

КОМПЛЕКСНЫЙ ПОДХОД В ИЗУЧЕНИИ ОСОБЕННОСТЕЙ НЕЙРОФИБРОМАТОЗА 1 ТИПА

Р.Н. Мустафин, М.А. Бермишева, Э.К. Хуснутдинова

Учреждение Российской академии наук Институт биохимии и генетики Уфимского научного центра РАН

Мустафин Рустам Наилевич,
заочный аспирант
лаборатории молекулярной генетики человека,
450054, Россия, Республика Башкортостан,
г. Уфа, пр. Октября, д. 71,
тел. 8 (347) 235-60-88,
e-mail: 021gen@mail.ru

В обзоре литературы представлен анализ данных отечественных и зарубежных исследователей по изучению нейрофиброматоза 1 типа. Приведены основные особенности патогенеза, клиники и генетических основ заболевания. Обобщены современные данные о диагностике и лечении данной патологии.

Ключевые слова: нейрофиброматоз 1 типа, нейрофибромин, ген, тучные клетки.

A COMPREHENSIVE APPROACH TO THE STUDY OF PECULIAR PROPERTIES OF NEUROFIBROMATOSIS TYPE 1

R.N. Mustafin, M.A. Bermisheva, E.K. Khusnutdinova

Institute of Biochemistry and Genetics, Ufa Research Center

Having made a literature review, the writers of the article analyze the data of native and foreign researchers on the study of neurofibromatosis type 1. They also provide the main features of pathogenesis, clinical and genetic basis of the disease, and integrate recent data on diagnosis and treatment of this disease.

The key words: neurofibromatosis type 1, neurofibromin, gene, mast cells.

Нейрофиброматоз 1 типа (NF1) – наследственное (аутосомно-доминантное) заболевание со среднемировой распространенностью 1 на 3500 населения, характеризующееся развитием множества доброкачественных опухолей (нейрофибром), гиперпигментных пятен на коже цвета кофе с молоком и опухолями радужной оболочки глаза (узелки Лиша). Другими частыми проявлениями болезни являются задержка умственного и физического развития, скелетные аномалии (сколиоз, псевдоартрозы трубчатых костей), глиомы зрительных нервов [8]. Спорадические данные о больных с характерными для NF1 кожными опухолями появились в трактате «История Монстров» в 1642 году. Характеристику заболевания можно встретить в трудах Тилезиуса за 1792 год. Однако первое полное научное описание клинических и морфологических изменений NF1 было сделано в 1882 году немецким патологоанатомом Фридрихом фон Реклингхаузену [4]. Первое картирова-

ние и идентификация гена нейрофиброматоза 1 типа (NF1) проведены Berker D. в 1987 году [1].

Пенетрантность заболевания приближается к 100% к 5 годам жизни [2]. Помимо развития характерных признаков болезни, пациенты с нейрофиброматозом 1 типа подвержены повышенному риску развития злокачественных опухолей периферических нервных стволов, ювенильной миеломоноцитарной лейкемии, глиомам зрительных нервов и феохромоцитомам [33]. Риск развития миелолейкоза у больных NF1 детей в 500 раз выше, чем в общей популяции [13]. По данным мировой статистики, злокачественные опухоли из оболочек периферических нервов (MPNST) развиваются у 5% больных NF1 [21], тогда как популяционная частота этого класса новообразований составляет 0,001% [2]. Плексиформные нейрофибромы обнаруживаются приблизительно у 30% больных [18]. Глиомы зрительных нервов, гистологически обычно представленные астроцитомами, выявляются у 5–15% пациентов [9].

Количество нейрофибром при NF1 может достигать нескольких тысяч; плексиформные нейрофибромы могут быть гигантскими, массой в несколько килограмм. Косметические дефекты, зачастую уродующие внешность больных, более всего беспокоят пациентов. Нейрофибромы, особенно плексиформные, связаны с повышенным риском озлокачествления (по данным Макурдумян Л.А. – в 20% случаев) [3].

Болезнь возникает в результате гетерозиготной мутации гена NF1, локализованного на 17q11.2. Ген NF1 (NF1) характеризуется большими размерами (280 т.п.о.), содержит 61 экзон и кодирует мРНК транскрипт размером 12 kb. Нейрофибромин (Nf1) – продукт NF1 – повсеместно экспрессирующийся белок, состоящий из 2818 аминокислотных остатков и проявляющий структурное сходство с семейством ГТФаз-активирующих белков (GAP) млекопитающих. GAP-домен (GRD) данного белка функционирует в качестве регулятора Ras-активности. Нейрофибромин имеет сложную конформационную структуру и помимо GAP-домена, в нем обнаружены цистеин/серин богатый домен (CSRD) и Sec14p-домен [30].

Скорость возникновения мутаций в NF1 на два порядка выше, чем в других локусах и в среднем составляет 10^{-4} на ген. Примерно 50% случаев заболевания развиваются в результате мутаций *de novo*. Причина высокой мутабельности гена не выявлена [4]. Около 50% мутаций в гене NF1 представляют мутации сайтов сплайсинга [6,24].

В 27b интроне выявлено три мелких гена, транскрибирующихся в обратной ориентации к гену NF1: OMGP, EVI2B и EVI2A. Продукты данных генов также регулируют клеточную дифференцировку [31].

Для NF1 также характерны: геномный импринтинг – в подавляющем проценте спорадических случаев (90%) мутации имеют отцовское происхождение, антиципация – болезнь протекает в более тяжелой форме при наследовании мутантного аллеля по материнской линии. В геноме человека выявлено по крайней мере 11 последовательностей, родственных гену NF1, 9 из которых расположены в центромерных областях семи различных хромосом [1]. Псевдогены расположены на 2, 12, 14, 15, 18, 21 и 22 хромосомах [22].

Перечисленные выше особенности гена, а также чрезвычайно высокая многофункциональность его продукта могут быть одной из причин его высокой мутабельности.

Выявлено несколько изоформ Nf1, образующихся путем альтернативного сплайсинга, специфичных для некоторых тканей [26]. Уровень экспрессии нейрофибромина в различных тканях также по-разному меняется в определенные периоды онтогенетического развития [31], что может указывать на регулируемую роль гена в органоспецифической дифференцировке организма в целом.

Продукт гена NF1, помимо специфической опухолевой супрессии, может запускать другие сигнальные пути и клеточные процессы. В исследованиях Patrakitkomjorn обнаружено 58 белков,

взаимодействующих с Nf1. Некоторые из этих белков участвуют в нейрональной регуляции, среди которых CRMP-2 (белок-медиатор-2 коллапсинового ответа) – известный как основной белок аксональной регуляции. При росте нерва фактор-стимулятор клеток PC12, нейрофибромин и CRMP-2 совместно локализуются в дистальных концах и ветвях удлиняющихся нейронов. [26]. Nf1 взаимодействует с киназой центральной адгезии (FAK), влияя таким образом на процессы клеточной пролиферации и адгезии [19]. Показано также, что нейрофибромин вовлечен в процесс заживления ран, пролиферацию фибробластов и осаждения коллагена [12]. Установлено также, что NF1 является функционально значимым геном-мишенью ICSBP (белка, последовательно связывающегося с интерфероном) [35]. Нейрофибромин связывается с микротубулами (тубулин), микрофиламентами (актин), промежуточными филаментами (цитокератин 14), десмосомами (десмоплакин) и гемидесмосомами (β 4-интегрин), а также взаимодействует с синдеканом, паксиллином и кинезином [31].

Также Nf1 формирует связующий комплекс с амилоидным белком-предшественником (APP) и посредством белка филамина взаимодействует с дофаминовыми рецепторами (Drd3). Данная особенность является возможной причиной развития интеллектуально-гностических нарушений у больных NF1 [8].

Идентификация мутаций в гене NF1 весьма трудоемка. «Горячих точек» мутагенеза в гене NF1, а также географических и популяционных особенностей распространения мутаций не выявлено [20]. Мутационный анализ проводится на РНК/белковом уровне с помощью РТТ-метода (англ. РТТ – protein truncation test). Данный метод может дополняться целым рядом других традиционных технологий скрининга мутаций, таких как: SSCP (анализ конформационного полиморфизма однонитевых ДНК), гетеродуплексный анализ, градиентный денатурирующий гель-электрофорез, блот-гибридизация, прямое секвенирование отдельных экзонов гена, а также (с учетом вероятности хромосомных перестроек) флуоресцентная гибридизация *in situ* и цитогенетический анализ. Использование различных комбинаций перечисленных методов позволяет выявить мутации в гене NF1 в 47-95% случаев [4].

Приоритет молекулярно-генетического изучения NF1 принадлежит зарубежным исследователям. Работы российских ученых немногочисленны: исследованиями Дрозд с соавторами были обнаружены шесть мутаций в гене NF1, четыре из которых описаны впервые [2]; изучение заболевания проводится на базе Учреждения Российской академии наук Института биохимии и генетики Уфимского научного центра РАН.

Проявления NF1 чрезвычайно variabelны, даже среди больных из одной семьи – от стертых, с единичными опухолями до крайне тяжелых форм [24]. Соответствия между типом мутации и особенностями клинических проявлений нейрофиброматоза 1 типа не установлено [17]. У больных с

плексиформными нейрофибромами не выявлено каких-либо особенностей мутаций в гене NF1 [18].

Накапливается все больше данных об идентификации мутаций в гене NF1 у больных с атипичными проявлениями болезни. Так, в работе Kaufmann [15] описаны случаи спинального нейрофиброматоза 1 типа, проявляющегося исключительно опухолями спинного мозга без каких-либо других симптомов болезни. Uradhuaya с соавторами также обнаружили мутации NF1 при обследовании пациентов с NF1 – у всех больных отсутствовали кожные и плексиформные нейрофибромы [30]. От 10 до 14% детей с ювенильной миеломоноцитарной лейкемией (JMML) имеют клинический диагноз нейрофиброматоза 1 типа. При этом частота мутаций в гене NF1 среди таких детей может достигать 30%. Это значит, что у части детей с миелодиспластическим синдромом при наличии мутаций в гене NF1 нейрофиброматоз не развивается [1].

Широкая вариабельность фенотипа больных, в том числе имеющих одну и ту же мутацию NF1, указывает на вовлечение других факторов в детерминацию клинических проявлений нейрофиброматоза 1 типа, наиболее вероятными из которых могут быть индивидуальные особенности иммунной системы.

Пациенты с протяженными делециями всего гена NF1 отличаются дисморфизмом лица, умственной отсталостью, большим количеством нейрофибром и более частым развитием плексиформных нейрофибром. Они имеют повышенный риск развития злокачественных опухолей периферических нервов [17]. Такие больные характеризуются более ранним дебютом нейрофибром. Было высказано предположение, что подобный эффект может быть обусловлен делециями дополнительных локусов, также имеющих отношение к патогенезу заболевания [1]. Не исключено значение «избыточной» ДНК (junk DNA), вовлекаемой в делетированный участок, особенно при отсутствии повреждения других генов.

Установлено, что гормоны влияют на рост нейрофибром у больных NF1. На данный факт указывают особенности образования и роста нейрофибром: чаще первые видимые нейрофибромы появляются в период препубертата. К 30-летнему возрасту отмечается неуклонный медленный рост нейрофибром, особенно заметный в период полового созревания индивидуума, а также в период беременности у женщин [4]. В нейрофибромах обнаружены рецепторы эстрогенов. У большинства больных NF1 в нейрофибромах экспрессируется гормон роста [7]. Изучение влияния стероидных гормонов на рост и распространение нейрофибром при NF1 является предпосылкой новых фармакологических путей коррекции заболевания.

В нейрофибромах обнаруживается биаллельная инактивация гена NF1 [29]. Инактивация обеих аллелей гена идентифицируется исключительно в клетках Шванна опухолей [25]. В исследованиях Scherper была выявлена биаллельная инактивация NF1 в 100% исследованных культур меланоцитов, выделенных из пятен цвета кофе-с-молоком у больных NF1 и ни в одной из культур кератиноцитов и

фибробластов [28]. Соматическая инактивация NF1 в клетках Шванна – необходимое, но не обязательное условие для образования нейрофибром. Необходимым условием туморогенеза клеток Шванна является наличие микроокружения гетерозиготных NF1+/- клеток [10].

Причины повреждения второй аллели гена не выявлены. Не исключено альтеративное действие продуктов патологически измененных тучных клеток (ТК). Сами мастоциты, мигрирующие в ткани, согласно накопленным данным, являются наиболее вероятной причиной образования опухолей. У больных NF1 обнаруживается множество аномалий миелоидных клеток. Развивающиеся при NF1 нейрофибромы густо инфильтрированы большим количеством дегранулирующих ТК [13]. У NF1+/- мышей определяется повышенное количество кожных и перитонеальных мастоцитов. ТК секретируют фактор роста нервов (NGF) и фактор роста сосудов (VEGF), являющихся стимуляторами пролиферации, миграции и выживаемости клеток Шванна. ТК инфильтрируют нейрофибромы, где выделяют белок, способный ремоделировать клеточную ассоциацию между множеством клеточных типов и инициировать ангиогенез. В исследованиях Feng-Chun обнаружено, что мутантные NF1-/- клетки Шванна секретируют Kit-лиганд, который стимулирует миграцию ТК, тогда как NF1+/- мастоциты гиперчувствительны к Kit-лиганду, что является важным моментом в формировании нейрофибром [10]. Кроме того, NF1-дефицитные мастоциты, в ответ на Kit-лиганд, редуцированно экспрессируют поверхностный Fas-антиген, становясь резистентными к Fas-лиганд-связанному апоптозу [13].

У больных NF1 в крови циркулирует повышенное количество моноцитов, характеризующихся усиленной CD16 экспрессией и более крупными размерами. Также у них отмечен повышенный уровень провоспалительных цитокинов IL-1 и IL-6 [6].

При NF1 выявляются случаи общего иммунодефицита, характеризующегося снижением абсолютного количества циркулирующих В-лимфоцитов и гипогаммаглобулинемией [16]. Выявлена корреляция между уровнями IgE в сыворотке больных NF1 и наличием нейрофибром (в сравнении с больными без нейрофибром), а также с размерами плексиформных нейрофибром [11].

Мутации и (или) утрата экспрессии гена NF1 обнаружены в различных типах опухолей, включая меланомы, колоректальные карциномы, мелкоклеточный рак легкого и переходные клеточные карциномы [27]. Подавление экспрессии гена NF1 происходит при развитии острого миелолейкоза [33]. Приобретенный дефицит Nf1 зафиксирован в миелоидных клетках людей, больных острой миелоидной лейкемией и миелодиспластическим синдромом. И, хотя экспрессия Nf1 не ограничивается гемопозитическими клетками, дефицит нейрофибромаина вовлечен в патогенез злокачественных миелоидных заболеваний [32].

Хирургические операции проводятся при наличии болезненных нейрофибром, липом или папил-

лом больших размеров, а также при расположении опухолей в областях постоянной травматизации или опухолей, являющихся причиной косметического дефекта [4].

В настоящее время одной из применяемых в клинике способов комплексной терапии NF1 является методика, разработанная в ЦНИКВИ МЗ РФ г. Москвы Макурдумян с соавторами: кетотифен по 2 – 4 мг короткими курсами по два месяца; тигазон в дозе не менее 1 мг на килограмм массы тела или аевит до 600 000 МЕ с учетом переносимости; курсовое применение лидазы в дозе 32 – 64 Ед в зависимости от возраста внутримышечно, через день, на курс – 30 инъекций [3].

Из перспективных экспериментальных исследований можно отметить следующие исследования: Ванерjee – использование cucurbitacin-I (JSI-124), ингибитора пролиферации NF1-дефицитных клеток путем индуцирования апоптоза [5]; McDaniel с соавторами – фармакологическое ингибирование медиатора тучных клеток Pak1 для коррекции накопления в коже NF1+/- тучных клеток [23]; Feng-Chun – исследование препарата imatinib mesylate – ингибитора онкостимулирующих функций мастоцитов и фибробластов в опухолевом микроокружении [10]; Johannessen – использование дериватов рапамицина в качестве монотерапии данной патологии как для предотвращения прогрессирования развития опухолей, так и для стимулирования их регрессии [14].

Таким образом, в настоящее время накоплен обширный объем информации о патогенезе нейрофиброматоза 1 типа. Однако, остается много неразрешенных задач, таких как внедрение в клинику эффективных фармакологических препаратов, выявление причин высокой мутабельности гена NF1 и выраженного клинического полиморфизма, трудности в диагностике данной патологии на генетическом уровне. Концентрация основных направлений в исследовании молекулярных механизмов заболевания позволит правильно ориентировать поиск на разрешение сложившихся противоречий. Одним из ключевых моментов является исследование иммунопатологических изменений у больных.

Список литературы

1. Горбунова В.Н., Имянитов Е.Н., Ледащева Т.А. Молекулярная неврология. Часть III // Опухоли головного мозга, онкогены и антионкогены. – СПб.: «Интермедика», 2004. – С. 219-232.
2. Дрозд О.В., Бабенко О.В., Семякина А.Н. и др. Разработка подходов к ДНК-диагностике нейрофиброматоза 1-го типа в России // Медицинская генетика. – 2005. – Т. 4. – №7. – С. 322-326.
3. Макурдумян Л.А. Нейрофиброматоз I типа. Проблемы диагностики и лечения // Лечащий врач. – 2001. – №10. – С. 59-61.
4. Шнайдер Н.А. Нейрофиброматоз 1-го типа: этиопатогенез, клиника, диагностика, прогноз // Международный неврологический журнал. – 2007. – №5. – С. 24-28.
5. Vanerjee S., Byrd J.N., Gianino S.M. et al. The neurofibromatosis type 1 tumor suppressor controls cell

growth by regulating signal transducer and activator of transcription-3 activity in vitro and in vivo // Cancer Res. – 2010. – №70(4). – P. 1356-1366.

6. Bottillo I., Luca A., Schirizzi A. et al. Functional analysis of splicing mutations in exon 7 of NF1 gene // BMC Medical Genetics. – 2007. – №8. – P. 4-13.

7. Cunha K.G., Barboza E.P., Fonseca E.C. Identification of growth hormone receptor in localised neurofibromas of patients with neurofibromatosis type 1 // J. Clin. Pathol. – 2003. – Vol. 56. – P. 758-763.

8. Donarum E.A., Halperin R.F., Stephan D.A. Cognitive dysfunction in NF1 knock-out mice may result from altered vesicular trafficking of APP/DRD3 complex // BMC Neurosci. – 2006. – №7. – P. 22-33.

9. Ebinger M., Senf L., Wachowski O. et al. No aberrant methylation of neurofibromatosis 1 gene (NF1) promoter in pilocytic astrocytoma in childhood // Pediatric Hematology and Oncology. – 2005. – Vol. 22. – №1. – P. 83-87.

10. Feng-Chun Y., Ingram D.A., Chen S. et al. Neurofibromin-deficient Schwann cells secrete a potent migratory stimulus for NF1+/- mast cells // J. Clin. Invest. – 2003. – Vol. 112. – №12. – P. 1851-1861.

11. Geller M., Ribeiro M.G. Serum IgE levels in neurofibromatosis 1 // Int. J. Immunogenet. – 2006. – Vol. 33. – №2. – P. 111-115.

12. Hawes J.J., Tuskan R.G., Reilly K.M. Nf1 expression is dependent on strain background: implications for tumor suppressor haploinsufficiency studies. // Neurogenetics. – 2007. – №10. – P. 1007-1019.

13. Hiatt K., Ingram D., Huddleston H. et al. Loss of the NF1 tumor suppressor gene decreases Fas antigen expression in myeloid cells // American Journal of Pathology. – 2004. – Vol. 164. – №4. – P. 1471-1479.

14. Johannessen C.M., Reczek E.E., James M.F. The NF1 tumor suppressor critically regulates TSC2 and mTOR // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2005. – Vol. 102. – №24. – P. 8573-8578.

15. Kaufmann D., Muller R., Bartelt B. et al. Spinal neurofibromatosis without cafe-au-lait macules in two families with null mutations of the NF1 gene // Am. J. Hum. Genet. – 2001. – Vol. 69. – №6. – P. 1395-1400.

16. Kilic S., Tezcan I., Sanal O., Ersoy F. Common variable immunodeficiency in a patient with neurofibromatosis. // Pediatrics International. – 2001. – Vol. 43. – P. 691-693.

17. Kluwe L., Siebert R., Gesk S. et al. Screening 500 unselected neurofibromatosis 1 patients for deletions of the NF1 gene // Human Mutation. – 2004. – Vol. 23. – №2. – P. 111-116.

18. Kluwe L., Friedrich R.E., Korf B. et al. NF1 mutations in neurofibromatosis 1 patients with plexiform neurofibromas // Human Mutation. – 2002. – Vol. 19. – №3. – P. 309-315.

19. Kweh F., Zheng M., Kurenova E. et al. Neurofibromin physically interacts with the N-terminal domain of focal adhesion kinase // Mol. Carcinog. – 2009. – Vol. 48. – №11. – P. 1005-1017.

20. Lasater E.A., Li F., Bessler W.K., Estes M.L. Genetic and cellular evidence of vascular inflammation in neurofibromin-deficient mice and humans // J. Clin. Invest. – 2010. – Vol. 120. – №3. – P. 859-870.

21. Lee P.R., Cohen J.E., Fields R.D. Immune system evasion by peripheral nerve sheath tumor // *Neurosci. Lett.* – 2006. – Vol. 397. – №1. – P. 126-129.

22. Luijten M., Wang Y., Smith B.T. et al. Mechanism of spreading of the highly related neurofibromatosis type 1 (NF1) pseudogenes on chromosomes 2, 14 and 22 // *Eur. J. Hum. Genet.* – 2000. – Vol. 8. – №3. – P. 209-214.

23. McDaniel A.S., Allen J.D., Park S.J. Pak1 regulates multiple c-Kit mediated Ras-MAPK gain-in-function phenotypes in Nf1+/- mast cells // *Blood.* – 2008. – Vol. 112. – №12. – P. 4646-4654.

24. Mukhopadhyay D., Anant S., Lee R.M. et al. C > U editing of Neurofibromatosis 1 mRNA Occurs in Tumors That Express Both the Type II Transcript and apobec-1, the Catalytic Subunit of the Apolipoprotein B mRNA-Editing Enzyme // *Am. J. Hum. Genet.* – 2002. – Vol. 70. – P. 38-50.

25. McGillicuddy L.T., Fromm J.A., Hollstein P.E. Proteasomal and genetic inactivation of the NF1 tumor suppressor in gliomagenesis // *Cancer Cell.* – 2009. – Vol. 16. – №1. – P. 44-54.

26. Patrakitkomjorn S., Kobayashi D., Morikawa T. Neurofibromatosis type 1 (NF1) tumor suppressor, neurofibromin, regulates the neuronal differentiation of PC12 cells via its associating protein, CRMP-2 // *The Journal of Biological Chemistry.* – 2008. – Vol. 283. – P. 9399-9413.

27. Sangha N., Wu R., Kuick R. Neurofibromin 1 (NF1) defects are common in human ovarian serous carcinomas and co-occur with TP53 mutations // *Neoplasia.* – 2008. – №10. – P. 1362-1372.

28. Schepper S., Maertens O., Callens T. et al. Somatic Mutation Analysis in NF1 Cafe au lait Spots Re-

veals Two NF1 Hits in the Melanocytes // *Journal of Investigative Dermatology.* – 2008. – Vol. 128. – P. 1050-1053.

29. Stevenson D., Zhou H., Ashrafi S. et al. Double inactivation of NF1 in tibial pseudarthrosis // *The American Journal of Human Genetics.* – 2006. – Vol. 79. – №1. – P. 143-148.

30. Upadhyaya M., Huson S.M., Davies M. et al. An absence of cutaneous neurofibromas associated with a 3-bp inframe deletion in exon 17 of the NF1 gene (c.2970-2972 delAAT): evidence of a clinically significant NF1 genotype-phenotype correlation // *The American Journal of Human Genetics.* – 2007. – Vol. 80. – P. 140-151.

31. Weiqi H., Horvath E., Eklund E. A. PU.1, interferon regulatory factor (IRF)2, and the interferon consensus sequence-binding protein (ICSBP/IRF8) cooperate to activate NF1 transcription in differentiating myeloid cells // *The Journal of Biological Chemistry.* – 2007. – Vol. 282. – P. 6629-6643.

32. Wimmer K. Neurofibromatosis: the most frequent hereditary tumor predisposition syndrome // *Wien. Med. Wochenschr.* – 2005. – Vol. 155. – №11. – P. 273-280.

33. Yang G., Khalaf W., Loch L. et al. Transcriptional repression of the neurofibromatosis-1 tumor suppressor by the t(8;21) fusion protein // *Molecular and cellular biology.* – 2005. – Vol. 25. – №14. – P. 5869-5879.

34. Zhu C., Saberwal G., Lu Y. et al. The interferon consensus sequence-binding protein activates transcription of the gene encoding neurofibromin 1 // *J. Biol. Chem.* – 2004. – Vol. 279. – №49. – P. 50874-50885.

