https://doi.org/10.24060/2076-3093-2020-10-2-115-121

CC BY 4.0

Перспективы исследования нейрофиброматоза I типа в Республике Башкортостан

Р.Н. Мустафин, Э.К. Хуснутдинова

Башкирский государственный медицинский университет, Россия, Республика Башкортостан, Уфа
Контакты: Мустафин Рустам Наилевич, e-mail: ruji79@mail.ru, тел.: 89876171893

Мустафин Рустам Наилевич — *к.б.н., кафедра медицинской генетики и фундаментальной медицины, e-mail: ruji79@mail.ru, тел.: 89876171893, orcid.org/0000-0002-4091-382X*
Хуснутдинова Эльза Камилевна — *д.б.н., кафедра медицинской генетики и фундаментальной медицины, e-mail: elzakh@mail.ru, тел.: 89053583809, orcid.org/0000-0003-2987-3334*

Аннотация

Нейрофиброматоз I типа (НФ1) — распространенный наследственный опухолевый синдром с аутосомно-доминантным типом наследования. Частота встречаемости НФ1 в среднем по миру составляет 1:3000 с равной вероятностью у мужчин и женщин. Причина болезни — гетерозиготная мутация в гене *NF1*, который кодирует онкосупрессор нейрофибромин. Для НФ1 не найдено мажорных мутаций, описано более 1400 их типов в различных областях гена. Клинико-генетических корреляций для НФ1 не выявлено, даже в одной и той же семье симптоматика болезни может значительно отличаться. Характерными проявлениями НФ1 являются пигментные пятна и множество кожных или подкожных нейрофибром, нередко обезображивающих больных. Патогенетическая терапия НФ1 пока не разработана, а хирургическое удаление нейрофибром может привести к рецидиву и появлению новых опухолей в других областях тела. Перспективными разработками для борьбы с заболеванием могут стать молекулярно-генетические исследования с поиском возможных взаимосвязей с эпигенетическими факторами и продуктами экспрессии других генов. Кроме того, нахождение специфической мутации в гене *NF1* у пациентов с НФ1 позволит проводить вторичную профилактику болезни. Анализ отечественных публикаций по НФ1 показал преобладание статей с описанием отдельных клинических случаев. В Российской Федерации опубликованы работы о поиске мутаций в гене *NF1* у больных НФ1 только в Москве и в Башкортостане. Это говорит о высоком уровне медицинской генетики в нашей республике и о необходимости проведения дальнейших работ. В Республике Башкортостан выявлено 10 мутаций у 16 больных НФ1. Мутации c.1278G>A (p.Trp426X), c.1570G>A (p.Glu540Lys), c.1973_1974delTC (p.Leu658ProfsX10), c.3526_3528delAGA (p.Arg1176del), c.3826delC (p.Arg1276GlufsX8), c.4514+5G>A, c.5758_5761delTTGA (p.Leu1920AsnfsX7) в гене *NF1* идентифицированы впервые в мире. Планируется исследование других генов и экспрессии микроРНК у пациентов с различными клиническими проявлениями НФ1 для определения возможного их влияния на патогенез болезни.

Ключевые слова: ген *NF1*, мутации, нейрофиброматоз I типа, нейрофибромин 1, секвенирование ДНК, пренатальная диагностика, гамартома, пигментные пятна цвета кофе с молоком

Для цитирования: Мустафин Р.Н., Хуснутдинова Э.К. Перспективы исследования нейрофиброматоза I типа в Республике Башкортостан. Креативная хирургия и онкология. 2020;10(2):115–121. https://doi.org/10.24060/2076-3093-2020-10-2-115-121

Outlook for Neurofibromatosis Type I Research in the Republic of Bashkortostan

Rustam N. Mustafin, Elza K. Khusnutdinova

Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation
Contacts: Rustam N. Mustafin, e-mail: ruji79@mail.ru, tel.: 89876171893

Rustam N. Mustafin — *Cand. Sci. (Biol.), Department of Medical Genetics and Fundamental Medicine, e-mail: ruji79@mail.ru, tel.: 89876171893, orcid.org/0000-0002-4091-382X.*
Elza K. Khusnutdinova — *Dr. Sci. (Biol.), Department of Medical Genetics and Fundamental Medicine, e-mail: elzakh@mail.ru, tel.: 89053583809, orcid.org/0000-0003-2987-3334.*

Abstract

Neurofibromatosis type I (NF1) is a common hereditary tumour syndrome with autosomal dominant type of inheritance. Average worldwide incidence rate of NF1 is 1:3000, equal in men and women. The disease develops with a heterozygous mutation in the oncosupressor neurofibromin-encoding gene *NF1*. No NF1-associated most common mutations have been found, with over 1400 mutations being described along the gene. No clinical and genetic correlations are observed for NF1, and its symptoms may vary considerably within same inheritance group. Typical NF1 manifestations include pigmented patches and multiple cutaneous or subcutaneous neurofibromas, often disfiguring in degree. Pathogenetic therapy for NF1 is not yet developed, whilst surgical tumourectomy may lead to recurrence and new tumour development in other localities on the body. Molecular genetic research on putative interfaces with epigenetic factors and gene expression patterns may open promising future avenues. Further, establishing a marker *NF1* mutation in NF1 patients will allow secondary prevention of the disease. A survey of russian NF1-related literature reveals prevalence of individual clinical case descriptions. In the Russian Federation, studies of NF1-associated mutations in gene *NF1* originate from Moscow and Bashkortostan, which sets off advancement of Bashkir medical genetics and urges further developments. In Bashkortostan, 10 NF1-associated mutations were described from 16 patients. The reported mutations c.1278G>A (p.Trp426X), c.1570G>A (p.Glu540Lys), c.1973_1974delTC (p.Leu658ProfsX10), c.3526_3528delAGA (p.Arg1176del), c.3826delC (p.Arg1276GlufsX8), c.4514+5G>A, c.5758_5761delTTGA (p.Leu1920AsnfsX7) in the *NF1* gene are new to science. Further research into other genes' and microRNA expression in patients with various clinical manifestations of NF1 should be aimed at discovering its possible involvement in disease pathogenesis.

Keywords: ***NF1*** **gene, mutations, neurofibromatosis type I, neurofibromin, DNA sequencing, prenatal diagnosis, hamartoma, café-au-lait spots**

For citation: **Mustafin R.N., Khusnutdinova E.K. Outlook for Neurofibromatosis Type I Research in the Republic of Bashkortostan. Creative Surgery and Oncology. 2020;10(2):115–121. https://doi.org/10.24060/2076-3093-2020-10-2-115-121**

Введение

Нейрофиброматоз I типа (НФ1) является одним из самых распространенных наследственных опухолевых синдромов с аутосомно-доминантным типом наследования [1]. Частота встречаемости НФ1 в среднем в мире составляет 1:3000 населения [2]. Причина болезни — мутации в онкосупрессорном гене *NF1,* который картирован на 17q11.2 и кодирует нейрофибромин, содержащий высококонсервативный ГТФаз-активирующий домен. Этот белок превращает активный RAS-ГТФ в неактивный RAS-ГДФ. При потере экспрессии нейрофибромина происходит активация RAS-сигнальных путей, что способствует образованию опухолей [3]. Кроме того, нейрофибромин участвует в регуляции аденилат-циклазы, RAS-независимо влияет на апоптоз, а также на адгезию и подвижность клеток [4].

Характерной особенностью НФ1 является отсутствие мажорных мутаций в гене *NF1* у исследуемых больных во всем мире. В связи с этим в базе данных генных мутаций человека (The Human Gene Mutation Database) описано уже более 1400 различных мутаций в гене *NF1*, которые распределены по всем экзонам и прилегающим сайтам сплайсинга [5]. У 5 % больных выявляются микроделеции *NF1* с соседними генами [6]. Несмотря на огромный генетический банк данных, исследователями не выявлено гено-фенотипических корреляций [5], что дает возможность использования полученных данных лишь для ранней пренатальной диагностики с целью возможного прерывания беременности по медицинским показаниям.

Для НФ1 наиболее характерно развитие множественных доброкачественных новообразований (нейрофибром), пигментных пятен на коже цвета кофе с молоком (CALM) и гамартомы радужной оболочки глаза. У 1/3 больных НФ1 развиваются плексиформные нейрофибромы, отличающиеся инфильтративным ростом и склонностью к злокачественному перерождению. Глиомы зрительных нервов развиваются приблизительно у 20 %, злокачественные опухоли из оболочек периферических нервов (MPNST) — у 5–10 % пациентов [7]. Больные НФ1 подвержены также высокому риску развития рабдомиосаркомы (6 %) и опухолей желудочно-кишечного тракта (до 25 %) [8]. Более чем у 1/3 пациентов с НФ1 выявляются скелетные аномалии, среди которых самая частая — сколиоз (до 30 %) [9]. Специфичной для НФ1 патологией опорно-двигательной системы является псевдоартроз, выявляемый в среднем у 5 % больных. В большинстве случаев у детей, страдающих НФ1, отмечаются когнитивные нарушения [10].

Хирургическое лечение, иссечение нейрофибром, не позволяет достичь стабильных результатов [11, 12] или даже провоцирует образование новых нейрофибром [13], что связано с участием патологии иммунной системы в развитии НФ1 [14]. Поэтому перспективным является углубленное изучение патогенеза НФ1 с использованием данных о найденных мутациях в гене *NF1* и их возможных ассоциациях с изменениями в других генах [15].

Особенности патогенеза нейрофиброматоза I типа

Общепринятым механизмом туморогенеза при НФ1, как и при других наследственных опухолевых синдромах, является двухударная теория Кнудсона, согласно которой для развития неоплазмы необходимо второе генетическое событие в гене онкосупрессоре. В ряде исследований обнаружены биаллельные мутации гена *NF1* не только в злокачественных опухолях, но и в нейрофибромах [16]. При этом второе генетическое событие обусловлено иной мутацией, не совпадающей с герминативной [17]. Большинство из них обусловлено делециями более четырех пар оснований [18].

НФ1 характеризуется сложными механизмами развития опухолевого синдрома в связи с вовлечением в него иммунной системы. При гистологическом исследовании нейрофибром обнаруживается обильная инфильтрация ткани опухоли мастоцитами. Дегрануляция этих клеток играет роль в инициации и прогрессировании туморогенеза за счет высвобождения медиаторов, повреждающих экстрацеллюлярный матрикс. Это ведет к усиленной пролиферации фибробластов и синтезу коллагена. Тучные клетки выделяют белок, который ремоделирует клеточные ассоциации, инициирующий ангиогенез и стимулирующий факторы роста нервов и сосудов. При этом шванноциты с мутациями в обоих аллелях гена *NF1* выделяют Kit-лиганд, стимулирующий миграцию мастоцитов [19]. Патогенез опухолевого процесса при НФ1 в каждом случае индивидуален, что ведет к особенностями клиники: от стертых форм лишь с пигментными пятнами до генерализованных со множеством осложнений. Наибольшее количество опухолей обычно образуются в пубертатном периоде. Причиной могут быть взаимодействия эндокринной системы с эпигенетическими факторами [20]. О роли дисбаланса иммунной системы в опухолевом процессе при НФ1 свидетельствуют исследования M. Geller и соавт., которые обнаружили влияние повышенных уровней иммуноглобулина E в крови больных НФ1 на развитие плексиформных нейрофибром и количество подкожных и кожных нейрофибром [21]. I. Bottillo и соавт. показали, что в крови больных НФ1 специфичны высокие уровни интерлейкина 1β и интерлейкина 6, а также большое количество крупных активированных моноцитов, экспрессирующих CD16 [22].

Исследование нейрофиброматоза I типа в России

В Российской Федерации опубликован ряд статей, в которых описываются клинические проявления отдельных случаев НФ1. Например, в 2006 году А. И. Дубова и соавт. описали случай нейрофиброматоза брюшной полости [23]. В 2008 году опубликована статья Т. В. Мараткановой и соавт. с описанием двух случаев НФ1 и одного — нейрофиброматоза II типа [24]. В работе Н. А. Шнайдер за 2011 год описаны двое больных из разных семей с наследованием НФ1 от отца [25]. В 2013 году В. Ю. Дядькин описал локализованную

форму НФ1 в виде пигментных пятен. Было проведено гистологическое исследование биопсии кожи пораженной области, определены отложения меланина в шиповатом, базальном и верхнем слоях дермы, слабоэозинофильные волокна, отек и мукоидная дистрофия коллагена сосочковой дермы, неравномерный акантоз [26]. В 2016 году А. А. Попова описала один случай НФ1 с наследованием от отца, без подтверждения [27]. В 2017 году описан редкий случай НФ1 с гигантскими множественными нейрофибромами туловища и конечностей [28]. В перечисленных работах данных о молекулярно-генетическом подтверждении диагноза не представлено. Однако появляются работы с описанием клинических случаев НФ1 и выявленных мутаций. Так, в 2018 году была опубликована статья Е. С. Куракиной об обнаружении НФ1 у мальчика 7 лет с подробным изложением симптоматики, данных инструментальных исследований и результатов секвенирования ДНК на панели «Нейрофиброматоз» с обнаружением мутации рамки считывания в 614 кодоне экзона 16 гена *NF1* [29].

В 2014 году В. А. Заричанский и соавт. опубликовали результаты хирургического лечения НФ1 — из 18 прооперированных за 2012–2014 годы у 3 пациентов отмечалось продолжение роста опухолей, а у 2 — рецидив [30]. В 2015 году описан случай рецидива нейрофибромы предплечья после ее удаления у пациента с НФ1 [31]. В связи с малой эффективностью хирургического иссечения нейрофибром разрабатываются различные способы лечения НФ1. В нашей стране описаны перспективные способы лечения. Так, в ЦНИИ стоматологии в городе Москве внедрен в клинику метод внутритканевой лазерной коагуляции плексиформных нейрофибром с использованием лазера на иттрий-алюминиевом гранате с неодимом, с длиной волны излучения 1,064 мкм. Данная методика применялась как самостоятельно, так и для предоперационной подготовки [11, 12]. Описан случай успешного удаления плексиформных нейрофибром шейного отдела позвоночника и лобной области с пластикой обширного дефекта кожи головы [32]. В ЦНИКВИ МЗ РФ города Москвы Маркурдумян разработал методику комплексной медикаментозной терапии НФ1 с использованием инъекций лидазы, перорального приема ретиноидов (аевит) и кетотифена [33]. В настоящее время ведутся работы по внедрению таргетной терапии НФ1 во всем мире [34]. Для лечения детей с НФ1 в возрасте от 2 лет и старше предложен селуметиниб. Данный препарат останавливает рост нейрофибром за счет ингибирования митоген-активируемой протеинкиназы [2].

В связи с тем, что более чем у 30 % больных НФ1 развиваются тяжелые скелетные аномалии, такие как сколиоз, ряд отечественных статей посвящен описанию эффективных результатов хирургической коррекции данной патологии [35–38]. Кроме того, в Российской Федерации публикуются обзоры, посвященные НФ1 [34, 39], что говорит о заинтересованности данной проблемой врачами. Однако наибольшее значение представляют работы, посвященные перспективному направлению по изучению этиопатогенеза данного заболевания — выявлению мутаций в гене *NF1* и сопоставления полученных данных с особенностями клинических проявлений НФ1. Как пример можно привести статью О. В. Дрозд и соавт., опубликованную еще в 2005 году, в которой исследователи описали разработанный ими протокол молекулярной диагностики НФ1 с использованием прямого секвенирования, SSCP-анализа и микросателлитного анализа с использованием микросателлитных маркеров GTint38, TAGA/TAGGint27a, D17S1849, TCCAintl. Авторы обнаружили 6 мутаций в гене *NF1,* из которых 4 ранее не были описаны в литературе [40]. В 2017 году опубликованы результаты молекулярно-генетической диагностики НФ1 и нейрофиброматоза II типа на базе ФГБНУ «Медико-генетический научный центр» города Москвы. Было описано 99 мутаций в гене *NF1,* из которых 36 нонсенс-мутаций, 22 миссенс-мутации, 20 мутаций сайтов сплайсинга, 21 мутация сдвига рамки считывания [41].

Исследование нейрофиброматоза I типа в Республике Башкортостан

Согласно опубликованным данным [42] по больным НФ1, которые состояли на учете в Медико-генетическом центре Республики Башкортостан за сорокалетний период, на учете состоят 238 больных НФ1 из 192 семей. Распространенность болезни в РБ составила всего 4,7 на 100 000 населения, что в 7 раз меньше, чем в среднем по миру. Случаи НФ1 были зарегистрированы в 38 из 54 административных районов и в 18 из 21 города РБ. Минимальные показатели распространенности (менее 3 на 100 000 населения) были отмечены в городе Ишимбай; Абзелиловском и Баймакском районах; высокие показатели (более 13 на 100 000 населения) — в Мишкинском и Нуримановском районах. На основании клинико-генеалогического метода было выявлено, что для 45 % больных определены семейные случаи заболевания (наследование от матери — 25 %, от отца — 20 %), в 55 % случаев диагноз установлен только у одного члена семьи [42]. При анализе клинических проявлений НФ1 отдельные симптомы были распределены в порядке убывания частоты встречаемости следующим образом: пигментные пятна на коже — 90 %, нейрофибромы — 58 %, низкий рост — 18 %, скелетные аномалии — 28 %, когнитивные нарушения — 20 % больных. Была идентифицирована высокая частота развития опухолей головного мозга (4 %) и низкая регистрация глиом зрительных нервов (2 %) и плексиформных нейрофибром (2 %). При оценке клинических проявлений НФ1 больных из РБ по степени тяжести, у 54 % пациентов диагностировано тяжелое течение заболевания [43], что говорит об обращаемости пациентов при выраженной клинической картине болезни. Этим можно объяснить зарегистрированную низкую распространенность патологии, не отражающей реальной частоты встречаемости. Наиболее вероятно, что пациенты с такими частыми проявлениями НФ1, как пигментные пятна и очаговые нейрофибромы,

не обращаются на прием к специалисту самостоятельно либо получают лечение по поводу других заболеваний со сходной симптоматикой. Решением данной проблемы может стать информирование врачей всех специальностей о диагностических критериях НФ1 и необходимости направления на медико-генетическую консультацию.

В Республике Башкортостан было проведено молекулярно-генетическое исследование больных НФ1. В результате проведенного секвенирования были выявлены 10 мутаций у 16 больных из 11 семей. При этом обнаружены ранее не описанные в литературе мутации: c. 1278G>A (p.Trp426X), c. 1570G>A (p.Glu541Lys), c. 1973_1974delTC (p.Leu658ProfsX10), c. 3526_3528delAGA (p.Arg1176del), c. 3826delC (p.Arg1276GlufsX8), c. 4514+5G>A, c.5758_5761delTTGA (p.Leu1920AsnfsX7) и 2 однонуклеотидных полиморфных варианта: c. 1674T>C (p.Ile558Ile), c. 7584A>G (p.Ser2528Ser). Кроме того, идентифицированы 3 мутации, описанные в литературе: c. 2991–1G>C [44], c. 4537 C>T [44–47], c. 6792 C>A [44–47]. Был проведен подробный анализ клинических проявлений НФ1 и их сопоставление с особенностями выявленных мутаций. Предполагается, что в дальнейшем полученные данные позволят определить роль других генов и эпигенетических факторов в патогенезе болезни в зависимости от типа мутации в гене *NF1* [43, 48].

Заключение

В связи с бурным развитием современной генетики и необходимостью внедрения ее достижений в медицинскую практику, представляется необходимым молекулярно-генетическое исследование больных НФ1. Анализ отечественных статей показал, что большинство работ посвящено клиническому исследованию больных и разработке методов хирургической коррекции без молекулярно-генетического подтверждения диагноза. Значительный интерес представляют публикации из Республики Башкортостан, в которых описываются мутации в гене *NF1* у больных НФ1, выявленные впервые в мире. Данные работы говорят о высоком уровне развития медицинской генетики в нашей республике. Однако анализ распространенности НФ1 в республике, по данным медико-генетического центра, свидетельствует о низкой обращаемости пациентов с НФ1. Это говорит о необходимости ознакомления врачей различных специальностей, в первую очередь педиатров и терапевтов, с последующим централизованным направлением больных к врачу генетику. В связи с проводимой в настоящее время молекулярно-генетической диагностикой НФ1 в Башкортостане, медико-генетическое консультирование перспективно в плане возможного проведения вторичной профилактики патологии. Кроме того, полученные данные могут быть использованы для возможной разработки таргетной терапии НФ1.

Информация о конфликте интересов. Конфликт интересов отсутствует.

Информация о спонсорстве. Данная работа не финансировалась.

Список литературы

1 Ponti G., Losi L., Martotana D., Priola M., Boni E., Pollio A., et al. Clinico-pathological and biomolecular findings in Italian patients with multiple cutaneous neurofibromas. Hered Cancer Clin Pract. 2011;9(1):6. DOI: 10.1186/1897-4287-9-6

2 Voelker R. A new treatment for children with neurofibromatosis type 1. JAMA. 2020;323(19):1887. DOI: 10.1001/jama.2020.7157

3 Chai G., Liu N., Ma J., Li H., Oblinger J.L., Prahalad A.K., et al. MicroRNA-10b regulates tumorigenesis in neurofibromatosis type 1. Cancer Sci. 2010;101(9):1997–2004. DOI: 10.1111/j.1349-7006.2010.01616.x

4 Yap Y., McPherson J.R., Ong C., Rozen S.G., The B., Lee A.S., et al. The NF1 gene revisited — from bench to bedside. Oncotarget. 2014;5(15):5873–92. DOI: 10.18632/oncotarget.2194

5 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

6 Sabbagh A., Pasmant E., Laurendeau I., Parfait B., Barbarot S., Guillot B., et al. Unravelling the genetic basis of variable clinical expression in neurofibromatosis 1. Hum Mol Genet. 2009;18(18):2768–78. DOI: 10.1093/hmg/ddp212

7 Melean G., Hernandez A.M., Valero M.C., Hernandez-Imaz E., Martin Y., Hernandez-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

8 Patil S., Chamberlain R.S. Neoplasms associated with germline and somatic NF1 gene mutations. Oncologist. 2012;17(1):101–16. DOI: 10.1634/theoncologist.2010-0181

9 Stevenson D., Moyer-Mileur L., Murray M., Slater H., Sheng X., Carey J.C., et al. Bone mineral density in children and adolescents with neurofibromatosis type 1. J Pediatr. 2007;150(1):83–8. DOI: 10.1016/j.jpeds.2006.10.048

10 Biotteau M., Déjean S., Lelong S., Iannuzzi S., Faure-Marie N., Castelnau P., et al. Sporadic and familial variants in NF1: an explanation of the wide variability in neurocognitive phenotype? Front Neurol. 2020;11:368. DOI: 10.3389/fneur.2020.00368

11 Неустроева Л.М., Павлова Н.И., Соловьева Н.А., Дьяконова А.Т., Варламова М.А., Филиппова Н.П. и др. Нейрофиброматоз I типа: этиопатогенез, клиника, диагностика, лечение. Якутский медицинский журнал. 2018;1(61):69–72. DOI: 10.25789/YMJ.2018.61.21

12 Неробеев А.И., Голубева С.Н., Добродеев А.С., Зорин В.Л., Еремин И.И., Зорина А.И. и др. Нейрофиброматоз — возможности хирургической реабилитации. Анналы пластической, реконструктивной и эстетической хирургии. 2014;4:10–20.

13 Laycock-van Spyk S., Thomas N., Cooper D.N., Upadhyaya M. Neurofibromatosis type 1-associated tumours: Their somatic mutational spectrum and pathogenesis. Hum Genomics. 2011;5(6):623–90. DOI: 10.1186/1479-7364-5-6-623

14 Мустафин Р.Н., Хуснутдинова Э.К. Роль эпигенетических факторов в патогенезе нейрофиброматоза 1-го типа. Успехи молекулярной онкологии. 2017;4(3):37–49. DOI: 10.17650/2313-805X-2017-4-3-35-49

15 Nicita F., Torrente I., Spalice A., Bottillo I., Papetti L., Pinna V., et al. Spinal neurofibromatosis in a family with classical neurofibromatosis type 1 and a novel NF1 gene mutation. J Clin Neurosci. 2014;21(2):328–30. DOI: 10.1016/j.jocn.2013.01.026

16 Garcia-Linares C., Fernandez-Rodriguez J., Terribas E., Mercade J., Pros E., Benito L., et al. Dissecting Loss of Heterozygosity (LOH) in neurofibromatosis type 1-associated neurofibromas: importance of copy neutral LOH. Human Mutation. 2011;32(1):78–90. DOI: 10.1002/humu.21387

17 De Raedt T.D., Maertens O., Chmara M., Brems H., Heyns I., Sciot R., et al. Somatic loss of wild type NF1 allele in neurofibromas: comparison of NF1 microdeletion and non-microdeletion patients. Genes, Chromosomes and Cancer. 2006;45(10):893–904. DOI: 10.1002 / gcc.20353

18 Allaway R.J., Gosline S.J.C., La Rosa S., Knight P., Bakker A., Guinney J., et al. Cutaneous neurofibromas in the genomics era: current understanding and open questions. Br J Cancer. 2018;118(12):1539–48. DOI: 10.1038/s41416-018-0073-2

19 Burks C.A., Rhodes S.D., Bessler W.K., Chen S., Smith A., Gehlhausen J.R., et al. Ketotifen Modulates Mast Cell Chemotaxis to Kit-Ligand, but Does Not Impact Mast Cell Numbers, Degranulation,

or Tumor Behavior in Neurofibromas of Nf1-Deficient Mice. Mol Cancer Ther. 2019 Dec;18(12):2321–30. DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-19-0123
20 Lim U., Song M.A. DNA methylation as a biomarker of aging in epidemiologic studies. Methods Mol Biol. 2018;1856:219–31. DOI: 10.1007/978-1-4939-8751-1_12
21 Geller M., Ribeiro M.G., Araújo A.P., de Oliveira L.J., Nunes F.P. Serum IgE levels in neurofibromatosis 1. Int J Immunogenet. 2006;33(2):111–5. DOI: 10.1111/j.1744-313X.2006.00579.x
22 Bottillo I., De Luca A., Schirinzi A., Guida V., Torrente I., Calvieri S., et al. Functional analysis of splicing mutations in exon 7 of NF1 gene. BMC Medical Genetics. 2007;8:4–13. DOI: 10.1186/1471-2350-8-4
23 Дубова А.И., Щеголев А.И., Кармазановский Г.Г., Колокольчикова Е.Г., Степанова Ю.А., Мелихова М.В. и др. Нейрофиброматоз брюшной полости. Медицинская визуализация. 2006;(4):62–74.
24 Маратканова Т.В., Сташук Г.А., Денисова Л.Б., Шерман Л.А. К вопросу диагностики нейрофиброматоза (клинико-диагностические наблюдения). Медицинская визуализация. 2008;(6):114–23.
25 Шнайдер Н.А., Шаповалова Е.А. Нейрофиброматоз 1-го типа (болезнь Реклингхаузена). Вопросы практической педиатрии. 2011;6(1):83–8.
26 Дядькин В.Ю. Случай локализованной формы нейрофиброматоза 1 типа. Практическая медицина. 2013;1–4(73):130–1.
27 Попова А.А. Клинико-диагностические аспекты нейрофиброматоза. Университетская медицина Урала. 2016;2(2):48–50.
28 Вдовина А.С., Сажин А.А., Волков С.И. Редкий случай нейрофиброматоза с гигантскими множественными нейрофибромами туловища и конечностей (клиническое наблюдение). Тверской медицинский журнал. 2017;3:53–6.
29 Куракина Е.С. Болезнь Реклингаузена. Вестник современных исследований. 2018;(12.4):110–3.
30 Заричанский В.А., Притыко А.Г., Егиазарян А.К. Особенности хирургического лечения нейрофиброматоза I типа и перспективы консервативной терапии. Онкопедиатрия. 2014;3:51–2.
31 Полякова И.В. Клинический случай нейрофиброматоза 1-го типа с развитием рецидивирующей нейрофибромы левого предплечья. Здравоохранение Дальнего Востока. 2015;1:82–4.
32 Васильева И.А., Ступак В.В., Пендюрин И.В., Копылов И.С., Цегельников М.М., Селякова М.С. Двухэтапное хирургическое лечение пациента с нейрофиброматозом I типа (клиническое наблюдение). Современные проблемы науки и образования. 2017;5:60–9.
33 Макурдумян Л.А. Нейрофиброматоз I типа. Проблемы диагностики и лечения. Лечащий врач. 2001;10:59–61.
34 Жуковская Е.В., Бондаренко В.П., Спичак И.И., Сидоренко Л.В. Таргетная терапия у пациентов с нейрофиброматозом. В мире научных открытий. 2017;9(4):205–18.
35 Маламашин Д.Б., Щелкунов М.М., Красников М.А., Мушкин А.Ю. Хирургическая коррекция субаксиального кифоза у ребенка с нейрофиброматозом I типа: редкое клиническое наблюдение и обзор литературы. Хирургия позвоночника. 2018;15(2):12–7. DOI: 10.14531/ss2018.2.12-17
36 Бакланов А.Н., Шавырин И.А. Оперативное лечение пациента со сверхтяжелым кифосколиозом на фоне нейрофиброматоза. Хирургия позвоночника. 2013;2:28–31. DOI: 10.14531/ss2013.2.28-31
37 Матюшин А.Ф., Гаврилов В.А. Отдаленные результаты переднего спондилодеза васкуляризированным трансплантатом из ребра в лечении тяжелого кифосколиоза при нейрофиброматозе. Хирургия позвоночника. 2012;4:41–8. DOI: 14531/ss2012.4.41-48
38 Матюшин А.Ф., Гаврилов В.А. Передний спондилодез васкуляризованным трансплантатом ребра в лечении тяжелого кифосколиоза при нейрофиброматозе. Медицина и образование в Сибири. 2012;4:23.
39 Любченко Л.Н., Филиппова М.Г. Нейрофиброматоз: генетическая гетерогенность и дифференциальная диагностика. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи. 2011;4:29–36.
40 Дрозд О.В., Бабенко О.В., Семячкина А.Н., Харабадзе М.Н., Немцова М.В., Залетаев Д.В. Разработка подходов к ДНК-диагностике нейрофиброматоза 1-го типа в России. Медицинская генетика. 2005;4(7):322–6.
41 Пащенко М.С., Кузнецова Е.Б., Танас А.С., Бессонова Л.А., Матющенко Г.Н., Демина Н.А. и др. Комплексная молекулярно-генетическая диагностика нейрофиброматоза. В сб.: Молекулярная диагностика. М.: Юлис; 2017. С. 89–90.
42 Мустафин Р.Н., Бермишева М.А., Хуснутдинова Э.К. Клинико-эпидемиологическое исследование нейрофиброматоза I типа в Республике Башкортостан. Якутский медицинский журнал. 2009;2:23–5.
43 Мустафин Р.Н., Бермишева М.А., Хуснутдинова Э.К. Особенности нейрофиброматоза 1-го типа в Республике Башкортостан. Медицинская генетика. 2015;14(6):29–34.
44 Fahsold R., Hoffmeyer S., Mischung C., Gille C., Ehlers C., Kucukceylan N., et al. Minor lesion mutational specrum of the entire *NF1* gene does not explain its high mutability but points to a functional domain upstream of the GAP-related domain. Am J Hum Genet. 2000;66(3):790–818. DOI: 10.1086/302809
45 Ars E., Serra E., Garcia J., Kruyer H., Gaona A., Lazaro C., et al. Mutations affecting mRNA splicing are the most common molecular defects in patients with neurofibromatosis type 1. Hum Mol Genet. 2000;9(2):237–47. DOI: 10.1093/hmg/9.2.237
46 Jeong S., Park S., Kim H. The spectrum of *NF1* mutations in korean patients with neurofibromatosis type 1. J Korean Med Sci. 2006;21(1):107–11. DOI: 10.3346/jkms.2006.21.1.107
47 Messiaen, L.M., Callens, T., Mortier, G., Beysen, D., Vandenbroucke, I., Roy, N.V., et al. Exhaustive mutation analysis of *NF1* gene allows identification of 95% of mutations and reveals a high frequency of unusual splicing defects. Human Mutation. 2000;15(6):541–55. DOI: 10.1002/1098-1004(200006)15:6<541::AID-HUMU6>3.0.CO;2-N
48 Мустафин Р.Н., Бермишева М.А., Хуснутдинова Э.К. Болезнь Реклингхаузена в Республике Башкортостан, результаты и перспективы исследований. Медицинский вестник Башкортостана. 2016;11(2):9–12.

References

1 Ponti G., Losi L., Martotana D., Priola M., Boni E., Pollio A., et al. Clinico-pathological and biomolecular findings in Italian patients with multiple cutaneous neurofibromas. Hered Cancer Clin Pract. 2011;9(1):6. DOI: 10.1186/1897-4287-9-6
2 Voelker R. A new treatment for children with neurofibromatosis type 1. JAMA. 2020;323(19):1887. DOI: 10.1001/jama.2020.7157
3 Chai G., Liu N., Ma J., Li H., Oblinger J.L., Prahalad A.K., et al. MicroRNA-10b regulates tumorigenesis in neurofibromatosis type 1. Cancer Sci. 2010;101(9):1997–2004. DOI: 10.1111/j.1349-7006.2010.01616.x
4 Yap Y., McPherson J.R., Ong C., Rozen S.G., The B., Lee A.S., et al. The NF1 gene revisited — from bench to bedside. Oncotarget. 2014;5(15):5873–92. DOI: 10.18632/oncotarget.2194
5 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
6 Sabbagh A., Pasmant E., Laurendeau I., Parfait B., Barbarot S., Guillot B., et al. Unravelling the genetic basis of variable clinical expression in neurofibromatosis 1. Hum Mol Genet. 2009;18(18):2768–78. DOI: 10.1093/hmg/ddp212
7 Melean G., Hernandez A.M., Valero M.C., Hernandez-Imaz E., Martin Y., Hernandez-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
8 Patil S., Chamberlain R.S. Neoplasms associated with germline and somatic NF1 gene mutations. Oncologist. 2012;17(1):101–16. DOI: 10.1634/theoncologist.2010-0181
9 Stevenson D., Moyer-Mileur L., Murray M., Slater H., Sheng X., Carey J.C., et al. Bone mineral density in children and adolescents with neurofibromatosis type 1. J Pediatr. 2007;150(1):83–8. DOI: 10.1016/j.jpeds.2006.10.048
10 Biotteau M., Déjean S., Lelong S., Iannuzzi S., Faure-Marie N., Castelnau P., et al. Sporadic and familial variants in NF1: an explanation of the wide variability in neurocognitive phenotype? Front Neurol. 2020;11:368. DOI: 10.3389/fneur.2020.00368
11 Neustroeva L.M., Pavlova N.I., Solovyova N.A., D'jakonova A.T., Varlamova M.A., Filippova N.P., et al. Neurofibromatosis type I: etiopathogenesis, clinic, diagnosis, treatment. Yakut medical journal. 2018;1(61):69–72 (In Russ.). DOI: 10.25789/YMJ.2018.61.21
12 Nerobeev A.I., Golubeva S.N., Dobrodeev A.S., Zorin V.L., Eremin I.I., Zorina A.I., et al. Neurofibromatisis — the possibilities for surgical rehabilitation. Annals of Plastic, Reconstructive and Aesthetic Surgery. 2014;4:10–20 (In Russ.).
13 Laycock-van Spyk S., Thomas N., Cooper D.N., Upadhyaya M. Neurofibromatosis type 1-associated tumours: Their somatic mutational

spectrum and pathogenesis. Hum Genomics. 2011;5(6):623–90. DOI: 10.1186/1479-7364-5-6-623

14 Mustafin R.N., Khusnutdinova E.K. The role of epigenetic factors in the pathogenesis of neurofibromatosis type 1. Advances in molecular oncology. 2017;4(3):37–49 (In Russ.). DOI: 10.17650/2313-805X-2017-4-3-35-49

15 Nicita F., Torrente I., Spalice A., Bottillo I., Papetti L., Pinna V., et al. Spinal neurofibromatosis in a family with classical neurofibromatosis type 1 and a novel NF1 gene mutation. J Clin Neurosci. 2014;21(2):328–30. DOI: 10.1016/j.jocn.2013.01.026

16 Garcia-Linares C., Fernandez-Rodriguez J., Terribas E., Mercade J., Pros E., Benito L., et al. Dissecting Loss of Heterozygosity (LOH) in neurofibromatosis type 1-associated neurofibromas: importance of copy neutral LOH. Human Mutation. 2011;32(1):78–90. DOI: 10.1002/humu.21387

17 De Raedt T.D., Maertens O., Chmara M., Brems H., Heyns I., Sciot R., et al. Somatic loss of wild type NF1 allele in neurofibromas: comparison of NF1 microdeletion and non-microdeletion patients. Genes, Chromosomes and Cancer. 2006;45(10):893–904. DOI: 10.1002 / gcc.20353

18 Allaway R.J., Gosline S.J.C., La Rosa S., Knight P., Bakker A., Guinney J., et al. Cutaneous neurofibromas in the genomics era: current understanding and open questions. Br J Cancer. 2018;118(12):1539–48. DOI: 10.1038/s41416-018-0073-2

19 Burks C.A., Rhodes S.D., Bessler W.K., Chen S., Smith A., Gehlhausen J.R., et al. Ketotifen Modulates Mast Cell Chemotaxis to Kit-Ligand, but Does Not Impact Mast Cell Numbers, Degranulation, or Tumor Behavior in Neurofibromas of Nf1-Deficient Mice. Mol Cancer Ther. 2019 Dec;18(12):2321–30. DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-19-0123

20 Lim U., Song M.A. DNA methylation as a biomarker of aging in epidemiologic studies. Methods Mol Biol. 2018;1856:219–31. DOI: 10.1007/978-1-4939-8751-1_12

21 Geller M., Ribeiro M.G., Araújo A.P., de Oliveira L.J., Nunes F.P. Serum IgE levels in neurofibromatosis 1. Int J Immunogenet. 2006;33(2):111–5. DOI: 10.1111/j.1744-313X.2006.00579.x

22 Bottillo I., De Luca A., Schirinzi A., Guida V., Torrente I., Calvieri S., et al. Functional analysis of splicing mutations in exon 7 of NF1 gene. BMC Medical Genetics. 2007;8:4–13. DOI: 10.1186/1471-2350-8-4

23 Dubova E.A., Schegolev A.I., Karmazanovsky G.G., Kolokolchikova E.G., Stepanova J.A., Melihova M.V., et al. Abdominal neurofibromatosis. Medical Visualization. 2006;4:62–74 (In Russ.).

24 Maratkanova T.V., Srashuk G.A., Denisova L.B., Sherman L.A. To a question of diagnostics of neurofibromatosis (clinical observation). Medical Visualization. 2008;6:114–23 (In Russ.).

25 Shnayder N.A., Shapovalova E.A. Neurofibromatosis type 1 (Recklinghausen's disease). Clinical Practice in Pediatrics. 2011;6(1):83–8 (In Russ.).

26 Dyadkin V.Yu. The case of localized form of neurofibromatosis type I. Practical Medicine. 2013;1–4(73):130–1 (In Russ.).

27 Popova A.A. Clinical and diagnostic aspects of neurofibromatosis. University medicine of the Urals. 2016;2(2):48–50 (In Russ.).

28 Vdovina A.S., Sazhin A.A., Volkov S.I. A rare case of neurofibromatosis with giant multiple neurofibromas of the trunk and limbs (clinical observation). Tver Medical Journal. 2017;3:53–6 (In Russ.).

29 Kurakina E.S. Recklinghausen's disease. Bulletin of modern research. 2018;(12.4):110–3 (In Russ.).

30 Zarichanskiy V.A., Prityko A.G., Egiazaryan A.K. Features of surgical treatment of neurofibromatosis type I and the prospects of conservative therapy. Oncopediatrics. 2014;3:51–2 (In Russ.).

31 Polyakova I.V. A medical case of type I neurofibromatosis with left forearm recidivating neurofibroma progression. Zdravookhranenie Dalnego Vostoka. 2015;(1):82–4 (In Russ.).

32 Vasilev I.A., Stupak V.V., Pendyurin I.V., Kopylov I.S., Tsegelnikov M.M., Selyakova M.S. Two-stage surgical treatment of the patient with the neurofibromatosis of 1 type (clinical observation). Modern problems of science and education. 2017;5:60–9 (In Russ.).

33 Makurdumyan L.A. Neurofibromatosis type I. Problems of diagnosis and treatment. Lechaschii Vrach Journal. 2001;10:59–61 (In Russ.).

34 Zhukovskaya E.V., Bondarenko V.P., Spichak I.I., Sidorenko L.V. Targeted therapy in patients with neurofibromatosis. In the World of Scientific Discoveries. 2017;9(4):205–18 (In Russ.).

35 Malamashin D.B., Schelkunov M.M., Krasnikov M.A., Mushkin A.Y. Surgical correction of subaxial kyphosis in a child with type i neurofibromatosis: rare clinical case and literature review. Hirurgiâ pozvonočnika (Spine Surgery). 2018;15(2):12–7 (In Russ.). DOI:10.14531/ss2018.2.12-17

36 Baklanov A.N., Shavyrin I.A. Surgical treatment of a patient with extremely severe kyphoscoliosis associated with neurofibromatosis. Hirurgiâ pozvonočnika (Spine Surgery). 2013;2:28–31 (In Russ.). DOI: 10.14531/ss2013.2.28-31

37 Matyushin A.F., Gavrilov V.A. Long-term results of anterior spinal fusion with vascularized rib graft for severe kyphoscoliosis in neurofibromatosis. Hirurgiâ pozvonočnika (Spine Surgery). 2012;4:41–8 (In Russ.). DOI: 10.14531/ss2012.4.41-48

38 Matyushin A.F., Gavrilov V.A. Anterior spine fusion with vascularixed RIB transplant in barys kyphoscoliosis treatment at neurofibromatosis. Medicine and Education in Siberia. 2012;4:23 (In Russ.).

39 Lubchenko L.N., Filippova M.G. Neurofibromatosis — clinical polymorphism and treatment approaches. Bone and soft tissue sarcomas, tumors of the skin. 2011;4:29–36 (In Russ.).

40 Drozd O.V., Babenko O.V., Semyachkina A.N., Harabadze M.N., Nemtsova M.V., Zaletayev D.V. Development of the approaches to DNA-diagnostics of neurofibromatosis type 1 in Russian Federation. Medical genetics. 2005;4(7):322–6 (In Russ.).

41 Pashchenko M.S., Kuznetsova E.B., Tanas A.S., Bessonova L.A., Matyushchenko G.N., Demina N.A., et al. Complex molecular genetic diagnostics of neurofibromatosis. In: Molecular diagnostics. Moscow: Yulis; 2017. P. 89–90 (In Russ.).

42 Mustafin R.N., Bermisheva M.A., Khusnutdinova E.K. Clinical-epidemiological study of neurofibromatosis type I in the Republic of Bashkortostan. Yakut medical journal. 2009;2:23–5 (In Russ.).

43 Mustafin R.N., Bermisheva M.A., Khusnutdinova E.K. Peculiar properties of neurofibromatosis type I in the Republic of Bashkortostan. Medical genetics. 2015;14(6):29–34 (In Russ.).

44 Fahsold R., Hoffmeyer S., Mischung C., Gille C., Ehlers C., Kucukceylan N., et al. Minor lesion mutational specrum of the entire *NF1* gene does not explain its high mutability but points to a functional domain upstream of the GAP-related domain. Am J Hum Genet. 2000;66(3):790–818. DOI: 10.1086/302809

45 Ars E., Serra E., Garcia J., Kruyer H., Gaona A., Lazaro C., et al. Mutations affecting mRNA splicing are the most common molecular defects in patients with neurofibromatosis type 1. Hum Mol Genet. 2000;9(2):237–47. DOI: 10.1093/hmg/9.2.237

46 Jeong S., Park S., Kim H. The spectrum of *NF1* mutations in korean patients with neurofibromatosis type 1. J Korean Med Sci. 2006;21(1):107–11. DOI: 10.3346/jkms.2006.21.1.107

47 Messiaen, L.M., Callens, T., Mortier, G., Beysen, D., Vandenbroucke, I., Roy, N.V., et al. Exhaustive mutation analysis of *NF1* gene allows identification of 95% of mutations and reveals a high frequency of unusual splicing defects. Human Mutation. 2000;15(6):541–55. DOI: 10.1002/1098-1004(200006)15:6<541::AID-HUMU6>3.0.CO;2-N

48 Mustafin R.N., Bermisheva M.A., Khusnutdinova E.K. Von Recklinghausen's disease in the Republic of Bashkortostan, the results and prospects of research. Bashkortostan Medical Journal. 2016;11(2):9–12 (In Russ.).