

Клинические и молекулярные особенности нейрофиброматоза 1-го и 2-го типов: обзор литературы

Д.Ш. Полатова^{1,2}, А.В. Савкин², Н.К. Асамединов², Р.Р. Давлетов¹, А.И. Нуржабов², С.К. Насиров³

¹Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр онкологии и радиологии Минздрава Республики Узбекистан; Республика Узбекистан, 100179 Ташкент, ул. Фароби, 383;

²Ташкентский государственный стоматологический институт; Республика Узбекистан, 100047 Ташкент, ул. Махтумкули, 103;

³Ташкентская медицинская академия; Республика Узбекистан, 100109 Ташкент, ул. Фароби, 2

Контакты: Асамединов Нуриддин Камолович nuriddinasamedinov@yandex.ru

Нейрофиброматоз представляет собой нейрокожный синдром, характеризующийся развитием опухолей центральной или периферической нервной систем, включая головной и спинной мозг, органы, кожу и кости. Существует 3 типа нейрофиброматоза: 1-го (96 % случаев), 2-го (3 % случаев) типов и шванноматоз (менее 1 % случаев). Ген *NF1* расположен на хромосоме 17q11.2, которая кодирует белок-супрессор опухоли нейрофибромин, действующий как негативный регулятор сигнальных путей Ras / MAPK (митоген-активируемая протеинкиназа) и PI3K (фосфоинозитид-3-киназа) / mTOR (мишень рапамицина млекопитающих). Ген *NF2* идентифицирован на хромосоме 22q12, кодирует мерлин – белок-супрессор опухоли, родственные белкам эзрину, радиксину и моззину, который модулирует активность сигнальных путей PI3K/AKT, Raf/MEK/ERK и mTOR. Молекулярные представления о различных формах шванноматоза остаются неясными. Инактивирующие мутации в генах-супрессорах опухолей *MARCB1* и *LZTR1* считаются ответственными за его развитие в большинстве случаев. Недавно были разработаны стратегии лечения НФ, направленные на конкретные генетические или молекулярные события, связанные с онкогенезом. В этом исследовании рассматриваются молекулярные пути и связанные с ними таргетные методы лечения нейрофиброматоза 1-го, 2-го типов и шванноматоза, а также представлен обзор недавних клинических испытаний, в которых участвовали пациенты с данной патологией.

Цель исследования – представить особенности и патофизиологию нейрофиброматоза, а также современные диагностические и терапевтические стратегии, связанные с этой патологией.

Ключевые слова: нейрофиброматоз, молекулярная генетика, ген *NF1*, ген *NF2*, RAS, злокачественные опухоли оболочек периферических нервов

Для цитирования: Полатова Д.Ш., Савкин А.В., Асамединов Н.К. и др. Клинические и молекулярные особенности нейрофиброматоза 1-го и 2-го типов: обзор литературы. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи 2022;14(3):33–41. DOI: 10.17650/2219-4614-2022-14-3-33-41

CLINICAL AND MOLECULAR FEATURES OF NEUROFIBROMATOSIS TYPES 1 AND 2: A REVIEW OF THE LITERATURE

D.Sh. Polatova^{1,2}, A.V. Savkin², N.K. Asamedinov², R.R. Davletov¹, A.I. Nurzhabov², S.K. Nasirov³

¹Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Oncology and Radiology, Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan; 383 Farobi St., Tashkent 100179, Republic of Uzbekistan;

²Tashkent State Dental Institute; Republic of Uzbekistan, 103 Makhtumkuli St., Tashkent 100047, Republic of Uzbekistan;

³Tashkent Medical Academy; 2 Farobi St., Tashkent 100109, Republic of Uzbekistan

Contacts: Asamedinov Nuriddin Kamolovich nuriddinasamedinov@yandex.ru

Neurofibromatosis is a neurocutaneous syndrome characterized by the development of tumors of the central or peripheral nervous system including the brain, spinal cord, organs, skin, and bones. There are three types of neurofibromatosis: type 1 (96 % of cases), type 2 (3 % of cases), and schwannomatosis (less than 1 % of cases). The *NF1* gene is located on chromosome 17q11.2, which encodes for a tumor suppressor protein, neurofibromin, that functions as a negative regulator of Ras / MAPK (mitogen-activated protein kinase) and PI3K (phosphoinositide 3-kinases) / mTOR (mammalian target of rapamycin) signaling pathways. The *NF2* gene is identified on chromosome 22q12, which encodes for merlin, a tumor suppressor protein related to the proteins ezrin, radixin and moesin that modulates the activity of PI3K/AKT, Raf/MEK/ERK, and mTOR signaling pathways. In contrast, molecular insights on the different forms

of schwannomatosis remain unclear. Inactivating mutations in the tumor suppressor genes *MARCB1* and *LZTR1* are considered responsible for a majority of cases. Recently, treatment strategies to target specific genetic or molecular events involved in their tumorigenesis are developed. This study discusses molecular pathways and related targeted therapies for neurofibromatosis type 1, type 2, and schwannomatosis and reviews recent clinical trials which involve neurofibromatosis patients. The aim of the study is to present the features and pathophysiology of neurofibromatosis, as well as modern diagnostic and therapeutic strategies related to this pathology.

Keywords: neurofibromatosis, molecular genetics, *NF1* gene, *NF2* gene, RAS, malignant peripheral nerve sheath tumor

For citation: Polatova D.Sh., Savkin A.V., Asamedinov N.K. et al. Clinical and molecular features of neurofibromatosis types 1 and 2: a review of the literature. *Sarkomy kostej, myagkikh tkanej i opukholi kozhi* = Bone and soft tissue sarcomas, tumors of the skin 2022;14(3):33–41. (In Russ.). DOI: 10.17650/2219-4614-2022-14-3-33-41

Введение

Нейрофиброматоз (НФ) представляет собой группу нейрокожных синдромов, в первую очередь поражающих ткани, происходящие от нервного гребня. В связи с крайней клинической неоднородностью были предприняты несколько попыток классифицировать данное заболевание [1–3]. Выделяют 3 формы этой патологии: НФ 1-го (НФ1) и 2-го (НФ2) типов и шванноматоз. Они были распознаны и позже подтверждены с помощью клонирования 2 разных генов: *NF1* на 17-й хромосоме [4–6] и *NF2* на 22-й хромосоме [7–8]. Сообщалось также о ряде синдромов, связанных с НФ, таких как сегментарный НФ [9], синдромы Ватсона [10], Нуна [11], спинномозговой НФ [12], пятна цвета «кофе с молоком» [13] и шванноматоз [14]. Остается определить, являются ли данные нарушения генетически дискретными.

Нейрофиброматоз 1-го типа, НФ2 и шванноматоз составляют группу нейрофиброматозов. Данная патология встречается редко, но она оказывает более сильную нагрузку на нервную систему, чем любое другое неопластическое заболевание [15]. Названные разновидности НФ значительно отличаются друг от друга [16, 17]. Нейрофиброматоз 1-го и 2-го типов наследуется по аутосомно-доминантному типу. При данной патологии в 50 % случаев могут возникать мутации *de novo*. Генетический механизм шванноматоза более сложен. Частота новых мутаций варьирует от 50 до 80 % [18, 19].

Диагностические критерии НФ представлены в таблице. Для диагностики НФ используют генетические тесты [15]: анализ крови на конституциональные мутации и анализ опухоли (если есть опухолевый материал) на соматические мутации. Для выявления НФ1 определяют наличие изменений в гене *NF1*, НФ2 – в гене *NF2*, шванноматоза – в генах *NF2*, *SMARCB1/INI1*, *LZTR1*.

Цель исследования – представить особенности и патофизиологию НФ, а также современные диагностические и терапевтические стратегии, связанные с этой патологией.

Нейрофиброматоз 1-го типа

Нейрофиброматоз 1-го типа, известный также как болезнь фон Реклингхаузена, или периферический

НФ, является одним из наиболее распространенных аутосомно-доминантных заболеваний в мире [20, 21]. Частота его встречаемости составляет примерно 1 случай на 3000–5000 человек. Впервые НФ1 был описан в 1882 г. немецким патологоанатомом Ф.Д. фон Реклингхаузен. Нейрофиброматоз 1-го типа является одним из наиболее распространенных генетических заболеваний во всем мире. Ген *NF1* – это классический ген-супрессор опухоли, расположенный на хромосоме 17q11.2. Продукт этого гена – нейрофибромин – является негативным регулятором путей пролиферации клеток Ras, а также подавляет рост опухоли через другие механизмы [22–26].

Данная патология характеризуется полной пенетрантностью и высокой частотой мутаций. У 30–50 % пациентов с НФ1 наблюдаются новые мутации [27–29]. Хотя НФ1 является аутосомно-доминантным генетическим заболеванием, примерно в 50 % случаев он не имеет семейного анамнеза, а возникает в результате спорадических мутаций в гене *NF1*. Частота мутации *NF1* зародышевой линии в 10 раз выше, чем в генах других наследственных заболеваний (от 1/7800 до 1/23 000 гамет) [21, 30].

Нейрофиброматоз 1-го типа отличается от НФ2, который встречается реже и связан с мутациями в *NF2* на 22-й хромосоме и с различными опухолями, особенно со шванномами, менингиомами и эпендимомами [31]. В данном обзоре в основном рассматриваются онкологические аспекты aberrаций *NF1* при различных формах рака у пациентов без зародышевой линии *NF1*.

В последнее время все чаще сообщается о соматических aberrациях *NF1* при различных спорадических опухолях, включая опухоли головного мозга, легких, груди, яичников и меланому. Отмечаются сложности в обнаружении aberrаций зародышевой линии и соматических aberrаций. Лучшее понимание последствий этих aberrаций позволит улучшить результаты лечения опухолей с aberrациями *NF1*.

Недавние исследования с использованием метода секвенирования нового поколения выявили соматические aberrации *NF1* в различных спорадических опухолях. Мутации в этом гене играют большую роль в развитии опухолей. Изменения в *NF1*, по-видимому,

Диагностические критерии нейрофиброматоза

Diagnostic criteria for neurofibromatosis

Нейрофиброматоз 1-го типа Neurofibromatosis type 1	Нейрофиброматоз 2-го типа Neurofibromatosis type 2	Шванноматоз Schwannomatosis
<p>Наличие ≥ 6 пятен цвета «кофе с молоком» диаметром >5 мм у лиц до полового созревания и диаметром >15 мм у взрослых. Presence of ≥ 6 café-au-lait spots with diameter >5 mm in individuals before puberty and >15 mm in adults.</p> <p>Наличие ≥ 2 нейрофибром любого типа или 1 плексиформной нейрофибромы. Presence of ≥ 2 neurofibromas of any type or 1 plexiform neurofibroma.</p> <p>Наличие ≥ 2 гамартом радужки (узелков Лиша). Presence of ≥ 2 iris hamartomas (Lisch nodules).</p> <p>Веснушчатость в подмышечных и/или паховых областях. Freckling in the armpit and/or groin areas.</p> <p>Глиома зрительного нерва. Glioma of the ocular nerve.</p> <p>Костные поражения — дисплазия клиновидной кости или истончение коры длинных костей с псевдоартрозом или без него. Bone lesions: sphenoid wing dysplasia or thinning of long bone periosteum with or without pseudoarthrosis.</p> <p>Наличие нейрофиброматоза 1-го типа у родственника 1-й степени родства (родителя, брата, сестры или потомка) Presence of neurofibromatosis type 1 in an immediate relative (parent, sibling, or child)</p>	<p>Двусторонние вестибулярные шванномы (ВШ) или наличие нейрофиброматоза 2-го типа у родственника 1-й степени родства (родителя, брата, сестры или потомка), односторонние ВШ и возраст <30 лет или 2 из следующих патологий: менингиома, глиома, шваннома, ювенильное помутнение заднего хрусталика/ювенильная кортикальная катаракта. Bilateral vestibular schwannomas (VS) or neurofibromatosis type 2 in an immediate relative (parent, sibling, or child), unilateral VS and age <30 years or 2 of the following pathologies: meningioma, glioma, schwannoma, juvenile posterior capsule opacification/juvenile cortical cataract.</p> <p>Односторонние вестибулярные шванномы или 2 из следующих патологий: менингиома, глиома, нейрофиброма, шваннома; задние субкапсулярные линзовидные помутнения Unilateral vestibular schwannomas or 2 of the following pathologies: meningioma, glioma, neurofibroma, schwannoma; posterior subcapsular opacifications</p>	<p>Возраст >30 лет. Age >30 years.</p> <p>Наличие ≥ 2 шванном, не являющихся интрадермальными, из которых по крайней мере 1 гистологически подтверждена. Presence of ≥ 2 non-intradermal schwannomas with at least 1 histologically confirmed.</p> <p>Вестибулярные шванномы на магнитно-резонансной томографии (МРТ) высокого разрешения. Absence of signs of vestibular schwannomas in high resolution magnetic resonance imaging (MRI).</p> <p>Отсутствие конституциональной мутации <i>NF2</i>. Absence of constitutional <i>NF2</i> mutation.</p> <p>Возможные (вероятные) признаки: возраст <30; наличие 2 недермальных шванном, из которых по крайней мере 1 гистологически подтверждена; отсутствие признаков ВШ на МРТ высокого разрешения; отсутствие конституциональной мутации <i>NF2</i>, или: возраст >45; наличие ≥ 2 недермальных шванном, из которых по крайней мере 1 гистологически подтверждена, рентгенологические признаки невестибулярного шванноматоза Possible (probable) signs: age <30; presence of 2 non-dermal schwannomas with at least 1 histologically confirmed; absence of signs of VS in high resolution MRI; absence of constitutional <i>NF2</i> mutation, or: age >45; presence of ≥ 2 non-dermal schwannomas with at least 1 histologically confirmed, radiological signs of non-vestibular schwannomatosis</p>

связаны с резистентностью к терапии и неблагоприятными исходами при некоторых типах опухолей. Идентификация зародышевой линии или соматических аберраций *NF1* может быть сложной задачей, поскольку *NF1* является одним из крупнейших генов человека, в котором происходит множество мутаций. Эпигенетические факторы также способствуют снижению уровня нейрофибромина в раковых клетках.

Клинические испытания подходов к лечению НФ1 с учетом мутаций в гене *NF1* в настоящее время ограничены. Доклинические исследования злокачественных новообразований с дефицитом нейрофибромина в основном проводились на линиях злокачественных

опухолевых клеток периферических нервов или на ксено-трансплантатах, полученных от пациентов с НФ1. Лучшее понимание последствий аберраций *NF1* имеет решающее значение для разработки новых терапевтических стратегий.

Клинические проявления

При НФ1 наблюдаются множественные плексиформные нейрофибромы и узелки Лиша [27–29]. Клинические проявления данного заболевания могут значительно различаться как в общей популяции, так и между членами одной семьи, имеющими одинаковую мутацию (см. таблицу). Плексиформные нейрофибромы

и узелки Лиша возникают в период полового созревания у более 90 % пациентов с НФ1, но количество поражений значительно варьирует. Нарушение обучаемости, судороги, макроцефалия, низкий рост, сколиоз, псевдоартроз и злокачественные новообразования при НФ1 встречаются значительно реже [32–34].

Степень выраженности симптомов заболевания значительно варьирует даже в пределах одной семьи с идентичной мутацией [35]. Мутации с потерей функции в гене *NF1* приводят к развитию широкого спектра нарушений сердечно-сосудистой, опорно-двигательной и нервной систем, а также способствуют возникновению доброкачественных и злокачественных опухолей. При НФ1 могут наблюдаться гипертензия, васкулопатия, клапанная дисфункция, аномалии скелета, дисморфические особенности, остеопороз, когнитивные нарушения и эпилепсия.

Нейрофибром. Большинство пациентов с НФ1 имеют кожные нейрофибромы. Обычно они появляются в подростковом периоде и становятся более многочисленными в зрелом возрасте [36]. Кроме того, 30–50 % пациентов с НФ1 имеют подкожные и плексиформные нейрофибромы. Плексиформные нейрофибромы уже присутствуют в эмбрионе. Сначала они являются доброкачественными и разрастаются ретикулярно, вытесняя нормальные ткани. Примерно у 8–13 % пациентов с НФ1 плексиформные нейрофибромы перерождаются в злокачественные опухоли оболочек периферических нервов (malignant peripheral nerve sheath tumor, MPNST), которые имеют тенденцию к раннему метастазированию и являются основной причиной снижения показателей продолжительности жизни больных с НФ1 [37].

Аномалии пигментации. Такие нарушения сами по себе не являются заболеванием, но они полезны с диагностической точки зрения. Пятна цвета «кофе с молоком» часто служат начальным клиническим проявлением НФ1. У 99 % пациентов с данной патологией к концу 1-го года жизни имеется >6 этих пятен диаметром не менее 5 мм [38]. Веснушчатость в подмышечных и/или паховых областях — еще один признак НФ1. Он наблюдается у 40 % детей от 4 нед до 3 лет и у 90 % пациентов 7 лет с данной патологией [4]. Небольшие меланоцитарные гамартозы радужки (узелки Лиша) встречаются у 93 % взрослых с НФ1.

Скелетно-мышечные проявления. Типичными аномалиями скелета при НФ1 являются сколиоз, дисплазия крыльев клиновидной кости, а также врожденная дисплазия большеберцовой кости и остеопения. У детей с НФ1 риск переломов выше в 3,4 раза, чем у детей без него, а у взрослых старше 41 года — в 5,2 раза (частота переломов 33,3 % против 6,3 %; $p < 0,001$). Это коррелирует со значительно более низким уровнем витамина D₃ [19, 20].

Генетика и молекулярная патофизиология

Ген *NF1* (17q11.2) кодирует белок-супрессор опухолей нейрофибромин [39, 40], который стабилизирует протоонкоген *Ras* в его неактивной форме [41] и тем самым ингибирует клеточную пролиферацию. Заболевание наследуется по аутосомно-доминантному типу с полной пенетрантностью и вариабельной выраженностью. Корреляция генотип–фенотип была установлена для небольшого числа мутаций. Например, делеция всего гена (микроделеция 17q11.2) связана с тяжелым течением заболевания [42], а мутации сайтов сплайсинга — с опухолями позвоночника. Генетический мозаицизм обычно наблюдается при заболевании легкой степени [39, 40].

Ген *NF1* кодирует белок нейрофибромин, который предположительно имеет молекулярную массу 327 кДа и состоит из 2818 аминокислот. Он экспрессируется повсеместно, но наиболее высоко — в центральной нервной системе, особенно в нейронах, астроцитах, олигодендроцитах и шванновских клетках [25]. Сообщалось, что для такого большого гена, как *NF1*, характерно наличие альтернативных экзонов, стартовых сайтов и вариантов сплайсинга. Основные зарегистрированные функциональные изоформы происходят от вставки дополнительных экзонов, которые сохраняют открытую рамку считывания и демонстрируют ограниченную ткань экспрессию.

Двумя основными изоформами *NF1* являются нейрофибромин 1-го и 2-го типов. Нейрофибромин 1-го типа экспрессируется преимущественно в головном мозге и обладает значительной регулирующей активностью *Ras*. Нейрофибромин 2-го типа, также известный как GRD2 (GAP, связанный с доменом II), является продуктом вставки экзона 23а. В отличие от нейрофибромин 1-го типа, он имеет ограниченную регуляторную функцию GAP [26, 43]. Нейрофибромин 2-го типа экспрессируется в основном в шванновских клетках и необходим для оценки механизмов обучения и памяти у мышей. Результаты исследования спорадического рака толстой кишки, яичников и молочной железы, а также клеточных линий рака желудка показали, что экспрессия нейрофибромин 2-го типа была повышена в образцах опухоли по сравнению с нормальной тканью [31, 38, 39, 44].

Роль гена *NF1* и нейрофибромин в подавлении опухоли

Ген *NF1* считается классическим геном-супрессором опухоли, причем обе его копии инактивированы в доброкачественных и злокачественных опухолях у пациентов с НФ1 [31, 43, 44]. Потеря гетерозиготности (LOH) из-за больших соматических перестроек, делеций и соматической рекомбинации может влиять на аллель *NF1* дикого типа, а также потенциально воздействовать

на другие гены на 17-й хромосоме, которые включают белок-супрессор опухоли p53 (17p13.2), рецептор 2 эпидермального фактора роста человека (HER2) (17q21.1), топоизомеразу IIα (TOP2α) (17q21.1), сигнальный белок и активатор транскрипции 3 (STAT3) (17q21.2) и ген рака груди 1 (*BRCA1*) (17q21.2) [45].

Функция Ras-GAP нейрофибромину может быть усилена фосфорилированием протеинкиназы C (PKC) домена нейрофибромину, кодируемого 11–17-м экзонами. Кластеризация миссенс-мутаций в этих регионах у пациентов с НФ1 указывает на важность фосфорилирования PKC для поддержания нормальной функции нейрофибромину [46–50].

Также было продемонстрировано, что нейрофибромину связывается с кавеоллином-1 (Cav-1) — мембранным белком, регулирующим сигнальные молекулы, такие как p21 ras, PKC и рецепторы факторов роста. Образование комплекса нейрофибромину-Cav-1 может приводить к инактивации p21 ras-GTP и модуляции путей p21 ras/MAPK, PI3K/Akt, контролируя пролиферацию и дифференцировку клеток [46, 51].

Помимо подавления Ras за счет гомологии с GAP, существует несколько других постулируемых механизмов подавления роста опухоли нейрофибромину:

- подавление Ras;
- положительная регуляция аденилатциклазы;
- проапоптотический эффект (Ras-зависимый и Ras-независимый);
- регулирование клеточной адгезии и подвижности;
- подавление эпителиального мезенхимального перехода;
- подавление фактора теплового шока (heat shock factor, HSF).

Нейрофибромину является положительным регулятором фермента аденилатциклазы, который генерирует внутриклеточный циклический аденозинмонофосфат (цАМФ). Передача сигналов, зависящая от цАМФ, по-видимому, важна для обучения и памяти, но также обеспечивает механизм подавления опухоли, поскольку регулирует активность Ras [38, 39]. Опосредованная цАМФ регуляция MAPK оказывает различные эффекты в разных тканях. Механизмы цАМФ-опосредованного туморогенеза в тканях вне нервной системы пока не выяснены.

Сообщалось также, что нейрофибромину оказывает супрессорную функцию опухоли путем проапоптотического эффекта через Ras-зависимые и Ras-независимые пути. Эмбриональные фибробласты мыши (MEF) *NF1*^{−/−}, *NF1*^{+/−} и *NF1*^{+/+} проявляли резистентность к апоптозу, зависящую от дозирования генов. Нейрофибромину-дефицитные MEF и клетки MPNST человека NF1 были более устойчивы к апоптозу, чем экспрессирующие нейрофибромину MEF и клетки шванномы.

Уровни экспрессии ключевых компонентов апоптоза, таких как белки семейства Bcl-2, каспазы и X-связанный ингибитор апоптоза (XIAP), были сходными в экспрессирующих нейрофибромину и дефицитных по нейрофибромину MEF. Точный механизм Ras-независимых проапоптотических эффектов нейрофибромину остается неясным [24].

Недостаток нейрофибромину запускает путь Rho-ROCK-LIMK2-Cofilin, чтобы изменить организацию актинового цитоскелета. Это способствует подвижности клеток, инвазивности и межклеточной адгезии, что приводит к образованию крупных клеточных агрегатов. В результате у пациентов с НФ1 на фоне избыточного отложения внеклеточного матрикса могут сформироваться множественные нейрофибромы, состоящие из агрегатов различных типов клеток, включая шванновские, эндотелиальные, тучные клетки и фибробласты [25, 26].

Еще один механизм подавления опухоли нейрофибромину связан с его ассоциацией с N-концом киназы фокальной адгезии (FAK) — белком, локализованным в местах контактов клеток с внеклеточным матриксом, известных как фокальные адгезии. Это взаимодействие помогает регулировать клеточные события, включая адгезию, пролиферацию, подвижность, клеточную миграцию и выживание. Клетки эмбриональных фибробластов мыши (MEF) *NF1*^{+/+} демонстрировали меньший рост в условиях сывороточной депривации с пониженной адгезией к обработанному коллагеном и фибронектином планшетам по сравнению с клетками *NF1*^{−/−} [17].

Есть также данные, позволяющие предположить, что потеря нейрофибромину приводит к эпителиально-мезенхимальному переходу, участвующему в онкогенезе и метастазировании рака. Иммуногистохимический анализ и количественная полимеразная цепная реакция с обратной транскрипцией в реальном времени показали повышенную экспрессию связанных факторов транскрипции, включая Snail, Slug, Twist, ZEB1 и ZEB2, в образцах нейрофибромы, ассоциированной с НФ1, и в шванновских клетках, полученных из НФ1. Нокдаун *NF1* с помощью siRNA индуцировал экспрессию этих факторов транскрипции в нормальных человеческих шванновских клетках, а также в эпителиально-подобных клеточных линиях рака молочной железы [18].

Нейрофиброматоз 2-го типа

Нейрофиброматоз 2-го типа — заболевание, характеризующееся развитием опухолей, особенно множественных шванном и менингиом. Частота его встречаемости составляет около 1 случая на 60 тыс. человек. Нейрофиброматоз 2-го типа — это доминантно наследуемый синдром предрасположенности к опухолям, вызванный мутациями в гене *NF2* на 22-й хромосоме. У 50 % пациентов наблюдаются новые мутации.

Клинические проявления

Нейрофиброматоз 2-го типа, в отличие от НФ1, характеризуется развитием шванном, менингиом и эпендимом, при этом у подавляющего большинства пациентов развивается двусторонняя шваннома с поражением верхней вестибулярной ветви VIII черепного нерва [25]. Хотя НФ2 классифицируется как нейрофиброматоз, нейрофибромы при данной патологии встречаются относительно редко.

Впервые НФ2 был описан в 1822 г. шотландским хирургом Дж. Уишартом [26]. В 1916 г. Х. Кушинг охарактеризовал вестибулярные шванномы как часть болезни фон Реклингхаузена [43], что стало причиной путаницы в определении типов НФ, которая сохранялась в течение многих лет. Действительно, в литературе до 1985 г. сообщалось о многих случаях НФ2, описываемых как часть болезни фон Реклингхаузена.

Отличительной чертой НФ2 является развитие двусторонних шванном вестибулярного нерва (в более ранней терминологии — акустических невром [42]), которые обычно характеризуются потерей слуха, звоном в ушах, нарушением равновесия, головокружением или комбинацией этих симптомов. У большинства пациентов потеря слуха сначала имеет односторонний характер и может сопровождаться шумом в ушах или предшествовать ему. Тошнота, рвота или истинное головокружение наблюдаются редко и только на поздних стадиях заболевания. Черепные менингиомы и опухоль позвоночника могут развиваться задолго до появления двусторонних шванном вестибулярного нерва.

Также при НФ2 развиваются шванномы других черепных, спинномозговых и периферических нервов, внутричерепные (включая менингиомы зрительного нерва) и интраспинальные менингиомы, а также ряд злокачественных новообразований центральной нервной системы низкой степени злокачественности (эпендимомы и глиомы). Крупные клинические исследования подтвердили эту клиническую картину НФ2 [25, 31, 38, 39]. Для НФ2 характерны также снижение остроты зрения и катаракта. У 70 % пациентов с этой патологией наблюдаются опухоли кожи (внутрикожные бляшкообразные поражения или более глубоко расположенные подкожные узловые опухоли). В значительной части случаев (20–30 %) наблюдаются симптомы внутричерепной менингиомы (головные боли, судороги), опухоли позвоночника (боль, мышечная слабость, парестезия) или кожной опухоли [25, 31, 38, 39].

Диагностика

Поскольку у 41 % пациентов с НФ2 не наблюдается выраженных двусторонних вестибулярных шванном, был разработан ряд диагностических стандартов, в том числе Манчестерские критерии, которые служат основой для критериев Национальных институтов здравоохранения США (National Institutes of Health, NIH). Частота кли-

нических проявлений (неврологических, глазных, кожных) варьирует, иногда довольно значительно [42].

Для выявления НФ2 необходимо проводить пресимптоматическую, а также пренатальную и предимплантационную генетическую диагностику. Основой для установления диагноза является наличие шванноматоза.

Исходные критерии NIH были расширены: включены пациенты без семейного анамнеза, у которых есть множественные шванномы и/или менингиомы, но еще не развились двусторонние опухоли VIII нерва.

Для выявления НФ2 используют следующие диагностические методы:

- сбор клинического и семейного анамнеза;
- обследование, в том числе кожное и офтальмологическое (с применением щелевой лампы);
- краниоспинальная магнитно-резонансная томография;
- молекулярный анализ.

У пациентов в возрасте <18 лет с изолированной менингиомой [40] и вестибулярной шванномой [52] вероятность развития НФ2 составляет 20 и 10 % соответственно. Однако у больных >20 лет этот показатель резко снижается. После 30 лет развитие НФ2 маловероятно [52].

Генетика и молекулярная патофизиология

Ген *NF2* (22q11.2) был идентифицирован в 1993 г. [53, 54]. Он кодирует белок-супрессор опухолей мерлин. Потеря мерлина приводит к активации пролиферативных сигнальных путей посредством модуляции Ras, что влияет на мишени, которые также были идентифицированы в *NF1* [37, 55]. Спорадические шванномы и менингиомы возникают и из-за изменений этих сигнальных путей [30, 35, 46, 47, 56, 57].

Мутации в гене *NF2* выявляют примерно у 91 % пациентов с НФ2 в семейном анамнезе [32]. Мутации *de novo* наблюдаются в 59 % случаев. Генетический мозаицизм обнаруживается в 30–60 % мутаций *de novo*. Таким образом, мутация четко проявляется только в опухолевой ткани. Генетический мозаицизм *NF2* может передаваться и потомкам больных в 8–12 % случаев [48, 58]. Пренатальная диагностика при НФ2 проводится также при НФ1 и воспалительных заболеваниях органов малого таза.

Основным методом лечения НФ2 является хирургическое вмешательство. Также важно тщательно наблюдать за пациентами. Иногда проводят лучевую терапию. На прогноз заболевания неблагоприятно влияют возникновение заболевания в раннем возрасте, большее количество менингиом и наличие усекающей мутации.

Лечение нейрофиброматоза

Лечение нейрофиброматоза 1-го типа и нейрофибром

Лечение НФ1, направленное на устранение причин заболевания, пока не разработано. Очень важны

ранняя диагностика, медико-генетическое консультирование и симптомно-ориентированная терапия. Лечение пациентов с НФ1 предполагает в основном удаление нейрофибром, если они вызывают дискомфорт или поражают соседние структуры (нервы и спинной мозг). Кожные нейрофибромы можно удалить хирургическим путем по эстетическим или медицинским (боль, воспаление) причинам.

Хирургическое лечение плексиформных нейрофибром представляет собой междисциплинарную задачу. С целью стратификации необходимо проводить магнитно-резонансную и позитронную эмиссионную томографию. При MPNST единственным методом лечения является радикальная резекция, дающая шанс на излечение. В случае проведения химиотерапии 5-летняя выживаемость пациентов составляет менее 20 %.

Применение лучевой терапии вызывает споры из-за большого риска развития вторичных злокачественных новообразований и глиом более высокой степени злокачественности. Если наблюдается дефицит витамина D₃, его следует устранить. При неоперабельных плексиформных нейрофибромах в настоящее время используют ингибиторы МЕК. Эти препараты ингибируют молекулу МЕК, которая играет большую роль в сигнальном пути нижестоящего Ras и таким образом влияет на пролиферацию клеток в опухолях, связанных с НФ1. Исследование E. Dombi и соавт. показало, что у 17 из 24 детей, получавших ингибиторы МЕК, размер опухоли уменьшился.

Необходимо разрабатывать новые молекулярные методы терапии системных проявлений НФ1. Ранние этапы испытаний с использованием пирфенидона — антифиброзного препарата, воздействующего на строму, показали одинаковую ограниченную активность при плексиформных нейрофибромах и у взрослых, и у детей [50, 51]. Об активности типифарниба — ингибитора фарнезилтрансферазы — сообщалось в исследовании фазы I, в котором участвовали дети с солидными опухолями, НФ1 и плексиформными нейрофибромами. Лучшим ответом была стабилизация заболевания. Значимых регрессов не наблюдалось [45].

Совсем недавно плацебо-контролируемое исследование фазы II, в котором участвовали дети и молодые люди с НФ1 и прогрессирующими плексиформными нейрофибромами, показало, что типифарниб не увеличивает время до прогрессирования по сравнению с плацебо [59]. Аналогично исследование фазы II с использованием сиролимуса (рапамицина) — ингибитора mTOR — не продемонстрировало регресса заболевания у пациентов с НФ1 и плексиформной нейрофибромой [60]. Клинические испытания эверолимуса — ингибитора mTOR нового поколения — и других препаратов продолжаются (<http://www.clinicaltrials.gov>). Применение ингибитора МЕК PD0325901 показало хорошие результаты

при лечении плексиформных нейрофибром более чем в 80 % случаев. Однако данные о клинической эффективности этого препарата у людей еще не получены.

В исследовании фазы I при использовании пегилированного интерферона α2b, обладающего антипролиферативным, антиангиогенным и иммуномодулирующим действиями, наблюдался незначительный ответ у 29 % молодых пациентов с плексиформными нейрофибромами. Такая терапия, скорее всего, может обеспечить стабилизацию опухоли и предотвратить возникновение новых очагов поражения, поскольку драматическая регрессия установленных «доброкачественных» опухолей менее вероятна. Хотя при нейрофибромах может наблюдаться ЛОН в субпопуляции шванновских клеток, способ патогенеза при данной патологии отличается от такового при злокачественных опухолях. Согласно результатам исследования фазы II, мезилат иматиниба — пероральный ингибитор киназы, нацеленный на c-Kit и PDGFRβ (platelet derived growth factor receptor, рецептор фактора роста тромбоцитов β), — снижает количество плексиформных нейрофибром на 20 % и более у 6 из 36 пациентов с НФ1. Напротив, сорафениб, нацеленный на c-Kit, PDGFRβ, RAF и VEGFR2 (vascular endothelial growth factor receptor 2, рецептор 2 сосудистого эндотелиального фактора роста), плохо переносился пациентами и не показал какой-либо опухолевой реакции в испытании фазы I, в котором участвовали дети с НФ1 и плексиформными нейрофибромами.

Клиническую эффективность этих препаратов при лечении нейрофибром еще предстоит проверить в ходе более крупных клинических испытаний.

Лечение нейрофиброматоза 2-го типа

Единой оптимальной тактики лечения патологии, связанной с НФ2, нет. Основным методом терапии в этом случае является хирургическое удаление возникающих опухолей черепа и позвоночника. Лечение шванном представляет сложности.

Важно сбалансировать использование микрохирургии и лучевой терапии, которая может быть эффективной у пациентов с особенно агрессивными опухолями, а также у больных с низким хирургическим риском, или у тех, кто отказывается от операции. Команды, имеющие опыт установки имплантатов ствола головного мозга, могут предложить частичную слуховую реабилитацию глухим пациентам, хотя результаты применения данного метода пока уступают результатам использования кохлеарных имплантатов. Несмотря на то что кохлеарный нерв первоначально может оказаться неповрежденным после операции, есть вероятность нарушения его кровоснабжения. Тем не менее применение кохлеарных имплантатов может обеспечить успешную реабилитацию некоторых пациентов.

Заключение

Нейрофиброматоз 1-го типа и нейрофибромин играют решающую роль в супрессии опухоли. В спорадических опухолях зачастую обнаруживаются соматические aberrации *NF1*, которые наблюдаются в определенных подтипах рака и обуславливают худшие результаты лечения. Значительные сложности по-прежнему

вызывает определение нарушений в гене *NF1* и его продукта нейрофибромина. Необходимо усовершенствовать эти методы или использовать более совершенные методы. Лечение данной патологии должно основываться на мультидисциплинарном подходе и ранней диагностике. Надеемся, что новые таргетные методы произведут революцию в терапии этого нарушения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Riccardi V.M. Neurofibromatosis: clinical heterogeneity. *Curr Probl Cancer* 1982;7(2):1–34. DOI: 10.1016/s0147-0272(82)80016-0
- Carey J.C., Baty B.J., Johnson J.P. et al. The genetic aspects of neurofibromatosis. *Ann NY Acad Sci* 1986;486:45–56. DOI: 10.1111/j.1749-6632.1986.tb48061.x
- Stumpf D.A., Alksne J.F., Annegers J.F. et al. Neurofibromatosis. NIH consensus development conference statement. *Arch Neurol* 1988;45(5):575–8.
- Cawthon R.M., Weiss R., Xu G. et al. A major segment of the neurofibromatosis type 1 gene: cDNA sequence, genomic structure, and point mutations. *Cell* 1990;62(1):193–201. DOI: 10.1016/0092-8674(90)90253-b
- Viskochil D., Buchberg A.M., Xu G. et al. Deletions and a translocation interrupt a cloned gene at the neurofibromatosis type 1 locus. *Cell* 1990;62(1):187–92. DOI: 10.1016/0092-8674(90)90252-a
- Wallace M.R., Marchuk D.A., Anderson L.B. et al. Type 1 neurofibromatosis gene: identification of a large transcript disrupted in three NF1 patients. *Science* 1990;249(4965):181–6. DOI: 10.1126/science.2134734
- Rouleau G.A., Merel P., Lutchman M. et al. Alteration in a new gene encoding a putative membrane-organizing protein causes neurofibromatosis type 2. *Nature* 1993;363(6429):515–21. DOI: 10.1038/363515a0
- Trofatter J.A., MacCollin M.M., Rutter J.L. et al. A novel moesin-like, ezrin-like, radixin-like gene is a candidate for neurofibromatosis-2 tumor suppressor. *Cell* 1993;72(5):791–800. DOI: 10.1016/0092-8674(93)90406-g
- Trattner A., David M., Hoda K.E. et al. Segment neurofibromatosis. *J Am Acad Dermatol* 1990;23(5 Pt. 1):866–9. DOI: 10.1016/0190-9622(90)70306-3
- Watson G.H. Pulmonary stenosis, cafe-au-lait spots, and dull intelligence. *Arch Dis Child* 1967;42:303–7.
- Allanson J.E. Noonan syndrome. *JT Med Genet* 1987;24(1):9–13. DOI: 10.1136/jmg.24.1.9
- Pulst S.M., Riccardi V.M., Fain P., Korenberg J.R. Familial spinal neurofibromatosis: clinical and DNA linkage analysis. *Neurology* 1991;41(12):1923–7. DOI: 10.1212/wnl.41.12.1923
- Brunner H.G., Hulsebos T., Steijlen P.M. et al. Exclusion of the neurofibromatosis locus in a family with inherited cafe-au-lait spots. *Am J Med Genet* 1993;46(4):472–4. DOI: 10.1002/ajmg.1320460428
- Purcell S., Dixon S.L. Schwannomatosis. An unusual variant of neurofibromatosis or a distinct clinical entity. *Arch Dermatol* 1989;125(3):390–3. DOI: 10.1001/archderm.125.3.390
- Blakeley J.O., Plotkin S.R. Therapeutic advances for the tumors associated with neurofibromatosis type 1, type 2, and schwannomatosis. *Neuro Oncol* 2016;18(5):624–38. DOI: 10.1093/neuonc/nov200
- Evans D.G., Howard E., Giblin C. et al. Birth incidence and prevalence of tumor-prone syndromes: estimates from a UK family genetic register service. *Am J Med Genet A* 2010;152a(2):327–32. DOI: 10.1002/ajmg.a.33139
- Poyhonen M., Kytola S., Leisti J. Epidemiology of neurofibromatosis type 1 (NF1) in northern Finland. *J Med Genet* 2000;37(8):632–6. DOI: 10.1136/jmg.37.8.632
- Evans D.G.R., Ingham S.L. Reduced life expectancy seen in hereditary diseases which predispose to early-onset tumors. *Appl Clin Genet* 2013;6:53–61. DOI: 10.2147/TACG.S35605
- Koontz N.A., Wiens A.L., Agarwal A. et al. Schwannomatosis: the over-looked neurofibromatosis? *AJR Am J Roentgenol* 2013;200(6):W646–53. DOI: 10.2214/AJR.12.8577
- Brosius S. A history of von Recklinghausen's NF1. *J Hist Neurosci* 2010;19(4):333–48. DOI: 10.1080/09647041003642885
- Rasmussen S.A., Friedman J.M. NF1 gene and neurofibromatosis 1. *Am J Epidemiol* 2000;151(1):33–40. DOI: 10.1093/oxfordjournals.aje.a010118
- Xu G.F., O'Connell P., Viskochil D. et al. The neurofibromatosis type 1 gene encodes a protein related to GAP. *Cell* 1990;62(3):599–608. DOI: 10.1016/0092-8674(90)90024-9
- Cawthon R.M., Weiss R., Xu G.F. et al. A major segment of the neurofibromatosis type 1 gene: cDNA sequence, genomic structure, and point mutations. *Cell* 1990;62(1):193–201. DOI: 10.1016/0092-8674(90)90253-b
- Martin G.A., Viskochil D., Bollag G. et al. The GAP-related domain of the neurofibromatosis type 1 gene product interacts with ras p21. *Cell* 1990;63(4):843–9. DOI: 10.1016/0092-8674(90)90150-d
- Ballester R., Marchuk D., Boguski M. et al. The NF1 locus encodes a protein functionally related to mammalian GAP and yeast IRA proteins. *Cell* 1990;63(4):851–9. DOI: 10.1016/0092-8674(90)90151-4
- Bollag G., McCormick F. Differential regulation of rasGAP and neurofibromatosis gene product activities. *Nature* 1991;351(6327):576–9. DOI: 10.1038/351576a0
- Riccardi V.M., Eichner J.E. Neurofibromatosis: phenotype, natural history and pathogenesis. Baltimore: Johns Hopkins University Press, 1986.
- Huson S.M., Harper P.S., Compton D.A.S. Von Recklinghausen neurofibromatosis: a clinical and population study in South-East Wales. *Brain* 1988;111(Pt. 6):1355–81. DOI: 10.1093/brain/111.6.1355
- Huson S.M., Hughes R.A.C. The neurofibromatosis: a pathogenetic and clinical overview. London: Chapman & Hall, 1994.
- Griffiths S., Thompson P., Frayling I and Upadhyaya M. Molecular diagnosis of neurofibromatosis type 1: 2 years experience. *Fam Cancer* 2007;6(1):21–34. DOI: 10.1007/s10689-006-9001-3
- Schroeder R.D., Angelo L.S., Kurzrock R. NF2/merlin in hereditary neurofibromatosis 2 versus cancer: biologic mechanisms and clinical associations. *Oncotarget* 2014;5(1):67–77. DOI: 10.18632/oncotarget.1557
- Riccardi V.M. Cutaneous manifestations of neurofibromatosis: cellular interaction, pigmentation, and mast cells. *Birth Defects* 1981;17(2):129–45.
- Huson S.M., Compton D.A.S., Clarke P., Harper P.S. A genetic study of von Recklinghausen neurofibromatosis in south east Wales. I. Prevalence, fitness, mutation rate, and the effect of parental transmission on severity. *J Med Genet* 1989;26(11):704–11. DOI: 10.1136/jmg.26.11.704

34. Huson S.M., Compton D.A.S., Harper P.S. A genetic study of von Recklinghausen neurofibromatosis in south east Wales. II. Guidelines for genetic counselling. *J Med Genet* 1989;26(11):712–21. DOI: 10.1136/jmg.26.11.712
35. Easton D.F., Ponder M.A., Huson S.M., Ponder B.A. An analysis of variation in expression of neurofibromatosis (NF) type 1 (NF1): evidence for modifying genes. *Am J Hum Genet* 1993;53(2):305–13.
36. Hirbe A.C., Gutmann D.H. Neurofibromatosis type 1: a multidisciplinary approach to care. *Lancet Neurol* 2014;13(3):834–43. DOI: 10.1016/S1474-4422(14)70063-8
37. Evans D.G., Baser M.E., McGaughan J. et al. Malignant peripheral nerve sheath tumours in neurofibromatosis 1. *J Med Genet* 2002;39(5):311–4. DOI: 10.1136/jmg.39.5.311
38. DeBella K., Szudek J., Friedman J.M. Use of the national institutes of health criteria for diagnosis of neurofibromatosis 1 in children. *Pediatrics* 2000;105(3 Pt. 1):608–14. DOI: 10.1542/peds.105.3.608
39. Abramowicz A., Gos M. Neurofibromin in neurofibromatosis type 1 – mutations in NF1 gene as a cause of disease. *Dev Period Med* 2014;18(3):297–306.
40. Boyd K.P., Korf B.R., Theos A. Neurofibromatosis type 1. *J Am Acad Dermatol* 2009;61(1):1–16. DOI: 10.1016/j.jaad.2008.12.051
41. Upadhyaya M., Osborn M.J., Maynard J. et al. Mutational and functional analysis of the neurofibromatosis type 1 (NF1) gene. *Hum Genet* 1997;99(1):88–92. DOI: 10.1007/s004390050317
42. Mautner V.-F., Lindenau M., Kaufmann D. Klinik und Genetik der Neurofibromatose. *Dtsch Arztebl* 1995;92:A1759–64.
43. Sorensen S.A., Mulvihill J.J., Nielsen A. Long-term follow-up of von Recklinghausen neurofibromatosis. Survival and malignant neoplasms. *N Engl J Med* 1986;314(16):1010–5. DOI: 10.1056/NEJM198604173141603
44. Brems H., Beert E., de Ravel T., Legius E. Mechanisms in the pathogenesis of malignant tumours in neurofibromatosis type 1. *Lancet Oncol* 2009;10(5):508–15. DOI: 10.1016/S1470-2045(09)70033-6
45. Wallace M.R., Marchuk D.A., Andersen L.B. et al. Nicholson J and Mitchell A.L. Type 1 neurofibromatosis gene: identification of a large transcript disrupted in three NF1 patients. *Science* 1990;249(4965):181–6. DOI: 10.1126/science.2134734
46. Upadhyaya M., Ruggieri M., Maynard J. et al. Gross deletions of the neurofibromatosis type 1 (NF1) gene are predominantly of maternal origin and commonly associated with a learning disability, dysmorphic features and developmental delay. *Hum Genet* 1998;102(5):591–7. DOI: 10.1007/s004390050746
47. 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. *Am J Hum Genet* 2007;80(1):140–51. DOI: 10.1086/510781
48. Grisart B., Rack K., Vidrequin S. et al. NF1 microduplication first clinical report: association with mild mental retardation, early onset of baldness and dental enamel hypoplasia? *Eur J Hum Genet* 2008;16(3):305–11. DOI: 10.1038/sj.ejhg.5201978
49. Moles K.J., Gowans G.C., Gedela S. et al. NF1 microduplications: identification of seven nonrelated individuals provides further characterization of the phenotype. *Genet Med* 2012;14(5):508–14. DOI: 10.1038/gim.2011.46
50. Pasmant E., Vidaud M., Vidaud D., Wolkenstein P. Neurofibromatosis type 1: from genotype to phenotype. *J Med Genet* 2012;49(8):483–9. DOI: 10.1136/jmedgenet-2012-100978
51. Roth T.M., Petty E.M., Barald K.F. The role of steroid hormones in the NF1 phenotype: focus on pregnancy. *Am J Med Genet A* 2008;146A(12):1624–33. DOI: 10.1002/ajmg.a.32301
52. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: Neurofibromatosis. Bethesda, Md., USA, July 13–15, 1987. *Neurofibromatosis* 1988;1(31):172–8.
53. Neurofibromatosis. Conference statement. National Institutes of Health Consensus Development Conference. *Arch Neurol* 1988;45(5):575–8.
54. Evans D.G., Baser M.E., O'Reilly B. et al. Management of the patient and family with neurofibromatosis 2: a consensus conference statement. *Br J Neurosurg* 2005;19(1):5–12. DOI: 10.1080/02688690500081206
55. Plotkin S.R., Blakeley J.O., Evans D.G. et al. Update from the 2011 International Schwannomatosis Workshop: from genetics to diagnostic criteria. *Am J Med Genet A* 2013;161A(3):405–16. DOI: 10.1002/ajmg.a.35760
56. Jadayel D., Fain P., Upadhyaya M. et al. Paternal origin of new mutations in Von Recklinghausen neurofibromatosis. *Nature* 1990;343(6258):558–9. DOI: 10.1038/343558a0
57. Larizza L., Gervasini C., Natacci F., Riva P. Developmental abnormalities and cancer predisposition in neurofibromatosis type 1. *Curr Mol Med* 2009;9(5):634–53. DOI: 10.2174/156652409788488801
58. Stephens K., Kayes L., Riccardi V.M. et al. Preferential mutation of the neurofibromatosis type 1 gene in paternally derived chromosomes. *Hum Genet* 1992;88(3):279–82. DOI: 10.1007/BF00197259
59. Li Y., O'Connell P., Breidenbach H.H. et al. Genomic organization of the neurofibromatosis 1 gene (NF1). *Genomics* 1995;25(1):9–18. DOI: 10.1016/0888-7543(95)80104-t
60. Suzuki H., Takahashi K., Kubota Y., Shibahara S. Molecular cloning of a cDNA coding for neurofibromatosis type 1 protein isoform lacking the domain related to ras GTPase-activating protein. *Biochem Biophys Res Commun* 1992;187(2):984–90.

Вклад авторов

Д.Ш. Полатова, А.В. Савкин, Н.К. Асамединов: написание текста статьи, сбор и обработка материала, редактирование;
Р.Р. Давлетов, А.И. Нуржабов, С.К. Насиров: обзор публикаций по теме статьи, научное редактирование.

Authors' contribution

D.Sh. Polatova, A.V. Savkin, N.K. Asamidinov: article writing, collecting and processing the material, editing;
R.R. Davletov, A.I. Nurzhabov, S.K. Nasirov: review of publications on the topic of the article, scientific editing.

ORCID авторов / ORCID of authors

Д.Ш. Полатова / D.Sh. Polatova: <https://orcid.org/0000-0001-8128-2553>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Funding. The study was performed without external funding.

Статья поступила: 11.06.2022. Принята к публикации: 13.07.2022.

Article submitted: 11.06.2022. Accepted for publication: 13.07.2022.