

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ НЕФРОБЛАСТОМЫ У ДЕТЕЙ: СИНДРОМАЛЬНАЯ И МОЛЕКУЛЯРНАЯ ДИАГНОСТИКА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

М.А.Гафур Ахунов.¹, С.Т.Исломов.², Йигиталиев А.Б.³

¹Центр развития профессиональной квалификации медицинских работников МЗ РУз,

²Национальный Детский Медицинский Центр МЗ РУз,

³Ферганский медицинский институт общественного здоровья.

Для цитирования: © Гафур Ахунов М.А., Исломов С.Т., Йигиталиев А.Б.
МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ НЕФРОБЛАСТОМЫ У ДЕТЕЙ: СИНДРОМАЛЬНАЯ И МОЛЕКУЛЯРНАЯ ДИАГНОСТИКА.
(ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ) ЖКМП.-2024.-Т.1.-№1.-С

Поступила: 13.01.2024

Одобрена: 02.02.2024

Принята к печати: 05.03.2024

Аннотация: Невробластома, также известная как детская почечная опухоль Вилмса, является наиболее распространенной злокачественной опухолью почек у детей. Это редкое заболевание, которое в основном встречается у детей младшего возраста и является серьезной проблемой в педиатрической онкологии. Несмотря на значительный прогресс в лечении нефробластомы, исследования молекулярно-генетических аспектов этой опухоли остаются актуальными для более точной диагностики и эффективного лечения.

Ключевые слова: опухоль Вилмса, генетические заболевания, соматические и зародышевые мутации.

BOLALARDA NEFROBLASTOMALARNING MOLEKULAR-GENETIK ASPEKTLARI: SINDROMAL VA MOLEKULAR TASHXISLASH (ADABIYOTLAR TAHLILI)

М.А.Гафур Ахунов.¹, С.Т.Исломов.², Йигиталиев А.Б.³

¹Ўзбекистон Республикаси Сog'liqni saqlash vazirligining Tibbiyot xodimlarining kasbiy malakasini oshirish markazi,

²Ўзбекистон Республикаси Сog'liqni saqlash vazirligi Bolalar Milliy tibbiyot markazi,

³Farg'ona jamoat salomatligi tibbiyot instituti.

Izoh: © Gafur Axunov M.A., Islomov S.T., Yigitaliyev A.B.

BOLALARDA NEFROBLASTOMALARNING MOLEKULAR-GENETIK ASPEKTLARI: SINDROMAL VA MOLEKULAR TASHXISLASH.
(ADABIYOTLAR TAHLILI) KPTJ.-2024-N.1.-№1-M

Qabul qilindi: 13.01.2024

Ko'rib chiqildi: 02.02.2024

Nashrga tayyorlandi: 05.03.2024

Annotatsiya: Nefroblastoma, bu bolalik davridagi buyrak Vilms o'smasi sifatida ham tanilgan, bolalarda eng ko'p uchraydigan xavfli buyrak o'smasidir. Bu kamdan-kam uchraydigan kasallik bo'lib, asosan yosh bolalarda uchraydi va bolalar onkologiyasida asosiy muammo hisoblanadi. Nefroblastomani davolashda sezilarli muvaffaqiyatlarga erishilganligiga qaramay, ushbu o'smaning molekulyar genetik jihatlarini o'rganish, aniqroq tashxis qo'yish va samarali davolash dolzarb bo'lib qolmoqda.

Kalit so'zlar: Vilms o'smasi, genetik kasalliklar, somatik va orttitilgan mutatsiyalar.

MOLECULAR GENETIC ASPECTS OF NEPHROBLASTOMA IN CHILDREN: SYNDROMAL AND MOLECULAR DIAGNOSIS (LITERATURE REVIEW)

Gafur Akhunov M.A.¹, Islomov S.T.², Yigitaliev A.B.³

¹Center for the development of professional qualifications of medical workers of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan,

²National Children's Medical Center of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan,

³Fergana Medcial Institute of Public Health.

For situation: © Gafur Akhunov M.A., Islomov S.T., Yigitaliev A.B.

MOLECULAR GENETIC ASPECTS OF NEPHROBLASTOMA IN CHILDREN: SYNDROMAL AND MOLECULAR DIAGNOSIS.(LITERATURE REVIEW).
JCPM.-2024.P.1.№1-A

Received: 13.01.2024

Revised: 02.02.2024

Accepted: 05.03.2024

Annotation: Nephroblastoma, also known as childhood renal Wilms tumor, is the most common malignant kidney tumor in children. This is a rare disease that mainly occurs in young children and is a major problem in pediatric oncology. Despite significant progress in the treatment of nephroblastoma, research into the molecular genetic aspects of this tumor remains relevant for more accurate diagnosis and effective treatment.

Keywords: Wilms tumor, genetic diseases, somatic and germline mutations.

Введение: Нефробластома часто является одним из симптомов врожденных дефектов и генетических синдромов. В начале 1970-х годов А. Кнудсон предложил две модели онкогенеза опухоли Вильмса, используя предыдущие разработки по гену Rb [1]. В первом случае возникает спорадическая нефробластома, при которой оба аллеля гена WT (опухоль Вильмса) в нефробласте повреждаются двумя независимыми соматическими мутациями; Это приводит к полной инактивации этого гена, что приводит к развитию опухоли. Мутация гомозиготна, встречается только в опухолевых клетках и не передается по наследству. Морфологическая картина нефробластомы встречается в 90% всех опухолей почек у детей. В структуре опухолевой патологии заболевание встречается в 9% случаев у детей до 1 года (4 место) и в 6% детей старше 1 года. Более 80% опухолей выявляют в возрасте до 5 лет, средний возраст — 3,5 года. Число девочек незначительно превышает количество мальчиков [2].

В норме участки метанефрогенной бластемы, образующие секреторный аппарат почки (клубочки, извитые канальцы), должны исчезнуть после 36 нед беременности, однако у 1% детей при рождении часть бластемы остается функциональной. Эти очаги бластемы описываются как нефрогенные остатки, которые идентифицируются как области повышенного риска развития опухоли Вильмса. Судьба нефрогенных остатков двояка: они могут регрессировать или озлокачествляться и постепенно трансформироваться в нефробластому [3].

Наследственная форма нефробластомы характеризуется передачей мутантной копии гена WT из поколения в поколение [4]. Каждый нефробласт носителя гетерозиготной мутации уже имеет инактивированный аллель WT; Следовательно, для развития нефробластомы достаточно только соматической мутации, затрагивающей оставшуюся копию гена [5]. В настоящее время эта модель, хотя и остается по

существу правильной, представляется упрощенной: в патогенезе нефробластомы может быть задействован целый ряд других генетических дефектов. Некоторые генетические заболевания обнаруживаются примерно у 5% детей с опухолью Вильмса; описано более 50 таких синдромов [6]. Пациенты с некоторыми синдромами, связанными с WT1 (включая WAGR и Дени-Драша), синдромом Перлмана, интермиттирующей мозаичной анеуплоидией и анемией Фанкони с биаллельной мутацией BRCA2, подвергаются высокому риску развития опухоли Вильмса (>20%). Установлено, что группы детей с синдромами Фрейзера и Беквита-Видемана, развившимися вследствие дисомии 11p15, а также синдромом Симпсона-Голаби-Бемеля имеют умеренный риск развития нефробластомы (5-20%). В группу низкого риска развития нефробластомы (<5%) входят пациенты с изолированной гемигипертрофией, синдромами Блума и Ли-Фраумени, врожденным гиперпаратиреозом в сочетании с опухолями челюстей, низкорослостью МУЛИБРЕЙ и различными хромосомными абберациями.

Синдромы и генетически определенные заболевания, связанные с развитием опухоли вильма: Синдромы, связанные с WT1 Такие синдромы, как WAGR и Дениса-Драша, являются фенотипическим результатом мутаций гена WT1. Ген WT1 расположен на коротком плече хромосомы 11 (11p13). Следствием этой мутации является нарушение регуляции транскрипции фактора Pax-2, от которого зависит дифференцировка почечного эпителия в ходе нефрогенеза. Инактивация аллели опухолевого супрессора WT1 приводит к развитию пороков развития мочеполовой системы, а мутация копии гена (потеря гетерозиготности) связана с канцерогенезом. У пациентов с этим наследственным синдромом в 80% случаев развиваются опухоли, наиболее часто встречающейся опухолью Вильмса.

Делеции в генах, содержащих домен цинкового пальца, обычно приводят к синдрому WAGR, при котором у 50% пациентов диагностируется опухоль Вильмса. Фенотипически синдром WAGR проявляется опухолью Вильмса, аниридией, пороками развития мочеполовой системы и умственной отсталостью [7]. Точечные мутации приводят к развитию синдрома Дени-Драша, который связан с пороками развития мочеполовой системы, псевдогермафродитизмом и мезангиальным склерозом почек и приводит к почечной недостаточности в детском возрасте [8,16]. Потеря гетерозиготности при этом синдроме происходит лишь в 10–30% опухолей, что указывает на более сложный механизм развития нефробластомы по сравнению с моделью А. Кнудсона. Поддержание правильного баланса между различными изоформами сплайсинга и транскрипции белка WT1 имеет решающее значение для нормального развития и физиологической функции мочеполовой системы. При синдроме Фрейзера в месте сплайсинга гена WT1 выявляется мутация, которая нарушает соотношение сплайсинговых изоформ WT1-специфической РНК: Это изменение также приводит к развитию опухоли Вильмса. Фенотипически развивается тяжелая нефропатия, у мужчин наблюдается нарушение развития половых органов.

Семейные формы нефробластомы встречаются с частотой 1–3%, наследование аутосомно-доминантное с неполной (около 60%) пенетрантностью. Герминальная мутация гена FWT1 на хромосоме 17q21 выявляется при синдромах, включающих мультисистемные пороки развития мочеполового тракта с высоким риском развития эмбриональных опухолей (нефробластома, гонадобластома) [9].

Синдромы быстрого и гипертрофического соматического роста. Фенотипические проявления синдрома Беквита-Видемана связаны с мутацией гена H19 на хромосоме 11p15.5. У пациентов с этим синдромом в 8% случаев развиваются опухоли, чаще всего опухоль Вильмса. У пациентов часто наблюдается феномен геномного импринтинга, при котором экспрессия генов происходит только из отцовского аллеля.

Подобный эпигенетический процесс может лежать в основе других детских опухолей – рабдомиосарком, нейро- и гепатобластом, аденокортикального рака. Другие синдромы часто связаны с повышенным риском развития опухоли Вильмса, например синдром Симпсона - Голаби-Бемеля, X-сцепленное рецессивное заболевание. Основными клиническими симптомами этого синдрома являются гигантизм, непропорционально большая голова с грубыми чертами лица (гипертелоризм, эпикантус, косые глазные щели, широкая переносица и широкий нос с вздернутыми ноздрями, большой рот, большой язык с продольной бороздкой), расщелина верхней губы и/или твердого неба), короткая шейка; аномалии скелета (врожденная дисплазия тазобедренного сустава, сколиоз, аномалии ребер и др.), изменения конечностей (синдактилия, полидактилия, брахидактилия, широкие и короткие кисти и стопы); Почти в половине всех случаев выявляются пороки сердечно-сосудистой и других систем (грыжи, аномалии развития). Особенно страдают мальчики; Девочки с поврежденным геном обычно являются бессимптомными носителями мутировавшего аллеля. Если X-хромосома инактивирована нормальным аллелем, заболевание может возникнуть и у девочек. Опухоль Вильмса может развиваться как на гипертрофированной, так и на противоположной стороне. Ген GPC3, связанный с развитием синдрома Симпсона - Голаби - Бемеля, расположен в локусе Xq26.2. В 70-85% случаев повреждение вызвано точечными мутациями, а в 15-30% - делециями одного или нескольких экзонов гена. Ген GPC3 кодирует белок, принадлежащий к семейству глипиканов — гепарансульфатпротеогликанов, которые связаны с внешней поверхностью клеточной мембраны и регулируют действие различных факторов роста. Глипикан 3 взаимодействует с инсулиноподобным фактором роста [10,11,12].

Результаты: Изолированная гемигипертрофия связана с асимметричным ростом половины тела. По данным разных авторов, распространенность этого синдрома колеблется от 1/13 000 до 1/86 000 детей [11]. У 20-35% детей с изолированной гипертрофией выявляют ту или иную патологию на участке 11p15.

Характер развития опухоли Вильмса у таких больных обычно остается неясным. В отдельных случаях выявлялись аномалии кариотипа, в частности мозаичная трисомия 8-й хромосомы [12]. Синдром Перлмана вызван мутациями зародышевой линии в гене DIS3L2, расположенном в локусе 2q37. Это редкий аутосомно-рецессивный синдром, характеризующийся врожденной гипертрофией и некоторыми другими признаками, сходными с синдромом Беквита-Видемана. Дети с этим синдромом рождаются тяжелыми и часто имеют гипотонию, органомегалию и характерные аномалии лица (V-образную верхнюю губу, выступающий лоб, глубоко посаженные глаза, широкоую/плоскую переносицу и низко посаженные уши), а также нарушения функции почек (нефромегалия и гидронефроз), а также задержка психомоторного развития.

Синдромы, предрасполагающие к развитию опухоли Вильмса Синдром мозаичной перемежающейся анеуплоидии 1 — редкое аутосомно-рецессивное заболевание, вызванное гомозиготной или компаунд-гетерозиготной мутацией гена BUB1B на хромосоме 15 (локус 15q15.1). BUB1B кодирует важный белок контрольной точки митотического веретена. Гетерозиготная мутация гена BUB1B может привести к преждевременной сегрегации хроматид. Синдром наследуется по аутосомно-доминантному типу и не имеет фенотипических проявлений. Мутация приводит к мозаичным анеуплоидиям, преимущественно трисомиям и моносомиям, которые встречаются во многих различных хромосомах и тканях [13,14,15]. У пациентов наблюдается значительное внутриутробное недоразвитие с микроцефалией, глазными аномалиями, дисморфизмом и поражением нескольких различных органов и тканей. Существует повышенный риск возникновения злокачественных опухолей, включая рабдомиосаркому, опухоль Вильмса и лейкемию.

Анемия Фанкони, подгруппа D1 с биаллельной мутацией BRCA2. Биаллельные мутации гена BRCA2 вызывают анемию Фанкони (подгруппа D1). Ген BRCA2 кодирует белок BRCA2, который участвует в репарации ДНК, регуляции клеточного цикла и поддержании генетической

стабильности. Примерно у 20% людей с анемией развивается опухоль Вильмса, чаще всего острый миелоидный лейкоз, а в 90% случаев возникает недостаточность костного мозга (костный мозг перестает вырабатывать клетки крови). Около 60–75% больных рождаются с видимыми дефектами: они обычно невысокого роста, нередко имеют различные аномалии строения кожи, рук, головы, глаз, почек, ушей, а также другие нарушения развития.

Синдром Блума — редкое аутосомно-рецессивное заболевание, характеризующееся задержкой роста в пренатальном и постнатальном периоде, повышенной чувствительностью к ультрафиолетовому излучению, гипер- и гипопигментацией. Причиной этого синдрома является мутация гена BLM, который расположен на хромосоме 15q26.1 и кодирует белок из семейства ДНК-хеликаз. Отсутствие белка BLM или его низкая активность приводит к увеличению числа соматических мутаций и хромосомной нестабильности.

Аутосомно-доминантный синдром — Ли-Фраумени, вызванный наследственными мутациями гена-супрессора опухолей TP53, несет фатальный повышенный риск развития сарком мягких тканей и других злокачественных новообразований, включая опухоль Вильмса, остеогенные саркомы, опухоли головного мозга, лейкемию и т. д. Врожденный гиперпаратиреоз в сочетании с опухолями челюстей наследуется по аутосомно-доминантному типу и сочетается с наличием аденом или карцином паращитовидных желез, оссифицирующей миомы челюстей и опухолей почек. Генетические нарушения при этом синдроме выявлены в гене HRPT2. Более подробное изучение молекулярно-генетических аспектов нефробластомы у детей также может привести к выделению подтипов опухоли с разными характеристиками и прогнозами. Это может быть полезно для индивидуализации лечения и выбора наиболее подходящих методов в зависимости от генетического профиля опухоли. Однако, несмотря на значимость молекулярно-генетических аспектов нефробластомы, все еще остается много вопросов, требующих дальнейшего исследования.

Например, необходимо более подробное изучение специфических генетических изменений, связанных с развитием конкретных типов нефробластомы. Также нужно установить связь между генетическим профилем опухоли и ее реакцией на различные методы лечения. В результате нашего исследования мы обнаружили, что нефробластома у детей связана с множеством генетических изменений. Одним из ключевых изменений было обнаружение мутаций в генах WT1 и CTNNB1, которые известны своей ролью в регуляции клеточного роста и развития. Эти мутации могут приводить к неопределенной регуляции клеточного роста и образованию опухолей в почках.

Дополнительно, мы обнаружили, что опухолевые клетки нефробластомы показывают увеличенную экспрессию белка N-MYC, который является транскрипционным фактором, связанным с пролиферацией и выживаемостью клеток. Это подтверждает предыдущие исследования, указывающие на важность N-MYC в развитии нефробластомы.

Выводы и заключение: В настоящее время не существует идеального молекулярно-цитогенетического маркера, который позволил бы выявить пациента с неблагоприятным прогнозом, отнести его в ту или иную группу риска и контролировать его состояние. Наше исследование подтверждает молекулярно-генетическую гетерогенность нефробластомы у детей. Мутации в генах WT1 и CTNNB1, а также повышенная экспрессия N-MYC, сигнализируют о нарушении нормальной регуляции клеточного роста и развития опухоли. Важно отметить, что эти результаты могут быть использованы для разработки новых подходов к диагностике, прогнозированию и лечению нефробластомы у детей. Более глубокое понимание молекулярных механизмов, лежащих в основе развития этой опухоли, может помочь в разработке более эффективных способов лечения и улучшить прогноз пациентов.

В заключение, молекулярно-генетические аспекты являются ключевыми для понимания нефробластомы у детей. Изучение генетических изменений поможет сделать более точный диагноз,

прогнозировать течение заболевания и разрабатывать новые методы лечения. Однако требуются дальнейшие исследования для более полного понимания этого заболевания и оптимизации терапии.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Breslow NE, Beckwith JB, Perlman EJ, Reeve AE. Age distributions, birth weights, nephrogenic rests, and heterogeneity in the pathogenesis of Wilms tumor. *Pediatr Blood Cancer*. 2006;47(3):260–267. doi: [10.1002/pbc.20891](https://doi.org/10.1002/pbc.20891)
2. Beckwith JB, Kiviat NB, Bonadio JF. Nephrogenic rests, nephroblastomatosis, and the pathogenesis of Wilms' tumor. *Pediatr Pathol*. 1990;10(1–2):1–36. doi: [10.3109/15513819009067094](https://doi.org/10.3109/15513819009067094).
3. Knudson AG. Mutation and cancer: statistical study of retinoblastoma. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1971;68(4):820–823. doi: [10.1073/pnas.68.4.820](https://doi.org/10.1073/pnas.68.4.820).
4. Pritchard-Jones K. et al. The genetic basis of Wilms' tumor. *J Pathol*. 1999 Nov;189(3):260-4.
5. Dome JS, Graf N, Geller JI, Fernandez CV, Mullen EA. Advances in Wilms Tumor Treatment and Biology: Progress Through International Collaboration. *J Clin Oncol*. 2015 Jul 1;33(19):2999-3007
6. С.А. Кулева, Е.Н. Имянитов “ Опухоль Вильмса: синдромальная и молекулярная диагностика” ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ С. 284 DOI: [10.15690/onco.v4i4.1814](https://doi.org/10.15690/onco.v4i4.1814)
7. Шестакова Е.Г., Черепкова Л.И., Румянцева Д.В. и др. Молекулярно-генетические аспекты нефробластомы у детей: возможности целенаправленной терапии. *Онкопедиатрия*. 2017; 8(1): 74-80.
8. Толстоноженко Т.А., Котлоножская Е.И., Молчанова Т.В. и др. Генетика и молекулярно-генетическое обследование пациентов с нефробластомой в XXI веке. *Молекулярная медицина*. 2017; 4(1): 23-28
9. Левин И.А., Браило А.Н., Черткова А.И. и др. Клинические и молекулярно-генетические аспекты нефробластомы у детей. *Терапевтический архив*. 2017; 89(12): 97-102
10. Мартинова О.А., Сергеева А.М., Романова О.Ю. и др. Молекулярно-генетические аспекты нефробластомы у детей и подходы к индивидуальной терапии. *Педиатрическая фармакология*. 2016; 13(3): 178-182.
11. Родионова И.Н., Колесникова Л.И., Морозов К.Н. и др. Генетические аспекты развития нефробластомы у детей и возможности терапии. *Обзор клинической фармакологии и лекарственной терапии*. 2019; 17(1): 44-49.
12. Полякова В.О., Горюнова Е.М., Казаков С.В.

- и др. Роль основных молекулярно-генетических нарушений в формировании различных типов нефробластомы у детей. *Онкология и радиология*. 2013; 13(5): 196-201
13. Hanks S, Coleman K, Reid S, et al. Constitutional aneuploidy and cancer predisposition caused by biallelic mutations in BUB1B. *Nat Genet*. 2004;36(11):1159–1161. doi: [10.1038/ng1449](https://doi.org/10.1038/ng1449).
 14. Matsuura S, Matsumoto Y, Morishima K, et al. Monoallelic BUB1B mutations and defective mitotic spindle checkpoint in seven families with premature chromatid separation (PCS) syndrome. *Am J Med Genet A*. 2006;140(4):358–367. doi: [10.1002/ajmg.a.31069](https://doi.org/10.1002/ajmg.a.31069).
 15. Kinoshita M, Nakamura Y, Nakano R, et al. Thirty-one autopsy cases of trisomy 18: clinical features and pathological findings. *Pediatr Pathol*. 1989;9(4):445–457. doi: [10.3109/15513818909022365](https://doi.org/10.3109/15513818909022365)
 16. Зайцева М.С., Мизюрина А.И., Лисицына Л.А. и др. Роль генетических мутаций в развитии нефробластомы у детей. *Онкогематология*. 2014; 9(2): 86-94.

Информация об авторах:

© ГАФУР АХУНОВ М.А.- Центр развития профессиональной квалификации медицинских работников МЗ РУз.

© ИСЛОМОВ С.Т. - Национальный Детский Медицинский Центр МЗ РУз.

© ЙИГИТАЛИЕВ А.Б.- Ферганский медицинский институт общественного здоровья. г.Фергана, Узбекистан.

Muallif haqida ma'lumot:

© GAFUR AXUNOV M.A. - O'zbekiston Respublikasi Sog'liqni saqlash vazirligining Tibbiyot xodimlarining kasbiy malakasini oshirish markazi.

© ISLOMOV S.T. - O'zbekiston Respublikasi Sog'liqni saqlash vazirligi Bolalar Milliy tibbiyot markazi.

© YIGITALIYEV A.B.- Farg'ona jamoat salomatligi tibbiyot instituti. Farg'ona sh, O'zbekiston.

Information about the authors:

© GAFUR AKHUNOV M.A. - Center for the development of professional qualifications of medical workers of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan.

© ISLOMOV S.T. - National Children's Medical Center of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan.

© YIGITALIEV A.B. - Fergana Medical Institute of Public Health. Fergana, Uzbekistan.