

EDN: JSXZVH

УДК 616.831–006

DOI: 10.56618/2071–2693_2024_16_2_150



ПЕРВИЧНО-МНОЖЕСТВЕННЫЕ ОПУХОЛИ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ РАЗЛИЧНЫХ ГИСТОЛОГИЧЕСКИХ ТИПОВ В СТРУКТУРЕ НАСЛЕДСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕВЫХ СИНДРОМОВ

Никита Евгеньевич Воинов¹

✉nik_voin@mail.ru, orcid.org/0000-0001-6608-935X, SPIN-код: 5522-7674

Алексей Юрьевич Улитин¹

ulitin_ayu@almazovcentre.ru, orcid.org/0000-0002-8343-4917, SPIN-код: 7709-9500

Александр Павлович Герасимов¹

gerasimov_ap@almazovcentre.ru, orcid.org/0000-0001-9787-8132, SPIN-код: 9108-9354

Константин Константинович Куканов¹

kukanov_kk@almazovcentre.ru, orcid.org/0000-0002-1123-8271, SPIN-код: 8938-0675

¹ Российский научно-исследовательский нейрохирургический институт имени профессора А. Л. Поленова – филиал Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ул. Маяковского, д. 12, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 191025)

Резюме

Известно, что большинство раковых заболеваний возникает в результате генетических мутаций, ведущих либо к потере функции генов-супрессоров опухолевого роста, либо к активации онкогенов на фоне снижения противоопухолевого иммунного надзора организма.

Ряд больных с первично-множественными церебральными опухолями различных гистологических типов могут иметь тот или иной наследственный опухолевый синдром.

Рассматриваются 27 наследственных заболеваний, одним из фенотипических проявлений которых являются опухоли нервной системы, такие как нейрофиброматоз 1-го (болезнь Реклингхаузена) и 2-го типов; шванноматоз; туберозный склероз; ретинобластома; синдромы Нунан, LEOPARD, Костелло, Легиуса, Тюрко 1-го и 2-го типов, Ли – Фраумени, DICER, фон Гиппиля – Линдау, Каудена, Горлина, предрасположенности к рабдоидным опухолям, семейной параганглиоме, меланоме-астроцитоме, предрасположенности к опухолям *VAP1*, *ELP1*-медуллобластомы, Луи – Бар, Ниймеген, Вискотта – Олдрича, Блума, Рубинштейна – Тайби, а также анемия Фанкони и комплекс Карни.

Ключевые слова: опухоли головного мозга, наследственные опухолевые синдромы, нейрофиброматоз

Для цитирования: Воинов Н. Е., Улитин А. Ю., Герасимов А. П., Куканов К. К. Первично-множественные опухоли нервной системы различных гистологических типов в структуре наследственных опухолевых синдромов // Российский нейрохирургический журнал им. проф. А. Л. Поленова. 2024. Т. XVI, № 2. С. 150–164. DOI: 10.56618/2071–2693_2024_16_2_150.

PRIMARY MULTIPLE TUMORS OF THE NERVOUS SYSTEM OF DIFFERENT HISTOLOGICAL TYPES IN THE STRUCTURE OF HEREDITARY TUMOR SYNDROMES

Nikita E. Voinov¹

✉nik_voin@mail.ru, orcid.org/0000-0001-6608-935X, SPIN-code: 5522-7674

Alexey Yu. Ulitin¹

ulitin_ayu@almazovcentre.ru, orcid.org/0000-0002-8343-4917, SPIN-code: 7709-9500

Alexander P. Gerasimov¹

gerasimov_ap@almazovcentre.ru, orcid.org/0000-0001-9787-8132, SPIN-code: 9108-9354

Konstantin K. Kukanov¹

kukanov_kk@almazovcentre.ru, orcid.org/0000-0002-1123-8271, SPIN-code: 8938-0675

¹ Polenov Neurosurgery Institute – the branch of Almazov National Medical Research Centre (12 Mayakovskogo street, St. Petersburg, Russian Federation, 191025)

Abstract

It is known that most cancers arise as a result of genetic mutations leading either to loss of function of tumor suppressor genes or to activation of oncogenes against the background of a decrease in the body's antitumor immune surveillance.

A number of patients with primary multiple cerebral tumors of various histological types may have one or another hereditary tumor syndrome.

This article discusses 27 hereditary diseases, one of the phenotypic manifestations of which are tumors of the nervous system, such as: neurofibromatosis 1 (Recklinghausen disease) and types 2; schwannomatosis; tuberous sclerosis; retinoblastoma; syndromes: Noonan, LEOPARD, Costello, Legius, Turcot 1 and 2 types 1, Li – Fraumeni, *DICER*, von Hippel – Lindau, Cowden, Gorlin, rhabdoid tumor predisposition, familial paraganglioma, melanoma-astrocytoma, *BAP1*, *ELP1* tumor predisposition – medulloblastomas, Louis – Bar, Nijmegen, Wiskott – Aldrich, Bloom, Rubinstein – Taybi, as well as Fanconi anemia and Carney complex.

Keywords: brain tumors, hereditary tumor syndromes, neurofibromatosis

For citation: *Voinov N. E., Ulitin A. Yu., Gerasimov A. P., Kukanov K. K. Primary multiple tumors of the nervous system of different histological types in the structure of hereditary tumor syndromes. Russian neurosurgical journal named after professor A. L. Polenov. 2024;XVI(2):150–164. DOI: 10.56618/2071–2693_2024_16_2_150.*

Введение

Первично-множественные церебральные опухоли (ПМЦО) являются редкой формой нейроонкологической патологии, а пути их патогенеза остаются до конца не выясненными. В опубликованной ранее работе мы уже коснулись вопросов эпидемиологии, классификации и наиболее часто встречающихся вариантов сочетания церебральных опухолей [1]. Однако не остается сомнений, что в развитии ряда форм ПМЦО ключевое значение имеют генетические и эпигенетические нарушения в результате мутаций, передающихся от родителей или спонтанно возникающих *de novo*, что во многом связывает их с наследственными опухолевыми синдромами (НОС), в которых новообразование центральной нервной системы (ЦНС) является лишь проявлением одного из фенотипов.

RAS-патии

В первую очередь, необходимо выделить группу факоматозов (RAS-патий). Это класс наследственных заболеваний, имеющих в основе нарушения регуляции проведения внутриклеточного сигнала по Ras/MAPK-пути. Этот сигнальный путь контролирует клеточный цикл, рост и дифференцировку клеток [2]. К генам семейства *RAS* относятся *KRAS*, *NRAS* и *HRAS*. В ходе запуска каскада сигналов, в конечном итоге, происходит активация MAP-киназ – CRAF и BRAF, далее MEK1 и MEK2 и, в итоге, ERK1 и ERK2. Большинство мутаций генов, кодирующих компоненты данного пути, приводят к его чрезмерной некон-

тролируемой активности и, как следствие, возникновению онкогенных мутаций [3, 4].

Клинически и фенотипически факоматозы представляют собой разнообразную группу заболеваний, характеризующихся наличием патологических поражений эктодермального происхождения, включая кожу, глаза, центральную и периферическую нервные системы. В редких случаях у пациента могут сочетаться два различных вида факоматоза. К ним относятся следующие виды.

Нейрофиброматоз 1-го типа (НФ1, болезнь Реклингхаузена, OMIM 162200). Заболевание вызывается гетерозиготной мутацией гена нейрофибромина (*NF1*; OMIM 613113), расположенного на хромосоме 17q11.2. Нейрофибрин представляет собой цитоплазматический белок, который преимущественно экспрессируется в нейронах, шванновских клетках, олигодендроцитах и лейкоцитах и обладает функцией супрессора опухолевого роста.

НФ1 – одно из наиболее распространенных аутосомно-доминантных заболеваний с частотой рождений примерно 1 на 3000 [5]. Важно отметить, что почти 50 % всех случаев заболеваний возникают у пациентов без семейного анамнеза нейрофиброматоза, т. е. развиваются *de novo* [6]. Семейные случаи отличаются низкой пенетрантностью и вариабельной экспрессивностью.

Отличительным признаком НФ1 является образование доброкачественных опухолей вдоль оболочек периферических нервов (нейрофибром). Кроме того, у пациентов могут воз-

никать глиомы зрительного нерва, пилоцитарные астроцитомы, менингиомы, злокачественные опухоли оболочек периферических нервов (ЗООПН), опухоли гипоталамуса. К внецеребральным анаплазиям относят рабдомиосаркомы, карциноид двенадцатиперстной кишки, соматостатиному, аденому паращитовидной железы, феохромоцитому.

Глиомы, встречающиеся при НФ1, являются собой гетерогенную группу, могут возникать в любом возрасте и иметь любую локализацию, отличаясь друг от друга в агрессивности течения [7]. В недавнем исследовании С. Lucas et al. (2022) при проведении геномного профилирования были выявлены две клинически отличающиеся молекулярные подгруппы НФ1-ассоциированных глиом.

Первая группа – глиомы «низкой степени злокачественности по молекулярным характеристикам» – отличалась инактивирующими мутациями *NF1* и миссенс-мутациями *PTPN11* (протеин-тирозинфосфатаза нерецепторного типа 11; OMIM 176876; 12q24.13), связанными с другими RAS-патиями (такими как синдром LEOPARD и синдром Нунан). Эта группа глиом была генетически обусловлена изолированной активацией сигнального пути MAPK-киназы без дополнительных онкогенных изменений, влияющих на регуляторные факторы клеточного цикла. Глиомы этой группы могут развиваться в любом отделе нервной системы и чаще всего представлены пилоцитарной астроцитомой, диффузной астроцитомой и ганглиоглиомой.

Вторая группа – глиомы «высокой степени злокачественности по молекулярным характеристикам» – несет в себе дополнительные онкогенные изменения, включающие в себя мутации *CDKN2A* (OMIM 600160; 9p21.3), *ATRX* (OMIM 300032, Xq21.1), *PIK3CA* (OMIM 171834; 3q26.32) или *PIK3R1* (OMIM 171833; 5q13.1), *TP53* (OMIM 191170; 17p13.1). Ни одна из связанных с НФ1 глиом не имела мутаций *IDH1* (OMIM 147700; 2q34) или *IDH2* (OMIM 147650; 15q26.1), а также амплификации *EGFR* (OMIM 131550; 7p11.2), мутации промотора *TERT* (OMIM 187270; 5p15.33) или мутации гистона H3p.G34 (OMIM 147700; 2q34). Опухоли этой группы локализовались в больших полушари-

ях головного мозга, таламусе, стволе мозга или мозжечке и не встречались в зрительных нервах и спинном мозге. При всем этом, несмотря на молекулярные признаки агрессивности процесса, гистологически опухоли характеризуются как low-grade-глиомы (без повышения митотической активности и некрозов) и представляют собой пилоцитарные либо диффузные астроцитомы [8].

Синдром Нунан (OMIM 163950) наследуется в основном аутосомно-доминантно. Частота встречаемости – 1 случай на 1000–2500 [9]. Существует 16 фенотипов данного синдрома. Наиболее стабильная из встречающихся – гетерозиготная мутация в гене *PTPN11*. Кроме этого, встречаются мутации *SOS1* (OMIM 182530; 2p22.1), *SOS2* (OMIM 601247; 14q21.3), *RAF1* (OMIM 164760; 3p25.2), *KRAS* (OMIM 190070; 12p12.1), *NRAS* (OMIM 164790; 1p13.2), *MRAS* (OMIM 608435; 3q22.3), *BRAF* (OMIM 164757; 7q34), *SHOC2* (OMIM 602775; 10q25.2), *CBL* (OMIM 165360; 11q23.3), *RIT1* (OMIM 609591; 1q22), *PPP1CB* (OMIM 600590; 2p23.2), *SPRED2* (OMIM 609292; 2p14), *RRAS2* (OMIM 600098; 11p15.2), *LZTR1* (OMIM 600574; 22q11.21), *MAPK1* (OMIM 176948; 22q11.22). Перечисленные гены кодируют компоненты или белки Ras/MAPK-пути и в разной степени приводят к его активации.

Основные церебральные опухолевые проявления возникают при *PTPN11*-фенотипе, и ими являются нейробластомы, low-grade-глиомы, злокачественные опухоли оболочек периферического нерва.

Внецеребральные неоплазии разнообразны, и их локализация зависит от типа синдрома Нунан [4, 10]. Пациенты фенотипически схожи с больными синдромом Шерешевского – Тернера.

Синдром LEOPARD (OMIM 151100) также называется синдромом Нунан с множественным лентиго. Название является аббревиатурой: **L**entigines, **E**CG abnormalities, **O**cular changes, **P**ulmonary stenosis, **A**bnormalities of genitalia, **D**eafness. Это редкое аутосомно-доминантное заболевание, вызванное аллельными нарушениями в генах *PTPN11*, *RAF1*, *BRAF* (совпадение с синдромом Нунан по части генов). Хотя основным проявлением данно-

го синдрома является кардиопатология, учитывая наличие мутации *PTPN11*, высказывается мнение о высоком риске развития у таких пациентов нейробластом [4, 11].

Синдром Костелло (OMIM 218040) – редкий вариант RAS-патии с мутацией в гене *HRAS* (OMIM 190020; 11p15.5). У подавляющего большинства пациентов с синдромом Костелло в указанном гене имеются гетерозиготные мутации *de novo* [12]. I. Lurie (1994) обнаружил значительное увеличение среднего возраста отцов пробандов (38,0 года), позволяющее предположить, что спорадические аутосомно-доминантные мутации являются наиболее вероятной причиной заболевания [13]. Редкие сообщения о больных сибсах, рожденных от здоровых родителей, можно объяснить мозаицизмом гонад. Среди опухолей центральной нервной системы при данном синдроме отмечается предрасположенность к нейробластам. Также возможно появление рабдомиосарком и карцином переходного эпителия [3, 11].

Синдром Леггиса (OMIM 611431), или нейрофиброматоз-подобный синдром Нунан, – это крайне редкий вариант RAS-патии, вызванный мутацией в гене *SPRED1* (OMIM 609291; 15q14), имеющий аутосомно-доминантный тип наследования. *SPRED1* также участвует в регуляции сигнального каскада MAP. Заболевание схоже с НФ1, однако протекает в более легкой форме. Как правило, у пациентов, страдающих этим заболеванием, не отмечается высокой предрасположенности к опухолям, тем не менее крайне редко у них обнаруживаются шванномы и нейрофибромы [4, 14].

Помимо факоматозов, множественное церебральное опухолевое поражение может возникнуть в случае развития и других онкологических синдромов.

Нейрофиброматоз 2-го типа

Нейрофиброматоз 2-го типа (НФ2, OMIM 101000) – это заболевание, вызванное гетерозиготной мутацией в гене, кодирующем нейрофибромин-2 (*NF2*; OMIM 607379; 22q12.2), который также называется мерлином.

НФ2 представляет собой синдром множественной неоплазии с аутосомно-доминантным типом наследования, характеризующий-

ся развитием вестибулярных шванном (ВШ) (обычно двусторонних), менингиом и шванном корешков спинного мозга. Кроме этого, значительно реже встречаются пациенты с глиомами, эпендимомы и нейрофибромами. Заболеваемость НФ2 составляет 1 случай на 25 000 [15]. Как и при НФ1, половина мутаций возникает *de novo*, а к 60 годам пенетрантность достигает 100 %.

ВШ, связанные с НФ2, отличаются от спорадических шванном, в первую очередь, тем, что возникают гораздо раньше – уже на третьем десятилетии жизни, а к 40 годам зачастую становятся уже двусторонними. S. Stivaros et al. (2015) обнаружили наличие при НФ2 множественных мелких опухолевых узелков вдоль всего вестибулярного нерва, что, с одной стороны, опровергает теорию Н. Cushing о развитии ВШ в зоне стыка миелинизации во внутреннем слуховом проходе, а с другой – объясняет худшие результаты нейрохирургического лечения при НФ2 [16]. В дополнение к крупным ВШ у пациентов с НФ2 могут быть многочисленные маленькие опухоли шванновских клеток на периферических и спинномозговых нервах.

У половины больных НФ2 диагностируются множественные менингиомы (преимущественно интракраниальные). Как и ВШ, они возникают в более молодом возрасте, чем спорадические [7, 17, 18]. Встречается при НФ2 и менингиоматоз, ведущий себя зачастую бессимптомно. Более редкими проявлениями НФ2 являются гамартомы и нейрофибромы.

Выделяют два варианта клинического течения НФ2. В некоторых семьях болезнь начинается рано с разнообразными новообразованиями и высокой опухолевой нагрузкой (фенотип Вишарта), тогда как в других проявляется позже, только с ВШ (фенотип Гарднера).

В новообразованиях при НФ2 были обнаружены многочисленные зародышевые и соматические мутации *NF2*, подтверждающие гипотезу о том, что ген является супрессором опухолевого роста [19]. *NF2* экспрессируется в большинстве нормальных тканей человека, включая мозг. Кодируемый им белок мерлин работает как мембранный организатор и обеспечивает, в первую очередь, построение и функциони-

рование клеточного скелета. Мерлин по структуре и свойствам очень близок к трем гомологичным белкам – моззину, эзрину и радиксину (отсюда и название – MERLIN: Moesin Ezrin Radixin Like protein). Считается что мерлин связывает ассоциированные с мембраной белки и актиновый цитоскелет, тем самым регулируя передачу сигнала из внеклеточной среды в клетку, и влияет на несколько нижестоящих сигнальных путей, включая MAPK, FAK/SRC, PI3K/AKT, RAC/PAK/JNK, mTOR и WNT/ β -катенин. В дополнение к своей функции супрессора опухолей на клеточной мембране мерлин перемещается в ядро, где он подавляет убиквитинлигазу E3 IL-17RB, которая участвует в транскрипционной активности. Мутация гена *NF2* в одной хромосоме на клеточном уровне не проявляется, так как снижение синтеза мерлина на 50 % нивелируется ERM-протеинами, которые также участвуют в процессах регулирования пролиферации клеток. Однако при повреждении аллельного гена *NF2* (в результате «второго генетического события» – симметричной мутации или потери гетерозиготности по 22-й хромосоме) синтез нормального мерлина в клетке прекращается, динамическое равновесие регуляции роста смещается в сторону пролиферации, и возникает доброкачественный опухолевый рост [20–23].

Шванноматоз

У пациентов с шванноматозом (OMIM 162091) развиваются множественные шванномы спинномозговых и черепно-мозговых, но не вестибулярных нервов. В отличие от НФ2, для заболевания характерна сильная хроническая боль, связанная с опухолями, а неврологический дефицит и полинейропатия встречаются редко.

Менингиомы могут быть обнаружены примерно у 5 % пациентов. Наиболее их частое расположение – вдоль фаллякса. Могут встречаться и множественные менингиомы.

Другие опухоли при шванноматозе встречаются довольно редко, однако имеются описанные случаи развития ЗООПН [24].

Семейный анамнез зарегистрирован примерно у 15 % пациентов, остальные случаи считаются спорадическими. При семейной форме

болезнь наследуется по аутосомно-доминантному типу с неполной пенетрантностью [25]. Шванноматоз генетически отличается от НФ2, но дифференцировать его клинически бывает довольно проблематично, поскольку некоторые пациенты с шванноматозом соответствуют диагностическим критериям НФ2.

Генетические нарушения располагаются на хромосоме 22q (гены *SMARCB1* (OMIM 601607; 22q11.23) и *LZTR1*) в близости от локуса *NF2*. При шванноматозе инактивация гена *NF2* происходит в опухолях, но не в зародышевой линии. Для заболевания была предложена трехступенчатая модель онкогенеза с четырьмя «событиями»: во-первых, возникает (унаследованная) мутация зародышевой линии *SMARCB1* (или *LZTR1*); затем следует потеря другой хромосомы 22 с копией *SMARCB1*-дикого типа (и *LZTR1*) и одной копией *NF2*; наконец, происходит соматическая мутация оставшейся копии гена *NF2* [26, 27].

Туберозный склероз

Туберозный склероз (OMIM 191100 или 613254), или болезнь Бурневилля – Прингла, представляет собой группу аутосомно-доминантных заболеваний, вызванных патогенным вариантом *TSC1* (OMIM 605284; 9q34.13) или *TSC2* (OMIM 191092; 16p13.3) и характеризующихся гамартомами и доброкачественными опухолевыми поражениями нервной системы. Большинство случаев туберозного склероза (порядка 60 %) являются спорадическими, без семейного анамнеза, что указывает на высокую частоту мутаций *de novo* [28]. Описаны как интронные, так и экзонные мутации гена.

Ген *TSC1* кодирует белок гамартин, а *TSC2* – туберин. В норме эти гены являются естественными генами-супрессорами опухолевого роста. В результате их повреждения происходит активация пути сигнальной передачи PI3K/Akt/mTOR, что приводит к росту и пролиферации клеток [29]. Также описаны мозаичные мутации, приводящие к фокальной кортикальной дисплазии.

Основные проявления туберозного склероза со стороны ЦНС включают в себя различные корковые дисплазии (гамартомы) и субэпендимальные гигантоклеточные астроцитомы. Ос-

новные экстраневральные проявления включают в себя кожные ангиофибромы, пятна шегреновой кожи, подногтевые фибромы, кардинальные рабдомиомы, легочный лимфангиолейомиоматоз и почечные ангиомиолипомы [30].

Синдром Тюрко

Синдром Тюрко, или синдром опухолей мозга и полипоза, – это наследственное заболевание с частотой 1 случай на 8000 человек, характеризующееся развитием у пациентов колоректального рака и опухолей головного мозга. J. Turcot в 1959 г. описал брата и сестру с данной патологией. В первом случае полипоз и аденокарцинома сигмовидной кишки сочетались с медуллобластомой, во втором – с глиобластомой и аденомой гипофиза [31, 32]. Принято выделять два типа синдрома Тюрко.

I тип (OMIM 276300) с аутосомно-рецессивным типом наследования характеризуется сочетанием наследственного неполипозного рака толстой кишки, также известного как синдром Линча, с глиальными опухолями головного мозга, чаще с глиобластомой, возникающей в первые два десятилетия жизни. Возможно развитие и медуллобластом.

В англоязычной литературе синдром можно встретить под названием «Constitutional mismatch repair-deficiency syndrome», «CMMR-D» (синдром конституционального дефицита восстановления несоответствий дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК)), или «Mismatch repair cancer syndrome» (MMRCS) [33].

Причиной его появления являются мутации в генах репарации ДНК (*MLH1* (OMIM 120436; 3p22.2), *PMS2* (OMIM 600259; 7p22.1), *MSH2* (OMIM 609309; 2p21-p16.3) и *MSH6* (OMIM 600678; 2p16.3)). В отличие от гетерозиготных носителей с синдромом Линча, глиобластомы, возникающие у пациентов с CMMR-D, часто лишены классической микросателлитной нестабильности и вместо этого характеризуются чрезвычайно высокой частотой однонуклеотидных мутаций в генах, отвечающих за репарацию ДНК, таких как *POLE* (OMIM 174762; 12q24.33) и *POLD1* (OMIM 174761; 19q13.33). Эти опухоли почти неизменно инактивируют гены-супрессоры опухолей, такие как *TP53* [34, 35].

II тип (OMIM 175100) с аутосомно-доминантным типом наследования характеризуется сочетанием семейного аденоматозного полипоза с медуллобластомой (иногда его называют синдромом Крайля) [33]. Причиной является мутация гена *APC* (OMIM 611731; 5q22.2). Он является геном-супрессором опухолевого роста, регулируя активацию сигнального каскада WNT [36].

Синдром Ли – Фраумени

Заболевание (OMIM 151623) представляет собой клинически и генетически гетерогенный наследственный опухолевый синдром (НОС), характеризующийся аутосомно-доминантным типом наследования. Наиболее распространенными типами новообразований являются саркомы мягких тканей и остеосаркомы, рак молочной железы, опухоли головного мозга, лейкоз и аденокарцинома.

Причиной являются гетерозиготные мутации в гене *TP53*, приводящие к потере функции гена-супрессора опухолевого роста [37].

Как и при спорадических опухолях головного мозга, возраст пациентов с новообразованиями нервной системы, ассоциированными с мутациями *TP53*, показывает двойное распределение. Первый пик заболеваемости приходится на детей (преимущественно медуллобластомы с активацией сигнального каскада SHH, злокачественные глиомы IDH-дикого типа и карциномы сосудистого сплетения), а второй приходится на третью и четвертую декаду жизни (преимущественно IDH-мутантные диффузные астроцитомы).

Синдром DICER1

Данное заболевание, наследуемое по аутосомно-доминантному типу, возникает в результате мутаций в гене *DICER1* (OMIM 606241; 14q32.13), кодирующем эндонуклеазу, которая расщепляет предшественников микро-РНК в зрелые микро-РНК. Можно предположить, что *DICER1* является геном системы репарации. В большинстве случаев обнаруживается герминальная мутация, связанная с потерей функции. Зачастую формируется вторая, «точечная» мутация одного из пяти кодонов домена РНКазы IIIb. Это ведет

к изменению функции и ненадлежащему расщеплению 5p-микро-РНК, после чего она остается в виде шпилек, соответственно, является неустойчивой структурой и разрушается. Ненормальное соотношение 5p- и 3p- микро-РНК в клетках ведет к изменению экспрессии матричной РНК и повышенному риску формирования опухоли [38, 39].

Наиболее частым проявлением синдрома *DICER1* в ЦНС является метастазирование плевропульмональной бластомы. Первичными церебральными опухолевыми проявлениями являются пинеобластома, бластома гипофиза, эмбриональная опухоль с многослойными розетками и *DICER1*-мутантная первичная внутричерепная саркома [40–42].

Синдром фон Гиппеля – Линдау

Синдром фон Гиппеля – Линдау (ОМIM 193300) представляет собой аутосомно-доминантное заболевание, предрасполагающее к развитию различных злокачественных и доброкачественных новообразований – гемангиобластоме сетчатки, мозжечка и спинного мозга, почечно-клеточного рака, феохромоцитомы и опухолей поджелудочной железы.

Гемангиобластомы ЦНС развиваются в основном у молодых людей (средний возраст – 29 лет). Они преимущественно расположены в мозжечке, реже в стволе мозга или спинном мозге. Приблизительно 25 % всех случаев гемангиобластом ЦНС связаны с наследственной формой данного синдрома [43].

Причина заболевания – мутационная инактивация гена-супрессора опухолей *VHL* (ОМIM 608537; 3p25.3). В отсутствие функционального белка *VHL* (играющего большую роль во внутриклеточных процессах метаболизма кислорода), *HIF1 α* накапливается и активирует транскрипцию нескольких генов, индуцируемых гипоксией, включая *VEGFA* (ОМIM 192240; 6p21.1), *PDGFB* (ОМIM 190040; 22q13.1), *TGFA* (ОМIM 190170; 2p13.3) и *EPO* (ОМIM 133170; 7q22.1). Сверхэкспрессия VEGF-A и, как следствие, повышение ангиогенеза объясняют исключительную васкуляризацию новообразований, связанных с данным синдромом, а также образование кист из-за повышенной сосудистой проницаемости [44, 45].

Синдром Каудена

Синдром Каудена (ОМIM 158350) – это аутосомно-доминантное заболевание, вызываемое гетерозиготной зародышевой мутацией в гене *PTEN* (ОМIM 301728; 10q23.31), характеризующееся множественными гамартомами с участием тканей, происходящих из всех трех слоев зародышевых клеток, и высоким риском рака молочной железы, щитовидной железы, эндометрия, почек и толстой кишки. Диспластическая ганглиоцитома мозжечка у взрослых (болезнь Лермитта – Дюкло) также считается патогномоничной.

Ген *PTEN* кодирует фосфатазу с двойной специфичностью, являющуюся супрессором опухолевого роста, подавляющей путь PI3K/АКТ/mTOR. Снижение активности *PTEN* вызывает нарушение регуляции сигнального пути киназы фосфоинозитид-3 (PI3K) и других сигнальных путей, что ведет к избыточному росту и пролиферации клеток. Герминальные мутации *PTEN* ассоциируются с несколькими полифенотипическими синдромами, объединенными общим названием «PTEN гамартомо-опухолевые синдромы» (PTEN hamartoma tumor syndrome (PHTS)), такими как синдром Банаяна – Райли – Рувалкаба, синдром Протья, ювенильный полипоз [46–48].

Синдром Горлина

Синдром Горлина, или синдром базальноклеточного невуса (ОМIM 109400), может быть вызван мутациями в гене *PTCH1* (ОМIM 601309; 9q22.32), гене *PTCH2* (ОМIM 603673; 1p34.1) или гене *SUFU* (ОМIM 607035; 10q24.32), которые являются генами-супрессорами опухолевого роста, участвующими в сигнальном пути Hedgehog (SHH). В основном данный сигнальный путь проявляет свою активность в эмбриогенезе. У взрослых путь SHH участвует в поддержании постоянства пула стволовых клеток в различных органах и тканях, а также принимает участие в репарации тканей [49].

Заболевание наследуется по аутосомно-доминантному типу и характеризуется высокой степенью экспрессивности и пенетрантности. Встречаемость составляет от 1 случая на 57 000 до 1 на 164 000 человек [50, 51], но может

развиваться и как результат спонтанной мутации в 35–50 % случаев [52].

Основными проявлениями являются поражение кожи, костей, желез внутренней секреции, глаз, а также онкологические заболевания. К проявлениям со стороны ЦНС относится развитие медуллобластом и менингиом [49].

Синдром предрасположенности к рабдоидным опухолям

Заболевание имеет два фенотипа (OMIM 609322 и OMIM 613325) и вызывается гетерозиготными зародышевыми мутациями в гене *SMARCB1* у 1-го типа и гене *SMARCA4* (OMIM 603254; 19p13.2) у 2-го типа. Наследуется аутосомно-доминантно. Соматические мутации в гене *SMARCB1* также обнаруживаются при спорадических атипичных тератоидных/рабдоидных опухолях [53].

Синдром характеризуется развитием в организме высокозлокачественных рабдоидных опухолей. В ЦНС можно встретить медуллобластому, карциному сосудистого сплетения, примитивные нейроэктодермальные опухоли [54]. Опухоли образуются в первые годы жизни, а в некоторых случаях уже внутриутробно.

Синдром семейной параганглиомы

Синдром имеет семь фенотипических вариантов, вызываемых мутациями в генах *SDHD* (OMIM 602690; 11q23.1), *SDHAV2* (OMIM 613019; 11q12.2), *SDHC* (OMIM 602413; 1q23.3), *SDHB* (OMIM 185470; 1p36.13), *SDHA* (OMIM 600857; 5p15.33), *SLC25A11* (OMIM 604165; 17p13.2), *DLST* (OMIM 126063; 14q24.3) соответственно.

При данной патологии в организме развиваются гломусные опухоли (параганглиомы и феохромоцитомы). Клинические проявления наследственных форм мало чем отличаются от спорадических случаев [55, 56].

Синдром меланомы-астроцитомы

Синдром меланомы-астроцитомы (OMIM 155755) вызывается мутацией в гене-супрессоре опухолевого роста *CDKN2A*. Данный ген кодирует белки (p16(INK4) и p14(ARF)), регулирующие клеточный цикл: путь p53 (*TP53*)

и путь *RB1* (OMIM 614041; 13q14.2). Белок p16(INK4) связывает и ингибирует циклинзависимые киназы-4 и -6 для поддержания клеток в фазе G1.

В 1993 г. D. Kaufman et al. описали семью, в которой злокачественная меланوما кожи или астроцитомы наблюдались у восьми членов на протяжении трех поколений, что, следовательно, предположило наличие (с учетом общего эмбрионального предшественника – нейроэктодермы) нового генетического синдрома [57]. При дальнейшем исследовании была изучена частота возникновения опухолей ЦНС у ближайших родственников 904 пациентов с меланомой, в результате чего было выявлено 15 семей, в которых у одного или нескольких членов имелись опухоли нервной системы, включая астроцитому, глиобластому, менингиому и ВШ [58]. Гистологический спектр астроцитом при данном синдроме недостаточно описан, равно как и другие генетические изменения, которые отличают эти астроцитомы от возникающих спорадически [59].

Синдром предрасположенности к опухолям VAP1

Синдром (OMIM 614327) вызван гетерозиготной зародышевой мутацией в гене *VAP1* (OMIM 603089; 3p21.1). Наследуется по аутосомно-доминантному типу. Функции *VAP1* разнообразны: они связаны с регуляцией транскрипции, ответом на повреждение ДНК, гомологичной рекомбинацией, апоптозом и поддержанием митохондриального метаболизма. Исследования показали, что опухоль-супрессирующая функция *VAP1* связана с его двойной активностью: в ядре, где он участвует в процессах репарации и транскрипции ДНК, и в цитоплазме, где он регулирует гибель клеток и митохондриальный метаболизм [60].

Лица, несущие гетерозиготные мутации *VAP1*, подвержены высокому риску развития различных опухолей, включая доброкачественные менингиомы, меланоцитарные опухоли, а также несколько злокачественных опухолей, в том числе меланому, злокачественную мезотелиому, аденокарциному легкого и почечно-клеточную карциному [61].

Анемия Фанкони

Анемия Фанкони – клинически и генетически гетерогенное заболевание, вызывающее нестабильность генома. Характерные клинические признаки включают в себя аномалии развития основных систем органов, недостаточность костного мозга с ранним началом и высокую предрасположенность к раку [62].

С развитием опухолей ЦНС ассоциированы некоторые фенотипические варианты: анемия Фанкони группы комплементации D (OMIM 605724), вызванная гомозиготной или сложной гетерозиготной мутацией в гене *BRCA2* (OMIM 600185; 13q13.1), и анемия Фанкони группы комплементации N (OMIM 610832), развивающаяся при гетерозиготной мутации в гене *PALB2* (OMIM 610355; 16p12.2). При обоих фенотипах у пациентов описано развитие медуллобластом, а при типе N – нейробластомы.

Синдром ELP1-медуллобластомы

ELP1 (OMIM 603722; 9q31.3) является крупнейшей субъединицей высококонсервативного комплекса факторов элонгации транскрипции, который обладает гистон-ацетилтрансферазной активностью, в первую очередь, направленной на гистон H3. Таким образом, генетическая предрасположенность к нестабильности протеома может являться определяющим фактором патогенеза опухолей головного мозга у детей [63].

Синдром характеризуется развитием медуллобластомы с активацией сигнального каскада SHN и *TP53-wildtype*. *ELP1*-ассоциированные медуллобластомы ограничены молекулярным подтипом SHN α и характеризуются универсальной биаллельной инактивацией *ELP1* вследствие соматической потери хромосомного плеча 9q. В большинстве из них также обнаруживаются соматические изменения в *PTCH1* [64].

Комплексе Карни

Комплекс Карни (OMIM 160980) представляет собой аутосомно-доминантный опухолевый синдром, характеризующийся образованием миксом, эндокринопатиями и пигментными поражениями кожи. Основным прояв-

лением со стороны ЦНС является злокачественная меланотическая опухоль оболочек нервов и аденома гипофиза (соматотропинома) [65].

Заболевание развивается при возникновении гетерозиготной мутации в гене *PRKAR1A* (OMIM 188830; 17q24.2), кодирующем регуляторную субъединицу 1 α протеинкиназы A, основного медиатора передачи сигналов цАМФ у млекопитающих [66].

Синдром Луи – Бар

Синдром Луи – Бар, называемый также синдромом атаксии-телеангэктазии (OMIM 208900), является генетическим заболеванием с нейродистрофическими изменениями, прогрессирующей атаксией, первичным иммунодефицитом, респираторными проблемами, телеангиэктазиями на коже и слизистых, повышением риска злокачественных заболеваний.

Его развитие связано с мутациями в гене *ATM* (OMIM 607585; 11q22.3), кодирующем белок ATM, относящийся к группе фосфатидилинозитол-3-киназ, связанных с контролем репарации и остановкой клеточного цикла. Функционально он связан с белком p53 при контроле чек-пойнта G1-S.

Заболевание наследуется аутосомно-рецессивно (поражены гомозиготы и компаунд-гетерозиготы, с частотой порядка 10–30 на 1 000 000). Примерно у 30–40 % больных развивается онкопатология, чаще уже в молодом возрасте, как правило, это лимфомы (в том числе лимфомы ЦНС) или лейкозы, но могут быть и солидные опухоли – глиомы, рак молочной железы, яичников, желудка, печени [67, 68]. Частота гетерозиготного носительства, повышающего риск онкологических заболеваний примерно в 10 раз, составляет от 0,17 до 2,8 %.

Синдром Ниймеген

Заболевание (OMIM 251260) представляет собой НОС с аутосомно-рецессивным типом наследования. Характеризуется микроцефалией, задержкой роста, иммунодефицитом и предрасположенностью к раку. Развитие синдрома Ниймеген связано с наличием гомозиготных или компаунд-гетерозиготных мутаций в гене *NBN* (OMIM 602667; 8q21.3), кодирующем белок нибрин, который совместно с продуктами

генов *MRE11* (OMIM 600814; 11q21) и *RAD50* (OMIM 604040; 5q31.1) образует тримерный комплекс (MRN), участвующий в процессах репарации двуцепочечных разрывов ДНК, реаранжировки генов в иммунных клетках, поддержания длины теломер и рекомбинации во время мейоза [69–71].

Синдром Ниймеген распространен преимущественно среди славянских народов, населения Центральной и Восточной Европы, у которых большинство аллелей содержит делецию пяти пар оснований (с.657_661del5). Основная часть случаев синдрома Ниймеген в российской популяции связана с гомозиготным носительством так называемой «славянской мутации» – делеции с.657del5, rs587776650, приводящей к сдвигу рамки считывания и нарушению функции синтезируемого белкового продукта. По разным данным, гетерозиготными носителями этой мутации являются 0,5–1 % славянского населения [69, 72, 73]. К опухолям ЦНС у пациентов с данной патологией относят глиомы и медуллобластомы.

Синдром Вискотта – Олдрича

При синдроме Вискотта – Олдрича (OMIM 301000) – комбинированном первичном иммунодефиците, характеризующемся X-сцепленным рецессивным типом наследования, – у трети больных развиваются рецидивирующие воспалительные заболевания, экзема (атопический дерматит) и кровотечения, обусловленные тромбоцитопенией и дисфункцией тромбоцитов. Кроме того, данные пациенты подвержены повышенному риску развития лимфомы, в том числе ЦНС. Женщины не страдают данной патологией, но могут передавать дефектный ген следующим поколениям.

Генетическая причина синдрома – в мутации гена *WAS* (OMIM 300392; Xp11.23), кодирующем соответствующий белок. Его функции до конца еще не изучены, однако обнаружено, что он играет ключевую роль в полимеризации белка актина и формировании цитоскелета [74, 75].

Синдром Блума

Синдром Блума (OMIM 210900) вызывается гомозиготной или сложной гетерозиготной му-

тацией в гене *BLM* (OMIM 604610; 15q26.1). Заболевание является аутосомно-рецессивным и характеризуется пренатальной и постнатальной недостаточностью роста, повышенной светочувствительностью, иммунной недостаточностью, резистентностью к инсулину, а также значительно повышенным риском раннего возникновения множественных видов рака вследствие хромосомной нестабильности. Среди опухолей ЦНС могут встречаться медуллобластомы, а также лимфомы ЦНС [76].

Синдром Рубинштейна – Тайби

Синдром Рубинштейна – Тайби (OMIM 180849) проявляется множественными врожденными аномалиями, умственной отсталостью, задержкой постнатального развития, микроцефалией, широкими большими пальцами, а также дисморфическими чертами лица. Пациенты имеют повышенный риск образования опухолей. В исследовании R. Miller и J. Rubinstein (1995) среди более чем 700 пациентов у 17 были злокачественные опухоли, а у 19 – доброкачественные. В ЦНС были локализованы 12 опухолей, включая олигодендроглиому, медуллобластому, нейробластому и менингиому. Другие типы опухолей включали, среди прочего, рабдомиосаркому и лейкозы. Авторы предположили, что примерно у 5 % пациентов с данным синдромом развивается новообразование, что соответствует частоте новообразований при нейрофиброматозе 1-го типа [77, 78].

Подавляющее большинство (около 99 %) случаев синдрома Рубинштейна – Тайби возникает спорадически в результате гетерозиготных мутаций *de novo*, а вертикальная передача встречается крайне редко [79].

Заболевание вызвано гетерозиготной мутацией в гене *CRB* (OMIM 600140; 16p13.3). Ген экспрессируется повсеместно и участвует в транскрипционной коактивации многих факторов транскрипции. Тип наследования аутосомно-доминантный, а частота встречаемости – 1 на 100 000–125 000 при рождении.

Ретинобластома

Ретинобластома (OMIM 180200) – злокачественная опухоль нейроэктодермального ряда, происходящая из пигментных клеток сетчат-

ки. Может быть односторонней или двухсторонней (последние случаи чаще всего наследственные). В 1971 г. на основании статистического анализа проявления разных форм ретинобластомы Альфред Кнудсон предложил «теорию двойного удара или двойной мутации»: при семейных формах первая мутация происходит в клетках зародышевой линии (наследственная мутация), а вторая мутация (второй удар) – в соматических. Спорадическая ретинобластома встречается реже и является результатом двух мутаций в соматической клетке. Причинный же ген, *RB1*, позже был первым в мире идентифицированным геном-супрессором опухолевого роста. Он является негативным регулятором клеточного цикла благодаря своей способности связывать фактор транскрипции E2F и подавлять транскрипцию генов, необходимых для S-фазы [80]. Наследование заболевания аутосомно-доминантное, с неполной пенетрантностью + соматические мутации. Частота выявления – 1 на 15 000–28 000 новорожденных.

S. Brownstein et al. (1984) описали трех детей с двусторонней ретинобластомой и морфологически сходным новообразованием в области шишковидной железы [81]. Они назвали это трехсторонней ретинобластомой. Дальнейшие исследования показали, что трехсторонняя ретинобластома обычно возникает во втором или третьем поколении пациентов [82].

Обсуждение

Церебральные неоплазии, как доброкачественные (64 %), так и злокачественные (36 %), являются частым фенотипическим проявлением НОС. Их возникновение во многом связано с мутациями зародышевой линии, что отличает их от спорадических опухолей, несущих соматические мутации. Как следствие этого механизма, клинические проявления таких заболеваний весьма разнообразны и, как правило, захватывают несколько тканей или органов.

Далеко не все НОС являются моногенными. При многих из них выявляется целый каскад нарушений, приводящих к запуску онкологического процесса. В патогенезе могут одновременно участвовать гены-супрессоры опухолевого роста (*PTEN*, *SUFU*, *RB1*, *TSC1*, *TSC2*,

TP53, *PTCH1*, *PTCH2*, *BAP1*, *APC*), гены системы репарации ДНК (*POLE*, *DICER1*, *POLD1*, *MSH6*, *MSH2*, *MLH1*, *PMS2*, *NBN*), регуляторы транскрипции (*ATRX*) и многие другие. Большинство причинных мутаций затрагивают гены, являющиеся частью сигнальных путей клетки – важнейших механизмов регуляции клеточного цикла и апоптоза, таких как Ras/MAPK, JAK-STAT, FAK/SRC, PI3K/AKT, RAC/PAK/JNK, mTOR, ErbB. Интересен тот факт, что, по имеющимся данным, гены семейства *IDH* не играют существенной роли в развитии НОС.

Дебют заболевания не всегда происходит в детском возрасте. Ряд НОС манифестируют уже у взрослых пациентов. Вероятно, это связано с накоплением соматических мутаций в генах, «прикрывающих» не работающее звено зародышевой линии.

Подавляющее большинство из них наследуются по аутосомно-доминантному типу, значительно меньше – по аутосомно-рецессивному (синдром Тюрко типа 1, синдром Луи – Бар, синдром Ниймеген, а также некоторые варианты синдрома *ELP1*-медуллобластомы), и только синдром Вискотта – Олдрича – по X-сцепленному типу.

Нельзя не уделить внимания наследственным иммунодефицитным состояниям. Многие авторы отмечают, что первичные иммунодефициты значительно увеличивают риск онкообразования [83, 84]. Большинство опухолей у таких больных представлены лимфомами и лейкозами, а рак стоит вторым в причинах смерти после инфекционных осложнений [85].

В структуре НОС наиболее часто можно встретить глиомы различной степени злокачественности, менингиомы, медуллобластомы, нейробластомы, нейрофибромы, вестибулярные и невестибулярные шванномы, ЗООПН и значительно реже – ганглиоглиомы, эпендимомы, карциномы сосудистого сплетения, пинеаломы и пинеабластомы, аденомы и бластомы гипофиза, эмбриональные опухоли с многослойными розетками, *DICER1*-мутантные саркомы, гемангиобластомы, параганглиомы, ганглиоцитомы, атипичные тератоидные/рабдоидные опухоли, ПНЭО, первичные лимфомы ЦНС, в том числе различные формы их сочета-

ний. Порядка трети НОС могут иметь в своей структуре злокачественное новообразование.

Заключение

В зависимости от уровней пенетрантности и экспрессивности, НОС могут проявляться церебральными новообразованиями в любом возрасте. Учитывая, что, по некоторым данным, до 10 % детей с новообразованиями имеют тот или иной НОС [84], а некоторые из них манифестируют даже не на первой декаде жизни пациента, истинную частоту НОС без повсеместного проведения молекулярно-генетических исследований выяснить невозможно.

У многих пациентов заболевание может не ограничиться развитием только одной опухоли. Таким образом, не взирая на возраст, на момент выявления ряд больных с первично-множественными церебральными опухолями могут иметь тот или иной наследственный опухолевый синдром, что влечет за собой необходимость повышенного внимания к таким пациентам, персонализации тактики лечения, тщательного сбора семейного анамнеза и

проведения медико-генетического консультирования.

В настоящий момент прослеживается тенденция к изучению патологии нервной системы с позиции цитогеномики. В недавней работе И. Ю. Юрова и др. (2023) была продемонстрирована эффективность такого подхода в изучении эпилепсии [86]. На наш взгляд, использование хромосомного подхода в нейроонкологии может помочь взглянуть на механизмы развития опухолей ЦНС под новым углом, что в последующем послужит отправной точкой в поиске новых механизмов терапевтического воздействия на заболевания.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. **Conflict of interest.** The author declares no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена в рамках государственного задания № 123021000128-4 «Разработка новой технологии лечения больных вторичными новообразованиями головного мозга и рецидивирующими менингиомами». **Financing.** The work was carried out as part of the state assignment No. 123021000128-4 “Development of a new technology for treating patients with secondary brain tumors and recurrent meningiomas”.

Литература / References

1. Воинов Н. Е., Улитин А. Ю., Куканов К. К. и др. Первично-множественные церебральные опухоли различных гистологических типов. Эпидемиология, структура, генетические предпосылки // Рос. нейрохирург. журн. им. проф. А. Л. Поленова. 2023. Т. 15, № 2. С. 122–133. [Voinov N. E., Ulitin A. Yu., Kukanov K. K., Gerasimov A. P., Trofimov V. E. Multiple primary cerebral tumors of various histological types. Epidemiology, structure, genetic background. Russian neurosurgical journal named after professor A. L. Polenov. 2023;15(2):122–133. (In Russ.). Doi: 10.56618/2071-2693_2023_15_2_122. EDN: SRQSDV.]
2. Yoon S., Seger R. The extracellular signal-regulated kinase: Multiple substrates regulate diverse cellular functions. *Growth Factors*. 2006;24(1):21–44. Doi: 10.1080/02699050500284218.
3. Rauen K. A. The RASopathies. *Annu Rev Genomics Hum Genet*. 2013;14(1):355–369. Doi: 10.1146/annurev-genom-091212-153523.
4. Faassen M. V. RAS-pathies: Noonan syndrome and other related diseases. The literature review. *Problems of Endocrinology*. 2014;60(6):45–52. Doi: 10.14341/probl201460645-52.
5. Williams V. C. et al. Neurofibromatosis type 1 revisited. *Pediatrics*. 2009;123(1):124–133. Doi: 10.1542/peds.2007-3204.
6. Friedman J. M. Neurofibromatosis 1. *GeneReviews*. 1999.
7. Nix J. S., Blakeley J., Rodriguez F. J. An update on the central nervous system manifestations of neurofibromatosis type 1. *Acta Neuropathol*. 2020;139(4):625–641. Doi: 10.1007/s00401-019-02002-2.
8. Lucas C.-H. G. et al. Multiplatform molecular analyses refine classification of gliomas arising in patients with neurofibromatosis type 1. *Acta Neuropathol*. 2022;144(4):747–765. Doi: 10.1007/s00401-022-02478-5.
9. Tartaglia M. et al. Mutations in PTPN11, encoding the protein tyrosine phosphatase SHP-2, cause Noonan syndrome. *Nat Genet*. 2001;29(4):465–468. Doi: 10.1038/ng772.
10. Romano A. A. et al. Noonan Syndrome: Clinical Features, Diagnosis, and Management Guidelines. *Pediatrics*. 2010;126(4):746–759. Doi: 10.1542/peds.2009-3207.
11. Cizmarova M. et al. Rasopathies – dysmorphic syndromes with short stature and risk of malignancy. *Endocr Regul*. 2013;47(4):217–222. Doi: 10.4149/endo_2013_04_217.
12. Gripp K. W. et al. HRAS mutation analysis in Costello syndrome: genotype and phenotype correlation. *Am J Med Genet A*. 2006;140(1):1–7. Doi: 10.1002/AJMG.A.31047.
13. Lurie I. W. Genetics of the Costello syndrome. *Am J Med Genet*. 1994;52(3):358–359. Doi: 10.1002/ajmg.1320520321.
14. Brems H., Legius E. Legius Syndrome, an Update. *Molecular Pathology of Mutations in SPRED1*. *Keio J Med*. 2013;62(4):107–112.
15. Asthagiri A. R. et al. Neurofibromatosis type 2. *The Lancet*. 2009;373(9679):1974–1986. Doi: 10.2302/kjm.2013-0002-RE.
16. Stivaros S. M. et al. Multiple synchronous sites of origin of vestibular schwannomas in neurofibromatosis type 2. *J Med Genet*. 2015;52(8):557–562. Doi: 10.1136/jmedgenet-2015-103050.
17. Louis D. N., Ramesh V., Gusella J. F. Neuropathology and Molecular Genetics of Neurofibromatosis 2 and Related Tumors. *Brain Pathology*. 1995;5(2): 163–172. Doi: 10.1111/j.1750-3639.1995.tb00590.x.

18. Parry D. M. et al. Neurofibromatosis 2 (NF2): Clinical characteristics of 63 affected individuals and clinical evidence for heterogeneity. *Am J Med Genet.* 1994;52(4):450–461. Doi: 10.1002/ajmg.1320520411.
19. Gusella J. F. et al. Neurofibromatosis 2: loss of merlin's protective spell. *Curr Opin Genet Dev.* 1996;6(1):87–92. Doi: 10.1016/S0959-437X(96)90016-7.
20. Саханова А. Ш. и др. Нейрофиброматоз у детей // Медицина и экология. 2017. Т. 1. С. 47–55. [Sakhanova A. Sh. et al. Neurofibromatosis in children. *Medicine and ecology.* 2017;1:47–55. (In Russ.)].
21. Widemann B. C. et al. Phase I Trial and Pharmacokinetic Study of the Farnesyltransferase Inhibitor Tipifarnib in Children With Refractory Solid Tumors or Neurofibromatosis Type I and Plexiform Neurofibromas. *Journal of Clinical Oncology.* 2006;24(3):507–516. Doi: 10.1200/JCO.2005.03.8638.
22. McClatchey A. I., Giovannini M. Membrane organization and tumorigenesis – the NF2 tumor suppressor, Merlin. *Genes Dev.* 2005;19(19):2265–2277. Doi: 10.1101/gad.1335605.
23. Li W. et al. Merlin/NF2 Loss-Driven Tumorigenesis Linked to CRL4CAF1-Mediated Inhibition of the Hippo Pathway Kinases Lats1 and 2 in the Nucleus. *Cancer Cell.* 2014;26(1):48–60. Doi: 10.1016/j.ccr.2014.05.001.
24. Carter J. M. et al. Epithelioid Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumor Arising in a Schwannoma, in a Patient With «Neuroblastoma-like» Schwannomatosis and a Novel Germline SMARCB1 Mutation. *American Journal of Surgical Pathology.* 2012;36(1):154–160. Doi: 10.1097/PAS.0b013e3182380802.
25. MacCollin M. et al. Familial schwannomatosis: Exclusion of the NF2 locus as the germline event. *Neurology.* 2003;60(12):1968–1974. Doi: 10.1212/01.WNL.0000070184.08740.E0.
26. Plotkin S. R. et al. Update from the 2011 International Schwannomatosis Workshop: From genetics to diagnostic criteria. *Am J Med Genet A.* 2013;161(3):405–416. Doi: 10.1002/ajmg.a.35760.
27. Sestini R. et al. Evidence of a four-hit mechanism involving SMARCB1 and NF2 in schwannomatosis-associated schwannomas. *Hum Mutat.* 2008;29(2):227–231. Doi: 10.1002/humu.20679.
28. Sampson J. R. et al. Genetic aspects of tuberous sclerosis in the west of Scotland. *J Med Genet.* 1989;26(1):28–31. Doi: 10.1136/jmg.26.1.28.
29. Gao X. et al. Tsc tumour suppressor proteins antagonize amino-acid-TOR signaling. *Nat Cell Biol.* 2002;4(9):699–704. Doi: 10.1038/ncb847.
30. Northrup H. et al. Tuberous Sclerosis Complex Diagnostic Criteria Update: Recommendations of the 2012 International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference. *Pediatr Neurol.* 2013;49(4):243–254. Doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2013.08.001.
31. Kuz'minov A. M. et al. Turcot syndrome and Gardner's syndrome in a female patient with familial colon adenomatosis. A case report and literature review // *Voprosy neirokhirurgii imeni N. N. Burdenko.* 2019;83(6):72.
32. Turcot J., Després J.-P., St. Pierre F. Malignant tumors of the central nervous system associated with familial polyposis of the colon. *Dis Colon Rectum.* 1959;2(5):465–468. Doi: 10.1007/BF02616938.
33. Озеров С. С., Захаров И. В., Талыпов С. Р. и др. Синдром Турко. Редкое наблюдение и обзор литературы // *Вопросы нейрохирургии им. Н. Н. Бурденко.* 2013. Т. 77, № 3. С. 49–53. [Ozerov S. S., Zakharov I. V., Talypov S. R. et al. Turco syndrome. Rare observation and review of the literature. *Issues of neurosurgery named after N. N. Burdenko.* 2013;77(3):49–53. (In Russ.)]. EDN: QBVMEZ.
34. Shlien A. et al. Combined hereditary and somatic mutations of replication error repair genes result in rapid onset of ultra-hypermutated cancers. *Nat Genet.* 2015;47(3):257–262. Doi: 10.1038/ng.3202.
35. Bakry D. et al. Genetic and clinical determinants of constitutional mismatch repair deficiency syndrome: Report from the constitutional mismatch repair deficiency consortium. *Eur J Cancer.* 2014;50(5):987–996. Doi: 10.1016/j.ejca.2013.12.005.
36. Leoz M. L. et al. The genetic basis of familial adenomatous polyposis and its implications for clinical practice and risk management. *Appl Clin Genet.* 2015;8:95–107. Doi: 10.2147/TACG.S51484.
37. Masciari S. et al. Breast cancer phenotype in women with TP53 germline mutations: a Li-Fraumeni syndrome consortium effort. *Breast Cancer Res Treat.* 2012;133(3):1125–1130. Doi: 10.1007/s10549-012-1993-9.
38. Pugh T. J. et al. Exome sequencing of pleuropulmonary blastoma reveals frequent biallelic loss of TP53 and two hits in DICER1 resulting in retention of 5p-derived miRNA hairpin loop sequences. *Oncogene.* 2014;33(45):5295–5302. Doi: 10.1038/onc.2014.150.
39. Schultz K. A. et al. DICER1 syndrome and pleuropulmonary blastoma: a report from the International Pleuropulmonary Blastoma Registry. *Russian Journal of Children Hematology and Oncology.* 2017;4(4):9–19. Doi: 10.17650/2311-1267-2017-4-4-13-19.
40. Priest J. R. et al. Cerebral metastasis and other central nervous system complications of pleuropulmonary blastoma. *Pediatr Blood Cancer.* 2007;49(3):266–273. Doi: 10.1002/pbc.20937.
41. Sabbaghian N. et al. Germline DICER1 mutation and associated loss of heterozygosity in a pineoblastoma: Figure 1. *J Med Genet.* 2012;49(7):417–419. Doi: 10.1136/jmedgenet-2012-100898.
42. de Kock L. et al. An update on the central nervous system manifestations of DICER1 syndrome. *Acta Neuropathol.* 2020;139(4):689–701. Doi: 10.1007/s00401-019-01997-y.
43. Dornbos D. et al. Review of the Neurological Implications of von Hippel–Lindau Disease. *JAMA Neurol.* 2018;75(5):620. Doi: 10.1001/jamaneurol.2017.4469.
44. Zagzag D. et al. Expression of hypoxia-inducible factor 1alpha in brain tumors: association with angiogenesis, invasion, and progression. *Cancer.* 2000;88(11):2606–2618.
45. Wizigmann-Voos S. et al. Up-regulation of vascular endothelial growth factor and its receptors in von Hippel-Lindau disease-associated and sporadic hemangioblastomas. *Cancer Res.* 1995;55(6):1358–1364.
46. Sansal I., Sellers W. R. The Biology and Clinical Relevance of the PTEN Tumor Suppressor Pathway. *Journal of Clinical Oncology.* 2004;22(14):2954–2963. Doi: 10.1200/JCO.2004.02.141.
47. Gorlin R. J. et al. Bannayan-Riley-Ruvalcaba syndrome // *Am J Med Genet.* 1992;44(3):307–314. Doi: 10.1002/ajmg.1320440309.
48. Pezzolesi M. G. et al. Comparative genomic and functional analyses reveal a novel cis-acting PTEN regulatory element as a highly conserved functional E-box motif deleted in Cowden syndrome. *Hum Mol Genet.* 2007;16(9):1058–1071. Doi: 10.1093/hmg/ddm053.
49. Bolokhonova M. A. et al. Tumours in children with Gorlin-Goltz syndrome: rare case report. *Medical alphabet.* 2022;(37):16–19. Doi: 10.33667/2078-5631-2021-37-16-19.
50. Bresler S. C., Padwa B. L., Granter S. R. Nevoid Basal Cell Carcinoma Syndrome (Gorlin Syndrome). *Head Neck Pathol.* 2016;10(2):119–124. Doi: 10.1007/s12105-016-0706-9.
51. Palacios-Álvarez I., González-Sarmiento R., Fernández-López E. Síndrome de Gorlin. *Actas Dermosifiliogr.* 2018;109(3):207–217. Doi: 10.1016/j.ad.2017.07.018.

52. *Al-Jarboua M. N.* et al. Gorlin-Goltz Syndrome: A Case Report and Literature Review. *Cureus*. 2019;11(1):e3849. Doi: 10.7759/cureus.3849.
53. *Mikhaylenko D. S.* et al. Mutations of the smarb1 gene in human cancers. / *Almanac of Clinical Medicine*. 2016;44(5):558–567. Doi: 10.18786/2072-0505-2016-44-5-558-567.
54. *Sévenet N.* et al. Constitutional Mutations of the hSNF5/INI1 Gene Predispose to a Variety of Cancers. *The American Journal of Human Genetics*. 1999;65(5):1342–1348. Doi: 10.1086/302639.
55. *Baysal B. E.* Hereditary paraganglioma targets diverse paraganglia. *J Med Genet*. 2002;39(9):617–622. Doi: 10.1136/jmg.39.9.617.
56. *Neumann H. P. H.* Distinct Clinical Features of Paraganglioma Syndromes Associated With SDHB and SDHD Gene Mutations. *JAMA*. 2004;292(8):943. Doi: 10.1001/jama.292.8.943.
57. *Kaufman D. K.* et al. A familial syndrome with cutaneous malignant melanoma and cerebral astrocytoma. *Neurology*. 1993;43(9):1728–1731. Doi: 10.1212/wnl.43.9.1728.
58. *Azizi E.* et al. Familial cutaneous malignant melanoma and tumors of the nervous system. A hereditary cancer syndrome. *Cancer*. 1995;76(9): 1571–1578. Doi: 10.1002/1097-0142(19951101)76:9<1571::aid-cncr2820760912>3.0.co;2-6.
59. *Chan A. K.* et al. Familial melanoma-astrocytoma syndrome: synchronous diffuse astrocytoma and pleomorphic xanthoastrocytoma in a patient with germline CDKN2A/B deletion and a significant family history. *Clin Neuropathol. Clin Neuropathol*. 2017;36(5):213–221. Doi: 10.5414/NP301022.
60. *Carbone M.* et al. Biological Mechanisms and Clinical Significance of BAP1 Mutations in Human Cancer. *Cancer Discov*. 2020;10(8):1103–1120. Doi: 10.1158/2159-8290.CD-19-1220.
61. *Popova T.* et al. Germline BAP1 Mutations Predispose to Renal Cell Carcinomas // *The American Journal of Human Genetics*. 2013;92(6):974–980. Doi: 10.1016/j.ajhg.2013.04.012.
62. *Deakne J. S., Mazin A. V.* Fanconi anemia: at the Crossroads of DNA repair. *Biochemistry (Moscow)*. 2011;76(1):36–48. Doi: 10.1134/S0006297911010068.
63. *Waszak S. M.* et al. Germline Elongator mutations in Sonic Hedgehog medulloblastoma. *Nature*. 2020;580(7803):396–401. Doi: 10.1038/s41586-020-2164-5.
64. *Close P.* et al. Transcription impairment and cell migration defects in elongator-depleted cells: implication for familial dysautonomia. *Mol Cell*. 2006;22(4): 521–531. Doi: 10.1016/j.molcel.2006.04.017.
65. *Stratakis C. A., Kirschner L. S., Carney J. A.* Clinical and molecular features of the Carney complex: diagnostic criteria and recommendations for patient evaluation. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(9):4041–4046. Doi: 10.1210/jcem.86.9.7903.
66. *Bossis I., Stratakis C. A.* Minireview: PRKAR1A: normal and abnormal functions. *Endocrinology*. 2004;145(12):5452–5458. Doi: 10.1210/en.2004-0900.
67. *Bogacheva O. Y., Fomichev V. I.* Ataxia-telangiectasia (louis-bar syndrome): report of a case. *Juvenis Scientia*. 2019;(11–12):7–10. Doi: 10.32415/jscientia.2019.11-12.02.
68. *Rothblum-Oviatt C.* et al. Ataxia telangiectasia: a review. *Orphanet J Rare Dis*. 2016;11(1):159. Doi: 10.1186/s13023-016-0543-7.
69. *Нисиченко О. А., Мишулин И. Р., Семенова В. В.* Диагностика синдрома Неймгена у пациента с рабдомиосаркомой на этапе реабилитации / *О. А. Нисиченко, // Педиатр. вестн. Южного Урала*. 2021. № 2. С. 144–150. [Nisichenko O. A., Minulin I. R., Semenova V. V. Diagnosis of Nijmegen syndrome in a patient with rhabdomyosarcoma at the stage of rehabilitation. *Pediatric Bulletin of the Southern Urals*. 2021;(2):144–150. (In Russ.)]. Doi: 10.34710/Chel.2021.50.65.014. EDN: JACYD.
70. *Yuan J., Chen J.* MRE11-RAD50-NBS1 Complex Dictates DNA Repair Independent of H2AX. *Journal of Biological Chemistry*. 2010;285(2):1097–1104. Doi: 10.1074/jbc.M109.078436.
71. *Lamarque B. J., Orazio N. I., Weitzman M. D.* The MRN complex in double-strand break repair and telomere maintenance. *FEBS Lett*. 2010;584(17): 3682–3695. Doi: 10.1016/j.febslet.2010.07.029.
72. *Seemanova E.* et al. The Slavic NBN Founder Mutation: A Role for Reproductive Fitness?. *PLoS One*. 2016;11(12):e0167984. Doi: 10.1371/journal.pone.0167984.
73. *Resnick I. B.* et al. 657del5 mutation in the gene for Nijmegen breakage syndrome (NBS1) in a cohort of Russian children with lymphoid tissue malignancies and controls. *Am J Med Genet*. 2003;120A(2):174–179. Doi: 10.1002/ajmg.a.20188.
74. *Poddighe D.* et al. Postnatal cytomegalovirus infection in an infant with congenital thrombocytopenia: how it can support or mislead the diagnosis of Wiskott-Aldrich syndrome. *Infez Med*. 2016;24(3):237–240.
75. *Sasahara Y.* WASP-WIP complex in the molecular pathogenesis of Wiskott-Aldrich syndrome. *Pediatrics International*. 2016;58(1):4–7. Doi: 10.1111/ped.12819
76. *Cunniff C., Bassetti J. A., Ellis N. A.* Bloom's Syndrome: Clinical Spectrum, Molecular Pathogenesis, and Cancer Predisposition. *Mol Syndromol*. 2017;8(1):4–23. Doi: 10.1159/000452082.
77. *Miller R. W., Rubinstein J. H.* Tumors in Rubinstein-Taybi syndrome. *Am J Med Genet*. 1995;56(1):112–115. Doi: 10.1002/ajmg.1320560125.
78. *Hennekam R. C. M.* Rubinstein-Taybi syndrome. *Eur J Hum Genet*. 2006;14(9):981–985. Doi: 10.1038/sj.ejhg.5201594.
79. *Bartsch O.* et al. Inheritance and variable expression in Rubinstein-Taybi syndrome. *Am J Med Genet A*. 2010;152A(9):2254–2261. Doi: 10.1002/ajmg.a.33598.
80. *Hanahan D., Weinberg R. A.* The hallmarks of cancer. *Cell*. 2000;100(1):57–70. Doi: 10.1016/S0092-8674(00)81683-9.
81. *Brownstein S., de Chadarévian J. P., Little J. M.* Trilateral retinoblastoma. Report of two cases. *Arch Ophthalmol. Arch Ophthalmol*. 1984;102(2):257–262. Doi: 10.1001/ARCHOPHT.1984.01040030207028.
82. *Kivelä T.* Trilateral retinoblastoma: a meta-analysis of hereditary retinoblastoma associated with primary ectopic intracranial retinoblastoma // *J Clin Oncol. J Clin Oncol*. 1999;17(6):1829–1837. Doi: 10.1200/JCO.1999.17.6.1829.
83. *Bomken S.* et al. Current Understanding and Future Research Priorities in Malignancy Associated With Inborn Errors of Immunity and DNA Repair Disorders: The Perspective of an Interdisciplinary Working Group. *Frontiers in immunology*. 2018;(9):2912. Doi: 10.3389/fimmu.2018.02912.
84. *Suspitsin E. N., Imyanitov E. N.* Hereditary Conditions Associated with Elevated Cancer Risk in Childhood // *Biochemistry (Moscow)*. 2023;(7(88)):880–891. Doi: 10.1134/S0006297923070039.
85. *Mortaz E.* et al. Cancers Related to Immunodeficiencies: Update and Perspectives. *Frontiers in immunology*. 2016;(7):365. Doi: 10.3389/fimmu.2016.00365.
86. *Iourov I. Y., Gerasimov A. P., Zelenova M. A.* et al. Cytogenomic epileptology. *Mol Cytogenet*. 2023;16(1):1. Doi: 10.1186/s13039-022-00634-w. PMID: 36600272; PMCID: PMC9814426.

Сведения об авторах

Никита Евгеньевич Воинов – врач-нейрохирург Российского научно-исследовательского нейрохирургического института им. проф. А. Л. Поленова – филиала Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» (Санкт-Петербург, Россия);

Алексей Юрьевич Улитин – доктор медицинских наук, профессор, заслуженный врач Российской Федерации, врач-нейрохирург высшей квалификационной категории, заведующий кафедрой нейрохирургии Института медицинского образования, заведующий нейрохирургическим отделением № 4 Российского научно-исследовательского нейрохирургического института им. проф. А. Л. Поленова – филиала Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» (Санкт-Петербург, Россия);

Александр Павлович Герасимов – врач-невролог, генетик, старший научный сотрудник НИЛ нейрохирургии детского возраста Российского научно-исследовательского нейрохирургического института им. проф. А. Л. Поленова – филиала Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» (Санкт-Петербург, Россия);

Константин Константинович Куканов – кандидат медицинских наук, врач-нейрохирург высшей квалификационной категории нейрохирургического отделения № 4, старший научный сотрудник группы стереотаксической и функциональной нейрохирургии НИЛ нейроонкологии Российского научно-исследовательского нейрохирургического института им. проф. А. Л. Поленова – филиала Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» (Санкт-Петербург, Россия).

Information about the authors

Nikita E. Voinov – Neurosurgeon, Polenov Neurosurgery Institute – the branch of Almazov National Medical Research Centre (St. Petersburg, Russia);

Alexey Yu. Ulitin – Dr. of Sci. (Med.), Full Professor, Honored Doctor of Russian Federation, Neurosurgeon of the Highest Qualification Category, Head at the Department of Neurosurgery No. 4, Polenov Neurosurgery Institute – the branch of Almazov National Medical Research Centre (St. Petersburg, Russia);

Alexander P. Gerasimov – Neurologist, Geneticist, Senior Researcher at the Research Laboratory of Pediatric

Neurosurgery, Polenov Neurosurgery Institute – the branch of Almazov National Medical Research Centre (St. Petersburg, Russia);

Konstantin K. Kukanov – [HYPERLINK "https://orcid.org/0000000211238271"](https://orcid.org/0000000211238271) Cand. of Sci. (Med.), Neurosurgeon of the Highest Qualification Category of the Neurosurgical Department No. 4, Senior Researcher at the Institute of Neuro-Oncology, Polenov Neurosurgery Institute – the branch of Almazov National Medical Research Centre (St. Petersburg, Russia).

Принята к публикации 06.05.2024

Accepted 06.05.2024