

Наследственные болезни и опухоли у детей

С.А. Кулева^{1,2}, А.А. Рязанкина^{1,3}, М.М. Васильева²

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России; Россия, 197758 Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, 68;

²ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России; Россия, 194100 Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2;

³ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России; Россия, 191015 Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41

Контакты: Светлана Александровна Кулева Kulevadoc@yandex.ru

За последние годы для определения генетической основы опухолей у детей наши возможности по использованию анализа в масштабе генома, включая генотипирование высокой плотности и секвенирование экзона и генома, значительно расширились. В частности, экзомное секвенирование способствовало получению доказательств того, что около 10 % детей и подростков с опухолями имеют генетические варианты мутаций, связанные с предрасположенностью к раку.

В обзоре представлен перечень некоторых генетических вариаций, предрасполагающих к солидным опухолям у детей.

Ключевые слова: дети, наследственная болезнь, опухоль

Для цитирования: Кулева С.А., Рязанкина А.А., Васильева М.М. Наследственные болезни и опухоли у детей. Поддерживающая терапия в онкологии 2025;2(1):21–9.

DOI: <https://doi.org/10.17650/3034-2473-2025-2-1-21-29>

Hereditary diseases and tumors in children

Svetlana A. Kulyova^{1,2}, Alla A. Ryazankina^{1,3}, Maria M. Vasileva²

¹N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 68 Leningradskaya St., Pesochnyy, Saint Petersburg 197758, Russia;

²Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of Russia; 2 Litovskaya St., Saint Petersburg 194100, Russia;

³I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia; 41 Kirochnaya St., Saint Petersburg 191015, Russia

Contacts: Svetlana Aleksandrovna Kulyova Kulevadoc@yandex.ru

In recent years, our ability to use genome-wide analyses, including whole-genome and whole-exome sequencing, to determine the genetic basis of pediatric tumors has expanded significantly. In particular, exome sequencing has contributed the evidence that approximately 10 % of children and adolescents with tumors have genetic variant mutations associated with cancer susceptibility.

In this review, we present a list of some genetic variations predisposing children to solid tumors.

Keywords: children, hereditary disease, tumor

For citation: Kulyova S.A., Ryazankina A.A., Vasileva M.M. Hereditary diseases and tumors in children. Podderzhivayushchaya terapiya v onkologii = Supportive Therapy in Oncology 2025;2(1):21–9. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/3034-2473-2025-2-1-21-29>

Введение

С внедрением технологий секвенирования ускорилось развитие исследований по выявлению генов, с мутациями которых связаны синдромы предрасположенности к раку [1–3]. Это открывает широкие возможности для генетического тестирования. Теперь ни для кого не секрет, что рак является результатом множественных изменений в ДНК опухолевой клетки, включая точечные мутации, изменение числа копий и подавление экспрессии генов эпигенетическими изменениями [4–6]. Большинство этих отклонений происходят в клетках, которые дают начало опухолевому росту (соматические мутации), и не транслируются по наследству. Лишь небольшое число случаев детских опухолей являются наследственно-обусловленными. Наследственный рак в этом случае подразумевает генетическое изменение, которое передалось ребенку от родителя или представляло собой новую конституциональную мутацию, возникшую в половой клетке до оплодотворения, называемую как событие *de novo* [7, 8].

В 1972 г. A.G. Knudson выдвинул гипотезу о многоступенчатом мутационном процессе, лежащем в основе малигнизации клетки [9]. Анализируя данные литературы о детских эмбриональных новообразованиях, автор пришел к выводу, что опухоли одной и той же локализации могут быть наследственными и ненаследственными (спо-

радическими), поскольку первоначальная мутация, необходимая для инициации канцерогенеза, может произойти как в половой (герминальной), так и в соматической клетке. Герминальная мутация с большой вероятностью может быть унаследована и присутствовать во всех соматических клетках потомков. Соматическая же мутация унаследованной быть не может. Автор предположил, что герминальная мутация обуславливает наследственную предрасположенность к возникновению злокачественной опухоли, однако для малигнизации клетки единственного мутационного события недостаточно. Необходима как минимум еще одна мутация, которая должна произойти в том же аллеле гомологичной хромосомы, что и первоначальная, но уже на уровне соматической клетки — зиготы или постзиготы. Спустя 11 лет гипотеза о необходимости как минимум 2 мутаций для малигнизации клетки была подтверждена в эксперименте. К настоящему времени известно, что для возникновения трансформированного клеточного клона требуется 5–9 мутаций в разных онкогенах и антионкогенах [10]. Возможно, это происходит благодаря приобретению опухолевыми клетками так называемой генетической нестабильности, выражающейся в их способности к ускоренному мутагенезу.

В целом среди всех наследственных заболеваний можно выделить генные и хромосомные (рис. 1).

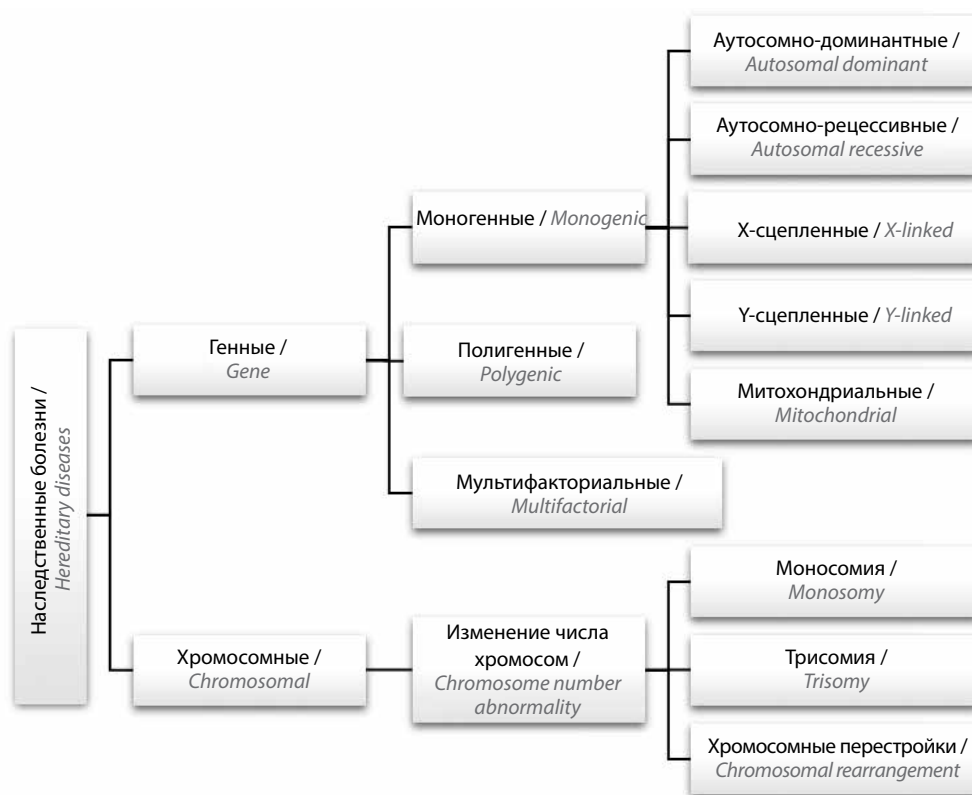


Рис. 1. Наследственные болезни

Fig. 1. Hereditary diseases

Моногенные заболевания

Моногенные заболевания по типу наследования можно разделить на аутосомно-доминантные, аутосомно-рецессивные, Х-сцепленные доминантные и рецессивные, Y-сцепленные (голандрические), митохондриальные [7]. Аутосомно-доминантные и аутосомно-рецессивные заболевания являются менделирующими, т. е. подчиняются законам Менделя [6]. Наследование митохондриальных заболеваний не подчиняется этим законам, так как митохондрии всегда имеют материнское происхождение. В связи с разным вкладом родителей в механизм наследования Х-сцепленные доминантные и рецессивные, а также голандрические заболевания частично не подчиняются законам Менделя.

Конституциональные хромосомные нарушения

Все хромосомные аномалии можно разделить на следующие варианты: делеции, дупликации, транслокации, инверсии, инсерции, появление изохромосом (вследствие аномального деления центромеры), изоцентрических хромосом (вследствие воссоединения 2 поврежденных хромосом), кольцевых хромосом (дефишенсии), а также микроаномалии хромосом [11]. Как правило, хромосомные болезни имеют тяжелые клинические проявления и вызывают грубые аномалии развития, которые могут включать дисморфические особенности, врожденные патологии, задержку роста и умственного развития [12]. Большинство хромосомных аномалий возникают в результате ошибок, произошедших во время мужского или женского мейоза, при этом оба родителя имеют нормальное число хромосом, состоящее из 22 пар аутосом и пары половых хромосом. В редких случаях эти нарушения могут возникнуть, если родитель является носителем сбалансированной транслокации и имеет потомство с несбалансированным кариотипом. Благодаря характерным физическим особенностям детей с хромосомными аномалиями у них повышена связь специфических хромосомных нарушений с риском развития злокачественных новообразований [13–15].

Примером хромосомной болезни с нарушением числа соматических хромосом является трисомия по 18-й паре (синдром Эдвардса). У детей с данным заболеванием повышен риск развития опухоли Вильмса (как односторонней, так и двусторонней) [16, 17]. Другим наиболее ярким примером заболевания, вызванного конституциональной хромосомной аномалией, является трисомия по 21-й паре (синдром Дауна), при котором отмечено почти 20-кратное увеличение риска возникновения лейкемии. Трисомия по 21-й паре также является частой находкой в кариотипе лейкозных клеток у пациентов, не имеющих синдрома Дауна. Таким образом, дополнительная хромосома 21, по-видимому, относится к числу лейкемогенных, она

может быть приобретена в зародышевой линии или соматически. В общей популяции соотношение подтипов лейкозов характеризуется как 80:20 (лимфоидные:миелоидные), у детей с синдромом Дауна это соотношение меняется в сторону миелоидных лейкозов (60:40). Примерно у 30 % детей с данным синдромом развивается острый мегакариоцитарный лейкоз, демонстрирующий 400-кратное увеличение частоты по сравнению с общей популяцией. В младенчестве у детей с синдромом Дауна может развиваться преходящий миелопролиферативный синдром. У 25 % таких детей миелопролиферативный синдром трансформируется в острый миелоидный лейкоз. Кроме того, у данных пациентов повышена вероятность развития синдрома миелодисплазии, который характеризуется тромбоцитопенией, аномальными мегакариоцитопозом и кариотипом, чаще всего трисомией по хромосоме 8.

Для лейкемии, ассоциированной с синдромом Дауна, характерны соматические мутации в гене *GATA1*; данный факт позволяет предположить, что это раннее событие, вероятно, возникающее внутриутробно. *GATA1* кодирует фактор транскрипции, который необходим для созревания эритроидных клеток и мегакариоцитов. Сам факт наличия хромосомного заболевания является прогностически неблагоприятным при развитии острого лимфобластного лейкоза. Показатель 8-летней выживаемости при остром лимфобластном лейкозе у пациентов с синдромом Дауна составляет 74 ± 2 %, без синдрома — 89 ± 1 % ($p < 0,0001$).

Повышенного риска развития солидных опухолей у детей и взрослых с синдромом Дауна не отмечено.

Аномалии половых хромосом составляют большую группу болезней, возникающую в результате числовых и структурных проблем с Х- и Y-хромосомами [18]. Общая частота аномалий достаточно высока: синдром Клайнфельтера (кариотип 47XXY) и синдром Шерешевского—Тернера (кариотип 45X) встречаются в 1 случае на 2000 человек. Из-за отсутствия грубых врожденных аномалий диагноз может быть установлен только в подростковом возрасте. Дети с такими расстройствами имеют повышенный риск развития злокачественных новообразований [13, 19].

Фенотипически развитая девочка с частичной или полной Y-хромосомой имеет риск развития гонадобластомы. Не являются исключением девочки с синдромами андрогенной резистентности (т. е. тестикулярной феминизации), имеющие кариотип 46XY, дети с дисгенезией гонад, мозаичной формой синдрома Тернера с кариотипом 46XY.

Клинический фенотип мальчиков с кариотипом 47XXY (синдром Клайнфельтера) вариабелен и включает высокий рост, бесплодие, недостаточное развитие вторичных половых признаков, гинекомастию. По данным литературы, риск развития внегонадных герминогенных опухолей у таких детей увеличен в 50 раз.

Структурные хромосомные нарушения

Существует группа синдромов, обусловленных незначительным размером (до 5 млн пар оснований), делециями (микроделеционный синдром) или дупликациями (микродупликационный синдром) строго определенных участков хромосом.

Первоначально многие из этих синдромов были описаны как аутосомно-доминантные заболевания (точечные мутации), однако использование современных высоко разрешающих цитогенетических методов позволило установить истинную природу данных заболеваний. Например, ретинобластома может передаваться в результате аутосомно-доминантного типа наследования изменений 1 основания в гене *RB1* или в небольшом проценте случаев ассоциироваться с цитогенетически видимой делецией 13q14 [20–22]. У некоторых пациентов может наблюдаться целый ряд врожденных аномалий, возникающих в результате специфической делеции хромосомы 11p13. Синдром WAGR (Wilms tumor, aniridia, genital anomalies, retardation — опухоль Вильмса, аниридия, аномалии мочеполовой системы, интеллектуальные нарушения) — редкий наследственный аутосомно-доминантный синдром с частотой заболеваемости от 1:500 000 до 1:1 000 000, который клинически характеризуется сочетанием опухоли Вильмса, аниридии, урогенитальных аномалий и/или гонадобластомы и задержки психомоторного развития [23]. Аниридия чаще развивается у пациентов с делециями WAGR-области, захватывающими локус гена *PAX6*, а нефробластома — в локусе гена *LMO2*. Ген *WT1* расположен на хромосоме 11p13 и кодирует фактор транскрипции, содержащий мотив цинкового пальца, участвующий в регуляции роста и дифференцировке клеток [24, 25]. Конституциональные точечные мутации в области цинкового пальца гена-супрессора *WT1* приводят к синдрому Дениса—Драша. У пациентов с этим синдромом выявляются почечная недостаточность, опухоль Вильмса и псевдогермафродитизм. Это пример, когда полная потеря генного продукта в результате делеции приводит к менее тяжелому заболеванию, чем образование мутантного белка из-за миссенс-мутации. Предполагается, что мутантный белок может оказывать доминантное отрицательное влияние на развитие половых органов [23, 24].

Гипертрофии и ошибки импринтинга

Главными клиническими признаками синдрома Беквита—Видемана являются макроглоссия, омфалоцеле и гигантизм, обнаруживаемые внутриутробно или постнатально. Нередко отмечаются аномалии черепа и лица с развитием гемангиом и пигментных невусов, вертикальные бороздки на мочках и кожные вдавления на задней поверхности ушных раковин, висцеромегалия, цитомегалия коры надпочечников и гипогликемия. Больные имеют предрасположенность к развитию

эмбриональных опухолей, включая нефробластома, рабдомиосаркому, гепатобластома и карциному коры надпочечников [12, 26]. Наиболее частой формой хромосомного дисбаланса при синдроме Беквита—Видемана является частичная трисомия сегмента 11p15.5 с дупликацией отцовского происхождения. У 20 % больных выявляется мозаичная отцовская изодисомия хромосомы 11 [27–29]. Реже развитие синдрома обусловлено эпигенетическими нарушениями, в результате которых происходят потеря импринтинга и, как следствие, биаллельная экспрессия импринтированного гена *IGF2* (инсулиноподобный фактор роста 2). В этом случае однородительская дисомия или какие-либо хромосомные перестройки у больных не выявляются.

Синдром Протея (парциальный гигантизм) — мультисистемное заболевание, характеризующееся асимметричными, непропорциональными гипертрофиями, нарушением регуляции отложения жировой ткани с образованием липом и очаговыми жировыми отложениями, липогипоплазией, характерным церебриформным невусом соединительной ткани («мокасиновые стопы»), обычно присутствующим на подошвах ног, костными аномалиями и умственной отсталостью или неврологическими нарушениями. Мозаичная мутация гена киназы *AKT* (обычно миссенс-изменение с.49G>A, p.Glu17Lys), обнаруживаемая лишь в небольшой части клеток пациента, является причинным генетическим поражением у пациентов с синдромом Протея. Функциональные изменения *AKT* приводят к нарушению регуляции клеточного роста, что объясняет характерный мультисистемный фенотип избыточного роста. У пациентов с синдромом Протея, в отличие от детей с другими синдромами избыточного роста, не развиваются злокачественные новообразования, хотя доброкачественные поражения жировой ткани встречаются чрезвычайно часто [30].

Детский синдром Сотоса (синдром церебрального гигантизма) характеризуется макроцефалией, высоким ростом, задержкой развития и дисморфизмом лица. Заболевание вызвано мутациями *de novo* в гене *NSD1* (белок 1 домена SET, связывающий ядерный рецептор), который располагается на хромосоме 5 и кодирует последовательность одного из факторов транскрипции [31, 32]. Синдром Симпсона—Голаби—Бемеля является аутосомно-рецессивным заболеванием, характеризующимся скелетными, сердечными, почечными и черепно-лицевыми пороками развития [33]. При данных синдромах наблюдаются генерализованный избыточный рост, а также риск возникновения широкого спектра опухолей, например нефробластомы, гонадобластомы, нейробластомы и гепатобластомы. Существует 2 основных типа синдрома Симпсона—Голаби—Бемеля, каждый из которых связан с мутациями определенного гена. При синдроме 1-го типа наблюдаются мутации

гена глипикана 3 (*GPC3*), который повсеместно экспрессируется в мезодермальных тканях. При синдроме 2-го типа предполагается появление мутации в гене *CXORF5*, который является частью комплекса *BRCA1/2*. Механизм, с помощью которого изменения этого гена могут привести к раковому фенотипу, недостаточно описан.

Аутосомно-доминантные нарушения

Аутосомно-доминантные синдромы охватывают большинство семей с моногенными заболеваниями; с ними также связан повышенный риск развития рака как в детстве, так и во взрослом возрасте [34, 35]. К особенностям аутосомно-доминантного наследования относится равная передача гетерозиготной мутации от отца или матери к сыну или дочери. Часто наблюдаются смена поколений и переменное выражение расстройства внутри семьи с «пропущенными» поколениями (на фенотипическом уровне) из-за неполной пенетрантности. Пенетрантность определяется как вероятность того, что у человека, унаследовавшего мутацию, разовьется рассматриваемое заболевание [36]. При синдромах предрасположенности к онкопатологии заболевший ребенок часто оказывается первым в семье, несущим мутантный ген. Такая ситуация возникает в результате того, что ребенок несет гетерозиготную мутацию *de novo* в доминантном гене предрасположенности. Например, 80 % детей с двусторонней ретинобластомой не имеют семейного анамнеза этого заболевания [37, 38]. По мере развития геномных технологий, включая полноэкзомное и полногеномное секвенирование, улучшается диагностика наследственных форм рака даже при отсутствии семейного анамнеза.

Ретинобластома

Изучая данную патологию, А. Knudson предположил, что двусторонняя ретинобластома представляет собой наследственную форму и у таких пациентов уже есть 1 удар или мутация. Наследственные формы ретинобластомы возникают раньше, и двусторонние и множественные первичные опухоли встречаются значительно чаще.

Однако вариабельная экспрессия приводит к тому, что примерно 15 % пациентов с односторонней ретинобластомой также имеют конституциональную мутацию. Еще более легкая форма, ретинома или ретиноцитома, которая спонтанно регрессирует, может наблюдаться у здоровых взрослых. Примерно у 10 % людей с зародышевой мутацией *RB1* ретинобластома не развивается [39–41]. Однако пенетрантность варьирует в зависимости от семейной истории, причем специфические мутации (часто миссенс-изменения или аномалии сплайсинга) приводят к тому, что носители мутации имеют более высокий уровень пенетрантности [42]. В таких семьях наблюдается аттенуированная ретинобластома. Лица, имеющие герминальные мутации в гене *RB1*, находятся в группе повышенного риска развития других первичных опухолей, в том числе остеосаркомы и меланомы у детей и лейомиосаркомы у взрослых. Риск развития 2-го новообразования у пациентов, выживших после терапии двусторонней ретинобластомы, к 50 годам составляет 48 % [43]. Лишь немногие люди в данной когорте получают лучевую терапию, что подтверждает существенный риск вторичного (неиндуцированного) рака у всех пациентов с двусторонней ретинобластомой. Для развития ретинобластомы требуется потеря обеих копий (т. е. 2 совпадения) гена *RB1* (рис. 2).

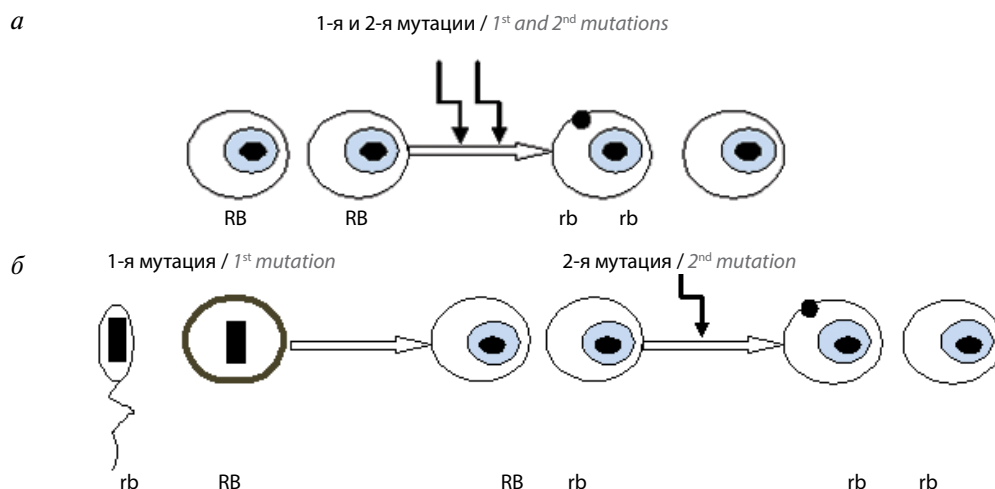


Рис. 2. Молекулярно-генетический механизм ненаследственной ретинобластомы: а — обе мутации происходят в соматической клетке; б — 1-я мутация передается через половые клетки, 2-я происходит в соматических клетках

Fig. 2. Molecular and genetic mechanism of non-hereditary retinoblastoma: а — both mutations occur in a somatic cell; б — 1st mutation is transmitted through reproductive cells, 2nd occurs in somatic cells

При семейной форме наследуется мутация в 1 гене *RB1*, поэтому все клетки организма имеют только 1 нормальный аллель. Если в процессе развития эта нормальная копия мутирует или теряется, то контроль клеточного цикла нарушается и может развиться ретинобластома. Наиболее распространенными механизмами потери 2-й копии являются потеря всей хромосомы, большие делеции и конверсия гена, обычно приводящая к потере гетерозиготности для маркеров вблизи локуса *RB*. Также может произойти подавление гена путем эпигенетического метилирования промотора *RB1*. У взрослых, перенесших одностороннюю ретинобластому, положительный результат анализа крови на мутацию обнаруживается примерно в 12 % случаев и считается информативным для наследственной формы ретинобластомы и существенного риска развития опухоли у будущих детей [40, 42]. И наоборот, если результаты комплексного анализа крови *RB1* отрицательные, то риск развития ретинобластомы у каждого потомка колеблется от 0,5 до 1 %. Если документально подтверждается, что ребенок не является носителем конституциональной мутации *RB1*, тогда 1) риск развития вторых злокачественных новообразований у него минимальный; 2) проводимая у него лучевая терапия связана с меньшей вероятностью развития индуцированных опухолей; 3) у его родителей имеется незначительный риск рождения еще одного ребенка с ретинобластомой.

Наследственные мутации *TP53*, синдром Ли–Фраумени и варианты его фенотипов

В 1969 г. Фредерик Ли и Джозеф Фраумени сообщили о синдроме наследственной предрасположенности к раку на основании характеристики 4 семей, в которых в раннем возрасте возникли по ≥ 2 случаев сарком [44]. Список опухолей, входящих в синдром Ли–Фраумени, включает пременопаузальный рак молочной железы, лейкемию, аденокортикальную карциному, рак желудка, лимфому, колоректальный рак и рак легкого с ранним началом [45].

Ген *TP53* — опухолевый онкосупрессор, включающий 11 экзонов. Он кодирует белок, вовлеченный в различные процессы клеточного цикла (контроль, гомеостаз, апоптоз, репарация ДНК и др.).

Для синдрома Ли–Фраумени выделяют критерии Шомпре [46, 47]:

- 1) наличие саркомы мягких тканей, остеосаркомы, опухоли центральной нервной системы, рака молочной железы, карциномы коры надпочечника у пациента в возрасте до 46 лет, а также кровного родственника 1-й или 2-й линии родства (мать, отец, сестра, брат, тетя, дядя, бабушка или дедушка), у которого установлен один из указанных диагнозов в возрасте до 56 лет;

- 2) наличие нескольких онкологических диагнозов из перечисленных в п. 1 в возрасте до 46 лет;
- 3) установленный диагноз аденокортикальной карциномы, карциномы сосудистого сплетения или рабдомиосаркомы эмбрионального анапластического подтипа в любом возрасте;
- 4) рак молочной железы, выявленный в возрасте до 31 года.

Мутации в гене *TP53* могут как инициировать начальный этап канцерогенеза в случае герминальной природы синдрома, так и возникать и отбираться в ходе опухолевого прогрессирования в случае спорадической формы опухоли, при этом новообразование становится более агрессивным и химиорезистентным [48–50]. Мутации могут появляться во всем гене, хотя в основном ограничены высококонсервативными областями. Для гена *TP53* более характерны миссенс-замены (75 %). Другие изменения включают вставки и делеции со сдвигом рамки (9 %), нонсенс-мутации (7 %), синонимичные замены (5 %). У некоторых пациентов опухоли не демонстрируют потерю гетерозиготности и считается, что мутация *TP53* действует в доминантно-отрицательной форме. Фенотип рака при синдроме Ли–Фраумени весьма разнообразен, а корреляции генотип:фенотип при мутации *TP53* четко не описаны — сообщается только о нескольких эффектах генетических модификаторов [51]. В частности, средний возраст возникновения опухолей значительно меньше у носителей мутации *TP53*, имеющих аллель G MDM2 SNP309, по сравнению с теми, кто гомозиготен по этой аллели. Аналогичным образом носители аллели аргинина кодона 72 *TP53* имеют более раннее начало развития опухоли, чем те, кто несет гомозиготный аллель пролина. Совокупная комбинация статуса кодонов 72 SNP309 и *TP53* MDM2, длины теломера в клетках периферической крови и, возможно, специфических мутаций *TP53* может в конечном итоге использоваться в качестве прогностического биомаркера типа рака и возраста начала заболевания при синдроме Ли–Фраумени [51].

Наследование изменения в процессинге микроРНК: *DICER1*

Появление новых платформ для открытия генов, а также распознавание новых фенотипов привели к описанию новых наследственных синдромов. Один из них, синдром *DICER1*, характеризуется фенотипической ассоциацией характерных дизонтогенетических, гиперпластических процессов или явно злокачественных опухолей [52]. Наиболее частой из них является плевропульмональная бластома. Другие проявления включают опухоли яичников из клеток Сертоли–Лейдига, узловую гиперплазию щитовидной железы, бластому гипофиза, пинеобластому, папиллярный и фолликулярный рак

щитовидной железы, рабдомиосаркому шейки матки, кистозную нефрому и опухоль Вильмса [53–55].

Ген *DICER1* расположен на хромосоме 14q32.13 и кодирует белок массой около 200 кДа — эндорибонуклеазу семейства РНКаз III, участвующую в процессе производства и созревания большинства микроРНК. Являясь цитоплазматическим регулятором экспрессии генов, микроРНК осуществляет посттранскрипционную регуляцию матричной РНК посредством ее деградации или трансляционной репрессии (РНК-индуцированный комплекс молчания). Инактивация *DICER* не подчиняется двухударной теории A. Knudson и происходит посредством уникального механизма: первоначальная инактивирующая мутация уменьшает вдвое количество белка *DICER1* дикого типа, за ней следует 2-й удар (часто миссенс-мутация), который специфически устраняет продукцию 5'-зрелых микроРНК [56, 57]. Пенетрантность заболевания сильно варьирует, и многие патологические процессы в мутированном организме вялотекущие. Но в детском возрасте возможно появление таких злокачественных опухолей, как плевропульмональная бластома и пинеобластома [55, 57].

Заключение

Ранее считалось, что 4–10 % случаев злокачественных опухолей у детей являются результатом наслед-

ственных генетических мутаций. Однако в настоящее время уже доказано, что эта цифра несколько занижена. В педиатрической практике разработаны и применяются ДНК-тесты для выявления большого числа нераковых состояний, включая муковисцидоз, мышечную дистрофию, гемофилию [58]. Растет доступность методов репродуктивного тестирования, объединяя пренатальную и преимплантационную генетическую диагностику [59]. Многие генетические синдромы, например синдромы Беквита–Видемана, Костелло, анемия Фанкони, синдромы Горлина, Нуна, Ли–Фраумени и др., характеризуются генетической и/или аллельной гетерогенностью и связаны с риском развития различных типов опухолей у детей [60]. Технические аспекты тестирования и интерпретации генов предрасположенности к раку очень сложны. Некоторые тесты на редкие заболевания доступны только при включении пациента в клинические исследования.

К сожалению, дети с наследственными болезнями имеют неблагоприятный для жизни прогноз. Проведение генетических тестов и их правильная интерпретация могут привести к изменению диагностической оценки с прицельным вниманием к стратификации пациентов по группам риска развития злокачественных опухолей, а также модификации клинического ведения такого пациента с акцентом на улучшение качества его жизни.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Sweet-Cordero E.A., Biegel J.A. The genomic landscape of pediatric cancers: implications for diagnosis and treatment. *Science* 2019;363(6432):1170–5. DOI: 10.1126/science.aaw3535
2. Gröbner S.N., Worst B.C., Weischenfeldt J. et al. The landscape of genomic alterations across childhood cancers [published correction appears in *Nature* 2018;559(7714):E10]. *Nature* 2018;555(7696):321–7. DOI: 10.1038/nature25480
3. Zhang J., Walsh M.F., Wu G. et al. Germline mutations in predisposition genes in pediatric cancer. *N Engl J Med* 2015;373(24):2336–46. DOI: 10.1056/NEJMoa1508054
4. Akhavanfard S., Padmanabhan R., Yehia L. et al. Comprehensive germline genomic profiles of children, adolescents and young adults with solid tumors. *Nat Commun* 2020;11(1):2206. DOI: 10.1038/s41467-020-16067-1
5. Postema F.A.M., Hopman S.M.J., Hennekam R.C., Merks J.H.M. Consequences of diagnosing a tumor predisposition syndrome in children with cancer: a literature review. *Pediatr Blood Cancer* 2018;65(1). DOI: 10.1002/pbc.26718
6. Bamshad M.J., Ng S.B., Bigham A.W. et al. Exome sequencing as a tool for Mendelian disease gene discovery. *Nat Rev Genet* 2011;12(11):745–55. DOI: 10.1038/nrg3031
7. Ballinger M.L., Goode D.L., Ray-Coquard I. et al. Monogenic and polygenic determinants of sarcoma risk: an international genetic study. *Lancet Oncol* 2016;17(9):1261–71. DOI: 10.1016/S1470-2045(16)30147-4
8. Musa J., Grünwald T.G.P. Interaction between somatic mutations and germline variants contributes to clinical heterogeneity in cancer. *Mol Cell Oncol* 2020;7(1):1682924. DOI: 10.1080/23723556.2019.1682924
9. Knudson A.G. Jr. Mutation and cancer: statistical study of retinoblastoma. *Proc Natl Acad Sci USA* 1971;68(4):820–3. DOI: 10.1073/pnas.68.4.820
10. Brodeur G.M., Nichols K.E., Plon S.E. et al. Pediatric cancer predisposition and surveillance: an overview, and a tribute to alfred G. Knudson Jr. *Clin Cancer Res* 2017;23(11):e1–5. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-17-0702
11. Scott R.H., Stiller C.A., Walker L. et al. Syndromes and constitutional chromosomal abnormalities associated with Wilms tumour. *J Med Genet* 2006;43(9):705–15. DOI: 10.1136/jmg.2006.041723
12. Scott R.H., Douglas J., Baskcomb L. et al. Constitutional 11p15 abnormalities, including heritable imprinting center mutations, cause nonsyndromic Wilms tumor. *Nat Genet* 2008;40(11):1329–34. DOI: 10.1038/ng.243
13. Maas S.M., Vansenne F., Kadouch D.J. et al. Phenotype, cancer risk, and surveillance in Beckwith–Wiedemann syndrome depending on molecular genetic subgroups. *Am J Med Genet A* 2016;170(9):2248–60. DOI: 10.1002/ajmg.a.37801
14. Scollon S., Anglin A.K., Thomas M. et al. A comprehensive review of pediatric tumors and associated cancer predisposition syndromes. *J Genet Couns* 2017;26(3):387–434. DOI: 10.1007/s10897-017-0077-8
15. Hameed M., Mandelker D. Tumor syndromes predisposing to osteosarcoma. *Adv Anat Pathol* 2018;25(4):217–22. DOI: 10.1097/PAP.0000000000000190
16. Treger T.D., Chowdhury T., Pritchard-Jones K., Behjati S. The genetic changes of Wilms tumour. *Nat Rev Nephrol* 2019;15(4):240–51. DOI: 10.1038/s41581-019-0112-0
17. Mahamdallie S., Yost S., Poyastro-Pearson E. et al. Identification of new Wilms tumour predisposition genes: an exome sequencing

- study. *Lancet Child Adolesc Health* 2019;3(5):322–31. DOI: 10.1016/S2352-4642(19)30018-5
18. Astuti D., Morris M.R., Cooper W.N. et al. Germline mutations in *DIS3L2* cause the Perlman syndrome of overgrowth and Wilms tumor susceptibility. *Nat Genet* 2012;44(3):277–84. DOI: 10.1038/ng.1071
 19. Shuman C., Smith A.C., Steele L. et al. Constitutional UPD for chromosome 11p15 in individuals with isolated hemihyperplasia is associated with high tumor risk and occurs following assisted reproductive technologies. *Am J Med Genet A* 2006;140(14):1497–503. DOI: 10.1002/ajmg.a.31323
 20. Dommering C.J., Mol B.M., Moll A.C. et al. RB1 mutation spectrum in a comprehensive nationwide cohort of retinoblastoma patients. *J Med Genet* 2014;51(6):366–74. DOI: 10.1136/jmedgenet-2014-102264
 21. Dimaras H., Corson T.W., Cobrinik D. et al. Retinoblastoma. *Nat Rev Dis Primers* 2015;1:15021. DOI: 10.1038/nrdp.2015.21
 22. Lohmann D.R., Gallie B.L. Retinoblastoma: revisiting the model prototype of inherited cancer. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2004;129C(1):23–8. DOI: 10.1002/ajmg.c.30024
 23. Кулева С.А., Имянитов Е.Н. Опухоль Вильмса: синдромальная и молекулярная диагностика. *Онкопедия* 2017;4(4):283–9. DOI: 10.15690/onco.v4i4.1814
 24. Kulyova S.A., Imyaninov E.N. Wilms' tumor: syndrome-based and molecular diagnostics. *Onkopediatria* 2017;4(4):283–9. (In Russ.). DOI: 10.15690/onco.v4i4.1814
 25. Segers H., Kersseboom R., Alders M. et al. Frequency of WT1 and 11p15 constitutional aberrations and phenotypic correlation in childhood Wilms tumour patients. *Eur J Cancer* 2012;48(17):3249–56. DOI: 10.1016/j.ejca.2012.06.008
 26. Fischbach B.V., Trout K.L., Lewis J. et al. WAGR syndrome: a clinical review of 54 cases. *Pediatrics* 2005;116(4):984–8. DOI: 10.1542/peds.2004-0467
 27. Weksberg R., Nishikawa J., Caluseriu O. et al. Tumor development in the Beckwith–Wiedemann syndrome is associated with a variety of constitutional molecular 11p15 alterations including imprinting defects of *KCNQ1OT1*. *Hum Mol Genet* 2001;10(26):2989–3000. DOI: 10.1093/hmg/10.26.2989
 28. Smith A.C., Squire J.A., Thorner P. et al. Association of alveolar rhabdomyosarcoma with the Beckwith–Wiedemann syndrome. *Pediatr Dev Pathol* 2001;4(6):550–8. DOI: 10.1007/s10024001-0110-6.
 29. Pappas J.G. The clinical course of an overgrowth syndrome, from diagnosis in infancy through adulthood: the case of Beckwith–Wiedemann syndrome. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care* 2015;45(4):112–7. DOI: 10.1016/j.cppeds.2015.03.001
 30. Cooper W.N., Luharia A., Evans G.A. et al. Molecular subtypes and phenotypic expression of Beckwith–Wiedemann syndrome. *Eur J Hum Genet* 2005;13(9):1025–32. DOI: 10.1038/sj.ejhg.5201463
 31. Rahman N. Realizing the promise of cancer predisposition genes [published correction appears in *Nature* 2014;510(7503):176]. *Nature* 2014;505(7483):302–8. DOI: 10.1038/nature12981
 32. Nance M.A., Neglia J.P., Talwar D. et al. Neuroblastoma in a patient with Sotos' syndrome. *J Med Genet* 1990;27(2):130–2. DOI: 10.1136/jmg.27.2.130
 33. Fagali C., Kok F., Nicola P. et al. MLPA analysis in 30 Sotos syndrome patients revealed one total *NSD1* deletion and two partial deletions not previously reported. *Eur J Med Genet* 2009;52(5):333–6. DOI: 10.1016/j.ejmg.2009.07.001
 34. Cottureau E., Mortemousque I., Moizard M.P. et al. Phenotypic spectrum of Simpson–Golabi–Behmel syndrome in a series of 42 cases with a mutation in *GPC3* and review of the literature. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2013;163C(2):92–105. DOI: 10.1002/ajmg.c.31360
 35. Ripperger T., Bielack S.S., Borkhardt A. et al. Childhood cancer predisposition syndromes—A concise review and recommendations by the Cancer Predisposition Working Group of the Society for Pediatric Oncology and Hematology. *Am J Med Genet A* 2017;173(4):1017–37. DOI: 10.1002/ajmg.a.38142
 36. Gambale A., Russo R., Andolfo I. et al. Germline mutations and new copy number variants among 40 pediatric cancer patients suspected for genetic predisposition. *Clin Genet* 2019;96(4):359–65. DOI: 10.1111/cge.13600
 37. Dehainault C., Garancher A., Castéra L. et al. The survival gene *MED4* explains low penetrance retinoblastoma in patients with large *RB1* deletion. *Hum Mol Genet* 2014;23(19):5243–50. DOI: 10.1093/hmg/ddu245
 38. Taylor M., Dehainault C., Desjardins L. et al. Genotype-phenotype correlations in hereditary familial retinoblastoma. *Hum Mutat* 2007;28(3):284–93. DOI: 10.1002/humu.20443
 39. Imperatore V., Pinto A.M., Gelli E. et al. Parent-of-origin effect of hypomorphic pathogenic variants and somatic mosaicism impact on phenotypic expression of retinoblastoma. *Eur J Hum Genet* 2018;26(7):1026–37. DOI: 10.1038/s41431-017-0054-6
 40. Rushlow D.E., Mol B.M., Kennett J.Y. et al. Characterisation of retinoblastomas without *RB1* mutations: genomic, gene expression, and clinical studies. *Lancet Oncol* 2013;14(4):327–34. DOI: 10.1016/S1470-2045(13)70045-7
 41. Chen Z., Moran K., Richards-Yutz J. et al. Enhanced sensitivity for detection of low-level germline mosaic *RB1* mutations in sporadic retinoblastoma cases using deep semiconductor sequencing. *Hum Mutat* 2014;35(3):384–91. DOI: 10.1002/humu.22488
 42. Amirano S., Marozza A., Somma S. et al. Next generation sequencing in sporadic retinoblastoma patients reveals somatic mosaicism. *Eur J Hum Genet* 2015;23(11):1523–30. DOI: 10.1038/ejhg.2015.6
 43. Cygan K.J., Soemedi R., Rhine C.L. et al. Defective splicing of the *RB1* transcript is the dominant cause of retinoblastomas. *Hum Genet* 2017;136(9):1303–12. DOI: 10.1007/s00439-017-1833-4
 44. Mendoza P.R., Grossniklaus H.E. The biology of retinoblastoma. *Prog Mol Biol Transl Sci* 2015;134:503–16. DOI: 10.1016/bs.pmbts.2015.06.012
 45. Correa H. Li–Fraumeni syndrome. *J Pediatr Genet* 2016;5(2):84–8. DOI: 10.1055/s-0036-1579759
 46. Villani A., Shore A., Wasserman J.D. et al. Biochemical and imaging surveillance in germline TP53 mutation carriers with Li–Fraumeni syndrome: 11-year follow-up of a prospective observational study. *Lancet Oncol* 2016;17(9):1295–305. DOI: 10.1016/S1470-2045(16)30249-2
 47. Frebourg T., Bajalica Lagercrantz S., Oliveira C. et al. Guidelines for the Li–Fraumeni and heritable TP53-related cancer syndromes. *Eur J Hum Genet* 2020;28(10):1379–86. DOI: 10.1038/s41431-020-0638-4
 48. Bougeard G., Renaux-Petel M., Flaman J.M. et al. Revisiting Li–Fraumeni syndrome from TP53 mutation carriers. *J Clin Oncol* 2015;33(21):2345–52. DOI: 10.1200/JCO.2014.59.5728
 49. Sherborne A.L., Laverne V., Yu K. et al. Somatic and germline TP53 alterations in second malignant neoplasms from pediatric cancer survivors. *Clin Cancer Res* 2017;23(7):1852–61. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-16-0610
 50. Mirabello L., Yeager M., Mai P.L. et al. Germline TP53 variants and susceptibility to osteosarcoma. *J Natl Cancer Inst* 2015;107(7):djv101. DOI: 10.1093/jnci/djv101
 51. Birch J.M., Alston R.D., McNally R.J. et al. Relative frequency and morphology of cancers in carriers of germline TP53 mutations. *Oncogene* 2001;20(34):4621–8. DOI: 10.1038/sj.onc.1204621
 52. Ognjanovic S., Olivier M., Bergemann T.L., Hainaut P. Sarcomas in TP53 germline mutation carriers: a review of the IARC TP53 database. *Cancer* 2012;118(5):1387–96. DOI: 10.1002/encr.26390
 53. De Kock L., Wu M.K., Foulkes W.D. Ten years of DICER1 mutations: provenance, distribution, and associated phenotypes. *Hum Mutat* 2019;40(11):1939–53. DOI: 10.1002/humu.23877

53. De Kock L., Geoffrion D., Rivera B. et al. Multiple DICER1-related tumors in a child with a large interstitial 14q32 deletion. *Genes Chromosomes Cancer* 2018;57(5):223–30. DOI: 10.1002/gcc.22523
54. McCluggage W.G., Apellaniz-Ruiz M., Chong A.L. et al. Embryonal rhabdomyosarcoma of the ovary and fallopian tube: rare neoplasms associated with germline and somatic DICER1 mutations. *Am J Surg Pathol* 2020;44(6):738–47. DOI: 10.1097/PAS.0000000000001442
55. González I.A., Stewart D.R., Schultz K.A.P. et al. DICER1 tumor predisposition syndrome: an evolving story initiated with the pleuropulmonary blastoma. *Mod Pathol* 2022;35(1):4–22. DOI: 10.1038/s41379-021-00905-8
56. Palculict T.B., Ruteshouser E.C., Fan Y. et al. Identification of germline DICER1 mutations and loss of heterozygosity in familial Wilms tumour. *J Med Genet* 2016;53(6):385–8. DOI: 10.1136/jmedgenet-2015-103311
57. Doros L., Yang J., Dehner L. et al. DICER1 mutations in embryonal rhabdomyosarcomas from children with and without familial PPB-tumor predisposition syndrome. *Pediatr Blood Cancer* 2012;59(3):558–60. DOI: 10.1002/pbc.24020
58. Yin R., Kwoh C.K., Zheng J. Whole genome sequencing analysis. In: *Encyclopedia of Bioinformatics and Computational Biology*. Eds.: S. Ranganathan, M. Gribskov, K. Nakai, C. Schönbach. Academic Press, 2019. Pp. 176–183.
59. Tam V., Patel N., Turcotte M. et al. Benefits and limitations of genome-wide association studies. *Nat Rev Genet* 2019;20(8):467–84. DOI: 10.1038/s41576-019-0127-1
60. Parsons D.W., Roy A., Yang Y. et al. Diagnostic yield of clinical tumor and germline whole-exome sequencing for children with solid tumors. *JAMA Oncol* 2016;2(5):616–24. DOI: 10.1001/jamaoncol.2015.5699

Вклад авторов

С.А. Кулева: разработка идеи, написание текста статьи;

А.А. Рязанкина: обзор публикаций по теме статьи, научное редактирование, окончательное одобрение статьи;

М.М. Васильева: обзор публикаций по теме статьи, окончательное одобрение статьи.

Все авторы несут ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части статьи.

Authors' contributions

S.A. Kulyova: idea development, article writing, final article approval;

A.A. Ryazankina: review of publications on the article topic, scientific editing, final article approval;

M.M. Vasileva: review of publications on the article topic, final article approval.

All the authors are responsible for all aspects of the work implying proper study and resolution of matters relating to the accuracy or integrity of any part of the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

С.А. Кулева / S.A. Kulyova: <https://orcid.org/0000-0003-0390-8498>

А.А. Рязанкина / A.A. Ryazankina: <https://orcid.org/0000-0001-7195-6307>

М.М. Васильева / M.M. Vasileva: <https://orcid.org/0009-0000-1190-7220>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

Статья поступила: 16.12.2024. **Принята к публикации:** 23.01.2025. **Опубликована онлайн:** 14.04.2025.

Article submitted: 16.12.2024. **Accepted for publication:** 23.01.2025. **Published online:** 14.04.2025.