

Перспективы лечения нейрофиброматоза 1-го типа

Р.Н. Мустафин✉

ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа, Россия

Аннотация

Нейрофиброматоз 1-го типа (НФ1) – аутосомно-доминантный наследственный опухолевый синдром, встречающийся с частотой 1:3000 населения. Около 50% случаев болезни – спорадические, в результате вновь возникшей герминативной мутации в гене *NF1*. Продукт гена – онко-супрессорный белок нейрофибромин, оказывающий негативное регуляторное влияние на систему RAS-RAF-MEK-ERK. Пациенты сохраняют способность к деторождению, и распространенность болезни в человеческой популяции увеличивается. Именно поэтому перспективна разработка быстрых и эффективных методов диагностики мутации *NF1* в семьях с НФ1 для проведения вторичной пренатальной профилактики. Мутации в гене *NF1* играют роль также в спорадическом канцерогенезе и в развитии резистентности злокачественных опухолей к химиотерапии. Характерными проявлениями НФ1 являются множественные подкожные и кожные нейрофибромы, пигментные пятна на теле, скелетные аномалии, умственная отсталость, опухоли головного мозга и зрительных нервов. Серьезная проблема НФ1 – склонность к озлокачествлению плеksiформные нейрофибромы, развивающиеся у 50% больных и часто обезображивающие их внешность или сдавливающие жизненно важные органы. Сложность в лечении связана с вовлечением в патогенез НФ1 иммунной системы, поскольку в нейрофибромах обнаруживается большое количество дегранулирующих тучных клеток. Выбрасываемые при этом цитокины не обеспечивают должного противоопухолевого иммунного ответа, но стимулируют образование новых и рост существующих нейрофибром. В связи с этим одним из методов терапии предложен длительный прием кетотифена. Хирургическое удаление нейрофибром сопряжено с рецидивами и индуцированием роста новых опухолей, поэтому необходим поиск новых способов лечения НФ1. Описана комплексная терапия с применением кетотифена, Лидазы и Аевита для подавления роста нейрофибром при НФ1. Показана эффективность терапии опухолей при НФ1 с помощью АТФ-независимого ингибитора митоген-активируемой протеинкиназы. Однако для его широкого внедрения в клинику необходимы исследования на больших выборках больных, а также доступность лекарства для больных. Перспективна генная терапия, для разработки которой необходимы идентификация типа мутации в гене *NF1* у каждого индивида и использование специфических микроРНК.

Ключевые слова: злокачественные новообразования, кетотифен, селуметиниб, лечение, митоген-активируемая протеинкиназа, мутации, нейрофиброматоз 1-го типа, плеksiформные нейрофибромы, таргетная терапия

Для цитирования: Мустафин Р.Н. Перспективы лечения нейрофиброматоза 1-го типа. Современная Онкология. 2022;24(2):209–215.

DOI: 10.26442/18151434.2022.2.201431

REVIEW

Prospects for the treatment of neurofibromatosis type 1: A review

Rustam N. Mustafin✉

Bashkir State Medical University, Ufa, Russia

Abstract

Neurofibromatosis type 1 (NF1) is an autosomal dominant hereditary tumor syndrome with a prevalence of 1:3000 in human population. About 50% of NF1 cases are sporadic due to newly emerging germline mutations in *NF1* gene. Protein product of *NF1* is a neurofibromin, which inhibits RAS-RAF-MEK-ERK system. The prevalence of *NF1* is increasing as patients are fertile. Therefore, it is important to use rapid diagnostic methods for *NF1* mutations in *NF1* families for prenatal prophylaxis. Mutations in *NF1* gene play roles in sporadic carcinogenesis and in development of cancer resistance to chemotherapy. Specific for NF1 are multiple subcutaneous and cutaneous neurofibromas, age spots, skeletal abnormalities, mental retardation, tumors of the brain and optic nerves. Half of patients with NF1 develop plexiform neurofibromas, which disfigure them or compress vital organs. The difficulty in treating NF1 is due to involvement of immune system, since a large number of degranulating mast cells are found in neurofibromas. Mast cells secrete cytokines that don't provide a proper anti-tumor immune response, but initiate formation and growth of new neurofibromas. Therefore, long-term administration of ketotifen was proposed for treatment of NF1 patients. Surgical removal of neurofibromas causes relapses and induction of the growth of new tumors; therefore, it is necessary to develop an effective therapy for NF1. The effectiveness of complex therapy of NF1 with use of ketotiphen, Lydase and Aevit, as well as monotherapy with an ATP-independent inhibitor of mitogen-activated protein kinase, has been described. For widespread clinical implementation of these methods, it is necessary to conduct studies on large sample of patients, as well as to make medicines available for patients. Gene therapy may become promising in the treatment of NF1, which requires identification of the type of mutation in *NF1* gene in each individual and the use of specific microRNAs.

Keywords: malignant neoplasms, ketotifen, selumetinib, treatment, mitogen-activated protein kinase, mutations, neurofibromatosis type 1, plexiform neurofibromas, targeted therapy

For citation: Mustafin RN. Prospects for the treatment of neurofibromatosis type 1: A review. Journal of Modern Oncology. 2022;24(2):209–215.

DOI: 10.26442/18151434.2022.2.201431

Информация об авторе / Information about the author

✉ **Мустафин Рустам Наилевич** – канд. биол. наук, доц. каф. медицинской генетики и фундаментальной медицины ФГБОУ ВО БГМУ.
E-mail: ruji79@mail.ru; ORCID: 0000-0002-4091-382X; SPIN-код: 4810-2535

✉ **Rustam N. Mustafin** – D. Sci. (Biol.), Bashkir State Medical University.
E-mail: ruji79@mail.ru; ORCID: 0000-0002-4091-382X; SPIN code: 4810-2535

Введение

Нейрофиброматоз 1-го типа (НФ1) – наследственный опухолевый синдром, встречающийся с частотой 1:3000 населения. Около 1/2 случаев НФ1 являются спорадическими, обусловленными герминативными гетерозиготными мутациями в онкосупрессорном гене *NF1*, остальные наследуются по аутосомно-доминантному типу. Ген *NF1* расположен на 17q11.2 и кодирует ГТФаз-активирующий белок нейрофибромин, который катализирует инактивацию RAS путем гидролиза гуанозинтрифосфата (ГТФ) в гуанозиндифосфат (ГДФ). Соответственно, мутации в гене *NF1* активируют RAS с последующей стимуляцией каскада «протоонкогенная серин/треониновая протеинкиназа (RAF) – митоген-активируемая протеинкиназа (MEK) – киназа, регулируемая внеклеточными сигналами (ERK)». Это ведет к развитию множественных кожных, подкожных и плексиформных нейрофибром (ПН), а также злокачественных новообразований (ЗНО) [1]. Характерными проявлениями НФ1 являются также пигментные пятна цвета «кофе с молоком» (café au lait macules), веснушчатость, гамартозы радужной оболочки (узелки Лиша) [2]. У 15–20% детей с НФ1 развиваются глиомы зрительных нервов (обычно в первые 10 лет жизни) [3], которые у 30–50% этих детей приводят к нарушению зрения [4]. Для 80% детей школьного возраста, страдающих НФ1, характерен дефицит не менее чем в одной когнитивной области от умеренной до тяжелой степени. Хотя интеллект нарушается незначительно, наблюдаются специфические изменения внимания, исполнительной функции, зрительно-пространственного восприятия и пространственной памяти. Это связано с повышенной активностью RAS, усиленным высвобождением γ -аминомасляной кислоты и сниженной синаптической пластичностью [5].

ПН развиваются у 50% больных НФ1, главным образом с рождения. Несмотря на гистопатологическую доброкачественность, ПН отличаются диффузным ростом и вызывают тяжелые осложнения, такие как боль, дисфункции и сдавление внутренних органов, неврологический дефицит, функциональные ограничения подвижности конечностей [6]. Около 8–13% ПН трансформируются в злокачественные опухоли из оболочек периферических нервов (malignant peripheral nerve sheath tumor – MPNST). Помимо потери гетерозиготности по гену *NF1* для MPNST характерны мутации в различных онкосупрессорных генах, включая *TP53*, *CDKN2A/B*, а также эпигенетические изменения. MPNST отличаются резистентностью к проводимой терапии и тяжелым течением (5-летняя выживаемость для MPNST составляет 50%) [1], являясь частой причиной смертности больных НФ1. Более того, мутации в гене *NF1* наблюдаются в 5–10% всех спорадических ЗНО [2] (до 90% для некоторых типов опухолей, таких как меланома) [7] и играют важную роль в развитии устойчивости этих опухолей к фармакотерапии [8–11]. Именно поэтому актуальной проблемой в современной медицине является поиск эффективных способов лечения опухолевого синдрома при НФ1, что может стать основой для терапии резистентных к химиотерапии спорадических неоплазий. Так, у пациентов с раком молочной железы, устойчивым к эндокринной терапии, показана эффективность фулвестранта с палбоциклибом при наличии мутаций *NF1* в исходной циркулирующей опухолевой ДНК [11]. Для разработки методов воздействия на опухоли, обусловленные изменениями в гене *NF1*, необходимо внедрение быстрых и универсальных методов выявления мутаций. Сложность заключается в больших размерах гена (61 экзон, 350 тыс. п. н.), отсутствии горячих точек мутагенеза и обнаружении изменений в любой области *NF1* [7]. Поэтому необходимо секвенирование всех экзонов и прилегающих интронных областей гена *NF1*. В настоящее время в базе данных Human Gene Mutation Database содержится информация о более 3000 различных мутаций в *NF1* как причине развития НФ1.

Особенности гена *NF1* и патогенеза НФ1

Продукт гена *NF1*, белок нейрофибромин, состоит из 2818 аминокислот [2]. Помимо GAP-связанного домена (GAP-related domain – GRD), который регулирует пути MAPK и PIK3/AKT/mTOR путем воздействия на их активатор RAS, нейрофибромин содержит другие функциональные домены, что является причиной сложного патогенеза НФ1. Так, при потере *NF1* репрессируется транскрипционный фактор ZNF423 и активируется связанный с эпителиально-мезенхимальным переходом фактор, что говорит о роли *NF1* в транскрипционной регуляции [12]. Левее GRD расположены цистеин-серин-богатый домен (cysteine-serine-rich domain – CSRD, связывается с dimethylarginine dimethylaminohydrolase 1 – DDAH1) и тубулин-связанный домен (tubulin-binding domain – TBD, взаимодействует с тубулином и leucine-rich pentatricopeptide motif-containing protein – LRPPRC). Правее GRD расположено несколько доменов: SEC14 (связывается с фосфолипидами и LIM-киназой 2); домен гомологии плекстрина (pleckstrin homology domain – PH, взаимодействует с валозинсодержащим белком и LIM-киназой 2); С-концевой домен (carboxy-terminal domain – CTD, связывается с дигидропиридиназ-связанным белком 2 – DPYSL2, киназой фокальной адгезии – FAK и DDAH1); синдекан-связанный домен (syndecan-binding domain – SBD, взаимодействует с синдеканом). Домены SEC14 и PH вызывают ингибирование LIM-киназы-2 с помощью RHO-ассоциированной протеинкиназы, которая модулирует актиновый цитоскелет [2].

Таким образом, ген *NF1* помимо непосредственной онкосупрессорной функции за счет GRD участвует в других клеточных системах, которые определяют многофункциональность нейрофибромин. Это выражается в сложности терапии НФ1, поскольку воздействия лишь на один определенный механизм патогенеза недостаточно. Помимо влияния на развитие спорадических ЗНО обнаружена взаимосвязь изменений в гене *NF1* с заболеваниями нервной системы и психическими расстройствами. Так, функциональный тетраплексиформный полиморфизм Alu-элемента (GXAlu) в интроне 27b гена *NF1* ассоциирован с аутизмом. Кроме того, выявлена значительная ассоциация GXAlu с умственной отсталостью без аутизма [13]. Обнаружено, что ген *NF1* является мишенью для белка interferon consensus sequence-binding protein (ICSBP), который усиливает пролиферацию миелоидных клеток в ответ на гемопоэтические цитокины. Для ICSBP-/- мышей характерно снижение уровня экспрессии нейрофибромин в клетках костного мозга [14], т.е., несмотря на онкосупрессорную функцию, нейрофибромин находится под регуляторным воздействием белка, необходимого для нормального гемопоэза. Соответственно, герминативные мутации в гене *NF1* могут привести к нарушению адекватных реакций иммунной системы. Действительно, в нейрофибромах обнаружено большое количество дегранулирующих тучных клеток (мастоцитов), которые не обеспечивают должного противоопухолевого эффекта иммунных клеток. Более того, вырабатываемые мастоцитами провоспалительные цитокины становятся инициаторами образования новых и роста существующих нейрофибром. В соответствии с этим в лечении НФ1 используется препарат стабилизатор мембран тучных клеток кетотифен [15].

Помимо мастоцитов аномальное иммунное микроокружение в нейрофибромах вследствие мутаций в гене *NF1* характерно для Т-лимфоцитов и макрофагов. При этом наблюдается взаимное потенцирование пролиферации опухолевых и иммунных клеток [4]. Так, *NF1*-/- клетки Шванна вырабатывают фактор стволовых клеток SCF, способствующий вербовке мастоцитов в опухолевое микроокружение. В то же время *NF1*+/- тучные клетки являются высокочувствительными к SCF [16]. *NF1*-/- клетки Шванна экспрессируют также протоонкоген c-kit (рецептор тирозинкиназы), который способствует дегрануляции тучных клеток вследствие активации PIK-3 путей [17]. В свою очередь активированные мастоциты стимулируют фибробласты для выработки повышенного ко-

личества коллагена и трансформирующего фактора роста β , что способствует росту опухоли. Сами $NF1$ -тучные клетки секретируют фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) и матриксные металлопротеиназы, стимулируя ангиогенез нейрофибром. Усиленный сигналинг RAS вызывает активацию Т-лимфоцитов, вырабатывающих воспалительные цитокины, которые стимулируют микроглию/макрофаги для секреции хемокинового лиганда CCL15 [4]. Другими словами, Т-клетки не обеспечивают адекватный противоопухолевый иммунный ответ, а наоборот, провоцируют рост опухолей. Данная особенность может быть связана с дефектом в работе иммунных клеток вследствие мутации в гене $NF1$. Об этом свидетельствует повышенный риск развития миелолейкоза у больных НФ1, при котором определяется инактивация 2-го аллеля гена $NF1$ в опухолевых клетках. Такие миелоциты становятся гиперчувствительными к GM-CSF, под действием которого происходит их усиленная пролиферация [18]. Хотя росту опухолей при НФ1 может способствовать и снижение количества определенных субклассов Т-лимфоцитов. Так, у пациентов с НФ1 с большим количеством нейрофибром определяются низкие уровни CD8+/CD27- и CD8+/CD57+ (которые вырабатывают интерферон γ – ИФН- γ) клеток по сравнению с больными с низкой опухолевой нагрузкой [19]. Это говорит о перспективе дифференцированного подхода в иммунотерапии НФ1 с возможным потенцированием специфических субклассов Т-лимфоцитов и применением эффективных агентов с противоопухолевой активностью, таких как ИФН- γ .

Выявлено отличие в составе иммунных клеток в разных типах нейрофибром при НФ1. Например, в тканях ПН определяется значительно меньшее количество В- и Т-лимфоцитов, NK-клеток по сравнению с глиомами зрительных нервов. Это свидетельствует не только о сложности патогенеза НФ1, но и об особенностях механизмов роста отдельных типов опухолей при данной болезни [20]. О специфической роли иммунной системы в развитии определенных типов новообразований при НФ1 свидетельствуют изменения концентрации провоспалительных цитокинов в плазме крови пациентов. Так, у больных НФ1 с наличием MPNST определяются более высокие концентрации белков insulin-like growth factor binding protein 1 (IGFBP1) и regulated upon activation, normal T-cell expressed and secreted (RANTES) по сравнению с больными НФ1 без MPNST. Кроме того, в плазме крови у больных НФ1 наблюдаются повышенные уровни рецептора эпидермального фактора роста (EGF), ИФН- γ , интерлейкина-6 и фактора некроза опухоли α по сравнению со здоровыми людьми [21]. Это свидетельствует о том, что в организме больного НФ1 происходят воспалительные изменения, которые способствуют образованию опухолей. О роли клеток иммунной системы в инициации и поддержании роста нейрофибром свидетельствует также повышение концентрации мидакина и фактора роста стволовых клеток в плазме крови при НФ1 [22].

Взаимосвязь $NF1$ с микроРНК как потенциальный путь таргетной терапии НФ1 и спорадических злокачественных опухолей

В различных спорадических ЗНО помимо мутаций в самом гене $NF1$ обнаружены эпигенетические альтерации гена $NF1$ за счет сверхэкспрессии микроРНК, специфически взаимодействующих с мРНК данного гена. С помощью репортерных анализов доказано, что miR-128, miR-137, miR-103 снижают уровни нейрофибромина путем комплементарного связывания с 3'-UTR $NF1$. Для головного мозга характерна глобальная экспрессия miR-128 и miR-137 с распределением, напоминающим экспрессию $NF1$ в различных тканях и в ходе развития нейронов. Это говорит о вероятных эпигенетических механизмах регуляции активности нейрофиброммина в центральной нервной системе. Наиболее высокий уровень miR-128, miR-137, miR-103 определен в нейронах, а наименьший – в астроцитах и клетках Шванна [23]. Показано, что нокдаун $NF1$ может значительно повышать уровни антиапоптотического белка myeloid cell leukemia 1

Таблица 1. МикроРНК, специфически влияющие на экспрессию гена $NF1$
Table 1. MicroRNAs specifically affecting $NF1$ gene expression

МикроРНК	Характерные клетки	Автор
miR-128, miR-137, miR-103	Нейроны нормального головного мозга	[23]
miR-514a	Линия клеток спорадической меланомы	[24]
miR-108	Клетки спорадического рака желудка	[25]
miR-125a-3p	Клетки спорадического моноцитарного лейкоза человека	[26]
miR-369	Клетки спорадического плоскоклеточного рака легкого	[27]
miR-641	Клетки спорадического немелкоклеточного рака легкого	[28]
miR-103a-3p		[29]
miR-27a-3p, miR-27b-3p	Кожные нейрофибромы и MPNST у больных НФ1	[31]

(MCL1). Этот эффект обусловлен ролью промотора $NF1$ в регуляции транскрипции miR-142-5p, мишенью которой является 3'-UTR гена MCL1. МикроРНК miR-142-5p является онкосупрессорной, ее уровни снижаются при колоректальном раке, плоскоклеточном раке легкого и раке печени. Кроме того, miR-142-5p значительно подавляет пролиферацию клеток при немелкоклеточном раке легкого за счет целевого воздействия на PIK3CA [12].

Анализ с люциферазным репортером показал, что ген $NF1$ является прямой мишенью для miR-514a, усиленная выработка которой в клеточных линиях меланомы ингибирует экспрессию $NF1$, что коррелирует с повышенной выживаемостью клеток. Так, miR-514a относится к кластеру микроРНК, вовлеченных в трансформацию меланоцитов и способствующих развитию меланомы; miR-514a экспрессируется в 69% всех линий клеток меланомы и лишь в 3% других ЗНО [24]. Для рака желудка характерна повышенная экспрессия miR-107, которая ингибирует мРНК гена $NF1$ за счет связывания с областью внутри 3'-UTR. Данная микроРНК вызывает прогрессирование рака желудка, а ее уровни коррелируют с размером опухоли и глубиной инвазии [25]. Ген $NF1$ является также прямой мишенью miR-125a-3p, которая способствует дифференцировке и апоптозу клеток линии моноцитарного лейкоза человека [26]. В плоскоклеточном раке легкого фибробласты стимулируют развитие опухоли и проявляют повышенную экспрессию miR-369, которая оказывает целевое воздействие на мРНК гена $NF1$. За счет этого потенцируются миграция и инвазия раковых клеток, так как активируются MAPK-сигнальные пути [27].

Резистентность немелкоклеточного рака легкого к химиотерапии с использованием нацеленных на рецепторы EGF (EGFR) ингибиторов тирозинкиназы может быть обусловлена низким уровнем нейрофиброммина. Это связано с повышенной экспрессией miR-641, которая ингибирует мРНК гена $NF1$ [28]. Сходным образом miR-103a-3p вызывает химиорезистентность к цисплатину при немелкоклеточном раке легкого путем воздействия на $NF1$ [29]. Повышенные уровни miR-27a-3p в глиомах способствуют резистентности к темозоломиду за счет целевого ингибирующего воздействия на $NF1$ [30]. При НФ1 в кожных нейрофибромах и в клеточных линиях MPNST определяются повышенные уровни miR-27a-3p и miR-27b-3p, которые способствуют пролиферации, миграции и инвазивной способности опухолевых клеток. Обе микроРНК непосредственно воздействуют на мРНК гена $NF1$ [31]. Полученные данные о роли различных микроРНК (табл. 1) в управлении экспрессии гена $NF1$ могут стать основой как для таргетной терапии специфических ЗНО, так и для лечения НФ1 путем стимуляции экспрессии нормального аллеля НФ1 [32].

Разработка генотерапии НФ1

Этиотропное лечение НФ1 без редактирования генома может включать в себя введение полноразмерного нормального гена *NF1* с использованием рекомбинантного аденоассоциированного вируса (rAAV), содержащего каскету экспрессии для замены мутантных аллелей и восстановления функции нейрофибромина. Однако вследствие больших размеров кДНК гена *NF1* (8500 п. н.) использование стандартных векторных систем доставки не представляется возможным. Поэтому в качестве альтернативы могут применяться усеченные варианты гена *NF1*, сохраняющие функциональные домены [32]. В 2019 г. на клеточных линиях MPNST и клеток Шванна человека показана эффективность восстановления RAS-ГТФазной активности за счет экспрессии GRD с использованием панели векторов аденоассоциированного вируса (AAV). В результате произошло выраженное подавление RAS специфичным для *NF1* путем [1]. Путем трансфекции изолированных доменов GRD, CSRD, LRD, CTD белка нейрофибромина в эксперименте на линии клеток нейрофибромы частично восстановлена нормальная функция клеток. Более того, последовательности рекомбинантного транскрипта могут быть сконструированы для кодирования усеченных функциональных белков, которые легко упаковываются в вирусные векторы [33]. Можно надеяться, что полученные результаты станут основой для внедрения в клинику генотерапии НФ1, поскольку для ряда моногенных болезней данный способ лечения показал свою эффективность.

Разрабатываются также альтернативные способы генотерапии НФ1. В частности, при nonsense-мутациях, которые составляют до 20% причин развития НФ1 [32], используются подходы по подавлению терминации трансляции преждевременных стоп-кодонов (premature termination codons – PTC) в рамках считывания. Для этого проводят псевдоуридилирование PTC, ингибирование nonsense-опосредованного распада мРНК и супрессорные тРНК [34]. Еще в 1996 г. при лечении муковисцидоза аминокликозидами показано, что низкие дозы гентамицина при nonsense-мутациях в гене *CFTR* (образование стоп-кодона в 542 и 553 аминокислотных остатках белкового продукта) способствовали трансляции белка нормальной длины в объеме 25–35% от нормы. Данный эффект связан с близкородственным неправильным спариванием аминокислот-тРНК с преждевременным стоп-кодомом [35]: деоксистерптаминовое кольцо аминокликозидов, соединенное с несколькими сахарами, соединяется с центром декодирования рибосом (выполняет функцию корректуры для присоединения только родственных аминокислот-тРНК в пептидилтрансферазном центре рибосомы). Эффективность гентамицина в восстановлении экспрессии нормального белка при наличии преждевременного стоп-кодона доказана в экспериментах на мышцах в отношении миодистрофии Дюшенна, нефрогенного несахарного диабета, гемофилии, дегенерации сетчатки, рака ободочной кишки, синдромов Гарднера и Гурлера. К другим антибиотикам, подавляющим PTC, относятся негатамицин (связывается с малой субъединицей рибосомы), спирамицин, джозамицин и тилозин. Подавление PTC в клетках млекопитающих без воздействия на терминацию трансляции в нормальных стоп-кодонах вызывает PTC124, известный как аталурен. Данный агент показал свою эффективность в отношении восстановления трансляции нормальных белков на моделях различных моногенных болезней [34]. Противоопухолевым действием обладают также антибиотики из группы тетрациклинов, которые подавляют синтез белка в митохондриях опухолей, вызывая таким образом цитотоксический эффект. Кроме того, на культуре клеток MPNST больного НФ1 показано, что доксициклин в сочетании с фотодинамическим воздействием, вызванным 5-аминолевулиновой кислотой, оказывает выраженный цитотоксический эффект на опухолевые клетки [36]. Хотя подавление PTC показало свою эффективность в отношении онко-супрессорных генов при других наследственных опухолевых синдромах [34], в отношении НФ1 данных исследований



не проводилось. Однако при глубоких интронных мутациях в гене *NF1*, вызывающих инсерции латентных экзонов в мРНК, экспериментальные исследования на линиях фибробластов и лимфоцитов показали эффективность антисмысловых олигомеров (antisense morpholino oligomers – АМО) для восстановления нормального сплайсинга. Специфические последовательности АМО комплементарно связываются с новыми 5'-сайтами сплайсинга, необходимыми для включения латентных экзонов, и подавляют их, предотвращая образование мутантной мРНК [37].

Предполагается использование методик, направленных на усиление транскрипции нормального аллеля гена *NF1*, поскольку НФ1 проявляется только у гетерозигот (гомозиготы гибнут внутриутробно из-за несовместимых с жизнью пороков развития) при помощи специфических белков или антисмысловых олигонуклеотидов [32]. Однако данных о применении подобных способов усиления экспрессии *NF1* в литературе не представлено. Перспективным современным методом генотерапии является методика с использованием CRISPR/Cas9 редактирования генов, которая успешно используется в лечении ЗНО, для выявления новых мишеней таргетной терапии, биомаркеров, а также механизмов лекарственной резистентности [38]. Хотя для НФ1 система CRISPR/Cas9 пока не планировалась для редактирования генома с целью восстановления функции гена *NF1*, данная методика использовалась для нокдауна *NF1* в эксперименте. В результате обнаружено, что нейрофибромин LAMTOR1-зависимым путем негативно регулирует mTOR. На рост и выживание дефицитных по *NF1* клеток влияет гиперактивация путей mTOR, а склонность к образованию опухолей этих клеток зависит от LAMTOR1, что может быть использовано в терапии НФ1 [39]. Однако клиническое применение ингибиторов mTOR (эверолимус) в лечении ПН при НФ1 не показало эффективности, что говорит о сложном патогенезе опухолевого синдрома при НФ1 [40]. На рис. 1 представлена схема перспективных способов генной терапии НФ1.

Эффективные способы лечения НФ1

Хотя хирургическое иссечение нейрофибром до сих пор остается одним из основных способов лечения опухолевого синдрома, данный способ не обеспечивает должного эффекта при НФ1. Это обусловлено не только высокой частотой рецидивов после операции, но также риском злокачественного перерождения ПН и инициированием образования и роста новых нейрофибром [41]. В связи с этим необходим поиск эффективных способов терапии опухолевого синдрома при НФ1. Разрабатывались методики, направленные на различные пути патогенеза болезни. Результаты оригинальных работ показали выраженные различия в эффективности отдельных препаратов. В 2016 г. опубликованы данные о лечении прогрессирующих глиом головного мозга низкой степени злокачественности у детей с НФ1 с помощью комбинации карбоплатина и винкристина. Показана большая эффектив-

ность терапии у 127 больных НФ1 по сравнению с 137 не страдающими НФ1 детьми [3]. Уменьшение объема ПН у больных НФ1 при использовании ингибитора киназ иматиниба мезилата достигнуто в 17% случаев [42], при применении пэг-ИФН- α – в 5% [43]. Противовоспалительный и антифиброзирующий препарат пирфенидон (разработан для борьбы с идиопатическим легочным фиброзом) подавлял рост ПН у 15% взрослых больных НФ1 [44], но не влиял на данный тип опухолей у детей с НФ1 [45]. Несмотря на низкий процент результатов, применение данных лекарств в клинике и влияние на опухолевый синдром даже у части больных позволяет надеяться на разработку более эффективных способов лечения НФ1 с учетом патогенеза болезни.

Патогенетическая терапия НФ1 может быть направлена на основной механизм, индуцирующий рост опухолей, – активацию RAS. Однако даже в данном направлении необходим поиск наиболее избирательных агентов, поскольку препараты, непосредственно подавляющие RAS-сигналинг, не показали значимого эффекта в клинике. Применение типифарниба (ингибитор фарнезилтрансферазы, блокирующий RAS) на выборке из 62 больных НФ1 не показало значительного изменения времени прогрессирования ПН по сравнению с плацебо [46]. Несмотря на это, наиболее значительные результаты в клинике у больных НФ1 получены при назначении ингибиторов MEK для лечения ПН и низкодифференцированных глиом. Первым препаратом, одобренным Управлением по контролю пищевых продуктов и лекарств в США, в терапии НФ1 стал селуметиниб [47], который представляет собой небольшую молекулу, действующую как АТФ-независимый ингибитор MEK (MEK-киназы 1 и 2), являющейся ключевым медиатором активации пути RAS/RAF/MER/ERK (усиленном при НФ1) [6]. В 2016 г. опубликованы данные E. Dombi и соавт. о результатах лечения 24 детей с НФ1 с помощью селуметиниба. Наиболее распространенными токсическими эффектами стали угревая сыпь, бессимптомное повышение креатинкиназы, поражение желудочно-кишечного тракта. Пероральный прием лекарства в дозе 25 мг на 1 м² площади тела проведен 28-дневными циклами. В результате у 71% детей определялось снижение объема нейрофибром. Сходные данные получены в экспериментах (уменьшение размеров нейрофибром у 67% мышей) [48]. Кроме того, на линии клеток MPNST (NF1-/-) показана эффективность селуметиниба в комплексной терапии с LDN-193189 (ингибитор рецептора BMP2 1-го типа), в то время как изолированное применение LDN-193189 не давало должного антипролиферативного эффекта. Полученные результаты предполагают применение селуметиниба в комплексной химиотерапии MPNST [49]. В 2020 г. F. Baldo и соавт. исследовали 17 детей с ПН в течение 12 мес приема селуметиниба и оценили уменьшение размеров (более 20% объема) опухолей у 16 из 17 больных НФ1 [6]. У 2 детей в последующем отмечено необычное осложнение в виде одностороннего отека нижней конечности без изменений лимфооттока и кровообращения [50]. В 2020 г. V. Santo и соавт. описали эффективность селуметиниба в лечении ПН у 18 (95%) из 19 больных НФ1 в первые 60–90 дней лечения [51]. В 2020 г. в исследовании A. Gross и соавт. во II фазе открытого клинического исследования применения селуметиниба по непрерывному графику (28-дневные циклы) у детей с НФ1 описали стойкое уменьшение размеров неоперабельных нейрофибром у 70% пациентов (35 из 44) [52].

Селуметиниб показал свою эффективность при опухолях головного мозга у больных НФ1. Проведено лечение 6 групп пациентов в возрасте от 3 до 21 лет с использованием селуметиниба в дозе 25 мг/м² дважды в день – 26 курсов по 28 дней. У 36% (9 из 25) пациентов с пилоцитарной астроцитомой 1-й степени, у 40% (10 из 25) больных с глиомой низкой степени злокачественности показан стойкий клинический эффект. Соответственно, примерно у 38% больных НФ1 показана эффективность препарата в лечении опухолей головного мозга [53]. Спинальные нейрофибромы при НФ1 вызывают прогрессирующую компрессию спинного мозга и невроло-

Таблица 2. Эффективность селуметиниба в лечении НФ1 по данным различных авторов
Table 2. Efficacy of selumetinib in the treatment of NF 1 according to various authors

Объект оценки	Эффективность, %	Число больных	Автор
ПН	71	24	[48]
	95	19	[51]
Неоперабельная ПН	70	44	[52]
	94	17	[6]
Опухоль головного мозга	38	50	[53]
Спинальные нейрофибромы	75	24	[54]

гическую дисфункцию. Лечение с помощью селуметиниба (12 циклов) 24 больных НФ1 в возрасте от 6 до 60 лет со спинальными нейрофибромами (у 20 пациентов отмечалась деформация спинного мозга) показало свою клиническую эффективность в 18 (75%) случаях [54].

Несмотря на полученные данные об эффективности селуметиниба в лечении опухолевого синдрома при НФ1, до сих пор не проводилось крупномасштабных исследований (табл. 2) для широкого внедрения препарата в клинику. Существенной проблемой, ограничивающей возможность использования селуметиниба, является его высокая стоимость. Поэтому важным направлением для его применения могут стать новые данные о применении данного лекарства на больших выборках больных НФ1, а также доступность препарата. Действительно, результаты клинических рандомизированных плацебо-контролируемых исследований на малых выборках могут значительно отличаться от данных с использованием большего числа пациентов. Например, использование ловастати-на в дозе 80 мг в день в течение 14 нед у 17 больных НФ1 детей показало улучшение когнитивных показателей, таких как память и способность к обучению, по сравнению с контролем (15 пациентов принимали плацебо) [55]. В то же время результаты на более крупной выборке (74 ребенка в опытной группе и 70 в контрольной) с использованием ловастати-на в дозе 40 мг в день в течение 16 нед не показали эффективности в отношении улучшения когнитивных способностей. Предположение о влиянии ловастати-на и других ингибиторов 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим А редуктазы на развитие болезни основано на их способности ингибировать RAS [5].

Перспективны также разработки других способов лечения НФ1 с учетом сложности патогенеза болезни. Помимо регуляции RAS нейрофибромин непосредственно взаимодействует с некоторыми кератинами, ингибируя их экспрессию, что может влиять на инвазию и пролиферацию клеток RAS-независимыми путями. При этом влияние селуметиниба и рапамицина не оказывает воздействия на данный эффект. Предполагается, что данные механизмы также необходимо учитывать при разработке противоопухолевой терапии НФ1 [56]. Наиболее актуален комплексный подход с влиянием на различные механизмы развития НФ1. В особенности это касается изменений иммунной системы при данном заболевании. В России описано применение методики лечения 150 больных НФ1, разработанной Макурдумян [57]. Терапия включала применение кетотифена в дозе 1–4 мг короткими курсами по 2 мес, Аевита (100 тыс. МЕ ретинола пальмитата и 100 мг α -токоферола) – 4–8 нед, Лидазы (64 УЕ) внутримышечно через день 30 инъекций. Лонгитюдный анализ результатов проведен у 92 человек (не менее 2 курсов лечения). В результате у 49 (53%) больных НФ1 наблюдалось регрессирование части опухолей в виде сморщивания нейрофибром и невроном вплоть до полного их исчезновения [57]. Длительный прием кетотифена для лечения НФ1 признан современными исследователями. Несмотря на простой механизм действия препарата – стабилизацию мембран тучных клеток, продукты которых являются инициаторами роста и образования новых

нейрофибром, кетотифен остается пока единственным препаратом с доказанной эффективностью применения в течение десятков лет [15]. Поскольку в патогенезе опухолей при НФ1 важную роль играют изменения иммунной системы, перспективна разработка иммунотерапии с использованием чекпойнт-ингибиторов. В пользу этой концепции свидетельствуют данные об экспрессии лигандов рецептора программированной клеточной гибели (programmed cell death 1 ligand – PD-L1) в большинстве кожных нейрофибром и ПН при НФ1. Соответственно, ингибиторы PD-L1 могут быть использованы для лечения опухолевого синдрома при НФ1 [58].

Внедрение новых препаратов в клинику должно проводиться с большой осторожностью с тщательным мониторингом и регистрацией результатов. Так, использование сорафениба (ингибитор BRAF, VEGFR, PDGFR, c-kit) в лечении глиом головного мозга у 11 детей (из них 3 пациента с НФ1) показало неожиданное прогрессирование роста опухоли. Исследования *in vitro* показали, что данный эффект связан с парадоксальной активацией ERK [59]. В недавнем исследовании на культуре клеток MPNST и эксперименте *in vivo* получен негативный результат применения малых РНК для ингибирования экспрессии WNT5A. Несмотря на то, что в тканях MPNST наблюдается повышенная экспрессия WNT5A, ингибирование мРНК данного гена с помощью малых РНК не только не подавляло рост опухолей, но и стимулировало их прогрессирование. Исследователи пришли к выводу, что WNT5A подавляет формирование опухолей при НФ1 за счет модулирования микроокружения и влияния на выработку провоспалительных цитокинов CXCL1, CCL2, интерлейкина-6, CXCL8, ICAM1 клетками иммунной системы [60].

Заключение

НФ1 является актуальной медицинской проблемой в связи высокой частотой встречаемости, тяжелыми клиническими проявлениями и отсутствием подтвержденных в клинических рекомендациях методов лечения. Кроме того, соматические мутации в гене *NF1* играют важную роль в развитии спорадических ЗНО (способствуя химиорезистентности) у людей, не страдающих НФ1. Поэтому нахождение эффективных способов терапии НФ1 может стать основой для химиотерапии спорадических ЗНО. Продукт гена *NF1* отличается сложной структурой с наличием нескольких функциональных доменов, определяющих сложность патогенеза НФ1, и

необходимостью комплексного подхода к разработке способов лечения заболевания. Наиболее перспективна генотерапия, в основном путем трансфекции изолированных доменов гена *NF1* (в связи с его большими размерами), а также использования редактирования генома с помощью CRISPR/Cas9. При нонсенс-мутациях предполагается подавление трансляции преждевременных стоп-кодонов, при глубоких интронных мутациях – использование АМО. В связи с этим важным этапом для разработки специфического лечения НФ1 является выявление типа мутации и ее локализации. Планируется также стимуляция экспрессии нормального аллеля гена. Для данного подхода возможно использование таргетной терапии, направленной на микроРНК, подавляющих экспрессию гена *NF1* с микроРНК (таких как miR-27, miR-103, miR-108, miR-125, miR-128, miR-137, miR-369, miR-514, miR-641). Среди клинически апробированных методов лечения НФ1 наиболее эффективным оказалось применение ингибитора МЕК, селуметиниба. Однако максимальное число больных НФ1 в клинических исследованиях составило 50 человек, поэтому для широкого внедрения в клинику данного препарата необходимо проведение работ на больших выборках. В связи с важной ролью патологии иммунной системы и активации тучных клеток в инициировании и поддержании опухолевого синдрома при НФ1 в мире признано эффективным длительное применение стабилизатора мембран тучных клеток кетотифена. В России описано успешное использование комплексной терапии на 150 больных НФ1 с использованием кетотифена, Лидазы и Аевита.

Раскрытие интересов. Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The author declares that he has no competing interests.

Вклад автора. Автор декларирует соответствие своего авторства международным критериям ICMJE.

Author's contribution. The author declares the compliance of his authorship according to the international ICMJE criteria.

Источник финансирования. Автор декларирует отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The author declares that there is no external funding for the exploration and analysis work.

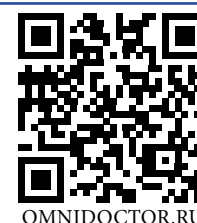
ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Bai RY, Esposito D, Tam AJ, et al. Feasibility of using NF1-GRD and AAV for gene replacement therapy in NF1-associated tumors. *Gene Ther.* 2019;26(6):277-86. DOI:10.1038/s41434-019-0080-9
- Ratner N, Miller SJ. A RASopathy gene commonly mutated in cancer: the neurofibromatosis type 1 tumour suppressor. *Nat Rev Cancer.* 2015;15(5):290-301.
- Ater JL, Xia C, Mazewski CM, et al. Nonrandomized comparison of neurofibromatosis type 1 and non-neurofibromatosis type 1 children who received carboplatin and vincristine for progressive low-grade glioma: A report from the Children's Oncology Group. *Cancer.* 2016;122(12):1928-36. DOI:10.1002/cncr.29987
- Wei CJ, Gu SC, Ren JY, et al. The impact of host immune cells on the development of neurofibromatosis type 1: The abnormal immune system provides an immune microenvironment for tumorigenesis. *Neurooncol Adv.* 2019;1(1):vdz037.
- Payne JM, Barton B, Ullrich NJ, et al. Randomized placebo-controlled study of lovastatin in children with neurofibromatosis type 1. *Neurology.* 2016;87(24):2575-84.
- Baldo F, Grasso AG, Wiel LC, et al. Selumetinib in the Treatment of Symptomatic Intractable Plexiform Neurofibromas in Neurofibromatosis Type 1: A Prospective Case Series with Emphasis on Side Effects. *Paediatr Drugs.* 2020;22(4):417-23.
- Philpott C, Tovell H, Frayling IM, et al. The NF1 somatic mutational landscape in sporadic human cancers. *Hum Genomics.* 2017;11(1):13.
- Whittaker SR, Theurillat JP, Allen EV, et al. A genome-scale RNA interference screen implicates NF1 loss in resistance to RAF inhibition. *Cancer Discov.* 2013;3(3):350-62.
- De Bruin EC, Cowell C, Warne PH, et al. Reduced NF1 expression confers resistance to EGFR inhibition in lung cancer. *Cancer Discov.* 2014;4(5):606-19.
- Krauthammer M, Kong Y, Bacchiocchi A, et al. Exome sequencing identifies recurrent mutations in NF1 and RASopathy genes in sun-exposed melanomas. *Nat Genet.* 2015;47(9):996-1002. DOI:10.1038/ng.3361
- Pearson A, Proszek P, Pascual J, et al. Inactivating NF1 Mutations Are Enriched in Advanced Breast Cancer and Contribute to Endocrine Therapy Resistance. *Clin Cancer Res.* 2020;26(3):608-22.
- Su J, Ruan S, Dai S, et al. NF1 regulates apoptosis in ovarian cancer cells by targeting MCL1 via miR-142-5p. *Pharmacogenomics.* 2019;20(3):155-65.
- Vedrine SM, Vourc'h P, Tabagh R, et al. A functional Tetranucleotide (AAAT) polymorphism in an Alu element in the NF1 gene is associated with mental retardation. *Neurosci Lett.* 2011;491(2):118-21. DOI:10.1016/j.neulet.2011.01.019
- 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;279(49):50874-85. DOI:10.1074/jbc.M405736200
- Riccardi VM. Current utilization of mast cell stabilizers for preemptive treatment of NF1 neurofibromas. *Neuro Open Journal.* 2015;2(2):67-73.
- Yang FC, Ingram DA, Chen S, et al. Neurofibromin-deficient Schwann cells secrete a potent migratory stimulus for NF1+/- mast cells. *J Clin Invest.* 2003;112(12):1851-61.
- Chen S, Burgin S, McDaniel A, et al. NF1-/- Schwann cell-conditioned medium modulates mast cell degranulation by c-Kit-mediated hyperactivation of phosphatidylinositol 3-kinase. *Am J Pathol.* 2010;177(6):3125-32.

18. Karmakar S, Reilly KM. The role of the immune system in neurofibromatosis type 1-associated nervous system tumors. *CNS Oncol.* 2017;6(1):45-60.
19. Farschtschi S, Park SJ, Sawitzki B, et al. Effector T cell subclasses associate with tumor burden in neurofibromatosis type 1 patients. *Cancer Immunol Immunother.* 2016;65(9):1113-21.
20. Marjanska A, Kibicka M, Kurylo-Rafinska B, et al. Lymphocyte Subpopulations in Patients With Neurofibromatosis Type 1-associated Optic Pathway Gliomas and Plexiform Neurofibromas. *Anticancer Res.* 2019;39(11):6389-92.
21. Park SJ, Sawitzki B, Klowe L, et al. Serum biomarkers for neurofibromatosis type 1 and early detection of malignant peripheral nerve-sheath tumors. *BMC Med.* 2013;11:109. DOI:10.1186/1741-7015-11-109
22. Mashour GA, Driever PH, Hartmann M, et al. Circulating growth factor levels are associated with tumorigenesis in neurofibromatosis type 1. *Clin Cancer Res.* 2004;10(17):5677-83.
23. Paschou M, Doxakis E. Neurofibromin 1 is a miRNA target in neurons. *PLoS One.* 2012;7(10):346773. DOI:10.1371/journal.pone.0046773
24. Stark MS, Bonazzi VF, Boyle GM, et al. miR-514a regulates the tumour suppressor NF1 and modulates BRAFi sensitivity in melanoma. *Oncotarget.* 2015;6(19):17753-63. DOI:10.18632/oncotarget.3924
25. Wang S, Ma G, Zhu H, et al. miR-107 regulates tumor progression by targeting NF1 in gastric cancer. *Sci Rep.* 2016;6:36531. DOI:10.1038/srep36531
26. Sun XX, Zhang SS, Dai CY, et al. LuksS-PV-Regulated MicroRNA-125a 3p Promotes THP-1 Macrophages Differentiation and Apoptosis by Down-Regulating NF1 and Bcl-2. *Cell Physiol. Biochem.* 2017;44(3):1093-105.
27. Guo L, Li B, Yang J, et al. Fibroblast-derived exosomal microRNA-369 potentiates migration and invasion of lung squamous cell carcinoma cells via NF1-mediated MAPK signaling pathway. *Int J Mol Med.* 2020;46(2):595-608.
28. Chen J, Cui J, Guo X, et al. Increased expression of miR-641 contributes to erlotinib resistance in non-small-cell lung cancer cells by targeting NF1. *Cancer Med.* 2018;7(4):1394-403. DOI:10.1002/cam4.1326
29. Zhu H, Yang J, Yang S. MicroRNA-103a-3p potentiates chemoresistance to cisplatin in non-small cell lung carcinoma by targeting neurofibromatosis 1. *Exp Ther Med.* 2020;19(3):1797-805. DOI:10.3892/etm.2020.8418
30. Li S, Li W, Chen G, et al. MiRNA-27a-3p induces temozolomide resistance in gliomas by inhibiting NF1 level. *Am J Transl Res.* 2020;12(8):4749-56.
31. Lu H, Liu P, Pang Q. MiR-27a-3p/miR-27b-3p Promotes Neurofibromatosis Type 1 via Targeting of NF1. *J Mol Neurosci.* 2021;71(11):2353-63. DOI:10.1007/s12031-020-01779-2
32. Walker JA, Upadhyaya M. Emerging therapeutic targeting for neurofibromatosis. *Expert Opin Ther Targets.* 2018;22(5):419-37.
33. Cui XW, Ren JY, Gu YH, et al. NF1, Neurofibromin and Gene Therapy: Prospects of Next-Generation Therapy. *Curr Gene Ther.* 2020;20(2):100-8. DOI:10.2174/1566523220666200806111451
34. Keeling KM, Xue X, Gunn G, Bedwell DM. Therapeutics based on stop codon readthrough. *Annu Rev Genomics Hum Genet.* 2014;15:371-94.
35. Howard M, Frizzell RA, Bedwell DM. Aminoglycoside antibiotics restore CFRT function by overcoming premature stop mutations. *Nat Med.* 1996;2(4):467-9.
36. Lee MJ, Hung SH, Huang MC, et al. Doxycycline potentiates antitumor effect of 5-aminolevulinic acid-mediated photodynamic therapy in malignant peripheral nerve sheath tumor cells. *PLoS One.* 2017;12(5):e0178493.
37. Pros E, Fernandez-Rodriguez J, Canet B, et al. Antisense therapeutics for neurofibromatosis type 1 caused by deep intronic mutations. *Hum Mutat.* 2009;30(3):454-62.
38. Xing H, Meng L. CRISPR-cas9: a powerful tool towards precision medicine in cancer treatment. *Acta Pharmacol Sin.* 2020;41(5):583-7.
39. Li X, Gao M, Choi JM, et al. Clustered, Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats (CRISPR)/Cas9-coupled Affinity Purification/Mass Spectrometry Analysis Revealed a Novel Role of Neurofibromin in mTOR Signaling. *Mol Cell Proteomics.* 2017;16(4):594-607. DOI:10.1074/mcp.M116.064543
40. Zehou O, Ferkal S, Brugieres P, et al. Absence of Efficacy of Everolimus in Neurofibromatosis 1-Related Plexiform Neurofibromas: Results from a Phase 2a Trial. *J Invest Dermatol.* 2019;139(3):718-20.
41. Gottfried ON, Viskochil DH, Fuhs DW, Couldwell WT. Molecular, genetic, and cellular pathogenesis of neurofibromas and surgical implications. *Neurosurgery.* 2006;58(1):1-16.
42. Robertson KA, Nalepa G, Yang FC, et al. Imatinib mesylate for plexiform neurofibromas in patients with neurofibromatosis type 1: a phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2012;13(12):1218-24.
43. Jakacki RI, Dombi E, Steinberg SM, et al. Phase II trial of pegylated interferon alfa-2b in young patients with neurofibromatosis type 1 and unresectable plexiform neurofibromas. *Neuro Oncol.* 2017;19(2):289-97.
44. Babovic-Vuksanovic D, Ballman K, Michels V, et al. Phase II trial of pirfenidone in adults with neurofibromatosis type 1. *Neurology.* 2006;67(10):1860-2.
45. Widemann BC, Babovic-Vuksanovic D, Dombi E, et al. Phase II trial of pirfenidone in children and young adults with neurofibromatosis type 1 and progressive plexiform neurofibromas. *Pediatr Blood Cancer.* 2014;61(9):1598-602.
46. Widemann BC, Dombi E, Gillespie A, et al. Phase 2 randomized, flexible crossover, double-blinded, placebo-controlled trial of the farnesyltransferase inhibitor tipifarnib in children and young adults with neurofibromatosis type 1 and progressive plexiform neurofibromas. *Neuro Oncol.* 2014;16(5):707-18.
47. Galvin R, Watson AL, Largaespa DA, et al. Neurofibromatosis in the Era of Precision Medicine: Development of MEK Inhibitors and Recent Successes with Selumetinib. *Curr Oncol Rep.* 2021;23(4):45. DOI:10.1007/s11912-021-01032-y
48. Dombi E, Baldwin A, Marcus L, et al. Activity of Selumetinib in Neurofibromatosis Type1-Related Plexiform Neurofibromas. *N Engl J Med.* 2016;375(26):2550-60. DOI:10.1056/NEJMoa1605943
49. Ahsan S, Ge Y, Tainsky M.A. Combinatorial therapeutic targeting of BMP2 and MEK-ERK pathways in NF1-associated malignant peripheral nerve sheath tumors. *Oncotarget.* 2016;7(35):57171-85. DOI:10.18632/oncotarget.11036
50. Baldo F, Magnolato A, Barbi E, Bruno I. Selumetinib side effects in children treated for plexiform neurofibromas: first case reports of peripheral edema and hair color change. *BMC Pediatr.* 2021;21(1):67. DOI:10.1186/s12887-021-02530-5
51. Santo VE, Passos J, Nzwalo H, et al. Selumetinib for plexiform neurofibromas in neurofibromatosis type 1: a single-institution experience. *J Neurooncol.* 2020;147(2):459-63. DOI:10.1007/s11060-020-03443-6
52. Gross AM, Wolters PL, Dombi E, et al. Selumetinib in Children with Inoperable Plexiform Neurofibromas. *N Engl J Med.* 2020;382(15):1430-42. DOI:10.1056/NEJMoa1912735
53. Fangusaro J, Onar-Thomas A, Poussaint TY, et al. Selumetinib in paediatric patients with BRAF-aberrant or neurofibromatosis type-1-associated recurrent, refractory, or progressive low-grade gliomas: a multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2019;20(7):1011-22.
54. Jackson S, Baker EH, Gross AM, et al. The MEK inhibitor selumetinib reduces spinal neurofibroma burden in patients with NF1 and plexiform neurofibromas. *Neurooncol Adv.* 2020;2(1):vdaa095. DOI:10.1093/monjnl/vdaa095
55. Bearden CE, Hellemann GS, Rosser T, et al. A randomized placebo-controlled lovastatin trial for neurobehavioral function in neurofibromatosis I. *Ann Clin Transl Neurol.* 2016;3(4):266-79. DOI:10.1002/actn.288
56. Carnes RM, Kesterson RA, Korf BR, et al. Affinity Purification of NF1 Protein-Protein Interactors Identifies Keratins and Neurofibromin Itself as Binding Partners. *Genes (Basel).* 2019;10(9):650. DOI:10.3390/genes10090650
57. Макурдумян Л.А. Эффективность комплексной методики лечения больных нейрофиброматозом I типа (болезнью Реклингхаузена): дис. ... канд. мед. наук. М., 2003 [Makurdumyan LA. Effektivnost' kompleksnoi metodiki lecheniya bol'nykh neurofibromatozom I tipa (bolezni'u Rekl'ingkhauzena): dis. ... kand. med. nauk. Moscow, 2003 (in Russian)].
58. Wang S, Liechty B, Patel S, et al. Programmed death ligand 1 expression and tumor infiltrating lymphocytes in neurofibromatosis type 1 and 2 associated tumors. *J Neurooncol.* 2018;138(1):183-90. DOI:10.1007/s11060-018-2788-6
59. Karajannis MA, Legault G, Fisher MJ, et al. Phase II study of sorafenib in children with recurrent or progressive low-grade astrocytomas. *Neuro Oncol.* 2014;16(10):1408-16. DOI:10.1093/neuonc/nou059
60. Thomson CS, Pundavela J, Perrino M, et al. WNT5A inhibition alters the malignant peripheral nerve sheath tumor microenvironment and enhances tumor growth. *Oncogene.* 2021;40(24):4229-41. DOI:10.1038/s41388-021-01773-x

Статья поступила в редакцию / The article received: 14.06.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 15.06.2022



OMNIDOCTOR.RU