

© 2021 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Поступила 17.09.2021
Принята к печати 02.10.2021

Контактная информация:

Чернышева Ольга Олеговна,
студент 5-го курса лечебного факультета
ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова»
Минздрава России
Адрес: 127473, Москва,
ул. Делегатская, 20, стр. 1
E-mail: chernishevaoo@mail.ru

DOI: 10.24287/1726-1708-2021-20-4-178-184

Основные генетические нарушения в патогенезе нейробластомы

О.О. Чернышева¹, А.Е. Друй², Д.Ю. Качанов², Т.В. Шаманская²

¹ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

Нейробластома (НБ) – злокачественное новообразование симпатической нервной системы эмбрионального происхождения, состоящее из недифференцированных нейроэктодермальных клеток нервного гребня. В структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями пациентов в возрасте младше 1 года НБ является наиболее часто встречающейся опухолью. При этом смертность от данного заболевания занимает 3-е место, уступая лейкозам и опухолям центральной нервной системы, и составляет 13% в структуре детской смертности от злокачественных новообразований в развитых странах. Стратификация пациентов на группы риска и последующее определение тактики лечения зависят от ряда прогностических факторов, в том числе определенных генетических aberrаций в клетках опухоли. Кроме того, такие процессы, как спонтанная регрессия и трансформация в доброкачественные опухоли обусловлены генетическими особенностями НБ. Таким образом, изучение генетических нарушений, лежащих в основе патогенеза НБ, необходимо для адекватного подразделения пациентов на группы риска и разработки новых методов лечения.

Ключевые слова: нейробластома, MYCN, N-CYF, ALK, PHOX2B, TERT

Чернышева О.О. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2021; 20 (4): 178–184. DOI: 10.24287/1726-1708-2021-20-4-178-184

Key genetic disorders in the pathogenesis of neuroblastoma

O.O. Chernysheva¹, A.E. Drui², D.Yu. Kachanov², T.V. Shamanskaya²

¹A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

²Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

Neuroblastoma (NB) is a malignant neoplasm of the sympathetic nervous system of embryonic origin, consisting of undifferentiated neuroectodermal cells of the neural crest. In the structure of the incidence of malignant neoplasms in patients under one year of age, NB is the most common tumor. At the same time, mortality of this disease ranks third, behind leukemias and tumors of the central nervous system, and amounts to 13% in the structure of child mortality from malignant tumors in developed countries. The stratification of patients to the risk groups and the subsequent determination of treatment tactics depends on several prognostic factors, including genetic aberrations identified in tumor cells. Moreover, processes such as spontaneous regression and transformation into benign tumors are due to the genetic characteristics of NB. Thus, the study of genetic disorders underlying the pathogenesis of NB is necessary for adequate subdivision of patients into risk groups and developing of new methods of treatment.

Key words: neuroblastoma, MYCN, N-CYF, ALK, PHOX2B, TERT

Chernysheva O.O., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2021; 20 (4): 178–184. DOI: 10.24287/1726-1708-2021-20-4-178-184

Нейробластома (НБ) – злокачественное новообразование (ЗНО) симпатической нервной системы (СНС) эмбрионального происхождения, состоящее из недифференцированных нейроэктодермальных клеток нервного гребня [1]. В структуре заболеваемости ЗНО пациентов в возрасте младше 1 года НБ является наиболее часто встречающейся опухолью (26% всех ЗНО) [2]. Показатель заболеваемости НБ в возрастной группе младше 15 лет составляет 1,02 на 100 тыс. детей [1]. При этом пик заболеваемости приходится на первый год жизни [1, 2]. Несмотря на относительную редкость НБ, смертность от данного заболевания занимает 3-е место, уступая лейкозам и опухолям центральной нервной системы, и составляет 13% в структуре детской смертности от ЗНО в развитых странах [3]. При этом среди пациентов различных групп риска

показатели выживаемости существенно отличаются. По данным зарубежных исследований, у пациентов группы низкого риска после проведенного хирургического лечения или в ходе наблюдения (для бессимптомных пациентов) 5-летняя общая выживаемость превышает 95% [4, 5]. Среди пациентов группы промежуточного риска при использовании полихимиотерапии и хирургического лечения 5-летняя общая выживаемость также составляет около 90% [6]. Однако для пациентов группы высокого риска данный показатель не превышает 50% [7, 8]. При этом лечение детей с НБ группы высокого риска носит крайне агрессивный характер и включает хирургическое лечение, миелоаблативную химиотерапию с последующей аутотрансплантацией гемопоэтических стволовых клеток, радиотерапию и иммунотерапию [8–10]. Также возможна спонтанная

или индуцированная минимальными дозами химиотерапии регрессия или трансформация НБ в доброкачественные варианты нейрогенных опухолей (ганглионевромы) [9]. При этом стратификация пациентов на группы риска и последующее определение тактики лечения зависят от ряда прогностических факторов, в том числе от определенных в клетках опухоли генетических aberrаций [11]. Кроме того, такие процессы, как спонтанная регрессия и трансформация в доброкачественные опухоли обусловлены генетическими особенностями НБ [12, 13]. Таким образом, изучение генетических нарушений, лежащих в основе патогенеза НБ, необходимо для адекватного подразделения пациентов на группы риска и разработки новых методов лечения.

Изменение числа и структуры хромосом

Нарушения митоза при развитии НБ приводят к появлению опухолевых клеток с гипердиплоидным или околотриплоидным кариотипом без нарушения структуры хромосом [14]. Наиболее часто данный тип нарушений встречается у пациентов в возрасте до 1 года с локализованной первичной опухолью и сопровождается благоприятным прогнозом заболевания [9]. Напротив, у пациентов старше 1 года с агрессивной НБ в опухолевых клетках зачастую обнаруживается кариотип, близкий к диплоидному или тетраплоидному с сегментарными хромосомными вариациями числа копий (segmental chromosomal copy number variations, CNVs) [9, 14]. Среди CNVs встречаются делеции 1p, 3p, 4p, 6q, 11q, 14q и дупликации 1q, 2p, 17q [9]. Около 50% НБ характеризуются дупликацией 17q, тогда как делеции 1p и 11q наблюдаются в 20% и 30% случаев соответственно [9]. Делеция 1p и дупликация 17q могут выявляться одновременно с амплификацией гена *MYCN*, тогда как делеция 11q у пациентов с амплификацией гена *MYCN* встречается редко. Различные CNVs определяют неблагоприятное течение НБ и чаще встречаются у пациентов группы высокого риска [14, 15].

Генетические aberrации, выявляемые при наследственной форме нейробластомы

Среди НБ наиболее часто регистрируются спорадические формы заболевания, однако в 1–2% встречаются наследственные формы новообразования с аутосомно-доминантным типом наследования с неполной пенетрантностью [1, 14, 16]. В настоящее время возникновение наследственных НБ связывают с патогенными вариантами (мутациями) в генах *ALK* (anaplastic lymphoma kinase) и *PHOX2B* (Paired-like homeobox 2b) [16]. Наследственная предрасположенность проявляется агрегацией опухолей СНС внутри одной семьи (семейная форма НБ) или является следствием генетических синдромов, способству-

ющих возникновению новообразований, в частности НБ [17]. Семейная форма НБ характеризуется более частым возникновением первично-множественных опухолей, гетерогенностью генетических характеристик и клинических проявлений внутри одной семьи [16]. Также возможно сочетание НБ с другими заболеваниями, связанными с нарушениями миграции и дифференцировки клеток нервного гребня (болезнь Гиршпрунга, врожденный синдром центральной гиповентиляции) [16, 18, 19].

ALK

Ген *ALK* локализуется на 2-й хромосоме (2p23), состоит из 29 экзонов [20, 21]. *ALK* кодирует одноименный тканеспецифический тирозинкиназный рецептор из суперсемейства рецепторов инсулиноподобных факторов роста, экспрессирующийся преимущественно на мембранах дифференцирующихся клеток центральной и периферической нервной системы [9]. Внутриклеточная часть рецептора состоит из юкстамембранного, тирозинкиназного (1122–1376) и С-концевого доменов (рисунок 1А). Присоединение лиганда вызывает димеризацию внеклеточного участка рецептора с последующим фосфорилированием тирозинкиназного домена, что приводит к активации вторичных посредников сигнальных путей RAS–MAPK, PI3K–AKT и JAK–STAT (рисунок 1Б, Г) [23].

В зависимости от наличия или отсутствия внешних сигналов, *ALK* может выполнять антиапоптотическую или проапоптотическую функции [24]. На сегодняшний день выявлено 2 основных механизма aberrантной активации *ALK*: точечные мутации в позициях (hotspots) F1174, F1245, R1275 (85% мутаций *ALK* при НБ) и амплификация гена (2–3% случаев при НБ) (рисунок 1В) [23, 24]. Замена нуклеотидов в позициях F1174, F1245, R1275 приводит к синтезу дефектного тирозинкиназного домена, что вызывает активацию пролиферативных сигнальных путей в отсутствие лигандов (рисунок 1Г) [23, 24]. При наследственных случаях НБ наиболее часто регистрируются миссенс-мутации в позиции R1275 (43–45% всех случаев) [22, 24].

PHOX2B

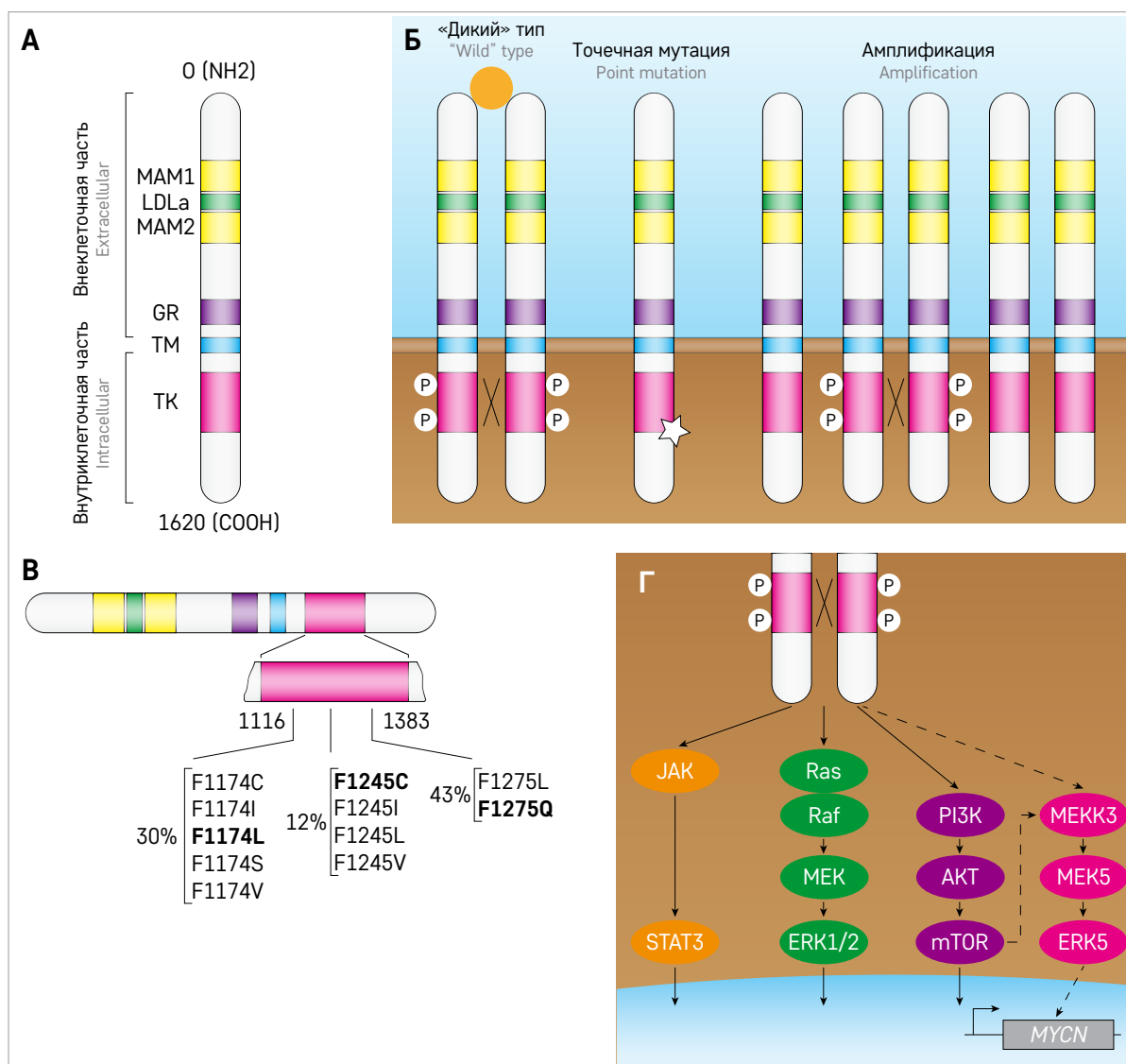
Ген *PHOX2B* кодирует одноименный транскрипционный фактор, вовлеченный в процесс дифференцировки клеток СНС [9]. Частота встречаемости мутаций *PHOX2B* при семейной форме НБ составляет, по разным данным, от 4 до 6,4% случаев [3, 9]. Помимо НБ мутации в гене *PHOX2B* приводят к развитию ряда нейрокристаллий (синдром центральной гиповентиляции) [3]. Наиболее часто встречаемой формой aberrаций *PHOX2B* является расширение полиаланинового повтора (90% случаев). Нуклеотидные

Рисунок 1

Строение рецептора ALK (А), варианты генетических изменений в гене *ALK* (Б), позиции точечных мутаций (В), сигнальные пути, запускаемые рецептором ALK (Г) [22]

Figure 1

The structure of the ALK receptor (А), types of genetic alterations in the *ALK* gene (Б), the positions of point mutations (В), the signaling pathways activated by the ALK receptor (Г) [22]



замены, нонсенс-мутации и сдвиг рамки считывания наблюдаются значительно реже (10%) и в единичных случаях встречаются делеции *PHOX2B* [9, 25]. Мутации в гене *PHOX2B* приводят к снижению функциональной активности одноименного транскрипционного фактора [3, 9], как следствие, происходит нарушение дифференцировки клеток-предшественников, а также повышение активности *ALK*, так как *PHOX2B*, предположительно, в норме ингибирует *ALK* [5].

На сегодняшний день мутации *PHOX2B* считаются одним из основных предикторов развития НБ, но не являются достаточными для развития опухолевого роста и зачастую ассоциированы с другими онкогенными процессами [16]. В исследованиях Rybinski и соавт. делеция *PHOX2B* ассоциировалась

с мутациями в *NF1* и амплификацией дистального участка 17q [26], кодирующего ряд протоонкогенов (антиапоптотический белок BIRC5 – survivin, транскрипционный фактор TBX2) [27, 28]. В настоящее время не имеется достоверных данных о взаимосвязи aberrаций *PHOX2B* с общепризнанными прогностическими факторами НБ [9, 25].

Генетические синдромы, ассоциирующиеся с повышенным риском развития нейробластомы

Повышенный риск возникновения НБ отмечается при генетических синдромах, связанных с макросомией: синдром Сотоса (Sotos syndrome; ген *NSD1*), синдром Уивера (Weaver syndrome; ген *EZH2*), синдром Беквита–Видемана (Beckwith–Wiedemann syndrome; гены *CDKN1C*, *KCNQ10T1*, *H19*, *ICR1*) [17,

29, 30]. Также НБ встречается при мутациях посредников сигнального пути RAS–MAPK (Rat Sarcoma oncogene – Mitogen Activated Protein Kinase) [31]. К ним относятся нейрофиброматоз I типа (ген нейрофибромин I), синдром Нуна (Noonan syndrome; ген *PTPN11*) и синдром Костелло (Costello syndrome; ген *HRAS*) [32–34]. Возникновение злокачественных опухолей у пациентов с сопутствующими RAS-патиями представляет особый интерес, поскольку сигнальный путь RAS–MAPK, по данным недавних исследований, вовлечен в патогенез НБ у пациентов группы высокого риска [35].

Генетические aberrации, выявляемые при спорадической форме нейробластомы

При спорадических случаях НБ также выявляются мутации в генах *PHOX2B* (около 4% случаев) и *ALK* (6–10% случаев) [3]. Однако при спорадических НБ мутации в гене *ALK* происходят в позициях F1174, F1245, тогда как семейные формы связаны в основном с нуклеотидными заменами в позиции R1275. Мутации *ALK* зачастую ассоциированы с амплификацией гена *MYCN*, при этом опухоли с сочетанием указанных мутаций характеризуются неблагоприятным прогнозом [24]. В исследованиях Lopez-Delisle и соавт. на экспериментальных моделях сочетание точечной мутации в позиции F1174 и амплификации *MYCN* способствовало более быстрому формированию агрессивной НБ с более высокой летальностью [36]. В клинической практике сочетанные амплификация *MYCN* и миссенс-мутация F1174 *ALK* приводили к летальному исходу в 90% случаев [24].

MYCN

Ген *MYCN* локализован на 2-й хромосоме (2p24) и кодирует транскрипционный фактор N-MYC, относящийся к протоонкогенам семейства MYC [9]. Экспрессия N-MYC происходит в основном в нервной и мезенхимальной тканях в период эмбрионального развития. В частности, при развитии нервного гребня N-MYC экспрессируется в вентро-латерально мигрирующих бластах, из которых в дальнейшем развиваются нейроны СНС [3]. В течение постнатального периода экспрессия N-MYC минимальна [9]. N-MYC посредством связывания с участком E-box промоторной области регулирует экспрессию генов, поддерживающих плюрипотентность клеток. Также N-MYC регулирует экспрессию генов через взаимодействие с ДНК-метилтрансферазой EZH2. EZH2, в свою очередь, в комплексе с PRC2 (polycomb repressive complex 2) регулирует метилирование гистона H3 в позиции K27 [37]. При развитии НБ приблизительно в 20% случаев возникает амплификация *MYCN* (число повторов более 10) [3, 9].

На сегодняшний день амплификация гена *MYCN* считается ключевой генетической aberrацией в развитии НБ, что подтверждается экспериментами на *MYCN*-трансгенной линии мышей [37].

Помимо поддержания плюрипотентности клеток N-MYC косвенно регулирует экспрессию генов, способствующих поддержанию его стабильности. В частности, повышенная экспрессия *MYCN* активирует митотическую Aurora киназу A (AURKA). AURKA, в свою очередь, стабилизирует N-MYC посредством ингибирования FBXW7-зависимой деградации N-MYC (F-box/WD repeat-containing protein 7) (рисунки 2). Также под воздействием N-MYC синтезируется PHK-связывающий белок LIN28B (Lin-28 homolog B). LIN28B оказывает 2 эффекта, способствующих синтезу N-MYC: инактивация микро-PHK let-7 и повышение экспрессии AURKA. Посредством инактивации let-7 происходит снижение интенсивности let-7-зависимой деградации N-MYC (рисунки 2). В настоящее время повышенную экспрессию LIN28B ассоциируют с развитием агрессивных форм НБ и неблагоприятным прогнозом заболевания [9].

N-CYM

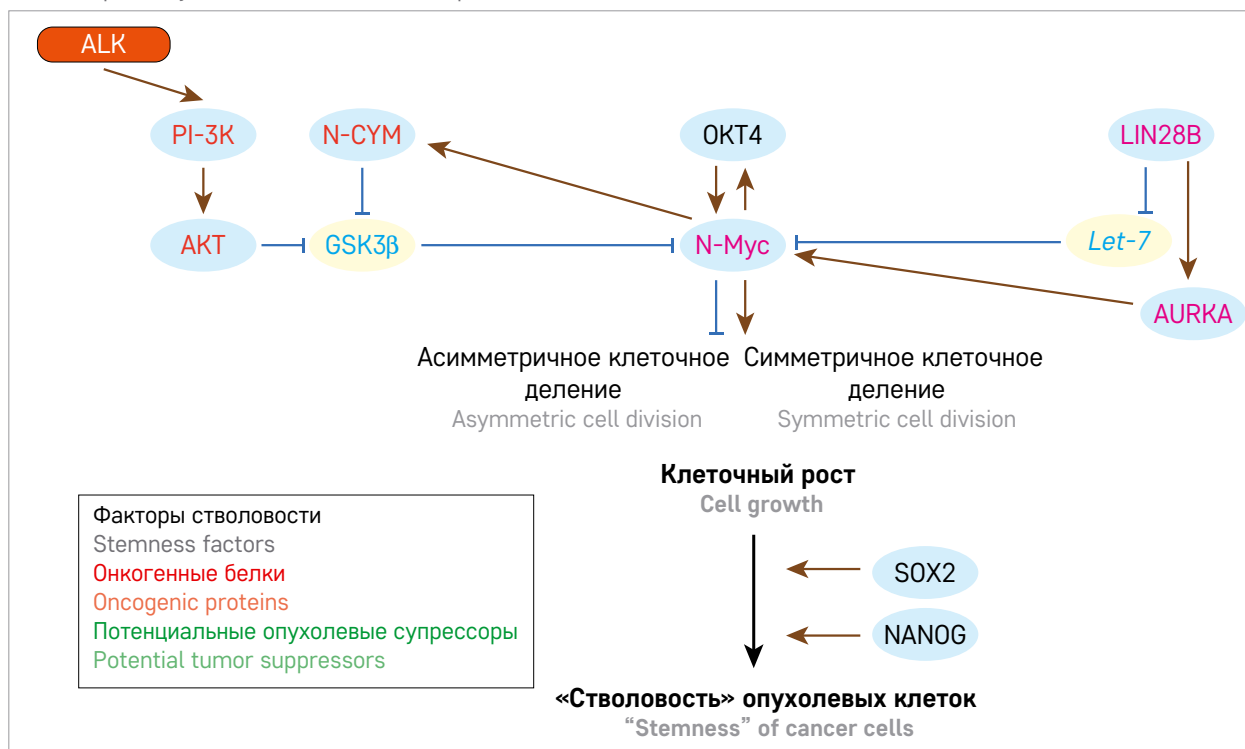
N-CYM является цис-антисмысловым геном *MYCN*. Поскольку N-CYM и *MYCN* имеют общую кодирующую последовательность, происходящая в процессе канцерогенеза амплификация гена *MYCN* сопровождается кратным увеличением числа копий N-CYM [3, 9]. N-CYM стабилизирует *MYCN* посредством ингибирования GSK3β (Glycogen synthase kinase 3 beta), которая способствует деградации *MYCN* [9]. Поскольку синтез N-CYM инициируется экспрессией *MYCN*, в клетке НБ формируется положительная обратная связь, способствующая развитию высокоагрессивных опухолевых клеток. N-CYM вызывает расщепление N-MYC до антиапоптотического белка MYC-nick, который совместно с N-CYM индуцирует переход из фазы G2 в фазу митотического деления. Кроме того, N-MYC образует положительную обратную петлю OCT4 (регулятор стволовости клеток), что способствует повышенной агрессивности НБ (рисунки 2) [9]. НБ, возникающие у *MYCN/NCYM*-трансгенных мышей, зачастую сопровождаются появлением отдаленных метастазов [38].

TERT

Одним из центральных механизмов онкогенной трансформации нейробластов и формирования агрессивных подтипов опухоли считается удлинение теломера, вызванное aberrантной активацией TERT (telomerase reverse transcriptase) [39, 40]. На сегодняшний день предполагается, что перестройки промоторного региона TERT приводят к избыточной экспрессии данного гена [41]. Однако последовавшие

Рисунок 2
Молекулярные пути в развитии НБ [9]

Figure 2
Molecular pathways in neuroblastoma development [9]



за гиперэкспрессией *TERT* молекулярные изменения в клетках опухоли остаются не изученными. Предполагается, что происходит активация ряда онкогенных сигнальных путей, среди которых выделяют E2Fs, WNT и MYC [39, 42]. При этом перестройки промоторного региона *TERT* регистрируются преимущественно в НБ независимо от амплификации *MYCN* или мутаций *ATRX*. Однако *TERT* является транскрипционной мишенью N-MYC, поэтому экспрессия *TERT* повышается в клетках НБ с амплификацией *MYCN*. Аберрации *TERT* регистрируются приблизительно у 25% пациентов группы высокого риска и ассоциируются с неблагоприятным прогнозом [9].

ATRX

Возникновение НБ в более старшем возрасте, в особенности у подростков и молодых взрослых, в 40% случаев связано с соматическими мутациями в гене *ATRX*, кодирующем одноименную РНК-хеликазу [43, 44]. Делеции *ATRX* встречаются также у 11% пациентов группы высокого риска без амплификации *MYCN*. Среди мутаций *ATRX* выделяют миссенс, нонсенс, инсерции/делеции со сдвигом рамки считывания и крупные делеции кодирующей последовательности гена. Синтез дефектной РНК-хеликазы приводит к удлинению теломер. Мутации *ATRX* и амплификация *MYCN* взаимоисключающие, поэтому аберрации *ATRX* регистрируются в клетках без амплификации *MYCN* и мутаций *TERT* [44].

Другие генетические аберрации

При развитии НБ происходит ингибирование генов-супрессоров опухолевого роста. Наиболее значимыми являются мутации *TP53* и *KIF1Bβ*. Потеря функции белка p53 наблюдается при рецидивах заболевания, наследственных формах, а также в НБ, резистентных к лекарственной терапии [9]. *KIF1Bβ* (1p36.2) регулирует апоптоз в клетках-предшественниках СНС [45]. Делеции *KIF1Bβ* выявляются при прогрессии НБ и зачастую коррелируют с амплификацией *MYCN* [9, 45]. Также в НБ высокого риска снижена или почти отсутствует экспрессия комплекса ремоделирования хроматина CHD5 (1p36.31), контролирующего пролиферацию, старение и апоптоз через сигнальный путь p19(Arf)/p53 [9]. Делеция 1p36.31 или гиперметилирование промотора CHD5 встречаются в первичных опухолях и наблюдаются при рецидивах новообразования. Напротив, высокая экспрессия CHD5 коррелирует с благоприятным исходом [46].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, при спорадических формах НБ наиболее часто встречаются нуклеотидные замены в позициях F1174 и F1245 гена *ALK*, амплификация *MYCN* и *N-CYF*. Одним из основных механизмов малигнизации клеток при отсутствии амплификации *MYCN* является аберрантная активация *TERT*. Развитие опухоли у пациентов старшего возраста

ассоциировано с мутациями в гене *ATRX*. Одними из основных мутаций в патогенезе наследственной формы НБ являются нуклеотидные замены в позиции R1275 гена *ALK*, а также расширение полиаланинового повтора гена *PHOX2B*. Повышенный риск развития НБ наблюдается у пациентов с генетическими синдромами, связанными с мутациями в сигнальном пути RAS–MAPK.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ORCID

Chernysheva O.O. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4712-1240>

Drui A.E. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1308-8622>

Kachanov D.Yu. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3704-8783>

Shamanskaya T.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3767-4477>

Литература

- Cheung N.K., Dyer M.A. Neuroblastoma: developmental biology, cancer genomics and immunotherapy. *Nat Rev Cancer* 2013; 13 (6): 397–411. DOI: 10.1038/nrc3526
- Gurney J.G., Ross J.A., Wall D.A., Bleyer W.A., Severson R.K., Robinson L.L. Infant cancer in the U.S.: histology-specific incidence and trends, 1973 to 1992. *J Pediatr Hematol Oncol* 1997; 19 (5): 428–32. DOI: 10.1097/00043426-199709000-00004
- Louis C.U., Shohet J.M. Neuroblastoma: Molecular Pathogenesis and Therapy. *Ann Rev Med* 2015; 66 (1): 49–63. DOI: 10.1146/annurev-med-011514-023121
- Hero B., Simon T., Spitz R., Ernestus K., Gnekow A.K., Scheel-Walter H.G., et al. Localized infant neuroblastomas often show spontaneous regression: results of the prospective trials NB95-S and NB97. *J Clin Oncol* 2008; 26 (9): 1504–10. DOI: 10.1200/JCO.2007.12.3349
- Strother D.R., London W.B., Schmidt M.L., Brodeur G.M., Shimada H., Thorner P., et al. Outcome after surgery alone or with restricted use of chemotherapy for patients with low-risk neuroblastoma: results of Children's Oncology Group study P9641. *J Clin Oncol* 2012; 30 (15): 1842–8. DOI: 10.1200/JCO.2011.37.9990
- Twist C.J., Schmidt M.L., Naranjo A., London W.B., Tenney S.C., Marache-Lian A., et al. Maintaining Outstanding Outcomes Using Response- and Biology-Based Therapy for Intermediate-Risk Neuroblastoma: A Report From the Children's Oncology Group Study ANBL0531. *J Clin Oncol* 2019; 37 (34): 3243–55. DOI: 10.1200/JCO.19.00919
- Kachanov D., Shamanskaya T., Andreev E., Talypov S., Khismatullina R., Shevtsov D., et al. Treatment of High-Risk Neuroblastoma: Experience of Russian Federal Centers. 48th Congress of the International Society of Paediatric Oncology (SIOP). 19–22 October, 2016. Dublin, Ireland; 2016. *Pediatric Blood Cancer*. V. 63. Issue Supplement S3. S. 197.
- Pinto N.R., Applebaum M.A., Volchenbom S.L., Matthay K.K., London W.B., Ambros P.F., et al. Advances in Risk Classification and Treatment Strategies for Neuroblastoma. *J Clin Oncol* 2015; 33 (27): 3008–17. DOI: 10.1200/JCO.2014.59.4648
- Nakagawara A., Li Y., Izumi H., Muramori K., Inada H., Nishi M. Neuroblastoma. *Jpn J Clin Oncol* 2018; 48 (3): 214–41. DOI: 10.1093/jjco/hyx176
- Ryan A.L., Akinkuotu A., Pierro A., Morgenstern D.A. The Role of Surgery in High-risk Neuroblastoma. *J Pediatr Hematol Oncol* 2020; 42 (1): 1–7. DOI: 10.1097/MPH.0000000000001607
- Zafar A., Wang W., Liu G., Wang X., Xian W., McKeon F., et al. Molecular targeting therapies for neuroblastoma: Progress and challenges. *Med Res Rev* 2021; 41 (2): 961–1021. DOI: 10.1002/med.21750
- Brodeur G.M., Bagatell R. Mechanisms of neuroblastoma regression. *Nat Rev Clin Oncol* 2014; 11 (12): 704–13. DOI: 10.1038/nrclinonc.2014.168
- Brodeur G.M. Spontaneous regression of neuroblastoma. *Cell Tissue Res* 2018; 372 (2): 227–86. DOI: 10.1007/s00441-017-2761-2
- Matthay K.K., Maris J.M., Schleiermacher G., Nakagawara A., Mackall C.L., Diller L., et al. Neuroblastoma. *Nat Rev Dis Prim* 2016; 2: 1–21. DOI: 10.1038/nrdp.2016.78
- Janoueix-Lerosey I., Schleiermacher G., Michels E., Mosseri V., Ribeiro A., Lequin D., et al. Overall genomic pattern is a predictor of outcome in neuroblastoma. *J Clin Oncol* 2009; 27 (7): 1026–33. DOI: 10.1200/JCO.2008.16.0630
- Capasso M., Diskin S.J. Genetics and Genomics of Neuroblastoma. *Cancer Treat Res* 2010; 155: 65–84. DOI: 10.1007/978-1-4419-6033-7_4
- Качанов Д.Ю., Шаманская Т.В., Шевцов Д.В., Панкратьева Л.Л., Муфтахова Г.М., Телешова М.В. и др. Генетическая предрасположенность к нейробластоме у детей: собственные данные и обзор литературы. *Онкопедиатрия* 2016; 3 (4): 277–87.
- Bishara J., Keens T.G., Perez I.A. The genetics of congenital central hypoventilation syndrome: Clinical implications. *Appl Clin Genet* 2018; 11: 135–44. DOI: 10.2147/TACG.S140629
- Klein M., Varga I. Hirschsprung's disease – recent understanding of embryonic aspects, etiology, pathogenesis and future treatment avenues. *Medicina (Kaunas)* 2020; 56 (11): 1–13. DOI: 10.3390/medicina56110611
- Fetahu I.S., Taschner-Mandl S. Neuroblastoma and the epigenome. *Cancer Metastasis Rev* 2021; 40 (1): 173–89. DOI: 10.1007/s10555-020-09946-y
- Van Den Eynden J., Umapathy G., Ashouri A., Cervantes-Madrid D., Szydzik J., Ruuth K., et al. Phosphoproteome and gene expression profiling of ALK inhibition in neuroblastoma cell lines reveals conserved oncogenic pathways. *Sci Signal* 2018; 11 (557): 1–16. DOI: 10.1126/scisignal.aar5680
- Trigg R.M., Turner S.D. ALK in neuroblastoma: Biological and therapeutic implications. *Cancers (Basel)* 2018; 10 (4): 1–16. DOI: 10.3390/cancers10040113

23. Hallberg B., Palmer R.H. The role of the ALK receptor in cancer biology. *Ann Oncol* 2016; 27 Suppl 3: iii4–15. DOI: 10.1093/annonc/mdw301
24. Андреева Н.А., Друй А.Е., Шаманская Т.В., Качанов Д.Ю., Варфоломеева С.Р. ALK и нейробластома: от молекулярной генетики до клиники. *Российский журнал детской гематологии и онкологии* 2019; 6 (2): 54–60. DOI: 10.21682/2311-1276-2019-6-2-54-60
25. El-Shazly S.S., Hassan N.M., Abdelateif M.S., El Taweel M.A., Abd-Elwahab N., Ebeid E.N. The role of β -catenin and paired-like homeobox 2B (PHOX2B) expression in neuroblastoma patients; predictive and prognostic value. *Exp Mol Pathol* 2019; 110: 104272. DOI: 10.1016/j.yexmp.2019.104272
26. Rybinski B., Wolinsky T., Brohl A., Moerdler S., Reed D.R., Ewart M., et al. Multifocal primary neuroblastoma tumor heterogeneity in siblings with co-occurring PHOX2B and NF1 genetic aberrations. *Genes Chromosom Cancer* 2020; 59 (2): 119–24. DOI: 10.1002/gcc.22809
27. Macarthur I.C., Bei Y., Garcia H.D., Ortiz M.V., Toedling J., Klironomos F., et al. Prohibitin promotes dedifferentiation and is a potential therapeutic target in neuroblastoma. *JCI Insight* 2019; 4 (10): 1–16. DOI: 10.1172/jci.insight.127130
28. Decaestecker B., Denecker G., Van Neste C., Dolman E.M., Van Loocke W., Gartlgruber M., et al. TBX2 is a neuroblastoma core regulatory circuitry component enhancing MYCN/FOXO1 reactivation of DREAM targets. *Nat Commun* 2018; 9 (1): 48–66. DOI: 10.1038/s41467-018-06699-9
29. Cammarata-Scalisi F., Avendaño A., Stock F., Callea M., Sparago A., Ricciod A. Beckwith–Wiedemann syndrome. Clinical and etiopathogenic aspects of a model genomic imprinting entity. *Arch Argent Pediatr* 2018; 116 (5): 368–73. DOI: 10.5546/aap.2018.eng.368
30. Harris J.R., Fahrner J.A. Disrupted epigenetics in the Sotos syndrome neurobehavioral phenotype. *Curr Opin Psychiatry* 2019; 32 (2): 55–9. DOI: 10.1097/YCO.0000000000000481
31. Jafry M., Sidbury R. RASopathies. *Clin Dermatol* 2020; 38 (4): 455–61. DOI: 10.1016/j.clindermatol.2020.03.010
32. Gross A.M., Frone M., Gripp K.W., Gelb B.D., Schoyer L., Schill L., et al. Advancing RAS/RASopathy therapies: An NCI-sponsored intramural and extramural collaboration for the study of RASopathies. *Am J Med Genet Part A* 2020; 182 (4): 866–76. DOI: 10.1002/ajmg.a.61485
33. Yart A., Edouard T. Noonan syndrome: An update on growth and development. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2018; 25 (1): 67–73. DOI: 10.1097/MED.0000000000000380
34. Gripp K.W., Morse L.A., Axelrad M., Chatfield K.C., Chidekel A., Dobyns W., et al. Costello syndrome: Clinical phenotype, genotype, and management guidelines. *Am J Med Genet Part A* 2019; 179 (9): 1725–44. DOI: 10.1002/ajmg.a.61270
35. Mlakar V., Morel E., Mlakar S.J., Ansari M., Gumy-pause F. A review of the biological and clinical implications of RAS–MAPK pathway alterations in neuroblastoma. *J Exp Clin Cancer Res* 2021; 40 (1): 189. DOI: 10.1186/s13046-021-01967-x
36. Lopez-Delisle L., Pierre-Eugène C., Louis-Brennetot C., Surdez D., Raynal V., Baulande S., et al. Activated ALK signals through the ERK–ETV5–RET pathway to drive neuroblastoma oncogenesis. *Oncogene* 2018; 37 (11): 1417–29. DOI: 10.1038/s41388-017-0039-5
37. Higashi M., Sakai K., Fumino S., Aoi S., Furukawa T., Tajiri T. The roles played by the MYCN, Trk, and ALK genes in neuroblastoma and neural development. *Surg Today* 2019; 49 (9): 721–7. DOI: 10.1007/s00595-019-01790-0
38. Suenaga Y., Islam S.M., Alagu J., Kaneko Y., Kato M., Tanaka Y., et al. NCYM, a Cis-antisense gene of MYCN, encodes a *de novo* evolved protein that inhibits GSK3 β resulting in the stabilization of MYCN in human neuroblastomas. *PLoS Genet* 2014; 10 (1): e1003996. DOI: 10.1371/journal.pgen.1003996
39. Yuan X., Larsson C., Xu D. Mechanisms underlying the activation of TERT transcription and telomerase activity in human cancer: old actors and new players. *Oncogene* 2019; 38 (34): 6172–83. DOI: 10.1038/s41388-019-0872-9
40. Ackermann S., Cartolano M., Hero B., Welte A., Kahlert Y., Roderwieser A., et al. A mechanistic classification of clinical phenotypes in neuroblastoma. *Science* 2018; 362 (6419): 1165–70. DOI: 10.1126/science.aat6768
41. Huang M., Zeki J., Sumarsono N., Coles G.L., Taylor J.S., Danzer E., et al. Epigenetic targeting of TERT-associated gene expression signature in human neuroblastoma with TERT overexpression. *Cancer Res* 2020; 80 (5): 1024–35. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-19-2560
42. Pestana A., Vinagre J., Sobrinho-Simões M., Soares P. TERT biology and function in cancer: Beyond immortalisation. *J Mol Endocrinol* 2017; 58 (2): 129–46. DOI: 10.1530/JME-16-0195
43. Cheung N.-K.V., Zhang J., Lu C., Parker M., Bahrami A., Tickoo S.K., et al. Association of age at diagnosis and genetic mutations in patients with neuroblastoma. *JAMA* 2012; 307 (10): 1062–71. DOI: 10.1001/jama.2012.228
44. Zeineldin M., Federico S., Chen X., Fan Y., Xu B., Stewart E., et al. MYCN amplification and ATRX mutations are incompatible in neuroblastoma. *Nat Commun* 2020; 11 (1): 1–20. DOI: 10.1038/s41467-020-14682-6
45. Angelina C., Tan I.S.Y., Choo Z., Lee O.Z.J., Pervaiz S., Chen Z.X. KIF1B β increases ROS to mediate apoptosis and reinforces its protein expression through O2– In a positive feedback mechanism in neuroblastoma. *Sci Rep* 2017; 7 (1): 1–10. DOI: 10.1038/s41598-017-17192-6
46. García-López J., Wallace K., Otero J.H., Olsen R., Wang Y.-D., Finkelstein D., et al. Large 1p36 Deletions Affecting Arid1a Locus Facilitate Mycn-Driven Oncogenesis in Neuroblastoma. *Cell Rep* 2020; 30 (2): 454–64.e5. DOI: 10.1016/j.celrep.2019.12.048