

НАСЛЕДСТВЕННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С ПОВЫШЕННЫМ РИСКОМ РАЗВИТИЯ ОПУХОЛЕЙ ДЕТСКОГО ВОЗРАСТА

Обзор

© 2023 Е.Н. Суспицын^{1,2*}, Е.Н. Имянитов^{1,2}

¹ Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова, 197758 Санкт-Петербург, Россия; электронная почта: evgeny.suspitsin@gmail.com

² Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, 194100 Санкт-Петербург, Россия

Поступила в редакцию 31.01.2023

После доработки 16.03.2023

Принята к публикации 18.03.2023

Распространение технологий секвенирования нового поколения позволило установить, что значительная часть онкологической заболеваемости у детей связана с моногенными наследственными болезнями. Предрасположенность к развитию новообразований детского возраста характерна для широкого круга состояний, включая наследственные опухолевые синдромы, первичные иммунодефициты, расопатии и факоматозы. Механизмы молекулярного патогенеза неоплазм многообразны и включают нарушения сигнальных каскадов, дефекты репарации ДНК, процессы ремоделирования хроматина и процессинга микроРНК. Своевременная диагностика синдромов с повышенным риском развития опухолей крайне важна для эффективного лечения пациентов, медико-генетического консультирования семей и разработки программ профилактического наблюдения. В обзоре описан спектр новообразований, характерных для наиболее распространённых синдромов, а также возможные патогенетические механизмы их развития.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: опухоли детского возраста, мутации, расопатии, факоматозы, первичные иммунодефициты.

DOI: 10.31857/S0320972523070035, EDN: FUVWQB

ВВЕДЕНИЕ

Большинство опухолей возникает в результате накопления критического числа соматических мутаций, затрагивающих онкогены и гены-супрессоры опухолевого роста в каком-либо клоне клеток. В ряде случаев высокий риск развития новообразований обусловлен мутациями, полученными от родителей, и наследуется как моногенный менделевский признак. Хорошо известен ряд семейных опухолевых синдромов — заболеваний, при которых опухоли являются главным и единственным проявлением генетической патологии. Как правило, такие заболевания впервые манифестируют у взрослых. В качестве примеров можно приве-

сти наследственный неполипозный рак толстой кишки (синдром Линча), наследственный рак молочной железы и яичников, семейная медуллярная карцинома щитовидной железы и т.д. Эти заболевания неплохо изучены, разработаны методы их диагностики, подходы к лечению и профилактическому наблюдению. При этом становится очевидным, что повышенный риск новообразований также характерен для целого ряда наследственных заболеваний детского возраста. Данные, полученные методом высокопроизводительного секвенирования нового поколения, свидетельствуют о том, что около 10% детских опухолей возникает на фоне наследственных дефектов, связанных с теми или иными генетическими синдромами [1–3].

Принятые сокращения: ВЭБ — вирус Эпштейна–Барр; ЗПРР — задержка психоречевого развития; ПИД — первичные иммунодефициты; ЮММЛ — ювенильный миеломоноцитарный лейкоз.

* Адресат для корреспонденции.

Спектр новообразований у детей существенно отличается от такового у взрослых. В то время как у последних преобладают солидные опухоли эпителиального происхождения, в детском возрасте чаще диагностируются гематологические опухоли (лейкозы и лимфомы), опухоли головного и спинного мозга (медуллобластома, рабдоидные опухоли, глиомы), бластомы (ретинобластома, нефробластома, нейробластома) и саркомы (остеосаркома, саркома Юинга) [4]. Эти новообразования могут возникать в структуре широкого круга наследственных заболеваний, включая «классические» опухолевые синдромы, первичные иммунодефицитные состояния, факотомозы, синдромы с макросомией, расопатии и т.д. К другим особенностям детских опухолей можно отнести низкую мутационную нагрузку (т.е. относительно небольшое число мутаций, выявляемых в опухолевой ткани), а также повышенную частоту соматических транслокаций, приводящих к образованию химерных белков с онкогенными свойствами [5].

Предлагаются различные критерии, на основании которых можно выявить детей с онкологическими заболеваниями, нуждающихся в молекулярно-генетическом исследовании с целью поиска наследственных мутаций [6–8]. К ним относятся, в частности, выявление первично-множественных опухолей, обнаружение у ребёнка любой опухоли «взрослого» типа (рак толстой кишки, рак яичников и т.д.), наличие лицевых дизморфий, врождённых пороков различных органов, задержки психоречевого развития (ЗПРР), нарушений роста, кожных пигментаций, гематологических нарушений, иммунодефицита, а также необычно тяжёлая токсичность в ходе лекарственного лечения и/или лучевой терапии. Также считается, что факт наличия опухоли некоторых гистологических типов (атипичная тератоидно-рабдоидная опухоль, медуллобластома, гепатобластома и т.д.) с высокой вероятностью указывает на наличие у ребёнка наследственного дефекта [6, 9].

В некоторых случаях подтип опухоли достаточно чётко ассоциирован с определёнными наследственными заболеваниями: например, гиподиплоидный острый лимфобластный лейкоз характерен для синдрома Ли–Фраумени [2], а SHN-подтип медуллобластомы — для синдрома Горлина с мутациями *SUFU* [10]. Однако большинство разновидностей опухолей не являются абсолютно специфичными для конкретных синдромов. Так, одна из наиболее частых опухолей детского возраста, опухоль Вильмса (нефробла-

стома), обычно возникает спорадически, но также может являться частью клинических проявлений целого ряда заболеваний генетической природы [11, 12]. Среди синдромальных форм опухоли Вильмса можно выделить синдромы Беквита–Видеманна, WAGR (Wilms tumor, Aniridia, Genitourinary abnormalities, and mental Retardation), Дениса–Драша, Фрейзера, Перлмана, Симпсона–Голаби–Бемеля, анемию Фанкони; реже эта опухоль встречается у больных с синдромами Блума, *DICER1*, Ли–Фраумени, нанизмом Мулибрей, *PIK3CA*-ассоциированными синдромами [12]. В 10% изолированных случаев опухоли Вильмса выявляются наследственные мутации в генах *REST*, *CHEK1*, *EP300*, *PALB2*, *ARID1A* [13].

«КЛАССИЧЕСКИЕ» ОПУХОЛЕВЫЕ СИНДРОМЫ

Ретинобластома — злокачественная опухоль сетчатки, возникающая из примитивных ретинальных стволовых клеток или предшественников колбочек (табл. 1). Наблюдение за пациентами с этим заболеванием позволило Альфреду Кнудсону в 1971 г. сформулировать так называемую «2-ударную» гипотезу канцерогенеза. Согласно его предположению, для развития наследственной ретинобластомы требуется два генетических события: унаследованная мутация одного аллеля (первый «удар») и последующая соматическая инактивация другого аллеля (второй «удар») в процессе развития сетчатки. Эта гипотеза блестяще подтвердилась после открытия в 1986 г. гена *RB1* и демонстрации его биаллельной инактивации в клетках опухоли [14]. Белок является негативным регулятором клеточного цикла; мутации приводят к потере функции и неконтролируемой пролиферации клеток [15]. Ген стал первым идентифицированным геном-супрессором опухолевого роста и послужил архетипическим примером роли подобных генов в канцерогенезе.

Синдром Ли–Фраумени был описан более 50 лет назад. Со временем классические критерии синдрома были существенно дополнены: в частности, выяснилось, что наличие семейного анамнеза, отягощённого в отношении ранних раков или сарком, не является обязательным [16]. В то же время большое диагностическое значение имеет выявление редких разновидностей педиатрических опухолей (табл. 1); вероятность обнаружения наследственных мутаций *TP53* особенно велика в случае адренокортикальных карцином,

Таблица 1. Классические опухолевые синдромы

Синдром	Ген	Основные разновидности опухолей, возникающие в детском возрасте
Синдром Ли–Фраумени	<i>TP53</i>	карцинома коры надпочечников, глиобластома, астроцитомы, эпендимомы, карцинома сосудистого сплетения, супратенториальные примитивные нейроэктодермальные опухоли, рабдомиосаркома, остеосаркома нижней челюсти, медуллобластома, гиподиплоидный острый лимфобластный лейкоз, лимфомы
Наследственная ретинобластома	<i>RB1</i>	ретинобластома
Синдром Горлина	<i>PTCH1</i> , <i>SUFU</i>	медуллобластома (особенно у носителей мутаций <i>SUFU</i>), базальноклеточные карциномы кожи
Врождённый синдром дефицита репарации неспаренных оснований (CMMRD)	<i>MLH1</i> , <i>MSH2</i> , <i>MSH6</i> , <i>PMS2</i> , <i>EPCAM</i>	лимфомы, острый лимфобластный и миелобластный лейкозы, пилопатриксомы, глиобластома, астроцитомы, супратенториальные примитивные нейроэктодермальные опухоли, медуллобластома, колоректальный рак
Синдром злокачественных рабдоидных опухолей	<i>SMARCB1</i> , <i>SMARCA4</i>	атипичная тератоидно-рабдоидная опухоль ЦНС, экстракраниальные злокачественные рабдоидные опухоли (головы и шеи, паравerteбральных мышц, печени, мочевого пузыря, средостения, брюшной полости, таза, сердца, почек), мелкоклеточная карцинома яичников гиперкальцемического типа
DICER1-ассоциированный опухолевый синдром	<i>DICER1</i>	плевропульмональная бластома, кистозная нефрома; реже — медуллоэпителиома цилиарного тела, назальная хондромезенхимальная гамартома, эмбриональная рабдомиосаркома, бластома гипофиза, пинеобластома, саркома ЦНС, пресакральная злокачественная тератоидная опухоль

карцином сосудистого сплетения [17] и анапластических рабдомиосарком [18]. Белок p53 является «стражем генома»: в ответ на повреждения ДНК он инициирует транскрипцию многочисленных генов, вовлечённых в регуляцию клеточного цикла, ДНК-репарации, апоптоза и метаболизма. По-видимому, до 1,5% детских опухолей связаны с герминальными мутациями *TP53* [3]; в то же время интерпретация клинического значения наследственных вариантов этого гена сложна ввиду достаточно высокой популяционной частоты и различной пенетрантности [16].

Синдром Горлина связан с наследственными мутациями в генах *Patched1* (*PTCH1*) и *Suppressor of fused* (*SUFU*), ассоциированных с SHH (Sonic Hedgehog)-опосредованным сигнальным каскадом. Продукт *PTCH1* является рецептором для SHH; связывание этих молекул ведёт к изменению активности Smo (smoothened). В норме *PTCH1* является репрессором Smo; в случае мутации активируется сигнальный комплекс, состоящий из Gli-1 (glioma-associated oncogene) и *SUFU*. В опухолях продемонстрирована потеря гетерозиготности по нормальному аллелю *SUFU* и *PTCH1*

и активация SHH-сигналинга, ведущая, в частности, к ингибированию апоптоза [19].

Подавляющее большинство наследственных опухолевых синдромов имеет аутосомно-доминантный тип наследования. К немногочисленным исключениям относится синдром конституционального дефекта репарации неспаренных оснований (constitutional mismatch repair deficiency, CMMRD). Как известно, гетерозиготные мутации генов mismatch-репарации (*MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2*) являются причиной карцином толстой кишки и эндометрия в структуре синдрома Линча [20]. Биаллельные повреждения этих генов встречаются гораздо реже и ассоциированы с развитием широкого спектра опухолей (в первую очередь гематологических опухолей и неоплазм мозга) с очень ранним дебютом. Наличие у пациентов кофейных пятен на коже, узелков Лиша на радужке, а также нейрофибром придаёт этому заболеванию сходство с нейрофиброматозом типа I. Наблюдается определённая ассоциация между генотипом и фенотипом: так, гематологические опухоли чаще возникают у детей с дефектами *MLH1* и *MSH2*, чем у обладателей мутаций *MSH6* и *PMS2*, в то время как для

последних более характерны новообразования головного мозга [21].

Синдром предрасположенности к рабдоидным опухолям ассоциирован с мутациями субъединиц АТР-зависимого хроматин-ремоделирующего комплекса SWI/SNF (BAF), задействованного в процессах дифференцировки клеток и поддержании плюрипотентности стволовых клеток [22]. Очевидно, что развитие новообразований не связано с нарушением стабильности генома, так как для рабдоидных опухолей характерна необычно низкая мутационная нагрузка [23]. Учитывая, что упомянутый комплекс взаимодействует с промоторами огромного числа генов, механизм образования опухолей, по-видимому, не связан с каким-то одним сигнальным каскадом, а скорее вызван эпигенетическими нарушениями транскрипционной регуляции [24].

Ген *DICER1*, ассоциированный с широким спектром доброкачественных и злокачественных опухолей детского возраста, играет важную роль в трансляции белков. Его продукт представляет собой РНКазу III, которая необходима для производства микроРНК путём разрезания пре-микроРНК или двунитевой РНК. В свою очередь, микроРНК, взаимодействуя с мРНК, задействованы в регуляции экспрессии более 30% всех генов, кодирующих белки [25]. Большинство опухолей в структуре этого синдрома возникают в результате сочетания наследственной мутации типа loss-of-function и приобретённой соматической миссенс-мутации в одной из пяти «горячих точек» РНКазного домена IIIb [26]. У пациентов с плевропульмональной бластомой и другими опухолями описан также мозаицизм по миссенс-мутациям в тех же «горячих точках», причём он ассоциирован с более тяжёлым течением заболевания, ранним началом и формированием первично-множественных опухолей [27].

ПЕРВИЧНЫЕ ИММУНОДЕФИЦИТЫ

Первичные иммунодефициты (ПИД) или врождённые ошибки иммунитета представляют собой крайне гетерогенную группу генетически детерминированных дефектов иммунной системы, приводящих к повышенной частоте инфекционных, онкологических и аутоиммунных осложнений [28, 29]. До 25% детей с первичными иммунодефицитами страдают злокачественными новообразованиями [30]; более того, онкологические заболевания являются второй по значимости причиной смерти пациентов с ПИД после инфекций [31].

Нередко развитие опухоли является одним из первых клинических проявлений иммунодефицита. Около 60–70% опухолей, возникающих на фоне ПИД, представлены лимфомами и лейкозами [32].

Риск развития опухоли сильно варьирует в зависимости от конкретной формы ПИД [29]. Высокий онкологический риск характерен для пациентов с нарушениями гуморального иммунитета (общая вариабельная иммунная недостаточность, X-сцепленная агаммаглобулинемия), клеточного иммунитета (тяжёлая комбинированная иммунная недостаточность, X-сцепленный лимфопролиферативный синдром, синдром Вискотта–Олдрича), а также дефектами репарации ДНК. У большинства больных ПИД с опухолевыми проявлениями в той или иной степени нарушена функция В-лимфоцитов, тогда как функция Т-клеток может быть полностью или частично сохранной. Существующие данные свидетельствуют, что пациенты с первичными дефектами антителообразования, как правило, демонстрируют наибольшее количество патогенетических компонентов, необходимых для процесса канцерогенеза (hallmarks of cancer) [33].

Несмотря на то что важным условием, способствующим развитию опухолей, является снижение противоопухолевого иммунного надзора, внутренние причины онкологической предрасположенности у больных ПИД не являются универсальными. К ним относятся многообразные нарушения процессов дифференцировки, апоптоза, сигнальных взаимодействий, метаболизма и реорганизации цитоскелета клеток иммунной системы, а также механизмов сохранения хромосомной стабильности, поддержания длины теломера и репарации ДНК [34, 35].

Кроме того, важную роль играет нарушение защиты от вирусов. В частности, вирус Эпштейна–Барр (ВЭБ) причастен к патогенезу ряда лимфопролиферативных заболеваний, гематологических опухолей и некоторых карцином [36]. ВЭБ имеет повышенную тропность к В-лимфоцитам, чем и объясняется преобладание В-клеточных ВЭБ-ассоциированных лимфом. Вирус Эпштейна–Барр запускает избыточную пролиферацию антител-продуцирующих В-клеток, за которой следует индукция клеточного иммунного ответа, связанного с цитотоксическими Т-клетками. Отсутствие нормального цитотоксического ответа ведёт к ВЭБ-опосредованной пролиферации В-клеток. Например, при X-сцепленном лимфопролиферативном синдроме дефект белка SAP, ассоциированного с сигнальной

лимфоцит-активирующей молекулой (SLAM), приводит к серьёзному нарушению функции цитотоксических лимфоцитов, в то время как у здоровых индивидуумов носительство ВЭБ обычно бессимптомно. Другая форма лимфо-пролиферативного синдрома связана с наследственным дефектом гена *XIAP*. Продукт этого гена ингибирует каспазы, препятствуя апоптозу клеток; нарушение функции приводит к иммунному дисбалансу и хроническому воспалению, преимущественно за счёт гиперэкспансии вирус-специфических Т-лимфоцитов в ответ на ВЭБ-инфекцию [37].

Синдром Вискотта—Олдрича относится к комбинированным иммунодефицитам и ассоциирован с мутациями гена *WAS*. Продукт этого гена участвует в реорганизации актинового цитоскелета, необходимой для формирования иммунологических синапсов, обеспечения цитотоксичности натуральных киллеров (NK), хемотаксиса и хемотаксиса [38].

Повышенный риск развития опухолей при дефектах репарации двунитевых разрывов ДНК связан со снижением эффективности иммунного надзора вследствие дефектов развития Т- и В-клеток, уменьшения разнообразия клонального репертуара, нарушения пролиферации лимфоцитов, трансформации В-клеток, а также их иммортализации под воздействием вируса Эпштейна—Барр [39]. Возможна также прямая индукция точечных мутаций, транслокаций и процесса хромотрепсиса [40], нарушающих стабильность генома и повышающих вероятность злокачественной трансформации.

Многие разновидности ПИД связаны с нарушением таких важных процессов, затрагивающих Т- и В-лимфоциты, как V(D)J-рекомбинация, переключение классов антител и соматическая гипермутация [41]. Эти события, подразумевающие эндогенную генерацию и последующее устранение двунитевых разрывов ДНК, критически необходимы для нормального развития и созревания иммунной системы.

В частности, V(D)J-рекомбинация инициируется связыванием молекул RAG1 и RAG2 с сигнальными последовательностями, фланкирующими V-, D- и J-участки. Образуются двунитевые разрывы ДНК, концы которых стабилизируются шпилечными структурами [42]. После фосфорилирования каталитической субъединицей ДНК-протеинкиназным комплексом (DNA-PKc), к устранению шпилек привлекается белок Artemis, кодируемый геном *DCLRE1C* и обладающий эндонуклеазной активностью [43]. Мутации, вызывающие поте-

рю функции *RAG1/2* или *DCLRE1C*, нарушая нормальное развитие Т- и В-лимфоцитов, являются причиной тяжёлых комбинированных иммунодефицитов. Двунитевые разрывы ликвидируются за счёт привлечения белковых участников нехомологичного связывания концов ДНК (Non-Homologous End-Joining, NHEJ), дефекты некоторых из вовлечённых в эти процессы молекул (Artemis, DNA-PKc, LIG4, Cernunnos) также ассоциированы с некоторыми разновидностями ПИД.

Отдельного внимания заслуживают синдромы с хромосомной нестабильностью, связанные в первую очередь с распознаванием двунитевых разрывов ДНК [44]. Наиболее высок риск новообразований у пациентов с атаксией-телеангиэктазией (табл. 2): опухоли отмечаются у 25% больных [45]. Продукт гена *ATM* служит сенсором при распознавании двунитевых разрывов ДНК; мутации приводят к снижению способности к активации контрольных точек (checkpoints) клеточного цикла в ответ на воздействие ионизирующего излучения [46]. Особенно часто возникают лейкозы и лимфомы — риск этих заболеваний в десятки и даже сотни раз превышает популяционный [47]. К сожалению, прогноз при развитии опухолей, как правило, весьма неблагоприятен: если обычно показатель 5-летней продолжительности жизни у детей с лимфомой Ходжкина превышает 90%, средняя выживаемость пациентов с атаксией-телеангиэктазией составляет около 3 месяцев независимо от наличия или отсутствия лечения [47, 48].

Синдром Блума (табл. 2) связан с биаллельными мутациями гена *BLM*, кодирующего протеин из 1417 аминокислот, принадлежащий к подсемейству ДНК-хеликаз RecQ. Белок BLM играет важную роль в поддержании стабильности генома, являясь сенсором повреждения ДНК и рекрутируя другие белки репарации в место дефекта [49]. Хеликаза BLM обеспечивает точность гомологичной рекомбинации, разрушая структуры Холлидея (Holliday junctions) и, таким образом, предотвращая кроссинговер между сестринскими хроматидами [50]. Кроме того, она управляет регрессией остановленной вилки репликации [51]. Описано участие BLM в поддержании структуры теломер [52]. Нарушение функции хеликазы приводит к высокому уровню гомологичной рекомбинации хромосом. Это выражается в повышенном числе обменов несестринских хроматид, увеличении числа квадрирадиальных конфигураций в культуре лимфоцитов и появлении хромосомных разрывов и перестроек, что может быть обнаружено при

Таблица 2. Первичные иммунодефициты

Заболевание	Гены	Симптомы	Основные разновидности опухолей, возникающие в детском возрасте
Тяжёлая комбинированная иммунная недостаточность (ТКИН)	<i>IL2RG, JAK3, ADA, IL7RA, RAG1, RAG2, DCLRE1C/Artemis, NHEJ1/Cernunnos, ZAP70</i>	тяжёлые инфекции дыхательного и пищеварительного тракта, кандидоз, хроническая диарея, снижение массы и роста, инфекции, вызванные условно патогенными микроорганизмами	неходжкинские и ходжкинские лимфомы, ВЭБ-ассоциированная лимфома, лимфома Беркитта, лейкозы, множественные лейомиомы почек и лёгких
Синдром Вискотта—Олдрича	<i>WAS</i>	склонность к кровоточивости, экзема, рекуррентные бактериальные и вирусные инфекции, микротромбоцитопения	В-клеточная лимфома, лейкопения, асцит, саркома Капоши, лейомиомы
Х-Сцепленный лимфопролиферативный синдром	<i>SH2D1A, XIAP</i>	тяжёлое течение ВЭБ-инфекции и других вирусных инфекций, гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз	ходжкинские и неходжкинские лимфомы
Атаксия-телеангиэктазия	<i>ATM</i>	прогрессирующая атаксия, дизартрия, окуломоторная апраксия, хореоатетоз, телеангиэктазии конъюнктивы и кожи, частые инфекции	лимфомы, лейкозы
Синдром Блума	<i>BLM</i>	пре- и постнатальная задержка роста, дефицит подкожной жировой клетчатки, эритема лица и открытых участков кожи после инсоляции, инфекции среднего уха, верхних дыхательных путей и лёгких	острый лимфобластный и миелобластный лейкозы, лимфомы, опухоль Вильмса, медуллобластома
Синдром Ниймегена	<i>NBN</i>	микроцефалия, задержка внутриутробного развития, низкорослость, отставание в психомоторном развитии, рецидивирующие респираторные инфекции	лимфомы (преимущественно В-клеточные), острый лимфобластный и миелобластный лейкозы, опухоли мозга (медуллобластома, глиома), рабдомиосаркома
Анемия Фанкони	более 20 генов <i>FANC</i>	низкий рост, микроцефалия, пигментация кожи, скелетные мальформации верхних и нижних конечностей, аномалии мочеполового тракта, панцитопения	острый миелобластный и лимфобластный лейкозы

цитогенетических исследованиях. Карциномы молочной железы, ассоциированные с дефектом *BLM*, не демонстрируют потерь гетерозиготности (LOH) локуса *BLM*, что предполагает развитие опухолей по механизму гаплонедостаточности [53, 54].

Пациенты с синдромом Ниймегена (Nijmegen breakage syndrome) обладают характерным фенотипом (низкорослость, «птичье» лицо, микроцефалия) и имеют тяжёлые нарушения гуморального и клеточного иммунитета [55]. Белок нибрин (*NBN/NBS1*) входит в структуру комплекса *MRE11–RAD50–NBS1* (*MRN*), играющего важнейшую роль в ответе

на основные виды клеточного стресса: повреждение ДНК в виде двунитевых разрывов, остановку репликационных вилок, дисфункцию теломер и внедрение вирусов [56]. Примечательно, что практически все пациенты с синдромом Ниймегена гомозиготны по аллелю *NBN* с.657_661del5, который с высокой частотой встречается в странах Восточной Европы, в том числе в России [57, 58]. Соматическая утрата нормального аллеля, по-видимому, нехарактерна для опухолей, возникающих у носителей мутаций *NBN/NBS1* [54, 59].

Больные анемией Фанкони имеют разнообразные клинические проявления, включая

низкорослость, пятна на коже, микроцефалию, аномалии верхних и нижних конечностей, панцитопению. Характерна высокая частота гематологических и солидных опухолей; наиболее часто встречается острый миелобластный лейкоз [60]. Заболевание обладает очень высокой генетической гетерогенностью. Описано более 20 генов, ответственных за развитие анемии Фанкони; подавляющее большинство случаев наследуются по аутосомно-рецессивному типу. Функция белков анемии Фанкони связана с репарацией межцепочечных кросс-линков ДНК, препятствующих репликации, а также с регуляцией контрольных точек клеточного цикла и ремоделирования репликационных вилок в ответ на клеточный стресс [61]. Таким образом, нарушение работы этих молекул приводит к нестабильности генома и способствует туморогенезу.

Примечательно, что биаллельное повреждение генов *ATM*, *NBN*, *BLM*, *FANC* является непосредственной причиной генетических заболеваний детского возраста, сочетающих в себе как инфекционные, так и опухолевые проявления, тогда как для гетерозигот (носителей мутаций) характерен повышенный риск некоторых солидных опухолей с поздней манифестацией [62–65].

РАСОПАТИИ

Расопатии — группа заболеваний, связанных с гиперактивацией компонентов сигнального каскада RAS/MAPK, который играет ключевую роль в процессах роста, пролифе-

рации, дифференцировки и апоптоза клеток. К расопатиям относятся аутосомно-доминантные синдромы Нунан и Костелло, кардио-фацио-кожный синдром, CBL-синдром, характеризующиеся пропорциональной низкорослостью и специфическими особенностями лица (табл. 3).

Повышенный онкологический риск типичен не для всех заболеваний этой группы. До 10% пациентов с синдромом Нунан в детском возрасте страдают транзиторными миелопролиферативными заболеваниями. В большинстве случаев состояние самопроизвольно излечивается, но у некоторых пациентов происходит прогрессия в ювенильный миеломоноцитарный лейкоз (ЮММЛ). Переход в лейкоз характерен для пациентов с мутациями *PTPN11* и *KRAS*, но не с дефектами других генов [66]. Ген *PTPN11* кодирует нерецепторную тирозинфосфатазу SHP2. Дефекты *PTPN11* являются наиболее частой причиной синдрома Нунан; мутации, как правило, приводят к постоянной активации каталитического РТР-домена SHP2, усиливая активность сигнального каскада RAS/MAPK [67]. Мутации *KRAS* приводят к активации того же сигнального каскада двумя путями — за счёт сниженной внутренней или GAP-зависимой ГТРАЗНОЙ активности либо посредством изменения аффинности гуаниновых нуклеотидов к RAS-белку [68].

К расопатиям относят и такое распространённое заболевание как нейрофиброматоз типа I, ассоциированный с мутациями в гене *NF1*. Продукт этого гена, нейрофибромин, является негативным регулятором RAS;

Таблица 3. Синдромы с макросомией

Заболевание	Гены	Симптомы	Основные разновидности опухолей, возникающие в детском возрасте
Синдром Беквита—Видеманна	регион 11p15.5 (нарушения импринтинга, делеции и дупликации); мутации <i>CDKN1C</i>	макросомия, гемигиперплазия, макроглоссия, омфалоцеле, висцеромегалия, неонатальная гипогликемия	опухоль Вильмса, гепатобластома; реже — эмбриональная рабдомиосаркома и аденокортикальный рак
Синдром Симпсона—Голаби—Бемеля	<i>GPC3</i> , <i>GPC4</i>	макросомия, дефекты брюшной стенки, макроглоссия, дизморфии лица, задержка психоречевого развития (ЗППР), врождённый порок сердца	опухоль Вильмса, гепатобластома, гепатоцеллюлярная карцинома
Синдром Перлмана	<i>DIS3L2</i>	водянка плода, постнатальный асцит; неонатальная макросомия, гемигиперплазия, дизморфии лица, макроцефалия, гиперинсулинизм	опухоль Вильмса

нарушение функции ведёт к сниженной GTPазной активности белка и, следовательно, к избыточной активности GTP-связанных белков семейства RAS [69].

СИНДРОМЫ С МАКРОСОМИЕЙ

Синдром Беквита–Видеманна характеризуется макросомией, гемигиперплазией, макроглоссией и дефектами брюшной стенки (табл. 4). Наиболее частой причиной данного синдрома является нарушение импринтинга хромосомной области 11p15.5; реже выявляются мутации *CDKN1C*, затрагивающие материнский аллель [70]. У пациентов более чем в 600 раз повышена вероятность нефробластомы (опухоли Вильмса); также встречаются гепатобластомы, реже – нейробластома, эмбриональная рабдомиосаркома и опухоли коры надпочечников [71].

Патогенез опухолей связан с арестом созревания клеток в специфических клеточных популяциях во время определённых периодов эмбрионального развития, т.е. с прерыванием нормального процесса нефрогенеза. В зависимости от этапа, когда произошло нарушение, нефробластома будет содержать разные пропорции бластемного, эпителиального и стромального компонентов. Наибольший риск развития опухоли Вильмса характерен для варианта синдрома Беквита–Видеманна, вызван-

ного гиперметилованием центра импринтинга (IC1) или однородительской дисомией 11p15.5. В результате усиливается экспрессия инсулиноподобного фактора роста IGF2 с последующей гиперактивацией сигнального каскада, способствующего росту и пролиферации клеток [72]. В то же время онкологический риск у пациентов с синдромом Беквита–Видеманна, связанным с утратой метилирования центра импринтинга 2 (IC2), значительно ниже [73].

Х-Сцепленный синдром Симпсона–Голаби–Бемеля во многих отношениях сходен с синдромом Беквита–Видеманна. К специфическим проявлениям можно отнести гипертелоризм, грубые черты лица, задержку умственного развития. В основе патогенеза лежит дефект биосинтеза гепарансульфатных протеогликанов на поверхности клеток. Показана функциональная роль глипикана-3 (продукта гена *GPC3*) в качестве негативного регулятора экспрессии IGF2 и FGF2 [74]. У больных наиболее высок риск опухоли Вильмса, но описаны и случаи других опухолей (гепатобластомы, печеночно-клеточной карциномы) [75].

Гораздо реже встречается синдром Перлмана – аутосомно-рецессивное заболевание, связанное с мутациями *DIS3L2*. Продукт этого гена является компонентом экзосомного комплекса и, обладая 3'→5'-экзорибонуклеазной активностью, регулирует процессинг и деградацию РНК [76]. Для болезни характерна

Таблица 4. Расопатии

Заболевание	Гены	Симптомы	Основные разновидности опухолей, возникающие в детском возрасте
Синдром Нунан	<i>PTPN11, SOS1, RAF1, RIT1, KRAS, NRAS, BRAF, MAP2K1, RRAS, RASA2, A2ML1, SOS2, LZTR1</i>	низкорослость, врождённые пороки сердца, дизморфии лица, кардиомиопатия	ювенильный миеломоноцитарный лейкоз (ЮММЛ), острый лимфобластный лейкоз, дизэмбриопластическая нейроэпителиальная опухоль, нейробластома, рабдомиосаркома
Синдром Костелло	<i>HRAS</i>	дизморфии лица, ЗППР, кардиомиопатия, папилломы	эмбриональная рабдомиосаркома, нейробластома, рак мочевого пузыря
СВЛ-синдром	<i>CBL</i>	фенотип, напоминающий синдром Нунан	ЮММЛ
Нейрофиброматоз типа I (болезнь Реклингхаузена)	<i>NF1</i>	множественные кофейные пятна на коже, веснушки в области подмышек и паха, нейрофибромы, узелки Лиша	глиомы зрительного нерва, опухоли периферических нервов (нейрофибромы, злокачественные опухоли из оболочек периферических нервов), феохромоцитомы, гастроинтестинальные стромальные опухоли, ЮММЛ, остеосаркома, рабдомиома

Таблица 5. Факоматозы

Заболевание	Гены	Симптомы	Основные разновидности опухолей, возникающие в детском возрасте
Туберозный склероз	<i>TSC1</i> , <i>TSC2</i>	гипопигментные пятна на коже, ангиофибромы лица, ЗППР, эпилепсия	субэпендимальная гигантоклеточная астроцитома (СЭГА), рабдомиомы сердца
Нейрофиброматоз типа II	<i>NF2</i>	единичные кофейные пятна на коже, вестибулярные шванномы (патогномоничный признак)	шванномы, менингиомы, эпендимомы, глиомы

очень высокая перинатальная смертность, а среди выживших отмечается высокий риск опухоли Вильмса [77].

ФАКОМАТОЗЫ

Факоматозы (от греч. Phakos — пятно) или нейрокожные дерматозы представляют группу заболеваний с вовлечением производных эмбриональной эктодермы, как правило, с поражением кожи и ЦНС (табл. 5).

Туберозный склероз — достаточно частое генетическое заболевание, которое характеризуется развитием гамартром различных органов (головного мозга, почек, кожи, сердца, сетчатки глаз, лёгких) и имеет аутосомно-доминантный тип наследования. Гены туберозного склероза, *TSC1* и *TSC2*, относятся к классическим супрессорам опухолевого роста. Белок гамартин (продукт гена *TSC1*) в комплексе с туберином (продукт *TSC2*) являются негативными регуляторами mTOR-опосредованного пути сигнальной трансдукции, который играет важнейшую роль в регуляции роста, размера, формы и пролиферации клеток. Мутации приводят к повышению активности комплекса mTORC1, что, в свою очередь, способствует повышению трансляции белка, ускорению роста клеток, усилению синтеза нуклеотидов и снижению аутофагии [78]. Наблюдения, полученные в отношении опухолей, возникающих в структуре туберозного склероза, свидетельствуют, что их патогенез укладывается в «2-ударную модель» канцерогенеза. Помимо наследственного дефекта *TSC1* или *TSC2*, в некоторых соматических клетках происходит делеция второго, неповреждённого аллеля, что приводит к образованию опухоли (гамартомы) соответствующего органа [79, 80].

Нейрофиброматоз типа II характеризуется развитием билатеральных вестибулярных шванном; на коже пациентов наблюдаются немногочисленные кофейные пятна. В основе патогенеза лежат мутации гена *NF2*, кодирую-

щего белок мерлин, вовлечённый в стабилизацию цитоскелета за счёт ингибирования сигнальных каскадов PI3K/Akt, Raf/MEK/ERK и mTOR [81]. Хотя механизм развития опухолей не вполне ясен, для вестибулярных шванном и менингиом продемонстрирован феномен потери гетерозиготности по локусу *NF2* [82].

ОСОБЕННОСТИ ЛЕЧЕНИЯ

Знание молекулярного патогенеза детских опухолей представляется важным в отношении нескольких практических аспектов. Так, лечение некоторых новообразований может сопровождаться крайне выраженной токсичностью или нечувствительностью к проводимому лечению [4]. Кроме того, проведённая лекарственная или лучевая терапия может индуцировать развитие вторичных опухолей. Подобная ситуация, в частности, описана при синдроме Ли–Фраумени [17, 83], ретинобластоме [84] и нейрофиброматозе типа I [85]. При лечении пациентов с дефектами ДНК-репарации, например, с синдромом Блума, атаксией-телеангиэктазией, анемией Фанкони, синдромом Ниймегена, рекомендуется использование редуцированных доз химиотерапии и исключение лучевой терапии [86, 87]. Лечение опухолей у пациентов с ПИД требует контроля инфекций, например пневмонии, вызванной *Pneumocystis jirovecii* [88].

В некоторых случаях удалось разработать таргетные препараты, воздействующие на ключевые сигнальные пути. Яркими примерами являются MEK-ингибитор селуметиниб, применяемый у больных с нейрофиброматозом типа I [69] или эверолимус — ингибитор mTOR с успешным опытом использования для лечения туберозного склероза [89] и расопатий [90].

Ведётся разработка стратегий скрининга опухолевых синдромов у детей [91]. Скрининг считается необходимым в случае, если шанс развития опухоли в детском возрасте превышает 5% [92]. Результаты наблюдения детей

с синдромом Ли–Фраумени и синдромом Беквита–Видеманна демонстрируют, что раннее выявление опухолей ведёт к значимому улучшению общей выживаемости [93, 94].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Изучение опухолей, возникающих в структуре наследственных синдромов, позволяет расширить имеющиеся представления о причинах развития новообразований детского возраста. Своевременное выявление носительства герминальных мутаций повышает вероятность ранней или даже досимптоматической диагностики, даёт возможность оценки риска развития заболевания у родственников пациентов, а также стимулирует разработку таргетной терапии. Подробное описание «молекулярных портретов» опухолей позволит надеяться на открытие новых прогностических и предиктивных маркеров, способствующих персонализации лечения. В то же время низ-

кая мутационная нагрузка, в целом, характерная для опухолей детского возраста, свидетельствует о необходимости более тщательного исследования нарушений процессов эпигенетической регуляции, таких как метилирование гистонов и CpG-островков. Очевидно, что перспективы изучения педиатрических новообразований связаны с интеграцией данных, полученных с помощью геномных, транскриптомных и эпигеномных подходов.

Вклад авторов. Е.Н.И. — исходная концепция работы, обсуждение и доработка; Е.Н.С. — написание манускрипта.

Финансирование. Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант № 22-45-08004).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Соблюдение этических норм. Настоящая статья не содержит описания каких-либо исследований с участием человека или лабораторных животных.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Parsons, D. W., Roy, A., Yang, Y., Wang, T., Scollon, S., Bergstrom, K., Kerstein, R. A., Gutierrez, S., Petersen, A. K., Bave, A., Lin, F. Y., López-Terrada, D. H., Monzon, F. A., Hicks, M. J., Eldin, K. W., Quintanilla, N. M., Adesina, A. M., Mohila, C. A., Whitehead, W., Jea, A., Vasudevan, S. A., Nuchtern, J. G., Ramamurthy, U., McGuire, A. L., Hilsenbeck, S. G., Reid, J. G., Muzny, D. M., Wheeler, D. A., Berg, S. L., Chintagumpala, M. M., Eng, C. M., Gibbs, R. A., and Plon, S. E. (2016) Diagnostic yield of clinical tumor and germline whole-exome sequencing for children with solid tumors, *JAMA Oncol.*, **2**, 616-624, doi: 10.1001/jamaoncol.2015.5699.
2. Zhang, J., Walsh, M. F., Wu, G., Edmonson, M. N., Gruber, T. A., Easton, J., Hedges, D., Ma, X., Zhou, X., Yergeau, D. A., Wilkinson, M. R., Vadodaria, B., Chen, X., McGee, R. B., Hines-Dowell, S., Nuccio, R., Quinn, E., Shurtleff, S. A., Rusch, M., Patel, A., Becksfort, J. B., Wang, S., Weaver, M. S., Ding, L., Mardis, E. R., Wilson, R. K., Gajjar, A., Ellison, D. W., Pappo, A. S., Pui, C. H., Nichols, K. E., and Downing, J. R. (2015) Germline mutations in predisposition genes in pediatric cancer, *N. Engl. J. Med.*, **373**, 2336-2346, doi: 10.1056/nejmoa1508054.
3. Gröbner, S. N., Worst, B. C., Weischenfeldt, J., Buchhalter, I., Kleinheinz, K., Rudneva, V. A., Johann, P. D., Balasubramanian, G. P., Segura-Wang, M., Brabetz, S., Bender, S., Hutter, B., Sturm, D., Pfaff, E., Hübschmann, D., Zipprich, G., Heinold, M., Eils, J., Lawerenz, C., Erkek, S., Lambo, S., Waszak, S., Blattmann, C., Borkhardt, A., Kuhlen, M., Eggert, A., Fulda, S., Gessler, M., Wegert, J., Kappler, R., Baumhoer, D., Burdach, S., Kirschner-Schwabe, R., Kontny, U., Kulozik, A. E., Lohmann, D., Hettmer, S., Eckert, C., Bielack, S., Nathrath, M., Niemeyer, C., Richter, G. H., Schulte, J., Siebert, R., Westermann, F., Molenaar, J. J., Vassal, G., Witt, H., ICGC PedBrain-Seq Project, ICGC MMML-Seq Project, Burkhardt, B., Kratz, C. P., Witt, O., van Tilburg, C. M., Kramm, C. M., Fleischhack, G., Dirksen, U., Rutkowski, S., Frühwald, M., von Hoff, K., Wolf, S., Klingebiel, T., Koscielniak, E., Landgraf, P., Koster, J., Resnick, A. C., Zhang, J., Liu, Y., Zhou, X., Waanders, A. J., Zwijnenburg, D. A., Raman, P., Brors, B., Weber, U. D., Northcott, P. A., Pajtler, K. W., Kool, M., Piro, R. M., Korbel, J. O., Schlesner, M., Eils, R., Jones, D. T. W., Lichter, P., Chavez, L., Zapatka, M., and Pfister, S. M. (2018) The landscape of genomic alterations across childhood cancers, *Nature*, **555**, 321-327, doi: 10.1038/nature25480.
4. Kratz, C. P., Jongmans, M. C., Cavé, H., Wimmer, K., Behjati, S., Guerrini-Rousseau, L., Milde, T., Pajtler, K. W., Golmard, L., Gauthier-Villars, M., Jewell, R., Duncan, C., Maher, E. R., Brugieres, L., Pritchard-Jones, K., and Bourdeaut, F. (2021) Predisposition to cancer in children and adolescents, *Lancet Child Adolesc. Heal.*, **5**, 142-154, doi: 10.1016/S2352-4642(20)30275-3.

5. Filbin, M., and Monje, M. (2019) Developmental origins and emerging therapeutic opportunities for childhood cancer, *Nat. Med.*, **25**, 367-376, doi: 10.1038/s41591-019-0383-9.
6. Jongmans, M. C. J., Loeffen, J. L. C. M., Waanders, E., Hoogerbrugge, P. M., Ligtenberg, M. J., Kuiper, R. P., and Hoogerbrugge, N. (2016) Recognition of genetic predisposition in pediatric cancer patients: an easy-to-use selection tool, *Eur. J. Med. Genet.*, **59**, 116-125, doi: 10.1016/J.EJMG.2016.01.008.
7. Kesserwan, C., Friedman Ross, L., Bradbury, A. R., and Nichols, K. E. (2016) The advantages and challenges of testing children for heritable predisposition to cancer, *Am. Soc. Clin. Oncol. Educ. B.*, **35**, 251-269, doi: 10.1200/EDBK_160621.
8. Goudie, C., Witkowski, L., Cullinan, N., Reichman, L., Schiller, I., Tachdjian, M., Armstrong, L., Blood, K. A., Brossard, J., Brunga, L., Cacciotti, C., Caswell, K., Cellot, S., Clark, M. E., Clinton, C., Coltin, H., Felton, K., Fernandez, C. V., Fleming, A. J., Fuentes-Bolanos, N., Gibson, P., Grant, R., Hammad, R., Harrison, L. W., Irwin, M. S., Johnston, D. L., Kane, S., Lafay-Cousin, L., Lara-Corrales, I., Larouche, V., Mathews, N., Meyn, M. S., Michaeli, O., Perrier, R., Pike, M., Punnett, A., Ramaswamy, V., Say, J., Somers, G., Tabori, U., Thibodeau, M. L., Toupin, A. K., Tucker, K. M., van Engelen, K., Vairy, S., Waespe, N., Warby, M., Wasserman, J. D., Whitlock, J. A., Sinnett, D., Jabado, N., Nathan, P. C., Shlien, A., Kamihara, J., Deyell, R. J., Ziegler, D. S., Nichols, K. E., Dendukuri, N., Malkin, D., Villani, A., and Foulkes, W. D. (2021) Performance of the McGill Interactive Pediatric OncoGenetic Guidelines for identifying cancer predisposition syndromes, *JAMA Oncol.*, **7**, 1806-1814, doi: 10.1001/JAMAONCOL.2021.4536.
9. Postema, F. A. M., Hopman, S. M. J., Aalfs, C. M., Berger, L. P. V., Bleeker, F. E., Dommering, C. J., Jongmans, M. C. J., Letteboer, T. G. W., Olderode-Berends, M. J. W., Wagner, A., Hennekam, R. C., and Merks, J. H. M. (2017) Childhood tumours with a high probability of being part of a tumour predisposition syndrome; reason for referral for genetic consultation, *Eur. J. Cancer*, **80**, 48-54, doi: 10.1016/j.ejca.2017.04.021.
10. Brugières, L., Remenieras, A., Pierron, G., Varlet, P., Forget, S., Byrde, V., Bombled, J., Puget, S., Caron, O., Dufour, C., Delattre, O., Bressac-de Paillerets, B., and Grill, J. (2012) High frequency of germline SUFU mutations in children with desmoplastic/nodular medulloblastoma younger than 3 years of age, *J. Clin. Oncol.*, **30**, 2087-2093, doi: 10.1200/JCO.2011.38.7258.
11. Кулева С. А., Имянитов Е. Н. (2017) Опухоль Вильмса: синдромальная и молекулярная диагностика, *Онкопедиатрия*, **4**, 283-289, doi: 10.15690/onco.v4i4.1814.
12. Treger, T. D., Chowdhury, T., Pritchard-Jones, K., and Behjati, S. (2019) The genetic changes of Wilms tumour, *Nat. Rev. Nephrol.*, **15**, 240-251, doi: 10.1038/S41581-019-0112-0.
13. Gadd, S., Huff, V., Walz, A. L., Ooms, A. H. A. G., Armstrong, A. E., Gerhard, D. S., Smith, M. A., Auvil, J. M. G., Meerzaman, D., Chen, Q. R., Hsu, C. H., Yan, C., Nguyen, C., Hu, Y., Hermida, L. C., Davidsen, T., Gesuwan, P., Ma, Y., Zong, Z., Mungall, A. J., Moore, R. A., Marra, M. A., Dome, J. S., Mullighan, C. G., Ma, J., Wheeler, D. A., Hampton, O. A., Ross, N., Gastier-Foster, J. M., Arold, S. T., and Perlman, E. J. (2017) A Children's Oncology Group and TARGET initiative exploring the genetic landscape of Wilms tumor, *Nat. Genet.*, **49**, 1487-1494, doi: 10.1038/ng.3940.
14. Friend, S. H., Horowitz, J. M., Gerber, M. R., Wang, X. F., Bogenmann, E., Li, F. P., and Weinberg, R. A. (1987) Deletions of a DNA sequence in retinoblastomas and mesenchymal tumors: organization of the sequence and its encoded protein, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **84**, 9059-9063, doi: 10.1073/PNAS.84.24.9059.
15. Mendoza, P. R., and Grossniklaus, H. E. (2015) The biology of retinoblastoma, *Prog. Mol. Biol. Transl. Sci.*, **134**, 503-516, doi: 10.1016/BS.PMBTS.2015.06.012.
16. Frebourg, T., Bajalica Lagercrantz, S., Oliveira, C., Magenheimer, R., Evans, D. G., and European Reference Network GENTURIS (2020) Guidelines for the Li-Fraumeni and heritable TP53-related cancer syndromes, *Eur. J. Hum. Genet.*, **28**, 1379-1386, doi: 10.1038/S41431-020-0638-4.
17. Bougeard, G., Renaux-Petel, M., Flaman, J. M., Charbonnier, C., Fermey, P., Belotti, M., Gauthier-Villars, M., Stoppa-Lyonnet, D., Consolino, E., Brugières, L., Caron, O., Benusiglio, P. R., Bressac-de Paillerets, B., Bonadona, V., Bonaïti-Pellié, C., Tinat, J., Baert-Desurmont, S., and Frebourg, T. (2015) Revisiting Li-Fraumeni syndrome from TP53 mutation carriers, *J. Clin. Oncol.*, **33**, 2345-2352, doi: 10.1200/JCO.2014.59.5728.
18. Hettmer, S., Archer, N. M., Somers, G. R., Novokmet, A., Wagers, A. J., Diller, L., Rodriguez-Galindo, C., Teot, L. A., and Malkin, D. (2014) Anaplastic rhabdomyosarcoma in TP53 germline mutation carriers, *Cancer*, **120**, 1068-1075, doi: 10.1002/cncr.28507.
19. Foulkes, W. D., Kamihara, J., Evans, D. G. R., Brugières, L., Bourdeaut, F., Molenaar, J. J., Walsh, M. F., Brodeur, G. M., and Diller, L. (2017) Cancer surveillance in Gorlin syndrome and rhabdoid tumor predisposition syndrome, *Clin. Cancer. Res.*, **23**, e62-e67, doi: 10.1158/1078-0432.CCR-17-0595.
20. Yanus, G. A., Akhapkina, T. A., Iyevleva, A. G., Kornilov, A. V., Suspitsin, E. N., Kuligina, E. S., Ivantsov, A. O., Aleksakhina, S. N., Sokolova, T. N., Sokolenko, A. P., Togo, A. V., and Imyanitov, E. N.

- (2020) The spectrum of Lynch syndrome-associated germ-line mutations in Russia, *Eur. J. Med. Genet.*, **63**, 103753, doi: 10.1016/j.ejmg.2019.103753.
21. Wimmer, K., Kratz, C. P., Vasen, H. F. A., Caron, O., Colas, C., Entz-Werle, N., Gerdes, A. M., Goldberg, Y., Ilencikova, D., Muleris, M., Duval, A., Lavoine, N., Ruiz-Ponte, C., Slavc, I., Burkhardt, B., Brugieres, L., and EU-Consortium Care for CMMRD (C4CMMRD) (2014) Diagnostic criteria for constitutional mismatch repair deficiency syndrome: suggestions of the European consortium "care for CMMRD" (C4CMMRD), *J. Med. Genet.*, **51**, 355-365, doi: 10.1136/JMEDGENET-2014-102284.
 22. Wilson, B. G., and Roberts, C. W. M. (2011) SWI/SNF nucleosome remodellers and cancer, *Nat. Rev. Cancer*, **11**, 481-492, doi: 10.1038/NRC3068.
 23. Lee, R. S., Stewart, C., Carter, S. L., Ambrogio, L., Cibulskis, K., Sougnez, C., Lawrence, M. S., Auclair, D., Mora, J., Golub, T. R., Biegel, J. A., Getz, G., and Roberts, C. W. (2012) A remarkably simple genome underlies highly malignant pediatric rhabdoid cancers, *J. Clin. Invest.*, **122**, 2983-2988, doi: 10.1172/JCI64400.
 24. Kim, K. H., and Roberts, C. W. M. (2014) Mechanisms by which SMARCB1 loss drives rhabdoid tumor growth, *Cancer Genet.*, **207**, 365-372, doi: 10.1016/J.CANCERGEN.2014.04.004.
 25. González, I. A., Stewart, D. R., Schultz, K. A. P., Field, A. P., Hill, D. A., and Dehner, L. P. (2022) DICER1 tumor predisposition syndrome: an evolving story initiated with the pleuropulmonary blastoma, *Mod. Pathol.*, **35**, 4-22, doi: 10.1038/S41379-021-00905-8.
 26. De Kock, L., Wu, M. K., and Foulkes, W. D. (2019) Ten years of DICER1 mutations: provenance, distribution, and associated phenotypes, *Hum. Mutat.*, **40**, 1939-1953, doi: 10.1002/HUMU.23877.
 27. Hill, D. A., Brenneman, M., Field, A., Williams, G., Doros, L., Rossi, C., Schultz, K. A., Rosenberg, A., Ivanovich, J., Turner, J., Gordish-Dressman, H., Stewart, D., Yu, W., Harris, A., Schoettler, P., Goodfellow, P., Dehner, L., Messinger, Y., and Hill, D. A. (2015) Temporal order of RNase IIIb and loss-of-function mutations during development determines phenotype in pleuropulmonary blastoma / DICER1 syndrome: a unique variant of the two-hit tumor suppression model, *F1000Res.*, **4**, 214, doi: 10.12688/F1000RESEARCH.6746.2.
 28. Suspitsin, E. N., Guseva, M. N., Kostik, M. M., Sokolenko, A. P., Skripchenko, N. V., Levina, A. S., Goleva, O. V., Dubko, M. F., Tumakova, A. V., Makhova, M. A., Lyazina, L. V., Bizin, I. V., Sokolova, N. E., Gabrusskaya, T. V., Ditkovskaya, L. V., Kozlova, O. P., Vahliarskaya, S. S., Kondratenko, I. V., and Imyaninov, E. N. (2020) Next-generation sequencing analysis of consecutive Russian patients with clinical suspicion of inborn errors of immunity, *Clin. Genet.*, **98**, 231-239, doi: 10.1111/cge.13789.
 29. Tiri, A., Masetti, R., Conti, F., Tignanelli, A., Turrini, E., Bertolini, P., Esposito, S., Pession, A. (2021) Inborn errors of immunity and cancer, *Biology (Basel)*, **10**, 313, doi: 10.3390/biology10040313.
 30. Salavoura, K., Kolialexi, A., Tsangaris, G., and Mavrou, A. (2008) Development of cancer in patients with primary immunodeficiencies, *Anticancer Res.*, **28**, 1263-1269.
 31. Mortaz, E., Tabarsi, P., Mansouri, D., Khosravi, A., Garssen, J., Velayati, A., and Adcock, I. M. (2016) Cancers related to immunodeficiencies: update and perspectives, *Front. Immunol.*, **7**, 365, doi: 10.3389/fimmu.2016.00365.
 32. Bomken, S., van der Werff Ten Bosch, J., Attarbaschi, A., Bacon, C. M., Borkhardt, A., Boztug, K., Fischer, U., Hauck, F., Kuiper, R. P., Lammens, T., Loeffen, J., Neven, B., Pan-Hammarström, Q., Quinti, I., Seidel, M. G., Warnatz, K., Wehr, C., Lankester, A. C., and Gennery, A. R. (2018) Current Understanding and future research priorities in malignancy associated with inborn errors of immunity and DNA repair disorders: the perspective of an Interdisciplinary Working Group, *Front. Immunol.*, **9**, 2912, doi: 10.3389/fimmu.2018.02912.
 33. Abolhassani, H., Wang, Y., Hammarström, L., and Pan-Hammarström, Q. (2021) Hallmarks of cancers: primary antibody deficiency versus other inborn errors of immunity, *Front. Immunol.*, **12**, 720025, doi: 10.3389/FIMMU.2021.720025.
 34. Hauck, F., Voss, R., Urban, C., and Seidel, M. G. (2018) Intrinsic and extrinsic causes of malignancies in patients with primary immunodeficiency disorders, *J. Allergy Clin. Immunol.*, **141**, 59-68.e4, doi: 10.1016/j.jaci.2017.06.009.
 35. Kebudi, R., Kiykim, A., and Sahin, M. K. (2019) Primary immunodeficiency and cancer in children; a review of the literature, *Curr. Pediatr. Rev.*, **15**, 245-250, doi: 10.2174/1573396315666190917154058.
 36. Shapiro, R. S. (2011) Malignancies in the setting of primary immunodeficiency: implications for hematologists/oncologists, *Am. J. Hematol.*, **86**, 48-55, doi: 10.1002/AJH.21903.
 37. Worth, A. J. J., Houldcroft, C. J., and Booth, C. (2016) Severe Epstein-Barr virus infection in primary immunodeficiency and the normal host, *Br. J. Haematol.*, **175**, 559-576, doi: 10.1111/BJH.14339.
 38. Notarangelo, L. D., and Ochs, H. D. (2003) Wiskott-Aldrich Syndrome: A model for defective actin reorganization, cell trafficking and synapse formation, *Curr. Opin. Immunol.*, **15**, 585-591, doi: 10.1016/S0952-7915(03)00112-2.
 39. Fournier, B., Mahlaoui, N., Moshous, D., and de Villartay, J. P. (2022) Inborn errors of immunity caused by defects in the DNA damage response pathways: Importance of minimizing treatment-related genotoxicity, *Pediatr. Allergy Immunol.*, **33**, e13820, doi: 10.1111/PAI.13820.

40. Ratnaparkhe, M., Wong, J. K. L., Wei, P. C., Hlevnjak, M., Kolb, T., Simovic, M., Haag, D., Paul, Y., Devens, F., Northcott, P., Jones, D. T. W., Kool, M., Jauch, A., Pastorczak, A., Mlynarski, W., Korshunov, A., Kumar, R., Downing, S. M., Pfister, S. M., Zapatka, M., McKinnon, P. J., Alt, F. W., Lichter, P., and Ernst, A. (2018) Defective DNA damage repair leads to frequent catastrophic genomic events in murine and human tumors, *Nat. Commun.*, **9**, 4760, doi: 10.1038/S41467-018-06925-4.
41. de Miranda, N. F. C. C., Björkman, A., and Pan-Hammarström, Q. (2011) DNA repair: The link between primary immunodeficiency and cancer, *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, **1246**, 50-63, doi: 10.1111/j.1749-6632.2011.06322.x.
42. Notarangelo, L. D., Kim, M. S., Walter, J. E., and Lee, Y. N. (2016) Human RAG mutations: biochemistry and clinical implications, *Nat. Rev. Immunol.*, **16**, 234, doi: 10.1038/NRI.2016.28.
43. Felgentreff, K., Lee, Y. N., Frugoni, F., Du, L., van der Burg, M., Giliani, S., Tezcan, I., Reisli, I., Mejstrikova, E., de Villartay, J. P., Sleckman, B. P., Manis, J., and Notarangelo, L. D. (2015) Functional analysis of naturally occurring DCLRE1C mutations and correlation with the clinical phenotype of ARTEMIS deficiency, *J. Allergy Clin. Immunol.*, **136**, 140-150.e7, doi: 10.1016/j.jaci.2015.03.005.
44. Woodbine, L., Gennery, A. R., and Jeggo, P. A. (2014) The clinical impact of deficiency in DNA non-homologous end-joining, *DNA Repair (Amst.)*, **16**, 84-96, doi: 10.1016/j.dnarep.2014.02.011.
45. Rothblum-Oviatt, C., Wright, J., Lefton-Greif, M. A., McGrath-Morrow, S. A., Crawford, T. O., and Lederman, H. M. (2016) Ataxia telangiectasia: a review, *Orphanet J. Rare Dis.*, **11**, 159, doi: 10.1186/s13023-016-0543-7.
46. Shiloh, Y., and Ziv, Y. (2013) The ATM protein kinase: regulating the cellular response to genotoxic stress, and more, *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, **14**, 197-210, doi: 10.1038/nrm3546.
47. Sandoval, C., and Swift, M. (2003) Hodgkin disease in ataxia-telangiectasia patients with poor outcomes, *Med. Pediatr. Oncol.*, **40**, 162-166, doi: 10.1002/mpo.10251.
48. Suarez, F., Mahlaoui, N., Canioni, D., Andriamanga, C., Dubois d'Enghien, C., Brousse, N., Jais, J. P., Fischer, A., Hermine, O., and Stoppa-Lyonnet, D. (2015) Incidence, presentation, and prognosis of malignancies in ataxia-telangiectasia: a report from the French national registry of primary immune deficiencies, *J. Clin. Oncol.*, **33**, 202-208, doi: 10.1200/JCO.2014.56.5101.
49. Tikoo, S., and Sengupta, S. (2010) Time to bloom, *Genome Integr.*, **1**, 14, doi: 10.1186/2041-9414-1-14.
50. Wu, L., and Hickson, I. O. (2003) The Bloom's syndrome helicase suppresses crossing over during homologous recombination, *Nature*, **426**, 870-874, doi: 10.1038/nature02253.
51. Ralf, C., Hickson, I. D., and Wu, L. (2006) The Bloom's syndrome helicase can promote the regression of a model replication fork, *J. Biol. Chem.*, **281**, 22839-22846, doi: 10.1074/jbc.M604268200.
52. Bohr, V. A. (2008) Rising from the RecQ-age: the role of human RecQ helicases in genome maintenance, *Trends Biochem. Sci.*, **33**, 609-620, doi: 10.1016/j.tibs.2008.09.003.
53. Sokolenko, A. P., Iyevleva, A. G., Preobrazhenskaya, E. V., Mitiushkina, N. V., Abysheva, S. N., Suspitsin, E. N., Kuligina, E. Sh., Gorodnova, T. V., Pfeifer, W., Togo, A. V., Turkevich, E. A., Ivantsov, A. O., Voskresenskiy, D. V., Dolmatov, G. D., Bit-Sava, E. M., Matsko, D. E., Semiglazov, V. F., Fichtner, I., Larionov, A. A., Kuznetsov, S. G., Antoniou, A. C., and Imyaninov, E. N. (2011) High prevalence and breast cancer predisposing role of the BLM c.1642 C>T (Q548X) mutation in Russia, *Int. J. Cancer*, **130**, 2867-2873, doi: 10.1002/ijc.26342.
54. Suspitsin, E. N., Yanus, G. A., Sokolenko, A. P., Yatsuk, O. S., Zaitseva, O. A., Bessonov, A. A., Ivantsov, A. O., Heinsteins, V. A., Klimashevskiy, V. F., Togo, A. V., and Imyaninov, E. N. (2014) Development of breast tumors in CHEK2, NBN/NBS1 and BLM mutation carriers does not commonly involve somatic inactivation of the wild-type allele, *Med. Oncol.*, **31**, 828, doi: 10.1007/s12032-013-0828-9.
55. Wolska-Kuśnierz, B., Gregorek, H., Chrzanowska, K., Piątosa, B., Pietrucha, B., Heropolitańska-Pliszka, E., Pac, M., Klaudel-Dreszler, M., Kostyuchenko, L., Pasic, S., Marodi, L., Belohradsky, B. H., Čížnár, P., Shcherbina, A., Kilic, S. S., Baumann, U., Seidel, M. G., Gennery, A. R., Syczewska, M., Mikołuc, B., Kałwak, K., Styczyński, J., Pieczonka, A., Drabko, K., Wakulińska, A., Gathmann, B., Albert, M. H., Skarżyńska, U., Bernatowska, E., and Inborn Errors Working Party of the Society for European Blood and Marrow Transplantation and the European Society for Immune Deficiencies (2015) Nijmegen Breakage Syndrome: clinical and immunological features, long-term outcome and treatment options – a retrospective analysis, *J. Clin. Immunol.*, **35**, 538-549, doi: 10.1007/s10875-015-0186-9.
56. Syed, A., and Tainer, J. A. (2018) The MRE11-RAD50-NBS1 complex conducts the orchestration of damage signaling and outcomes to stress in DNA replication and repair, *Annu. Rev. Biochem.*, **87**, 263, doi: 10.1146/ANNUREV-BIOCHEM-062917-012415.
57. Seemanova, E., Varon, R., Vejvalka, J., Jarolim, P., Seeman, P., Chrzanowska, K. H., Digweed, M., Resnick, I., Kremensky, I., Saar, K., Hoffmann, K., Dutranoy, V., Karbasiyan, M., Ghani, M., Barić, I., Tekin, M., Kovacs, P., Krawczak, M., Reis, A., Sperling, K., and Nothnagel, M. (2016) The Slavic NBN founder mutation: a role for reproductive fitness? *PLoS One*, **11**, e0167984, doi: 10.1371/journal.pone.0167984.

58. Sharapova, S. O., Pashchenko, O. E., Bondarenko, A. V., Vakhlyarskaya, S. S., Prokofjeva, T., Fedorova, A. S., Savchak, I., Mareika, Y., Valiev, T. T., Popa, A., Tuzankina, I. A., Vlasova, E. V., Sakovich, I. S., Polyakova, E. A., Rumiantseva, N. V., Naumchik, I. V., Kulyova, S. A., Aleshkevich, S. N., Golovataya, E. I., Minakovskaya, N. V., Belevtsev, M. V., Latysheva, E. A., Latysheva T. V., Beznoshchenko, A. G., Akopyan, H., Makukh, H., Kozlova, O., Varabyou, D. S., Ballow, M., Ong, M. S., Walter, J. E., Kondratenko, I. V., Kostyuchenko, L. V., and Aleinikova, O. V. (2021) Geographical distribution, incidence, malignancies, and outcome of 136 Eastern Slavic patients with Nijmegen Breakage Syndrome and NBN founder variant c.657_661del5, *Front. Immunol.*, **11**, 602482, doi: 10.3389/FIMMU.2020.602482.
59. Buslov, K. G., Iyevleva, A. G., Chekmariova, E. V., Suspitsin, E. N., Togo, A. V., Kuligina, E. Sh., Sokolenko, A. P., Matsko, D. E., Turkevich, E. A., Lazareva, Y. R., Chagunava, O. L., Bit-Sava, E. M., Semiglazov, V. F., Devilee, P., Cornelisse, C., Hanson, K. P., and Imyanitov, E. N. (2005) NBS1 657del5 mutation may contribute only to a limited fraction of breast cancer cases in Russia, *Int. J. Cancer*, **114**, 585-589, doi: 10.1002/ijc.20765.
60. Auerbach, A. D. (2009) Fanconi anemia and its diagnosis, *Mutat. Res.*, **668**, 4-10, doi: 10.1016/j.mrfmmm.2009.01.013.
61. Badra Fajardo, N., Taraviras, S., and Lygerou, Z. (2022) Fanconi anemia proteins and genome fragility: unraveling replication defects for cancer therapy, *Trends Cancer*, **8**, 467-481, doi: 10.1016/J.TRECAN.2022.01.015.
62. Prokofyeva, D., Bogdanova, N., Dubrowinskaja, N., Bermisheva, M., Takhirova, Z., Antonenkova, N., Turmanov, N., Datsyuk, I., Gantsev, S., Christiansen, H., Park-Simon, T. W., Hillemanns, P., Khusnutdinova, E., and Dörk, T. (2012) Nonsense mutation p.Q548X in BLM, the gene mutated in Bloom's syndrome, is associated with breast cancer in Slavic populations, *Breast Cancer Res. Treat.*, **137**, 533-539, doi: 10.1007/s10549-012-2357-1.
63. Tavtigian, S. V., Oefner, P. J., Babikyan, D., Hartmann, A., Healey, S., Le Calvez-Kelm, F., Lesueur, F., Byrnes, G. B., Chuang, S. C., Forey, N., Feuchtinger, C., Gioia, L., Hall, J., Hashibe, M., Herte, B., McKay-Chopin, S., Thomas, A., Vallée, M. P., Voegelé, C., Webb, P. M., Whiteman, D. C., Australian Cancer Study, Breast Cancer Family Registries (BCFR), Kathleen Cuninghame Foundation Consortium for Research into Familial Aspects of Breast Cancer (kConFab), Sangrajrang, S., Hopper, J. L., Southey, M. C., Andrulis, I. L., John, E. M., and Chenevix-Trench, G. (2009) Rare, evolutionarily unlikely missense substitutions in ATM confer increased risk of breast cancer, *Am. J. Hum. Genet.*, **85**, 427-446, doi: 10.1016/j.ajhg.2009.08.018.
64. Van Os, N. J. H., Roeleveld, N., Weemaes, C. M. R., Jongmans, M. C., Janssens, G. O., Taylor, A. M., Hoogerbrugge, N., and Willemssen, M. A. (2016) Health risks for ataxia-telangiectasia mutated heterozygotes: a systematic review, meta-analysis and evidence-based guideline, *Clin. Genet.*, **90**, 105-117, doi: 10.1111/cge.12710.
65. Seemanová, E., Jarolim, P., Seeman, P., Varon, R., Digweed, M., Swift, M., and Sperling, K. (2007) Cancer risk of heterozygotes with the NBN founder mutation, *J. Natl. Cancer Inst.*, **99**, 1875-1880, doi: 10.1093/jnci/djm251.
66. Kratz, C. P., and Izraeli, S. (2017) Down syndrome, RASopathies, and other rare syndromes, *Semin. Hematol.*, **54**, 123-128, doi: 10.1053/J.SEMINHEMATOL.2017.04.008.
67. Liao, J., and Mehta, L. (2019) Molecular genetics of noonan syndrome and RASopathies, *Pediatr. Endocrinol. Rev.*, **16** (Suppl 2), 435-446, doi: 10.17458/per.vol16.2019.lm.molecularnoonan.
68. Riller, Q., and Rieux-Laucat, F. (2021) RASopathies: from germline mutations to somatic and multigenic diseases, *Biomed. J.*, **44**, 422, doi: 10.1016/J.BJ.2021.06.004.
69. Walker, J. A., and Upadhyaya, M. (2018) Emerging therapeutic targets for neurofibromatosis type 1, *Expert Opin. Ther. Targets*, **22**, 419-437, doi: 10.1080/14728222.2018.1465931.
70. Choufani, S., Shuman, C., and Weksberg, R. (2013) Molecular findings in Beckwith-Wiedemann syndrome, *Am. J. Med. Genet. C Semin. Med. Genet.*, **163C**, 131-140, doi: 10.1002/AJMG.C.31363.
71. Mussa, A., Molinatto, C., Baldassarre, G., Riberi, E., Russo, S., Larizza, L., Riccio, A., and Ferrero, G. B. (2016) Cancer risk in Beckwith-Wiedemann syndrome: a systematic review and meta-analysis outlining a novel (epi)genotype specific histotype targeted screening protocol, *J. Pediatr.*, **176**, 142-149.e1, doi: 10.1016/J.JPEDS.2016.05.038.
72. Scott, R. H., Stiller, C. A., Walker, L., and Rahman, N. (2006) Syndromes and constitutional chromosomal abnormalities associated with Wilms tumour, *J. Med. Genet.*, **43**, 705-715, doi: 10.1136/JMG.2006.041723.
73. Eggermann, T., Maher, E. R., Kratz, C. P., and Prawitt, D. (2022) Molecular basis of Beckwith-Wiedemann syndrome spectrum with associated tumors and consequences for clinical practice, *Cancers (Basel)*, **14**, 3083, doi: 10.3390/cancers14133083.
74. Pan, Z., Chen, C., Long, H., Lei, C., Tang, G., Li, L., Feng, J., and Chen, F. (2013) Overexpression of GPC3 inhibits hepatocellular carcinoma cell proliferation and invasion through induction of apoptosis, *Mol. Med. Rep.*, **7**, 969-974, doi: 10.3892/MMR.2013.1279.
75. DeBaun, M. R., Ess, J., and Saunders, S. (2001) Simpson Golabi Behmel syndrome: progress toward understanding the molecular basis for overgrowth,

- malformation, and cancer predisposition, *Mol. Genet. Metab.*, **72**, 279-286, doi: 10.1006/MGME.2001.3150.
76. Astuti, D., Morris, M. R., Cooper, W. N., Staals, R. H., Wake, N. C., Fews, G. A., Gill, H., Gentle, D., Shuib, S., Ricketts, C. J., Cole, T., van Essen, A. J., van Lingen, R. A., Neri, G., Opitz, J. M., Rump, P., Stolte-Dijkstra, I., Müller, F., Pruijn, G. J., Latif, F., and Maher, E. R. (2012) Germline mutations in DIS3L2 cause the Perlman syndrome of overgrowth and Wilms tumor susceptibility, *Nat. Genet.*, **44**, 277-284, doi: 10.1038/NG.1071.
 77. Morris, M. R., Astuti, D., and Maher, E. R. (2013) Perlman syndrome: overgrowth, Wilms tumor predisposition and DIS3L2, *Am. J. Med. Genet. C Semin. Med. Genet.*, **163C**, 106-113, doi: 10.1002/AJMG.C.31358.
 78. Switon, K., Kotulska, K., Janusz-Kaminska, A., Zmorzynska, J., and Jaworski, J. (2017) Molecular neurobiology of mTOR, *Neuroscience*, **341**, 112-153, doi: 10.1016/j.neuroscience.2016.11.017.
 79. Lam, H. C., Nijmeh, J., and Henske, E. P. (2017) New developments in the genetics and pathogenesis of tumours in tuberous sclerosis complex, *J. Pathol.*, **241**, 219-225, doi: 10.1002/path.4827.
 80. Martin, K., Zhou, W., Bowman, M., Shih, J., Au, K. S., Dittenhafer-Reed, K. E., Sisson, K. A., Koeman, J., Weisenberger, D. J., Cottingham, S. L., DeRoos, S. T., Devinsky, O., Winn, M. E., Cherniack, A. D., Shen, H., Northrup, H., Krueger, D. A., and MacKeigan, J. P. (2017) The genomic landscape of tuberous sclerosis complex, *Nat. Commun.*, **8**, 15816, doi: 10.1038/ncomms15816.
 81. Xiao, G. H., Chernoff, J., and Testa, J. R. (2003) NF2: the wizardry of merlin, *Genes Chromosomes Cancer*, **38**, 389-399, doi: 10.1002/GCC.10282.
 82. Bachir, S., Shah, S., Shapiro, S., Koehler, A., Mahammedi, A., Samy, R. N., Zuccarello, M., Schorry, E., and Sengupta, S. (2021) Neurofibromatosis type 2 (NF2) and the implications for vestibular schwannoma and meningioma pathogenesis, *Int. J. Mol. Sci.*, **22**, 1-12, doi: 10.3390/IJMS22020690.
 83. Sherborne, A. L., Laverne, V., Yu, K., Lee, L., Davidson, P. R., Mazor, T., Smirnoff, I. V., Horvai, A. E., Loh, M., DuBois, S. G., Goldsby, R. E., Neglia, J. P., Hammond, S., Robison, L. L., Wustrack, R., Costello, J. F., Nakamura, A. O., Shannon, K. M., Bhatia, S., and Nakamura, J. L. (2017) Somatic and germline TP53 alterations in second malignant neoplasms from pediatric cancer survivors, *Clin. Cancer Res.*, **23**, 1852-1861, doi: 10.1158/1078-0432.CCR-16-0610.
 84. Kleinerman, R. A., Yu, C. L., Little, M. P., Li, Y., Abramson, D., Seddon, J., and Tucker, M. A. (2012) Variation of second cancer risk by family history of retinoblastoma among long-term survivors, *J. Clin. Oncol.*, **30**, 950-957, doi: 10.1200/JCO.2011.37.0239.
 85. Sharif, S., Ferner, R., Birch, J. M., Gillespie, J. E., Gattamaneni, H. R., Baser, M. E., and Evans, D. G. (2006) Second primary tumors in neurofibromatosis 1 patients treated for optic glioma: substantial risks after radiotherapy, *J. Clin. Oncol.*, **24**, 2570-2575, doi: 10.1200/JCO.2005.03.8349.
 86. Pastorczak, A., Szczepanski, T., and Mlynarski, W. (2016) Clinical course and therapeutic implications for lymphoid malignancies in Nijmegen breakage syndrome, *Eur. J. Med. Genet.*, **59**, 126-132, doi: 10.1016/j.ejmg.2016.01.007.
 87. Slack, J., Albert, M. H., Balashov, D., Belohradsky, B. H., Bertaina, A., Blessing, J., Booth, C., Buechner, J., Buckley, R. H., Ouachée-Chardin, M., Deripapa, E., Drabko, K., Eapen, M., Feuchtinger, T., Finocchi, A., Gaspar, H. B., Ghosh, S., Gillio, A., Gonzalez-Granado, L. I., Grunebaum, E., Güngör, T., Heilmann, C., Helminen, M., Higuchi, K., Imai, K., Kalwak, K., Kanazawa, N., Karasu, G., Kucuk, Z. Y., Laberko, A., Lange, A., Mahlaoui, N., Meisel, R., Moshous, D., Muramatsu, H., Parikh, S., Pasic, S., Schmid, I., Schuetz, C., Schulz, A., Schultz, K. R., Shaw, P. J., Slatter, M. A., Sykora, K. W., Tamura, S., Taskinen, M., Wawer, A., Wolska-Kuśnier, B., Cowan, M. J., Fischer, A., Gennery, A. R., Inborn Errors Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation and the European Society for Immunodeficiencies; Stem Cell Transplant for Immunodeficiencies in Europe (SCETIDE), and Center for International Blood and Marrow Transplant Research, Primary Immunodeficiency Treatment Consortium (2018) Outcome of hematopoietic cell transplantation for DNA double-strand break repair disorders, *J. Allergy Clin. Immunol.*, **141**, 322-328.e10, doi: 10.1016/j.jaci.2017.02.036.
 88. Tran, H., Nourse, J., Hall, S., Green, M., Griffiths, L., and Gandhi, M. K. (2008) Immunodeficiency-associated lymphomas, *Blood Rev.*, **22**, 261-281, doi: 10.1016/j.blre.2008.03.009.
 89. Luo, C., Ye, W. R., Shi, W., Yin, P., Chen, C., He, Y. B., Chen, M. F., Zu, X. B., and Cai, Y. (2022) Perfect match: mTOR inhibitors and tuberous sclerosis complex, *Orphanet J. Rare Dis.*, **17**, 106, doi: 10.1186/S13023-022-02266-0.
 90. Lodi, M., Boccuto, L., Carai, A., Cacchione, A., and Miele, E. (2020) Low-grade gliomas in patients with Noonan syndrome: case-based review of the literature, *Diagnostics (Basel, Switzerland)*, **10**, 582, doi: 10.3390/DIAGNOSTICS10080582.
 91. Al-Sarhani, H., Gottumukkala, R. V., Grasparil, A. D. S. 2nd, Tung, E. L., Gee, M. S., and Greer, M. C. (2020) Screening of cancer predisposition syndromes, *Pediatr. Radiol.*, **52**, 401-417, doi: 10.1007/s00247-021-05023-w.
 92. Brodeur, G. M., Nichols, K. E., Plon, S. E., Schiffman, J. D., and Malkin, D. (2017) Pediatric cancer predisposition and surveillance: an overview, and a tribute to Alfred G. Knudson Jr, *Clin. Cancer Res.*, **23**, e1-e5, doi: 10.1158/1078-0432.CCR-17-0702.

93. McNeil, E. D., Brown, M., Ching, A., and Debaun, M. R. (2001) Screening for Wilms tumor and hepatoblastoma in children with Beckwith–Wiedemann syndromes: a cost-effective model, *Med. Pediatr. Oncol.*, **37**, 349–356, doi: 10.1002/mpo.1209.
94. Villani, A., Shore, A., Wasserman, J. D., Stephens, D., Kim, R. H., Druker, H., Gallinger, B., Naumer, A., Kohlmann, W., Novokmet, A., Tabori, U., Tijerin, M., Greer, M. L., Finlay, J. L., Schiffman, J. D., and Malkin, D. (2016) Biochemical and imaging surveillance in germline TP53 mutation carriers with Li-Fraumeni syndrome: 11-year follow-up of a prospective observational study, *Lancet Oncol.*, **17**, 1295–1305, doi: 10.1016/S1470-2045(16)30249-2.

HEREDITARY CONDITIONS ASSOCIATED WITH ELEVATED CANCER RISK IN CHILDHOOD

Review

E. N. Suspitsin^{1,2*} and E. N. Imyanitov^{1,2}

¹ N. N. Petrov Institute of Oncology, 197758 St.-Petersburg, Russia; e-mail: evgeny.suspitsin@gmail.com

² Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, 194100 St.-Petersburg, Russia

The widespread use of next-generation sequencing (NGS) technologies revealed that a significant percentage of tumors in children develop as a part of monogenic hereditary diseases. Predisposition to the development of pediatric neoplasms is characteristic of a wide range of conditions including hereditary tumor syndromes, primary immunodeficiencies, rasopathies, and phakomatosis. The mechanisms of tumor molecular pathogenesis are diverse and include disturbances in signaling cascades, defects in DNA repair, chromatin remodeling, and microRNA processing. Timely diagnosis of tumor-associated syndromes is important for the proper choice of cancer treatment, genetic counseling of families, and the development of surveillance programs. The review describes the spectrum of neoplasms characteristic of the most common syndromes and the molecular pathogenesis of these diseases.

Keywords: childhood tumors, mutation, rasopathy, phakomatosis, primary immunodeficiency