготная мутация гена *NF1*, локализованного на 17q11.2. Ген имеет протяженность 280 килобаз [2], состоит из 57 экзонов и кодирует мРНК длиной 11–13 килобаз [6]. Не менее 3 экзонов гена характеризуются альтернативным сплайсингом [7]. Продукт гена *NF1* – цитоплазматический белок нейрофибромин размерами 2818 аминокислот, который определяется в низких концентрациях в большинстве тканей, но на наиболее высоком уровне – в ЦНС. Мутация *NF1* вызывает гиперактивацию онкогенов RAS, которые, в зависимости от типа ткани, усиливают сигналинг АКТ (RAC-alpha serine/threonine-protein kinase)/mTOR (mammalian Target Of Rapamycin) и RAF (rapidly accelerated fibrosarcoma)/MEK (mitogen-activated protein kinase). Это ведет к повышенному риску развития доброкачественных и злокачественных новообразований [6]. Около 50 % случаев НФ1 –

спорадические, обусловленные мутацией «de novo» в половых клетках [7] в связи с высокой мутабельностью гена *NF1*, то есть повышенной частотой возникновения мутаций по сравнению с другими генами [8].

Нейрофибромин является крупным белком с несколькими функциональными доменами, взаимодействующими со множеством молекул (рис. 1), в соответствии с которыми он может регулировать различные внутриклеточные процессы. К ним относятся путь RAS-циклической АМФ, ERK/MAP киназный каскад, сборка цитоскелета и регуляция аденилатциклазы. Основным доменом нейрофибромин является GRD (GAP (GTP-ase activating protein) related domain), который инактивирует онкогены RAS путем их перевода из ГТФ-связанных в ГДФ-связанные формы [9]. Наличием нескольких доменов в белковом продукте гена *NF1* можно объяснить разнообразие и значительную вариабельность клинических проявлений НФ1 даже у лиц с идентичной мутацией и членов одной семьи [6, 10, 11] за исключением монозиготных близнецов [12]. Необходимо отметить, что соматические мутации в гене *NF1* играют также роль в развитии спорадических новообразований и обнаруживаются в 5–10 % из них с различной вариабельностью в зависимости от типа опухоли. Более того, данные мутации являются причиной резистентности к

терапии [9]. Поэтому всестороннее исследование особенностей НФ1 может стать основой для разработки эффективных способов лечения злокачественных неоплазм.

### Атипичные проявления нейрофиброматоза 1-го типа

Атипичные формы НФ1 могут проявляться в виде стертой клиники без проявлений видимых кожных или плексиформных нейрофибром [2] или же совсем без каких-либо проявлений болезни [13], когда диагноз устанавливается благодаря молекулярно-генетической идентификации мутации в гене *NF1*. Кроме того, проявления НФ1 могут напоминать другие фактоматозы, например синдром Легиуса (НФ1-подобный синдром), клинические признаки которого очень схожи с НФ1. Болезнь обусловлена мутацией в гене *SPRED1*, состоящем из 7 экзонов и локализованном на 15q14. Продукт гена (подобно нейрофибромину) служит негативным регулятором сигнальных путей RAS-MAPK [14].

Для синдрома Легиуса характерны CALM, веснушчатость, макроцефалия и дизморфизм лица, интеллектуальные и поведенческие расстройства. Но, в отличие от НФ1, при данном заболевании развиваются множественные липомы, которые могли бы стать дифференциально-диагностическим

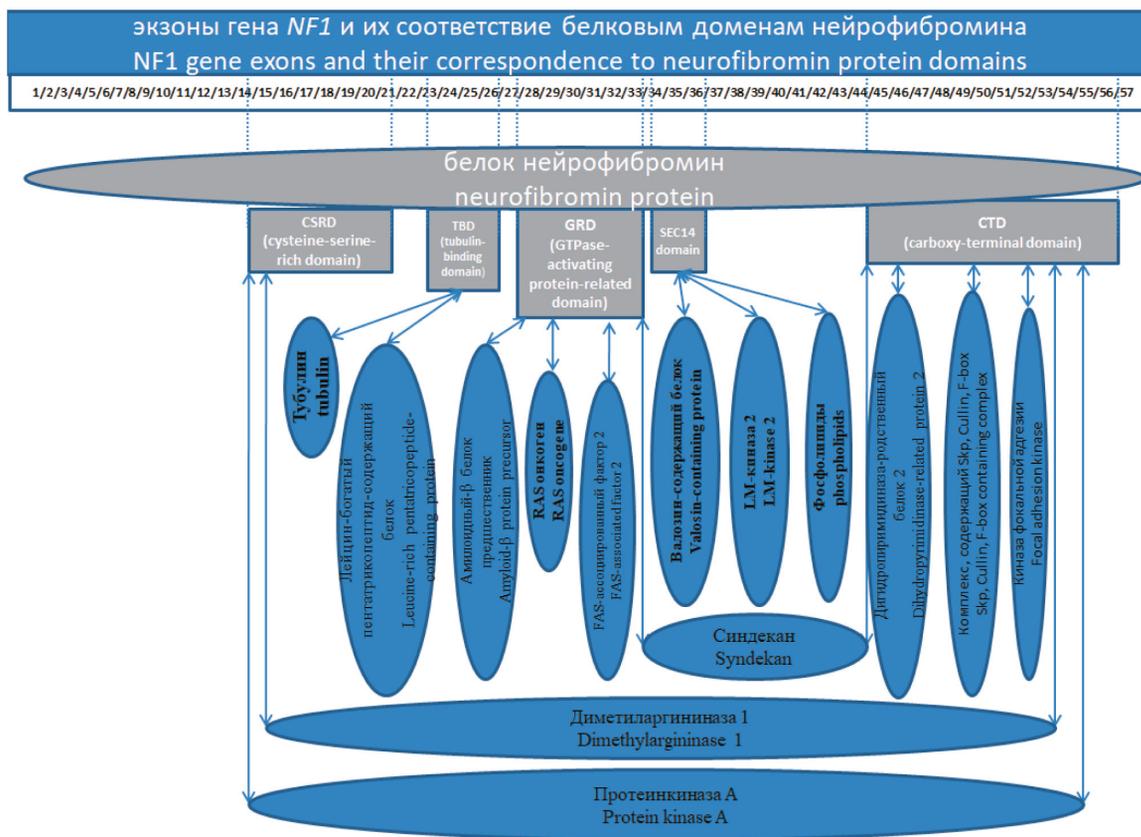


Рис. 1. Особенности структурной организации нейрофибромин и взаимосвязи его функциональных доменов с другими молекулами

Fig. 1. Features of the structural organization of neurofibromin and the relationship of its functional domains with other molecules

критерием [14]. Однако в ряде работ описаны случаи НФ1, при которых также развиваются множественные липомы. Поэтому ключевым методом для постановки диагноза должна быть идентификация мутации в гене *NF1* (или *SPRED1*). В 2019 г. E. Miraglia et al. выявили больного НФ1 со множественными липомами [15], в дальнейшем описали еще несколько подобных случаев [16]. В 2021 г. E. Ramirez et al. обнаружили 2 больных НФ1 с миссенс-мутацией с.3445A>G (p.Met1149Val) из одной семьи с проявлениями болезни в виде липоматоза. Помимо этого, у пациентов развились множественные CALM, веснушчатость, узелки Лиша и отсутствовали плексиформные нейрофибромы [17]. Нужно отметить, что та же самая миссенс-мутация p.Met1149 была выявлена в 2020 г. у 62 больных НФ1 с мягким клиническим течением болезни главным образом в виде CALM, без видимых плексиформных нейрофибром и глиом [18]. Описаны также случаи семейного липоматоза с аутосомно-доминантным типом наследования, но с отсутствием мутаций в генах *NF1*, *SPRED1*, *PTEN* [19].

При гистологическом исследовании подкожных опухолей при НФ1 также часто выявляют атипичные проявления болезни в виде липонейрофибром. Например, анализ 130 образцов от различных больных НФ1 показал, что в 24,6 % случаев микроскопическая картина характеризует неоплазмы как липонейрофибромы. Наиболее часто данные изменения определяются в более позднем возрасте у женщин. При этом внутриопухолевые жировые депозиты различаются по морфологии и размерам по сравнению с подкожной клетчаткой при световой микроскопии [20]. Различают также атипичные нейрофибромы, состоящие из клеток с гиперхромными ядрами. Данные опухоли отличаются от обычных нейрофибром значительным количеством рекуррентных хромосомных aberrаций, в т. ч. с делецией локуса 9p21.3, содержащего гены *CDKN2A* и *CDKN2B* (характерное событие для MPNST) [5]. Для атипичных нейрофибром показана частая трансформация в MPNST [21].

В 2018 г. C. Varrea et al. описали атипичное течение НФ1 у одного пациента с мутацией с.4030G>T со множественными неоссифицирующими фибромами длинных трубчатых костей, гигантоклеточной гранулемой нижней челюсти и CALM [6]. Данный случай интересен в отношении определения роли дефицита нейрофибромина в развитии костно-суставной патологии, т. к. при синдроме Джаффе–Кампаначчи (проявлениями которого являются CALM, умственная отсталость, гигантоклеточные гранулемы нижней челюсти и неоссифицирующие фибромы) в 93 % случаев обнаруживается НФ1 с разнообразными мутациями в гене *NF1* [22].

Описаны также атипичные клинические варианты НФ1, связанные со специфическими типами

мутаций. В 2015 г. K. Rojnueangnit et al. обнаружили миссенс-мутации с заменой аминокислоты аргинина в идентичном положении (p.Arg1809) у 136 больных НФ1 с характерной особенностью болезни – у всех пациентов с CALM отсутствовали кожные или плексиформные нейрофибромы. Данные индивиды отличались значительно большей частотой развития стеноза легочной артерии и низким ростом, у 25 % из них определены Нунан-подобные черты [7]. Необходимо отметить, что данная клиническая картина (пигментные пятна, стеноз легочной артерии, низкий рост) характерна для синдрома LEOPARD (Lentigines, Electrocardiographic conduction abnormalities, Ocular hypertelorism, Pulmonic stenosis, Abnormal genitalia, Retardation of growth, Deafness). Болезнь вызвана герминативной мутацией в онкосупрессорном гене *PTPN11*, кодирующем протеин-тирозин-фосфатазу [23]. В 2019 г. M. Koczkowska et al. описали 135 больных НФ1 из 103 неродственных семей, с идентичной трехнуклеотидной делецией с.2970\_2972del, приводящей к выпадению метионина в нейрофибромине (p.Met992del). Все пациенты охарактеризованы атипичной клиникой с отсутствием у них кожных, подкожных или спинальных нейрофибром, а также глиом зрительных нервов. Однако у 38,8 % из них отмечены когнитивные нарушения, у 4,8 % – опухоли головного мозга вне зрительных нервов [1]. В 2019 г. E. Trevisson et al. выявили миссенс-мутацию с.3112A>G (p.Arg1038Gly) у 7 больных НФ1 с отсутствием нейрофибром и других признаков НФ1 за исключением CALM [24]. На рис. 2 представлено распределение мутаций в гене *NF1*, вызывающих развитие атипичных клинических проявлений НФ1. Описанные атипичные случаи НФ1 без видимых опухолей, но с CALM напоминают другие заболевания, характеризующиеся множественными пигментными пятнами на коже. Данные изменения характерны для синдромов Пейтца–Егерса, Банаяна–Зоннаны, Рувалкаба–Мюре–Смита, Ложье–Хунцикера [23]. На рис. 3 представлена схема дифференциальной диагностики НФ1 с различными синдромами, сходными по клиническим проявлениям.

### Гено-фенотипические корреляции при нейрофиброматозе 1-го типа

Наиболее известными и общепринятыми гено-фенотипическими корреляциями при НФ1 являются случаи, обусловленные микроделециями всего гена *NF1* (с фланкирующими его соседними генами), которые выявляются у 5–10 % всех больных НФ1. Встречаются главным образом 3 типа рекуррентных мутаций: размерами 1,4 мегабаз (тип 1, с фланкированием проксимально NF1-REPa и дистально – NF1-REP-c), 1,2 мегабаз (тип 2, с захватом генов *SUZ12* и *SUZ12P*) и 1,0 мегабаз (тип 3, с точками разрыва в паралогичных областях в середине NF1-REP-b и дистально – NF1-REP-c).

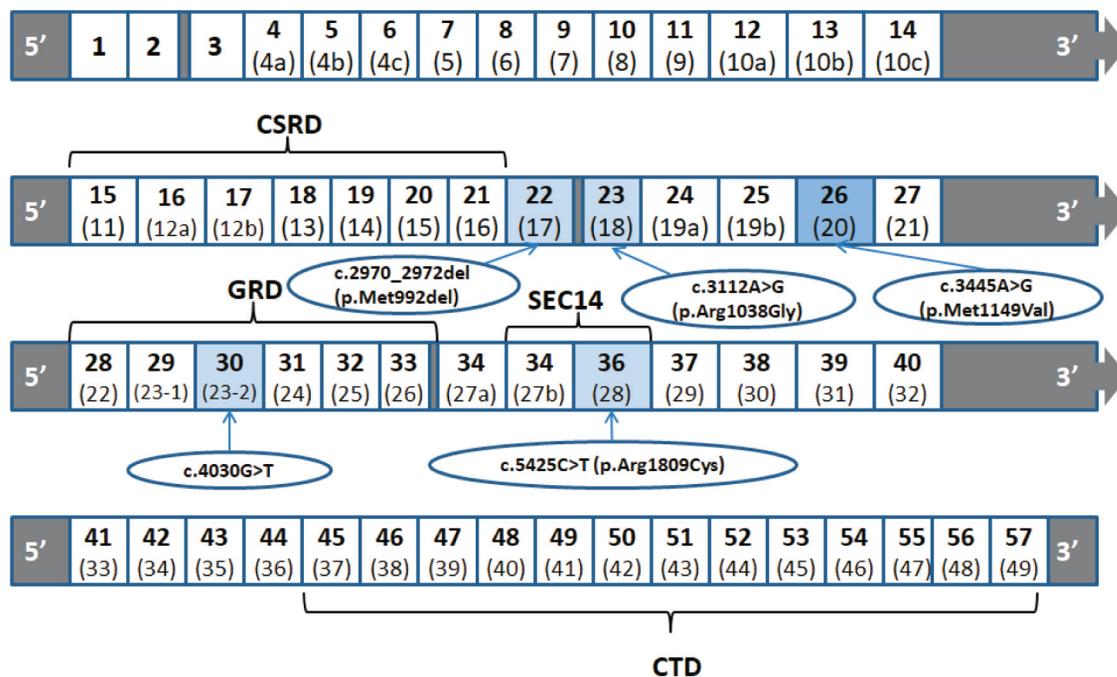


Рис. 2. Схема распределения мутаций в гене *NF1* (в скобках старая нумерация экзонов), вызывающих развитие атипичных форм НФ1. CSRD – cysteine-serine rich domain, GRD – GAP-related domain, CTD – C-terminal domain  
 Fig. 2. Scheme of distribution of mutations in the *NF1* gene (old exon numbering in parentheses) causing the development of atypical forms of NF1. CSRD – cysteine-serine rich domain, GRD – GAP-related domain, CTD – C-terminal domain

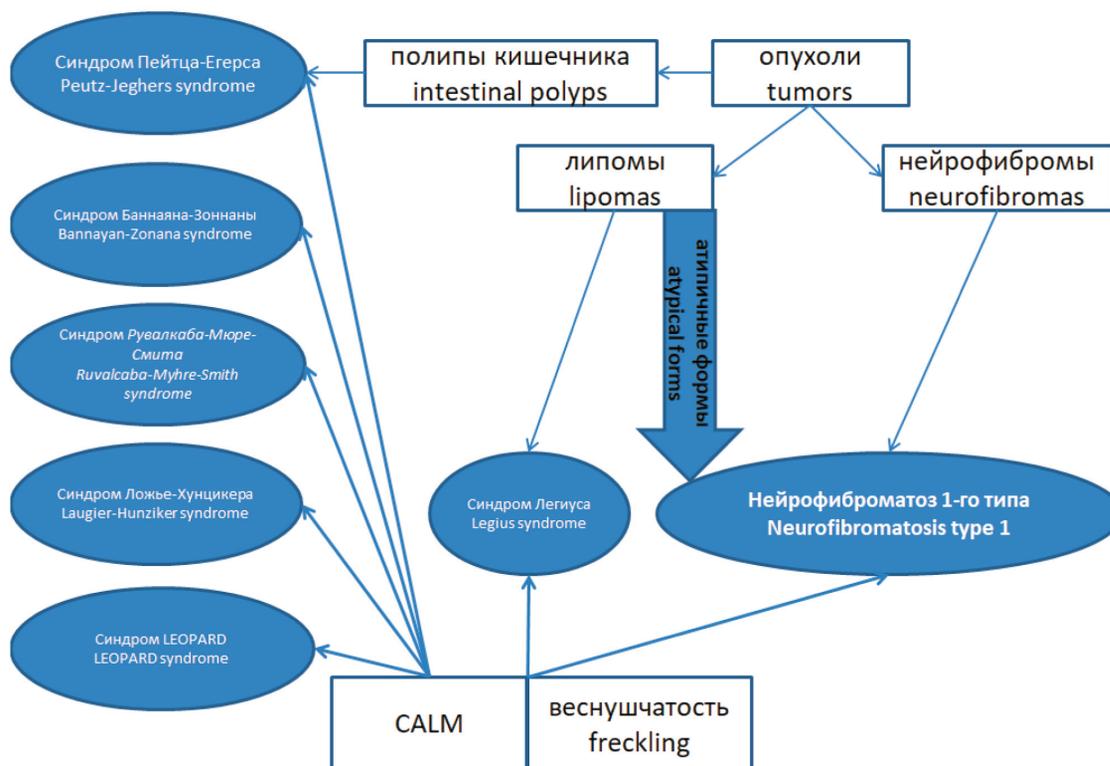


Рис. 3. Сравнительная характеристика нейрофиброматоза 1-го типа и других синдромов по основным клиническим проявлениям

Fig. 3. Comparative characteristics of neurofibromatosis type 1 and other syndromes according to the main clinical manifestations

Для больных НФ1 с данными микроделециями характерны более тяжелые проявления болезни (чаще отмечается когнитивный дефицит, лицевой дизморфизм [25], трудности в обучении, скелетные и сердечно-сосудистые аномалии, большее количество симптоматических спинальных нейрофибром [26]). Среди пациентов с НФ1 с микроделециями чаще встречается тип 1 (70–80%), реже тип 2 (10–23%) и тип 3 (1–4%). Данные мутации обусловлены неаллельной гомологичной рекомбинацией (NAHR) между низкокопийными повторами во время мейоза (типы 1 и 3) или митоза (тип 2) [11].

При исследовании 427 больных НФ1 из 389 неродственных семей из Кореи E. Kang et al. в 2020 г. показали, что протяженные делеции *NF1* и внутригенные мутации, вызывающие нарушение сплайсинга и усечение белка, ассоциированы не только с более тяжелым фенотипом, но и с ранней манифестацией опухолевого синдрома [27]. В 2012 г. при изучении 149 неродственных пациентов с НФ1 из Великобритании показано более тяжелое течение болезни в отношении развития глиом головного мозга и MPNST, а у женщин – в виде большего количества подкожных нейрофибром и когнитивного дефицита в дошкольном возрасте при наличии мутаций сайтов сплайсинга в гене *NF1* [28]. Исследование 307 пациентов с НФ1 позволило выявить более частое развитие глиом зрительных нервов при мутациях на 5'-конце гена *NF1*, вызывающих укорочение белкового продукта [29]. Данный тип мутаций ассоциирован также с развитием расстройств аутистического спектра у больных НФ1 [30].

В 2007 г. M. Upadhyaya et al. описали 47 больных НФ1 из 21 неродственной семьи с идентичной герминативной трехнуклеотидной делецией в экзоне 17 гена *NF1* – с.2970-2972delAAT (p.Met990del), с выраженной гено-фенотипической корреляцией – мягкое течение и незначительное количество кожных и подкожных нейрофибром. Основным проявлением болезни у них были CALM и веснушчатость [2]. Та же самая мутация была выявлена в 2011 г. у пациентки без кожных и плексиформных нейрофибром. Основными проявлениями НФ1 у нее были CALM и веснушчатость; плоская ангиома с распространением на шею, руку и туловище; макроцефалия, высокое арочное небо, полая стопа и сколиоз [10]. В 2010 г. L. Kaplan et al. описали двух монозиготных близнецов, унаследовавших нонсенс-мутацию R1968X от матери, а также патогенетически незначимую миссенс-мутацию S592N в нейрофибромине. Однако у одного из близнецов развилась мозаичная форма (мутация выявлена в клетках крови и щечном эпителии, но отсутствовала в фибробластах) и отсутствовали какие-либо признаки болезни [13]. При сравнительном анализе 78 женщин с НФ1, страдающих раком молочной железы, выявлены гено-фенотипические корреляции в виде преобладания у них миссенс- и нонсенс-

мутаций и отсутствия протяженных делеций *NF1*, в сравнении с базой данных по 3432 больным НФ1. То есть у больных НФ1 женщин с миссенс- и нонсенс-мутациями имеется повышенный риск развития рака молочной железы [31].

Как было отмечено выше, у пациентов с НФ1, обусловленным мутацией p.Met1149, развиваются относительно легкие формы болезни без нейрофибром [18] или с липомами вместо них [17]. M. Koczkowska et al. в 2020 г. у 219 пациентов с миссенс-мутациями p.Arg1276 и p.Lys1423 выявили гено-фенотипическую корреляцию в виде более частого развития сердечно-сосудистой патологии (особенно стеноза легочной артерии). Наличие мутации p.Arg1276 коррелировало с более частым развитием спинальных нейрофибром с их клиническими проявлениями [18]. В 2009 г. M. Upadhyaya et al. при исследовании пациентов с НФ1 со спинальными плексиформными нейрофибромами выявили ассоциацию миссенс- и сплайсинговых мутаций в гене *NF1* у больных со скудными клиническими проявлениями болезни, не соответствующими критериям диагностики [32]. Сходные с результатами K. Rojnueangnit et al. [8] данные получены V. Pinna et al. в 2015 г. – среди 786 исследованных больных НФ1 выявлено 6 неродственных пациентов с идентичной миссенс-мутацией с.5425C>T (p.Arg1809Cys) с мягким течением болезни, с характерными CALM и веснушчатостью, но отсутствием кожных или плексиформных нейрофибром, узелков Лиша, скелетных аномалий или глиом зрительных нервов [33].

В 2021 г. M. Scala et al. при исследовании 583 больных НФ1 выявили гено-фенотипические ассоциации миссенс-мутаций с меньшим количеством нейрофибром, протяженных делеций, а также мутаций сдвига рамки считывания со скелетными аномалиями. Кроме того, транзигция с.3721C>T (p.R1241\*) позитивно коррелировала со структурным поражением головного мозга, а трансверсия с.6855C>A (p.Y2285\*) – с узелками Лиша и эндокринными расстройствами [34]. Описаны также межсимптомные корреляции при исследовании 2051 больного НФ1: спинальных нейрофибром с глиомами зрительных нервов и сколиозом, глиом зрительных нервов с дисплазией крыла клиновидной кости. Кроме того, отношение шансов развития MPNST увеличивается при большем количестве кожных нейрофибром [4]. Таким образом, имеются данные о взаимосвязи характера клинического течения НФ1 с определенными типами мутаций в гене *NF1* (рис. 4). Однако для большинства мутаций в гене *NF1* определена выраженная клиническая вариабельность у больных НФ1 даже из одной семьи [6, 10, 11]. Важно определить факторы, воздействующие на которые могло бы стать ключом для эффективного лечения опухолевого синдрома при данном заболевании. Развитие более тяжелой клиники у больных НФ1 с протяженными делециями гена *NF1* с поражением соседних генов [25, 27]

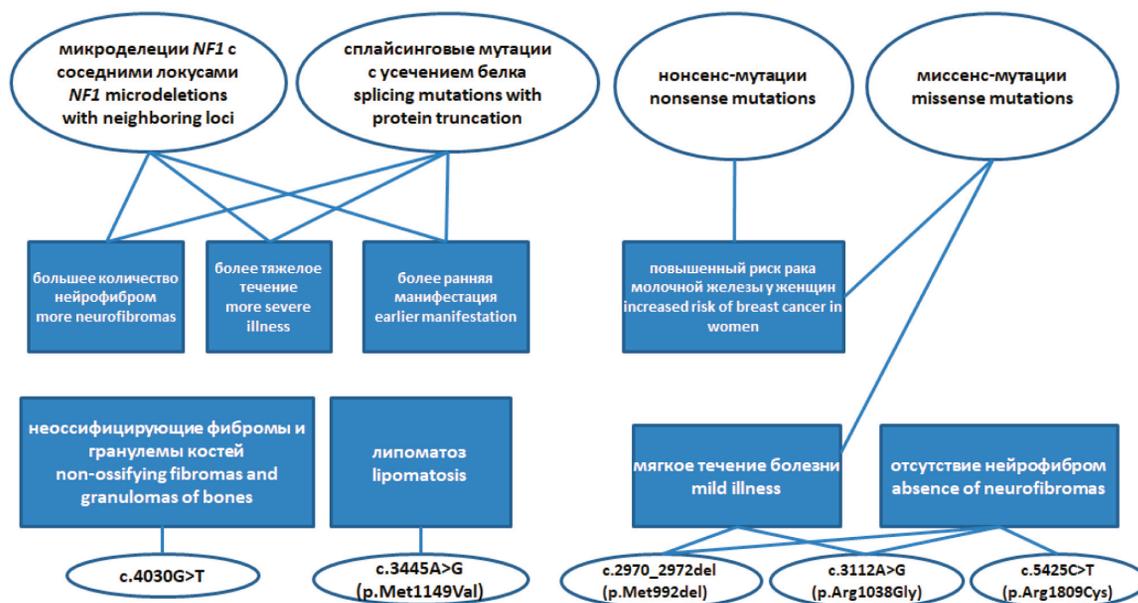


Рис. 4. Схема известных гено-фенотипических корреляций при нейрофиброматозе 1-го типа  
 Fig. 4. Scheme of known geno-phenotypic correlations in neurofibromatosis type 1

свидетельствует о влиянии генов-модификаторов на развитие болезни. Об этом также говорят данные о конкордантности монозиготных близнецов не только по течению НФ1, но и по его осложнениям в виде развития MPNST и даже их метастазированию [12]. В табл. 1 суммированы наиболее значимые гено-фенотипические корреляции НФ1 для мутаций в гене *NF1*.

**Роль генов-модификаторов в патогенезе нейрофиброматоза 1-го типа**

Более тяжелые проявления НФ1 при протяженных делециях всего гена *NF1* с соседними локусами [25, 26] свидетельствуют не только о влиянии вовлеченных в область микроделеции генов на

патогенез НФ1, но и о возможной роли других генов в развитии фенотипической вариабельности болезни. В частности, при типе 1 микроделеции утрачивается ген *HSA66*, белковый продукт которого взаимодействует с онкосупрессором *Araf-1* (apoptic protease activating factor-1). Соответственно, при инактивации *HSA66* клетки становятся менее восприимчивыми к апоптозу, что способствует усилению опухолевого синдрома при НФ1 [35]. Проведенный в 2020 г. полногеномный поиск ассоциаций (GWAS) НФ1 показал взаимосвязь аллельного варианта гена *RPS6KA2* (rs12190451) с количеством *CALM*. Продукт гена вовлечен в сигнальные пути RAS-MAPK, находящиеся под влиянием *NF1*, поскольку он фосфорилируется

Таблица 1/Table 1

**Атипичные формы нейрофиброматоза 1-го типа и гено-фенотипические корреляции**  
**Atypical forms and geno-phenotypic correlations of neurofibromatosis type 1**

Мутация/ Mutation	Номер экзона (расположение по отношению к доменам белка)/ Exon number (location relative to protein domains)	Проявления/ссылки/ Manifestations/references
c.2970_2972del (p.Met992del)	22 (примыкает к CSRD)/ 22 (adjoins CSRD)	<i>CALM</i> , когнитивные нарушения, без нейрофибром [1, 2, 9]/ <i>CALM</i> , cognitive impairment, without neurofibromas [1, 2, 9]
c.3112A>G (p.Arg1038Gly)	23 (между CSRD и GRD)/ 23 (between CSRD and GRD)	<i>CALM</i> с отсутствием других признаков болезни [23]/ <i>CALM</i> without other signs of the disease [23]
c.3445A>G (p.Met1149Val)	26 (между CSRD и GRD)/ 26 (between CSRD and GRD)	Липоматоз, узелки Лиша, <i>CALM</i> [16, 17]/ Lipomatosis, Lisch nodules [16, 17]
c.4030G>T	30 (внутри GRD)/ 30 (within GRD)	Неоссифицирующие фибромы и гигантоклеточные гранулемы костей, <i>CALM</i> [6]/ Non-ossifying fibromas and giant cell granulomas of bone, <i>CALM</i> [6]
c.5425C>T (p.Arg1809Cys)	36 (внутри SEC14)/ 36 (within SEC14)	<i>CALM</i> без нейрофибром [7, 32]/ <i>CALM</i> without neurofibromas [7, 32]

и активируется киназами ERK1/2 [36]. В 2020 г. опубликованы результаты метаанализа данных о генетике НФ1, согласно которому было выявлено 10 потенциальных генов-модификаторов фенотипа НФ1. К ним относятся *AKT1*, *BRAF*, *EGFR*, *LIMK1*, *PAK1*, *PTEN*, *RAF1*, *SDC2*, *SMARCA4* и *VCP*. Математическое моделирование показало, что наиболее вероятными кандидатными генами являются *SDC2* и *VCP*. Ген *SDC2* кодирует синдекан, протеогликановый белок, который способствует связыванию клеток между собой, организации цитоскелета и клеточному сигналингу. Было показано, что мутации *NF1* вызывают изменение экспрессии *SDC2*, белковый продукт которого взаимодействует с нейрофибрином. Ген *VCP* кодирует валозин-содержащий белок, который играет роль в слиянии внутриклеточных мембран, репарации ДНК и репликации, регуляции клеточного цикла, активации путей NF-каппа В, деградации белков [37]. Было выявлено также, что аллельный вариант гена аденилатциклазы 8 (*ADCY8*) коррелирует с повышенным риском развития глиом у больных НФ1 женщин [38].

Влияние других генов может отражаться непосредственно в ткани нейрофибромы при инициации и поддержке роста опухолей при НФ1. Кандидатными для НФ1 являются гены-модификаторы, кодирующие хемокины, уровень которых значительно повышен в нейрофибромах (*CXCR4* – в 120 раз, *CXCL12* – в 512 раз) [39]. Предполагается влияние продукта онкосупрессорного гена *ATM* в патогенезе опухолевого синдрома при НФ1, поскольку его экспрессия значительно снижается в нейрофибромах у больных НФ1. В экспериментах на мышцах гетерозиготные мутации *ATM* инициировали пролиферацию прекурсоров клеток Шванна *in vivo* [3]. В одной семье с НФ1 было проведено молекулярно-генетическое исследование образцов кожной нейрофибромы у мужчины и плексиформной нейрофибромы у его сына (с более тяжелым течением НФ1). В плексиформной нейрофибромме были обнаружены мутации в генах *TP53*, *FANCA*, *BCL6*, *PIK3C2G*, *RNF43*, *FGFR4*, *ELT3*, *ERBB2*, *PAK7*, *NSD1*, *MEN1*, *TSC1*, которые отсутствовали в кожной нейрофибромме отца пробанда. Данные гены могут быть модификаторами, влияющими на клиническую вариабельность НФ1 у больных с идентичной мутацией [40]. Возможным геном-модификатором может служить *PTPN11*, продукт которого вовлечен в сигналинг RAS, поскольку мутация в данном гене была обнаружена в образце ткани псевдоартроза при НФ1, наряду со вторым генетическим событием в гене *NF1* [41]. Как уже отмечалось, герминативные мутации в данном гене вызывают синдром LEOPARD, схожий по клинике с некоторыми атипичными формами НФ1 [23].

У детей с плексиформными нейрофибромами определена коморбидность с тяжелыми скелетными аномалиями. В связи с этим предполагается на-

личие общих патогенетических звеньев и влияние генов-модификаторов на данные проявления НФ1. Преклинические исследования на мышцах показали, что дефицит *NF1* в клетках-предшественниках остеобластов нарушает гомеостаз пирофосфата МЕК-зависимым образом, что изменяет минерализацию костей. Выявлена повышенная экспрессия *ANKH*, наряду с *Enpp1*, в нейрофибромах мыши и человека. Ген *ANKH* кодирует трансмембранный белок, экспрессирующийся в суставах и играющий роль в развитии остеобластов и остеокластов [42]. Возможным геном-модификатором для НФ1 является ген коллагена *COL14A1*, экспрессия которого снижена в тканях нейрофибром. Соответственно, аллельные варианты *COL14A1* могут влиять на выраженность скелетных аномалий и опухолевого синдрома (поскольку коллаген составляет значительную долю массы нейрофибром) [3].

### Влияние эпигенетических факторов на развитие нейрофиброматоза 1-го типа

Помимо генов-модификаторов, на выраженную фенотипическую вариабельность НФ1 могут влиять эпигенетические факторы, которые способны инактивировать нормальный аллель *NF1* путем сайленсинга. К эпигенетическим факторам относятся метилирование ДНК, модификации гистонов и РНК-интерференция некодирующими РНК. Эпигенетические процессы, лежащие в основе опухолевого синдрома при НФ1, перспективны для изучения, т. к. они носят обратимый характер и могут быть скорректированы с помощью таргетной терапии. Эпигенетическая инактивация нормального аллеля может служить альтернативой соматической мутации и инициировать образование опухолей при НФ1. При исследовании клеток Шванна в 67 % плексиформных нейрофибром, в которых отсутствовали соматические мутации во втором аллеле гена *NF1*, было выявлено метилирование нескольких специфических цитозиновых остатков (наиболее часто -55, -208) в пределах 451 пары нуклеотидов от стартового кодона [43]. Сравнительное исследование гена *NF1* с прилегающими областями в лейкоцитах и образцах нейрофибром больных НФ1 показало наличие специфического для опухолей метилирования в областях -609, -429, -406, -383, -331, -315 [44]. Хотя авторы посчитали полученные данные недостаточными для доказательства роли метилирования в онкогенезе при НФ1, анализ функциональных элементов проксимального промотора гена *NF1* показал, что метилирование оказывает выраженный эффект на экспрессию, снижая ее до 1 % от нормы [45]. Нужно отметить, что последовательность в пределах 484 нуклеотидов от стартового кодона *NF1* у человека и мыши сходны на 95 % и содержат высококонсервативные сайты связывания с транскрипционными факторами [46]. Поэтому эксперименты на мышцах могут раскрыть особенности функционирования

*NF1* и его роль в управлении развитием организма. Показано, что в регуляции экспрессии гена имеет значение метилирование не только CpG, но также CpA и CpT динуклеотидов (non-CpG). У двуклеточных эмбрионов мышей определяется non-CpG метилирование в материнских аллелях гена *NF1* и не наблюдается в отцовских аллелях. Это свидетельствует о роли импринтинга в управлении экспрессией гена *NF1* [47].

При исследовании монозиготных близнецов, больных НФ1, дискордантных по нескольким проявлениям болезни, выявлены различия в метилировании промоторной области 5'UTR, экзона 1, интрона 1 (от +7 до +622), сайтов связывания с транскрипционными факторами и промоторных элементов, таких как NF1HCS. Кроме того, более выраженное метилирование области от -249 до -234 от гена *NF1* было ассоциировано с развитием глиомы зрительного нерва [48]. Эпигенетические изменения характерны также для злокачественных перерождений нейрофибром, поскольку в тканях MPNST определяется (с помощью иммуногистохимических методов) полная потеря экспрессии гистона 3 с триметилированным лизином в 27 позиции. Это свидетельствует о роли глобальных эпигенетических изменений в развитии данных опухолей [21]. При НФ1 в кожных нейрофибромах и в клеточных линиях MPNST определяются повышенные уровни miR-27a-3p и miR-27b-3p, которые специфически взаимодействуют с мРНК гена *NF1*, подавляя его экспрессию. Данные микроРНК способствуют пролиферации, миграции и инвазивной способности опухолевых клеток [49].

Эпигенетическое подавление экспрессии гена *NF1* наблюдается в спорадических опухолях у пациентов, не страдающих НФ1. Более того, подобные изменения играют роль в развитии химиорезистентности данных неоплазм. Это свидетельствует о необходимости определения экспрессии *NF1* в химиорезистентных опухолях для возможной таргетной терапии с помощью специфических микроРНК. Так, доказана роль miR-128, miR-137, miR-103 в сайленсинге *NF1* за счет комплементарного связывания с 3'-UTR его мРНК [50]. МикроРНК miR-514a экспрессируется на высоком уровне в большинстве линий клеток меланомы, подавляя выработку *NF1* и таким образом усиливая пролиферацию клеток [51]. С размерами и глубиной инвазии рака желудка коррелирует концентрация miR-107, которая специфически взаимодействует с мРНК гена *NF1*, способствуя канцерогенезу [52]. В образцах плоскоклеточного рака легкого обнаружен повышенный синтез miR-369 фибробластами. Данная микроРНК оказывает целевое воздействие на мРНК гена *NF1*, стимулируя развитие опухоли, миграцию и инвазию раковых клеток [53].

В качестве мишени для таргетной терапии НФ1 возможно использование микроРНК, стимулированных усиленным сигналингом MAPK

вследствие инактивации *NF1*. К таким микроРНК относится miR-155, экспрессия которой повышена в плексиформных нейрофибромах. Ингибирование транскрипции miR-155 с помощью специфических наночастиц подавляет рост нейрофибром. Данный подход предполагается использовать в лечении НФ1 [54]. Возможность использования таргетной терапии нейрофибром и фармакорезистентных злокачественных новообразований определяется в экспериментальных исследованиях. Так, сайленсинг miR-10b в клетках MPNST подавляет их пролиферацию, миграцию и инвазию, что обусловлено целевым воздействием miR-10b на мРНК гена *NF1* [55]. Перспективно также применение онкосупрессорных микроРНК, таких как miR-612, влияющих на экспрессию нейрофибромина опосредовано. MiR-612 способствует синтезу нейрофибромина за счет целевого воздействия на FAIM2 (Fas apoptotic inhibitory molecule 2). В тканях опухолей уровни miR-612 снижены [56].

О сложных и многосторонних взаимосвязях нейрофибромина с различными молекулами, вовлеченными в канцерогенез, свидетельствуют данные об усилении экспрессии антиапоптотического белка MCL1 (myeloid cell leukemia 1) при нокадауне *NF1*. Таким путем дефицит нейрофибромина ингибирует апоптоз и способствует выживаемости опухолевых клеток. Оказалось, что данный эффект обусловлен ролью промотора *NF1* в управлении транскрипцией онкосупрессорной miR-142-5p, мишенью которой является 3'UTR гена *MCL1*. Уровни miR-142-5p снижаются при колоректальном раке, плоскоклеточном раке легкого и раке печени, что может свидетельствовать также о подавлении экспрессии *NF1* в данных опухолях. MiR-142-5p ингибирует пролиферацию клеток немелкоклеточного рака легкого за счет целевого воздействия на ген *PIK3CA* (кодирует субъединицу фосфатидилинозитол-3-киназы) [57]. Получены также данные об участии длинных некодирующих РНК в патогенезе НФ1. Выявлена статистически значимая ассоциация аллельного варианта гена *ANRIL* с количеством плексиформных нейрофибром [58]. Дальнейшие исследования взаимосвязей *NF1* с эпигенетическими факторами перспективны для разработки эффективных способов лечения НФ1 с применением новых и известных лекарственных препаратов. Например, для предотвращения роста и образования новых нейрофибром при НФ1 может быть предложен витамин D3. Его эффект обусловлен эпигенетической регуляторной ролью в отношении задействованных в патогенез НФ1 генов: витамин D3 подавляет экспрессию EGF, VEGF, цитокинов, индукторов Ras, а также стимулирует транскрипцию гена *AMPK* [59].

### Заключение

Ген *NF1* отличается высокой мутабельностью, а его белковый продукт – сложной структурой с наличием нескольких функциональных доменов и

множеством взаимосвязей с различными молекулами. Это свидетельствует о сложном патогенезе НФ1 и необходимости поиска всех возможных механизмов развития опухолевого синдрома с целью таргетного воздействия на них при лечении болезни. Выявленная клиническая вариабельность, наличие атипичных форм НФ1 и гено-фенотипических корреляций свидетельствуют о вероятной роли

генов-модификаторов и эпигенетических факторов в развитии патологии. Наиболее перспективно исследование роли микроРНК в регуляции экспрессии *NF1*, поскольку их использование в качестве объекта для таргетного воздействия может стать основой для восстановления функции нормального аллеля *NF1* как при НФ1, так и в спорадических новообразованиях.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Koczkowska M., Callens T., Gomes A., Sharp A., Chen Y., Hicks A.D., Aylsworth A.S., Azizi A.A., Basel D.G., Bellus G., Bird L.M., Blazo M.A., Burke L.W., Cannon A., Collins F., DeFilippo C., Denayer E., Digilio M.C., Dills S.K., Dosa L., Greenwood R.S., Griffis C., Gupta P., Hachen R.K., Hernández-Chico C., Janssens S., Jones K.J., Jordan J.T., Kannu P., Korf B.R., Lewis A.M., Listernick R.H., Lonardo F., Mahoney M.J., Ojeda M.M., McDonald M.T., McDougall C., Mendelsohn N., Miller D.T., Mori M., Oostenbrink R., Perreault S., Pierpont M.E., Piscopo C., Pond D.A., Randolph L.M., Rauwen K.A., Rednam S., Rutledge S.L., Saletti V., Schaefer G.B., Schorry E.K., Scott D.A., Shugar A., Sigveland E., Starr L.J., Syed A., Trapane P.L., Ullrich N.J., Wakefield E.G., Walsh L.E., Wangler M.F., Zackai E., Claes K.B.M., Wimmer K., van Minkelen R., De Luca A., Martin Y., Legius E., Messiaen L.M. Expanding the clinical phenotype of individuals with a 3-bp in-frame deletion of the NF1 gene (c.2970\_2972del): an update of genotype-phenotype correlation. *Genet Med.* 2019; 21(4): 867–76. doi: 10.1038/s41436-018-0269-0.
- Upadhyaya M., Huson S.M., Davies M., Thomas N., Chuzhanova N., Giovannini S., Evans D.G., Howard E., Kerr B., Griffiths S., Consoli C., Side L., Adams D., Pierpont M., Hachen R., Barnicoat A., Li H., Wallace P., Van Biervliet J.P., Stevenson D., Viskochil D., Baralle D., Haan E., Riccardi V., Turnpenny P., Lazaro C., Messiaen L. An absence of cutaneous neurofibromas associated with a 3-bp inframe deletion in exon 17 of the NF1 gene (c.2970-2972 delAAT): evidence of a clinically significant NF1 genotype-phenotype correlation. *Am J Hum Genet.* 2007; 80(1): 140–51. doi: 10.1086/510781.
- Yu Y., Choi K., Wu J., Andreassen P.R., Dexheimer P.J., Keddache M., Brems H., Spinner R.J., Cancelas J.A., Martin L.J., Wallace M.R., Legius E., Vogel K.S., Ratner N. NF1 patient missense variants predict a role for ATM in modifying neurofibroma initiation. *Acta Neuropathol.* 2020; 139(1): 157–74. doi: 10.1007/s00401-019-02086-w.
- Tabata M.M., Li S., Knight P., Bakker A., Sarin K.Y. Phenotypic heterogeneity of neurofibromatosis type 1 in a large international registry. *JCI Insight.* 2020; 5(16). doi: 10.1172/jci.insight.136262.
- Beert E., Brems H., Daniëls B., De Wever I., Van Calenberghe F., Schoenaers J., Debiec-Rychter M., Gevaert O., De Raedt T., Van Den Bruel A., de Ravel T., Cichowski K., Kluwe L., Mautner V., Sciort R., Legius E. Atypical neurofibromas in neurofibromatosis type 1 are premalignant tumors. *Genes Chromosomes Cancer.* 2011; 50(12): 1021–32. doi: 10.1002/gcc.20921.
- Barrea C., Vaessen S., Bulk S., Harvengt J., Misson J.P. Phenotype-Genotype Correlation in Children with Neurofibromatosis Type 1. *Neuropediatrics.* 2018; 49(3): 180–4. doi: 10.1055/s-0037-1620239.
- Rojnueangnit K., Xie J., Gomes A., Sharp A., Callens T., Chen Y., Liu Y., Cochran M., Abbot M.A., Atkin J., Babovic-Vukсанovic D., Barnett C.P., Crenshaw M., Bartholomew D.W., Basel L., Bellus G., Ben-Shachar S., Bialer M.G., Bick D., Blumberg B., Cortes F., David K.L., Destree A., Duat-Rodriguez A., Earl D., Escobar L., Eswara M., Ezquieta B., Frayling I.M., Frydman M., Gardner K., Gripp K.W., Hernández-Chico C., Heyrman K., Ibrahim J., Janssens S., Keena B.A., Llano-Rivas I., Leppig K., McDonald M., Misra V.K., Mulbury J., Narayanan V., Orenstein N., Galvin-Parton P., Pedro H., Pivnick E.K., Powell C.M., Randolph L., Raskin S., Rosell J., Rubin K., Seashore M., Schaaf C.P., Scheuerle J., Schultz M., Schorry E., Schnur R., Sigveland E., Tkachuk A., Tongsgard J., Upadhyaya M., Verma I.C., Wallace S., Williams C., Zackai E., Zonana J., Lazaro C., Claes K., Korf B., Martin Y., Legius E., Messiaen L. High Incidence of Noonan Syndrome Features Including Short Stature and Pulmonic Stenosis in Patients carrying NF1 Missense Mutations Affecting p.Arg1809: Genotype-Phenotype Correlation. *Hum Mutat.* 2015; 36(11): 1052–63. doi: 10.1002/humu.22832.
- Rodenhiser D.I., Ainsworth P.J., Coulter-Mackie M.B., Singh S.M., Jung J.H. A genetic study of neurofibromatosis type 1 (NF1) in south-western Ontario. II. A PCR based approach to molecular and prenatal diagnosis using linkage. *J Med Genet.* 1993; 30(5): 363–8. doi: 10.1136/jmg.30.5.363.
- Ratner N., Miller S.J. A RASopathy gene commonly mutated in cancer: the neurofibromatosis type 1 tumour suppressor. *Nat Rev Cancer.* 2015; 15(5): 290–301. doi: 10.1038/nrc3911.
- Quintáns B., Pardo J., Campos B., Barros F., Volpini V., Carracedo A., Sobrido M.J. Neurofibromatosis without Neurofibromas: Confirmation of a Genotype-Phenotype Correlation and Implications for Genetic Testing. *Case Rep Neurol.* 2011; 3(1): 86–90. doi: 10.1159/000327557.
- Büki G., Zsigmond A., Czako M., Szalai R., Antal G., Farkas V., Fekete G., Nagy D., Széll M., Tihanyi M., Melegh B., Hadzsiev K., Bene J. Genotype-Phenotype Associations in Patients With Type-1, Type-2, and Atypical NF1 Microdeletions. *Front Genet.* 2021; 12. doi: 10.3389/fgene.2021.673025.
- Melean G., Hernández A.M., Valero M.C., Hernández-Imaz E., Martín Y., Hernández-Chico C. Monozygotic twins with Neurofibromatosis type 1, concordant phenotype and synchronous development of MPNST and metastasis. *BMC Cancer.* 2010; 10: 407. doi: 10.1186/1471-2407-10-407.
- Kaplan L., Foster R., Shen Y., Parry D.M., McMaster M.L., O'Leary M.C., Gusella J.F. Monozygotic twins discordant for neurofibromatosis 1. *Am J Med Genet A.* 2010; 152A(3): 601–6. doi: 10.1002/ajmg.a.33271.
- Sumner K., Crockett D.K., Muram T., Mallempati K., Best H., Mao R. The SPRED1 Variants Repository for Legius Syndrome. *G3 (Bethesda).* 2011; 1(6): 451–6. doi: 10.1534/g3.111.000687.
- Miraglia E., Fino P., Lopez T., Iacovino C., Calvieri S., Giustini S. Multiple lipomas in a patient with Neurofibromatosis Type 1. *G Ital Dermatol Venereol.* 2019; 154(6): 734–5. doi: 10.23736/S0392-0488.18.05869-8.
- Miraglia E., Calvieri S., Giustini S. Lipomas in neurofibromatosis type 1: a single-institution experience. *G Ital Dermatol Venereol.* 2020; 155(3): 375–6. doi: 10.23736/S0392-0488.18.06044-3.
- Ramirez E., Morris S.M., Turner T.N., Gutmann D.H. Familial Lipomas Without Classic Neurofibromatosis-1 Caused by a Missense Germline NF1 Mutation. *Neurol Genet.* 2021; 7(3). doi: 10.1212/NXG.0000000000000582.
- Koczkowska M., Callens T., Chen Y., Gomes A., Hicks A.D., Sharp A., Johns E., Uhas K.A., Armstrong L., Bosanko K.A., Babovic-Vukсанovic D., Baker L., Basel D.G., Bengala M., Bennett J.T., Chambers C., Clarkson L.K., Clementi M., Cortés F.M., Cunningham M., D'Agostino M.D., Delatycki M.B., Digilio M.C., Dosa L., Esposito S., Fox S., Freckmann M.L., Fauth C., Giugliano T., Giustini S., Goetsch A., Goldberg Y., Greenwood R.S., Griffis C., Gripp K.W., Gupta P., Haan E., Hachen R.K., Haygarth T.L., Hernández-Chico C., Hodge K., Hopkin R.J., Hudgins L., Janssens S., Keller K., Kelly-Mancuso G., Kochhar A., Korf B.R., Lewis A.M., Liebelt J., Lichty A., Listernick R.H., Lyons M.J., Maystadt I., Martinez Ojeda M., McDougall C., McGregor L.K., Melis D., Mendelsohn N., Nowaczyk M.J.M., Ortenberg J., Panzer K., Pappas J.G., Pierpont M.E., Piluso G., Pinna V., Pivnick E.K., Pond D.A., Powell C.M., Rogers C., Ruhrman Shahar N., Rutledge S.L., Saletti V., Sandaradura S.A., Santoro C., Schatz U.A., Schreiber A., Scott D.A., Sellars E.A., Sheffer R., Sigveland E., Slopis J.M., Smith R., Spalice A., Stockton D.W., Streff H., Theos A., Tomlinson G.E., Tran G., Trapane P.L., Trevisson E., Ullrich N.J., Van den Ende J., Schrier Vergano S.A., Wallace S.E., Wangler M.F., Weaver D.D., Yohay K.H., Zackai E., Zonana J., Zurcher V., Claes K.B.M., Eoli M., Martin Y., Wimmer K., De Luca A., Legius E., Messiaen L.M. Clinical spectrum of individuals with pathogenic NF1 missense variants affecting p.Arg1276, and p.Lys1423: genotype-phenotype study in neurofibromatosis type 1. *Hum Mutat.* 2020; 41(1): 299–315. doi: 10.1002/humu.23929.
- Lee C.H., Spence R.A., Upadhyaya M., Morrison P.J. Familial multiple lipomatosis with clear autosomal dominant inheritance and onset in early adolescence. *BMJ Case Rep.* 2011. doi: 10.1136/bcr.10.2010.3395.
- Lee S., Bak H., Ahn S.K. Liponeurofibroma: Clinicopathological features and histogenesis. *J Dermatol.* 2018; 45(4): 416–24. doi: 10.1111/1346-8138.14238.
- Miettinen M.M., Antonescu C.R., Fletcher C.D.M., Kim A., Lazar A.J., Quezado M.M., Reilly K.M., Stemmer-Rachamimov A., Stewart D.R., Viskochil D., Widemann B., Perry A. Histopathologic evaluation of atypical neurofibromatous tumors and their transformation into malignant peripheral nerve sheath tumor in patients with neurofibromatosis 1—a consensus overview. *Hum Pathol.* 2017; 67: 1–10. doi: 10.1016/j.humpath.2017.05.010.
- Stewart D.R., Brems H., Gomes A.G., Ruppert S.L., Callens T., Williams J., Claes K., Bober M.B., Hachen R., Kaban L.B., Li H., Lin A., McDonald M., Melancon S., Ortenberg J., Radtke H.B., Samson I.,

- Saul R.A., Shen J., Sigveland E., Toler T.L., van Maarle M., Wallace M., Williams M., Legius E., Messiaen L. Jaffe-Campanacci syndrome, revisited: detailed clinical and molecular analyses determine whether patients have neurofibromatosis type 1, coincidental manifestations, or a distinct disorder. *Genet Med*. 2014; 16(6): 448–59. doi: 10.1038/gim.2013.163.
23. Rahal N., Sadi A., Cohen-Barak E., Ziv M., Krausz J., Dodiuk-Gad R.P. LEPOARD syndrome: A report of a case with a novel PTPN11 mutation. *JAAD Case Rep*. 2021; 11: 57–9. doi: 10.1016/j.jcdr.2021.03.022.
24. Trevisson E., Morbidoni V., Forzan M., Daolio C., Fumini V., Parrozzani R., Cassina M., Midena E., Salviati L., Clementi M. The Arg1038Gly missense variant in the NF1 gene causes a mild phenotype without neurofibromas. *Mol Genet Genomic Med*. 2019; 7(5). doi: 10.1002/mgg3.616.
25. Pasmant E., Sabbagh A., Spurlock G., Laurendeau I., Grillo E., Hamel M.J., Martin L., Barbarot S., Leheup B., Rodriguez D., Lacombe D., Dollfus H., Pasquier L., Isidor B., Ferkal S., Soulier J., Sanson M., Dieux-Coeslier A., Bièche I., Parfait B., Vidaud M., Wolkstein P., Upadhyaya M., Vidaud D.; members of the NF France Network. NF1 microdeletions in neurofibromatosis type 1: from genotype to phenotype. *Hum Mutat*. 2010; 31(6): 1506–18. doi: 10.1002/humu.21271.
26. Pacot L., Vidaud D., Sabbagh A., Laurendeau I., Briand-Suleau A., Coustier A., Maillard T., Barbance C., Morice-Picard F., Sigaudy S., Glazunova O.O., Damaj L., Layet V., Quelin C., Gilbert-Dussardier B., Audic F., Dollfus H., Guerrot A.M., Lespinasse J., Julia S., Vantghem M.C., Drouard M., Lackmy M., Leheup B., Alembik Y., Lemaire A., Nitschké P., Petit F., Dieux Coeslier A., Mutez E., Taieb A., Fradin M., Capri Y., Nasser H., Ruaud L., Dauvriat B., Bourthoumieu S., Geneviève D., Audebert-Bellanger S., Nizon M., Stoeva R., Hickman G., Nicolas G., Mazereeuw-Hautier J., Jannic A., Ferkal S., Parfait B., Vidaud M., Members Of The Nf France Network, Wolkstein P., Pasmant E. Severe Phenotype in Patients with Large Deletions of NF1. *Cancers (Basel)*. 2021; 13(12): 2963. doi: 10.3390/cancers13122963.
27. Kang E., Kim Y.M., Seo G.H., Oh A., Yoon H.M., Ra Y.S., Kim E.K., Kim H., Heo S.H., Kim G.H., Osborn M.J., Tolar J., Yoo H.W., Lee B.H. Phenotype categorization of neurofibromatosis type I and correlation to NF1 mutation types. *J Hum Genet*. 2020; 65(2): 79–89. doi: 10.1038/s10038-019-0695-0.
28. Alkindy A., Chuzhanova N., Kini U., Cooper D.N., Upadhyaya M. Genotype-phenotype associations in neurofibromatosis type 1 (NF1): an increased risk of tumor complications in patients with NF1 splice-site mutations? *Hum Genomics*. 2012; 6(1): 12. doi: 10.1186/1479-7364-6-12.
29. Anastasakis C., Morris S.M., Gao F., Gutmann D.H. Children with 5'-end NF1 gene mutations are more likely to have glioma. *Neurol Genet*. 2017; 3(5): 192. doi: 10.1212/NXG.0000000000000192.
30. Morris S.M., Gutmann D.H. A genotype-phenotype correlation for quantitative autistic trait burden in neurofibromatosis 1. *Neurology*. 2018; 90(8): 377–9. doi: 10.1212/WNL.00000000000005000.
31. Frayling I.M., Mautner V.F., van Minkelen R., Kallionpa R.A., Aktas S., Baralle D., Ben-Shachar C., Callaway A., Cox H., Eccles D.M., Ferkal S., LaDuca H., Lázaro C., Rogers M.T., Stuenkel A.J., Summerour P., Varan A., Yap Y.S., Zehou O., Peltonen J., Evans D.G., Wolkstein P., Upadhyaya M. Breast cancer risk in neurofibromatosis type 1 is a function of the type of NF1 gene mutation: a new genotype-phenotype correlation. *J Med Genet*. 2019; 56(4): 209–19. doi: 10.1136/jmedgenet-2018-105599.
32. Upadhyaya M., Spurlock G., Kluwe L., Chuzhanova N., Bennett E., Thomas N., Guha A., Mautner V. The spectrum of somatic and germline NF1 mutations in NF1 patients with spinal neurofibromas. *Neurogenetics*. 2009; 10(3): 251–63. doi: 10.1007/s10048-009-0178-0.
33. Pinna V., Lanari V., Daniele P., Consoli F., Agolini E., Margiotti K., Bottillo I., Torrente I., Bruselles A., Fusilli C., Ficcadenti A., Bargiacchi S., Trevisson E., Forzan M., Giustini S., Leoni C., Zampino G., Digilio M.C., Dallapiccola B., Clementi M., Tartaglia M., De Luca A. p.Arg1809Cys substitution in neurofibromin is associated with a distinctive NF1 phenotype without neurofibromas. *Eur J Hum Genet*. 2015; 23(8): 1068–71. doi: 10.1038/ejhg.2014.243.
34. Scala M., Schiavetti I., Madia F., Chelleri C., Piccolo G., Accogli A., Riva A., Salpietro V., Boccardi R., Morcaldi G., Di Duca M., Caroli F., Verrico A., Milanaccio C., Vignizzo G., Traverso M., Baldassari S., Scuderi P., Iacomino M., Piatelli G., Minetti C., Striano P., Garrè M.L., De Marco P., Diana M.C., Capra V., Pavanello M., Zara F. Genotype-Phenotype Correlations in Neurofibromatosis Type 1: A Single-Center Cohort Study. *Cancers (Basel)*. 2021; 13(8): 1879. doi: 10.3390/cancers13081879.
35. Sharafi P., Ayter S. Possible modifier genes in the variation of neurofibromatosis type 1 clinical phenotypes. *J Neurogenet*. 2018; 32(2): 65–77. doi: 10.1080/01677063.2018.1456538.
36. Sung H., Hyland P.L., Pemov A., Sabourin J.A., Baldwin A.M., Bass S., Teshome K., Luo W.; Frederick National Laboratory for Cancer Research, Widemann B.C., Stewart D.R., Wilson A.F. Genome-wide association study of café-au-lait macule number in neurofibromatosis type 1. *Mol Genet Genomic Med*. 2020; 8(10): 1400. doi: 10.1002/mgg3.1400.
37. Woycinck Kowalski T., Brussa Reis L., Finger Andreis T., Ashton-Prolla P., Rosset C. Systems Biology Approaches Reveal Potential Phenotype-Modifier Genes in Neurofibromatosis Type 1. *Cancers (Basel)*. 2020; 12(9): 2416. doi: 10.3390/cancers12092416.
38. Warrington N.M., Sun T., Luo J., McKinstry R.C., Parkin P.C., Ganzhorn S., Spoljaric D., Albers A.C., Merkelson A., Stewart D.R., Stevenson D.A., Viskochil D., Druley T.E., Forys J.T., Reilly K.M., Fisher M.J., Tabori U., Allen J.C., Schiffman J.D., Gutmann D.H., Rubin J.B. The cyclic AMP pathway is a sex-specific modifier of glioma risk in type 1 neurofibromatosis patients. *Cancer Res*. 2015; 75(1): 16–21. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-14-1891.
39. Karaosmanoglu B., Kocaefe Ç.Y., Söylemezoğlu F., Anlar B., Varan A., Vargel I., Ayter S. Heightened CXCR4 and CXCL12 expression in NF1-associated neurofibromas. *Childs Nerv Syst*. 2018; 34(5): 877–82. doi: 10.1007/s00381-018-3745-6.
40. Yang F., Xu S., Liu R., Shi T., Li X., Li X., Chen G., Liu H., Zhou Q., Chen J. The investigation for potential modifier genes in patients with neurofibromatosis type 1 based on next-generation sequencing. *Oncotargets Ther*. 2018; 11: 919–32. doi: 10.2147/OTT.S156998.
41. Sant D.W., Margraf R.L., Stevenson D.A., Grossmann A.H., Viskochil D.H., Hanson H., Everitt M.D., Rios J.J., Eleftheriou F., Hennessey T., Mao R. Evaluation of somatic mutations in tibial pseudarthrosis samples in neurofibromatosis type 1. *J Med Genet*. 2015; 52(4): 256–61. doi: 10.1136/jmedgenet-2014-102815.
42. Ma Y., Gross A.M., Dombi E., Pemov A., Choi K., Chaney K., Rhodes S.D., Angus S.P., Sciaky N., Clapp D.W., Ratner N., Widemann B.C., Rios J.J., Eleftheriou F. A molecular basis for neurofibroma-associated skeletal manifestations in NF1. *Genet Med*. 2020; 22: 1786–93. doi: 10.1038/s41436-020-0885-3.
43. Fishbein L., Eady B., Sanek N., Muir D., Wallace M.R. Analysis of somatic NF1 promoter methylation in plexiform neurofibromas and Schwann cells. *Cancer Genet Cytogenet*. 2005; 157(2): 181–6. doi: 10.1016/j.cancergencyto.2004.08.016.
44. Horan M.P., Cooper D.N., Upadhyaya M. Hypermethylation of the neurofibromatosis type 1 (NF1) gene promoter is not a common event in the inactivation of the NF1 gene in NF1-specific tumours. *Hum Genet*. 2000; 107(1): 33–9. doi: 10.1007/s004390000322.
45. Zou M.X., Butcher D.T., Sadikovic B., Groves T.C., Yee S.P., Rodenhiser D.I. Characterization of functional elements in the neurofibromatosis (NF1) proximal promoter region. *Oncogene*. 2004; 23(2): 330–9. doi: 10.1038/sj.onc.1207053.
46. Hajra A., Martin-Gallardo A., Tarlé S.A., Freedman M., Wilson-Gunn S., Bernards A., Collins F.S. DNA sequences in the promoter region of the NF1 gene are highly conserved between human and mouse. *Genomics*. 1994; 21(3): 649–52. doi: 10.1006/geno.1994.1328.
47. Haines T.R., Rodenhiser D.I., Ainsworth P.J. Allele-specific non-CpG methylation of the NF1 gene during early mouse development. *Dev Biol*. 2001; 240(2): 585–98. doi: 10.1006/dbio.2001.0504.
48. Harder A., Titze S., Herbst L., Harder T., Guse K., Tinschert S., Kaufmann D., Rosenbaum T., Mautner V.F., Windl E., Wahlländer-Danek U., Wimmer K., Mundlos S., Peters H. Monozygotic twins with neurofibromatosis type 1 (NF1) display differences in methylation of NF1 gene promoter elements, 5' untranslated region, exon and intron 1. *Twin Res Hum Genet*. 2010; 13(6): 582–94. doi: 10.1375/twin.13.6.582. PMID: 21142935.
49. Lu H., Liu P., Pang Q. MiR-27a-3p/miR-27b-3p Promotes Neurofibromatosis Type 1 via Targeting of NF1. *J Mol Neurosci*. 2021; 71(11): 2353–63. doi: 10.1007/s12031-020-01779-2.
50. Paschou M., Doxakis E. Neurofibromin 1 is a miRNA target in neurons. *PLoS One*. 2012; 7(10). doi: 10.1371/journal.pone.0046773.
51. Stark M.S., Bonazzi V.F., Boyle G.M., Palmer J.M., Symmons J., Lanagan C.M., Schmidt C.W., Herington A.C., Ballotti R., Pollock P.M., Hayward N.K. miR-514a regulates the tumour suppressor NF1 and modulates BRAF1 sensitivity in melanoma. *Oncotarget*. 2015; 6(19): 17753–63. doi: 10.18632/oncotarget.3924.
52. Wang S., Ma G., Zhu H., Lv C., Chu H., Tong N., Wu D., Qiang F., Gong W., Zhao Q., Tao G., Zhou J., Zhang Z., Wang M. miR-107 regulates tumor progression by targeting NF1 in gastric cancer. *Sci Rep*. 2016; 6: 36531. doi: 10.1038/srep36531.
53. Guo L., Li B., Yang J., Shen J., Ji J., Miao M. Fibroblast-derived exosomal microRNA369 potentiates migration and invasion of lung squamous cell carcinoma cells via NF1 mediated MAPK signaling pathway. *Int J Mol Med*. 2020; 46(2): 595–608. doi: 10.3892/ijmm.2020.4614.
54. Na Y., Hall A., Choi K., Hu L., Rose J., Coover R.A., Miller A., Hennigan R.F., Dombi E., Kim M.O., Subramanian S., Ratner N., Wu J. MicroRNA-155 contributes to plexiform neurofibroma growth downstream of MEK. *Oncogene*. 2021; 40(5): 951–63. doi: 10.1038/s41388-020-01581-9.
55. Chai G., Liu N., Ma J., Li H., Oblinger J.L., Prahald A.K., Gong M., Chang L.S., Wallace M., Muir D., Guha A., Phipps R.J., Hock J.M., Yu X. MicroRNA-10b regulates tumorigenesis in neurofibromatosis type 1. *Cancer Sci*. 2010; 101(9): 1997–2004. doi: 10.1111/j.1349-7006.2010.01616.x.

56. Wang M., Wang Z., Zhu X., Guan S., Liu Z. NFKB1-miR-612-FAIM2 pathway regulates tumorigenesis in neurofibromatosis type 1. *In Vitro Cell Dev Biol Anim.* 2019; 55(7): 491–500. doi: 10.1007/s11626-019-00370-3.

57. Su J., Ruan S., Dai S., Mi J., Chen W., Jiang S. NF1 regulates apoptosis in ovarian cancer cells by targeting MCL1 via miR-142-5p. *Pharmacogenomics.* 2019; 20(3): 155–65. doi: 10.2217/pgs-2018-0161.

58. Pasmant E., Sabbagh A., Masliah-Planchon J., Ortonne N., Laurendeau I., Melin L., Ferkal S., Hernandez L., Leroy K., Valeyrie-Allanore L., Parfait B., Vidaud D., Bièche L., Lantieri L., Wolkenstein P.,

Vidaud M.; *NF France Network.* Role of noncoding RNA ANRIL in genesis of plexiform neurofibromas in neurofibromatosis type 1. *J Natl Cancer Inst.* 2011; 103(22): 1713–22. doi: 10.1093/jnci/djr416.

59. Riccardi C., Perrone L., Napolitano F., Sampaolo S., Melone M.A.B. Understanding the Biological Activities of Vitamin D in Type 1 Neurofibromatosis: New Insights into Disease Pathogenesis and Therapeutic Design. *Cancers (Basel).* 2020; 12(10): 2965. doi: 10.3390/cancers12102965.

Поступила/Received 10.07.2021

Одобрена после рецензирования/Revised 12.10.2021

Принята к публикации/Accepted 29.10.2021

#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

**Мустафин Рустам Наилевич**, кандидат биологических наук, доцент кафедры медицинской генетики и фундаментальной медицины, ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» (г. Уфа, Россия). E-mail: ruji79@mail.ru. SPIN-код: 4810-2535. Researcher ID (WOS): S-2194-2018. Author ID (Scopus): 56603137500. ORCID: 0000-0002-4091-382X.

#### **Финансирование**

*Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.*

#### **Конфликт интересов**

*Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.*

#### ABOUT THE AUTHOR

**Rustam N. Mustafin**, PhD, Associate Professor of the Department of Medical Genetics and Fundamental Medicine, Bashkir State Medical University (Ufa, Russia). E-mail: ruji79@mail.ru. Researcher ID (WOS): S-2194-2018. Author ID (Scopus): 56603137500. ORCID: 0000-0002-4091-382X.

#### **Funding**

*This study required no funding.*

#### **Conflict of interests**

*The author declare that they have no conflict of interest.*