

DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-1-113-120



Изменения иммунной системы в патогенезе нейрофиброматоза 1-го типа

Р.Н. Мустафин

ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 450008 Уфа, ул. Ленина, 3

Контакты: Рустам Наилевич Мустафин ruji79@mail.ru

Нейрофиброматоз 1-го типа (НФ1) – наследственный опухолевый синдром, встречающийся с частотой 1:3000 населения. НФ1 обусловлен герминативными гетерозиготными мутациями в гене *NF1*, который кодирует онкосупрессор нейрофибромин. Для заболевания характерно прогрессирующее течение с образованием множества нейрофибром, в иницировании и росте которых важную роль играют *NF1*^{+/–}-тучные клетки, макрофаги и лимфоциты. Соответственно, дефицит нейрофибромина нарушает дифференцировку и корректное функционирование клеток иммунной системы. Об этом свидетельствуют повышенный риск развития лейкозов у больных НФ1 и роль мутаций *NF1* в развитии спорадических гемобластозов. В нейрофибромах *NF1*^{+/–}-клетки Шванна стимулируют миграцию мастоцитов, которые активно дегранулируют, способствуя неоангиогенезу, воспалению, пролиферации фибробластов и выработке ими избытка коллагена. В связи с этим в лечении НФ1 рекомендовано применение кетотифена и ингибитора kit/fms-киназы. Макрофаги и Т-лимфоциты в нейрофибромах не обеспечивают противоопухолевого ответа, а способствуют воспалению и росту опухоли. Они продуцируют сигнальный белок STAT3 (передатчик сигнала и активатор транскрипции 3), TGF-β (трансформирующий фактор роста β), EGFR (рецептор эпидермального фактора роста), IL-6, IL-4 (интерлейкины 6 и 4) и PD-1. Поэтому перспективным направлением является терапия НФ1 ингибиторами STAT3 и иммунными чекпойнт-ингибиторами, блокирующими лиганд программируемой клеточной гибели 1 (PD-L1). Активация сигнальных путей MEK при НФ1 приводит к стимуляции PD-L1, поэтому эффективными в лечении НФ1 оказались ингибиторы MEK, которые подавляют также систему RAS/RAF/MEK/ERK. Поскольку соматические мутации в гене *NF1* играют роль в развитии спорадических злокачественных неоплазм, для их лечения могут быть использованы разрабатываемые методы терапии НФ1.

Ключевые слова: гемобластоз, злокачественная опухоль, иммунная терапия, кетотифен, лимфоцит, нейрофиброматоз, тучные клетки

Для цитирования: Мустафин Р.Н. Изменения иммунной системы в патогенезе нейрофиброматоза 1-го типа. Онкогематология 2022;17(1):113–20. DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-1-113-120.

Immune system changes in the pathogenesis of neurofibromatosis type 1

R.N. Mustafin

Bashkir State Medical University, Ministry of Health of Russia; 3 Lenina St., Ufa 450008, Russia

Contacts: Rustam Nailevich Mustafin ruji79@mail.ru

Neurofibromatosis type 1 (NF1) is a hereditary tumor syndrome occurring with a frequency of 1: 3000 of the population. NF1 is caused by germline heterozygous mutations in the *NF1* gene, which encodes the oncosuppressor neurofibromin. The disease has a specific progressive course with multiple neurofibromas, in the initiation and growth of which *NF1*^{+/–} mast cells, macrophages and lymphocytes play an important role. Accordingly, the deficiency of neurofibromin impairs the differentiation and correct functioning of immune system cells. This is evidenced by the increased risk of leukemia in patients with NF1 and the role of *NF1* mutations in the development of sporadic hematological malignancies. The development of neurofibromas is associated with the fact that *NF1*^{+/–} Schwann cells stimulate the migration of mast cells into the tumor microenvironment, which actively degranulate. The released cytokines promote neoangiogenesis, inflammation, fibroblast proliferation and the production of excess collagen. Therefore, in the treatment of NF1, the use of ketotifen and a kit/fms kinase inhibitor is recommended. Macrophages and T-lymphocytes in neurofibromas do not provide an antitumor response, but promote inflammation and tumor growth. They produce STAT3 (signal transducer and activator of transcription 3), TGF-β, EGFR, IL-6, IL-4, and PD-1. Therefore, a promising direction is NF1 therapy with STAT3 inhibitors and immune checkpoint inhibitors that block programmed cell death ligand 1 (PD-L1). Activation of MEK signaling pathways in NF1 leads to PD-L1 stimulation; therefore, MEK inhibitors, which also suppress the RAS/RAF/MEK/ERK system, turned out to be effective in the treatment of NF1. For the treatment of sporadic malignant neoplasms, in the development of which *NF1* mutations play a role, the developed methods of NF1 therapy can be used.

Key words: hemoblastosis, malignant neoplasm, immune therapy, ketotifen, lymphocyte, neurofibromatosis, mast cells

For citation: Mustafin R.N. Immune system changes in the pathogenesis of neurofibromatosis type 1. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2022;17(1):113–20. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-1-113-120.

Введение

Нейрофиброматоз 1-го типа (НФ1) – аутосомно-доминантный наследственный опухолевый синдром, встречающийся с частотой 1:3000 населения. Характерное проявление заболевания – происходящие из клеток Шванна доброкачественные опухоли [1]: кожные и подкожные нейрофибромы у 99 %, плексиформные – у 50 % пациентов [2]. Не менее чем у 10 % больных НФ1 развиваются злокачественные новообразования (ЗНО) оболочек нервов (malignant peripheral nerve sheath tumor, MPNST) [3], которые характеризуются агрессивным течением, резистентностью к химиотерапии и становятся частой причиной ранней гибели пациентов [4]. Специфичными для НФ1 также являются гамартозы радужной оболочки глаз (узелки Лиша), выявляемые у 70 % больных НФ1, глиомы зрительных нервов – у 20 % [5], опухоли ствола головного мозга – у 10 % [6]. Плексиформные нейрофибромы отличаются инфильтративным ростом, большими размерами, часто приводя к сдавлению трахеи, мочевого

пузыря и других жизненно важных органов, вызывая серьезные осложнения и сильную боль [7].

Причина НФ1 – гетерозиготные мутации в гене *NF1*, который локализован на 17q11.2 [5] и состоит из 60 экзонов. Характерна экспрессия нескольких альтернативных сплайсинговых изоформ гена *NF1*, что свидетельствует о разнообразии его функций в организме. Продукт гена – белок нейрофибромин, инактивирующий онкогены RAS путем перевода их ГТФ-связанных форм в ГДФ-связанные [8]. Мутации в гене *NF1* ведут к стимуляции MAPK (митоген-активируемой протеинкиназы) и путей RAF/MEK/ERK [7]. Нейрофибромин отличается сложной структурой и помимо домена GAP (GTPase activating protein – белок, активирующий ГТФазу), обеспечивающего онкосупрессорную функцию, содержит другие домены, вовлеченные в различные сигнальные пути (см. рисунок) [8]. В связи с этим, помимо опухолевого синдрома, для НФ1 характерна мультисистемность поражения организма человека. У 99 % больных НФ1 развиваются

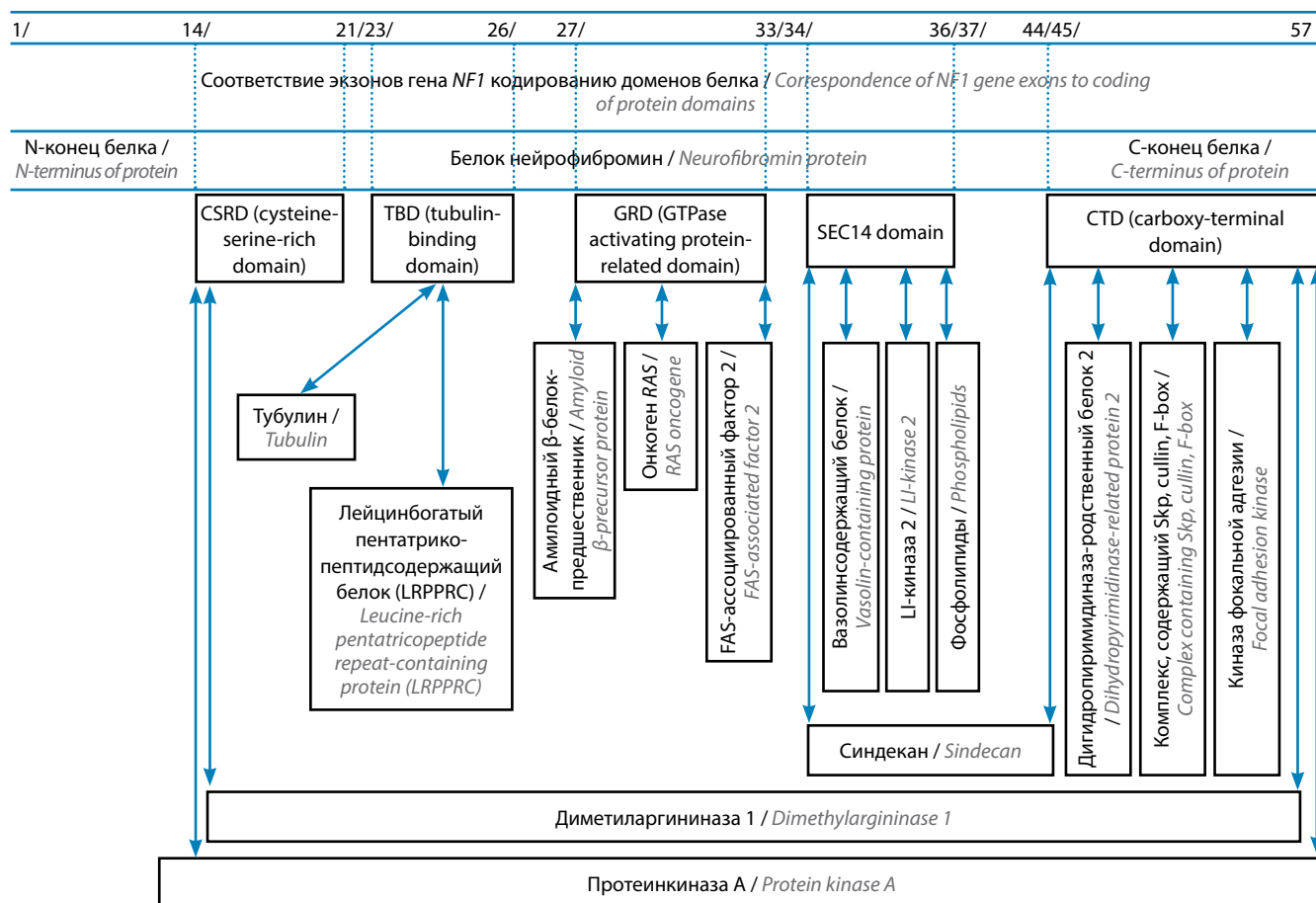


Схема строения нейрофибромин и функциональных взаимосвязей его доменов (адаптировано из [8] с разрешения авторов с изменениями)
 Neurofibromin structure and the functional relationships of its domains (adapted from [8] with the permission of the authors with modifications)

пятна цвета кофе с молоком (café au lait macules, CALM), у 90 % — веснушчатость, у 81 % — поведенческие расстройства [9], у 65 % — когнитивный дефицит [5], у 50 % — остеопения или остеопороз [10]. Характерны также иммунопатологические процессы, обусловленные нарушением дифференцировки гемопоэтических клеток, о чем свидетельствует повышенный риск развития лейкозов у больных НФ1, а также частые мутации *NF1* при спорадических лейкозах.

Взаимосвязь мутаций *NF1* с гемобластозами и спорадическим раком

Соматические мутации в гене *NF1* играют важную роль в развитии спорадических ЗНО, в том числе кроветворной системы [8]. Иммуногеномный анализ более 10 тыс. ЗНО показал, что мутации *NF1* являются одними из наиболее частых в опухолях, связанных с увеличенными фракциями лейкоцитов в их тканях (включая гены *TP53*, *HLA-B*, *BRAF*, *PTEN*) [11]. У больных НФ1 доказан повышенный риск заболевания ювенильным хроническим миелолейкозом, при котором опухолевые клетки теряют гетерозиготность 2-го аллеля *NF1* [12]. Риск развития хронического миеломоноцитарного лейкоза при НФ1 повышен в 200 раз, острого лимфолейкоза — в 10 раз [13]. В эксперименте на мышах с реконструированными *NF1*-дефицитными гемопоэтическими клетками показано, что потери гена *NF1* достаточно для возникновения миелолипролиферативных симптомов, связанных с ювенильным хроническим миелолейкозом человека. Это связано с RAS-опосредованной гиперчувствительностью миелоидных клеток к гранулоцитарно-макрофагальному колоние-стимулирующему фактору (КСФ) [12]. Больные НФ1 подвержены также повышенному риску развития других ЗНО: показатель rate ratios для сарком костей наиболее высокий — 19,6; для карциномы щитовидной железы — 4,9, печени — 3,8, пищевода — 3,3, желудка — 2,8, толстой кишки — 2,0 [14]. У 5,7 % пациентов с НФ1 развивается феохромоцитома, для женщин с НФ1 характерен повышенный в 5 раз риск рака молочной железы [2].

Соматическая инактивация *NF1* у индивидов, не страдающих НФ1, играет роль в развитии спорадических гемобластозов. Более 90 % всех случаев ювенильного миеломоноцитарного лейкоза обусловлены мутациями в генах RAS-путей, из них 5–10 % — в гене *NF1* [15]. Мутации в генах RAS-путей выявляются у 24,4 % детей со спорадическим острым миелолейкозом. Среди них изменения *NF1* обнаруживаются в 2,1 % образцов и ассоциируются с меньшей выживаемостью пациентов [16]. У 5,1 % взрослых пациентов со спорадическим острым миелолейкозом обнаруживают соматические мутации *NF1*, которые связаны с плохим прогнозом при стандартной химиотерапии [17]. Делеции гена *NF1* выявляются в 7,3 % образцов при остром миелолейкозе, в 4 % при хроническом миеломоноцитарном лейкозе, в 1,2 % при миелодиспластических синдромах [18].

Помимо гемобластозов мутации в гене *NF1* обнаруживаются при спорадических ЗНО других систем у пациентов, не страдающих НФ1: при феохромоцитоме — в 26 % образцов [19], меланоме — в 13 % [20], раке легкого — в 11,8 %, мультиформной глиобластоме — в 11 % [21], раке яичника — в 5,8 % [22], раке молочной железы — в 3 % [23] (и в 9 % случаев его метастазов в головном мозге [24]). Более того, мутации *NF1* способствуют химиорезистентности опухолей: меланомы — к вемурафенибу (ингибитор *RAF*) [25, 26], нейробластомы — к ретиноевой кислоте [27], рака яичника — к препаратам платины [28], рака молочной железы — к ингибиторам ароматазы [29], рака легкого — к ингибитору тирозинкиназы дазатинибу [30]. Это свидетельствует о необходимости более подробного изучения патогенеза НФ1 в целях нахождения эффективных методов лечения ЗНО, резистентность которых обусловлена мутациями в гене *NF1*. В то же время исследование гемобластозов, обусловленных мутациями *NF1*, может помочь понять механизмы развития иммунопатологических процессов при НФ1. Это связано с тем, что при НФ1 Т-лимфоциты не обеспечивают адекватный противоопухолевый иммунный ответ, а провоцируют рост опухолей за счет выработки как противовоспалительных [31], так и провоспалительных цитокинов [4, 31]. Данная особенность может быть обусловлена ролью гена *NF1* в регуляции нормального функционирования иммунных клеток, о чем свидетельствует повышенный риск развития миелолейкоза у больных НФ1 с гиперчувствительностью *NF1*^{-/-}-миелоцитов к КСФ [32].

Системная иммунопатология при нейрофиброматозе 1-го типа

В патогенезе НФ1 важную роль играют изменения функций клеток иммунной системы, что говорит о значении нейрофибромина в управлении их дифференцировкой. В крови больных НФ1 снижено количество CD4⁺-Т-клеток (Т-хелперов) и клеток CD19⁺/CD5⁺ (В-лимфоцитов), главным образом за счет регуляторных CD5⁺, по сравнению здоровыми лицами контрольной группы. При этом отмечена повышенная секреция Т-клетками противовоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин (IL) 4, который инициирует аллергические иммунные процессы (стимулирует выработку В-лимфоцитами иммуноглобулина типа Е (IgE)) и ремоделирование тканей. В связи с этим предполагается роль иммуносупрессии в прогрессировании развития опухолей [31]. Повышенные уровни IgE у больных НФ1 коррелируют с размерами кожных и плексиформных нейрофибром [33].

В то же время туморогенез при НФ1 характеризуется воспалительными изменениями. В крови больных НФ1 выявлено значительное повышение уровней рецептора эпидермального фактора роста (EGFR), интерферона γ , IL-6 и фактора некроза опухоли α (TNF- α), что говорит об их вероятной роли в патогенезе НФ1.

Кроме этого, у пациентов с НФ1 с наличием MPNST (по сравнению с больными НФ1 без MPNST) определены высокие уровни IGFBP1 (insulin-like growth factor binding protein 1) и RANTES (regulated upon activation, normal T-cell expressed and secreted), которые могут быть использованы в качестве маркеров злокачественного перерождения нейрофибром [4]. Источниками повышенных уровней провоспалительных цитокинов в крови больных НФ1 являются CD8⁺-лимфоциты (Т-супрессоры), которые экспрессируют также трансформирующий фактор роста β (TGF- β) [31].

В экспериментах было показано, что в клетках линии MPNST (по сравнению с нормальными клетками Шванна) подавляется экспрессия большой группы генов с иммунными функциями. Они включают не только гены системы главного комплекса гистосовместимости (major histocompatibility complex, МНС) классов I и II, но также фактор транскрипции МНС2ТА и компоненты аппарата процессинга и презентации антигена. В клетках MPNST выявлено подавление синтеза белка переносчика-активатора ТАР1 (загружает пептидные антигены на молекулы МНС I) и белка шаперона CD74 (участвует в процессинге и транспорте молекул МНС II) [3]. В кожных и плексиформных нейрофибромах при НФ1 доказана экспрессия лиганда программируемой клеточной гибели 1 (programmed cell death ligand 1, PD-L1), что свидетельствует о патологическом иммунном ответе в данных неоплазмах. Взаимодействие PD-L на опухолевых клетках с их рецепторами PD-1 на Т-лимфоцитах приводит к снижению пролиферации и выживаемости Т-клеток, их неактивному статусу, а также к усилению дифференцировки Т-супрессоров [34].

В нейрофибромах при НФ1 определяется корреляция экспрессии HLA-A/-B/-C, B2M и PD-L1 с инфильтрацией опухоли лимфоцитами CD4⁺, CD8⁺, FOXP3⁺, CD56⁺ и CD45RO⁺ [35]. Однако при НФ1 определяется дефектность Т-клеток иммунной системы, что способствует опухолевому синдрому в связи с неэффективностью противоопухолевой защиты. Сравнительный анализ субпопуляций Т-лимфоцитов показал, что у больных НФ1 с меньшим количеством нейрофибром значительно увеличены фракции эффекторных клеток CD8⁺/CD27⁻ и CD8⁺/CD57⁺ по сравнению с пациентами с большей опухолевой нагрузкой [36]. Эти данные согласуются с результатами экспериментов на *NFI*^{+/-}-мышцах, у которых, несмотря на экспансию лимфоцитов, опосредованная рецептором IL-2 и Т-клеточным рецептором пролиферация Т-клеток значительно снижена по сравнению с контрольной группой [37].

Локальная роль клеток иммунной системы в развитии нейрофибром

Почти половину всех клеток плексиформных нейрофибром составляют макрофаги, а их инфильтрация коррелирует с прогрессированием заболевания. Пред-

полагается, что они являются эффекторами воспаления для роста опухолей при НФ1. В экспериментах введение PLX3397 (ингибитор kit/fms-киназы, который блокирует инфильтрацию макрофагами) 7–9-месячным мышам с НФ1 вызывало гибель клеток нейрофибром и уменьшение размеров опухолей [38]. В нейрофибромах при НФ1 выявляются преимущественно провоспалительные М1-макрофаги (по сравнению с протуморогенными М2), что свидетельствует о роли воспалительных процессов в иницировании и развитии опухолей [39].

Помимо макрофагов, в плексиформных нейрофибромах содержатся дендритные и тучные клетки, Т-лимфоциты. *NFI*^{+/-}-клетки Шванна экспрессируют цитокины и факторы роста, характерные для репарации при повреждении. Они привлекают в ткань опухоли иммунные клетки. Вначале вербуются макрофаги и тучные клетки, позже – Т-лимфоциты (посредством CXCL10/CXCR3), которые вместо противоопухолевого ответа иницируют и поддерживают рост опухоли. Важным фактором данного процесса является сигнальный белок STAT3 (signal transducer and activator of transcription 3, передатчик сигнала и активатор транскрипции 3), который необходим также для развития и репарации нормальных клеток Шванна. В нейрофибромах STAT3 способствует экспрессии генов воспаления, оказывая паракринный эффект на иммунные клетки. В частности, активация STAT3 в макрофагах повышает их пролиферацию и выживаемость, потенцируя ангиогенез и иммунную толерантность [7].

Несмотря на дефектность противоопухолевого ответа при НФ1, клетки иммунной системы характеризуются патологической активностью, способствующей росту нейрофибром. В экспериментах на мышах было показано, что соматической инактивации *NFI* в клетках Шванна недостаточно для иницирования образования нейрофибром. Необходимо микроокружение *NFI*^{+/-}-клеток, особенно тучных клеток, которые инфильтрируют опухоли и секретируют специфические белки, ремоделирующие экстрацеллюлярный матрикс и способствующие ангиогенезу. *NFI*^{+/-}-клетки Шванна экспрессируют КИТ-лиганд (фактор роста стволовых клеток SCF), стимулирующий миграцию *NFI*^{+/-}-мастоцитов, которые гиперчувствительны к данному цитокину [40] за счет экспрессии КИТ-рецепторов. Кроме этого, к КИТ-лиганду чувствительны эндотелиальные/периваскулярные, половые клетки, меланоциты и кератиноциты [39]. Этим можно объяснить развитие CALM и кожных нейрофибром при НФ1. Кроме этого, миграционной способности тучных клеток помогает гиперактивация путей RAS, таких как фосфоинозитид-3-киназа класса IA (PI3K IA) [40], которая активируется под влиянием тирозинкиназы c-KIT, вырабатываемой *NFI*^{+/-}-клетками Шванна. PI3K стимулирует также дегрануляцию тучных клеток [41].

Одним из основных клеточных компонентов нейрофибром являются фибробласты, которые синтезируют

коллаген, занимающий около половины всей массы опухоли. $NFI^{+/-}$ -тучные клетки секретируют повышенное количество профибротического TGF- β , в ответ на который фибробласты усиленно пролиферируют и вырабатывают коллаген, что вызывает рост нейрофибром. Чувствительность $NFI^{+/-}$ -фибробластов к TGF- β связана с гиперактивацией сигнальных путей RAS-c-abl, ингибирование которых останавливает их размножение и избыточный синтез коллагена [42]. Активированные $NFI^{+/-}$ -мастоциты секретируют фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) и матриксные металлопротеиназы, которые стимулируют ангиогенез и воспалительные процессы в нейрофибромах. Активация RAS приводит к выработке Т-лимфоцитами воспалительных цитокинов, которые способствуют секреции хемокинового лиганда CCL15 клетками микроглии и макрофагами [1].

Необходимо отметить, что при НФ1 воспалительные белки макрофагов играют важную роль в развитии глиом головного мозга, нейроны которого вырабатывают мидкин, активирующий наивные CD8⁺-Т-клетки. Последние продуцируют CCL4 (макрофагальный воспалительный белок), вызывающий индукцию микроглии для экспрессии ключевого фактора роста глиомы (цитокина CCL5, вызывающего хемотаксис иммунных

клеток) [43]. Таким образом, в иницировании и росте нейрофибром при НФ1 важную роль играет иммунопатология (см. таблицу), которая влияет также на развитие скелетных аномалий и остеопороза. Дефицитные по нейрофибромину стволовые клетки костного мозга и остеокласты способствуют лизису костей, взаимодействуя с $NFI^{+/-}$ -мезенхимальными клетками и остеобластами. $NFI^{+/-}$ -предшественники остеокластов гиперчувствительны к макрофагальному КСФ, который повышает их миграционные и адгезивные свойства. При этом введение PLX3397 в эксперименте подавляло патологическую активность остеокластов с нормализацией плотности костей [10].

Воздействие на иммунопатологию при нейрофиброматозе 1-го типа

Поскольку в развитии нейрофибром ключевую роль играют мастоциты, стабилизация их активности может предотвратить рост опухолей [39]. Сообщалось, что при длительном приеме кетотифена у больных НФ1 рост нейрофибром останавливался на самых ранних стадиях развития [44]. Курсовой прием кетотифена (по 1–4 мг/сут в течение 2 мес) в комплексе с аевитом и лидазой показал уменьшение размеров нейрофибром у 53 % пациентов с НФ1 [45]. Более

Роль клеток иммунной системы в патогенезе нейрофиброматоза 1-го типа

The role of immune system cells in the pathogenesis of neurofibromatosis type 1

Иммунные клетки Immune cells	Цитокин Cytokine	Механизм влияния на нейрофибромы Mechanism of action in neurofibromas
Т-лимфоциты T-lymphocytes	PD-1	Подавление противоопухолевого иммунного ответа Suppression of the antitumor immune response
	CCL4	Стимуляция выработки клетками микроглии цитокина хемотаксиса иммунных клеток (CCL5) Stimulation of immune cell chemotaxis cytokine (CCL5) production by microglial cells
	Интерлейкин 4 Interleukin 4	Индукция выработки В-лимфоцитами иммуноглобулина типа Е Induction of type E immunoglobulin production by B-lymphocytes
Т-лимфоциты, макрофаги T-lymphocytes, macrophages	Интерферон γ , Интерлейкин 6 Interferon γ , Interleukin 6	Индукция воспаления Induction of inflammation
Макрофаги Macrophages	TNF- α	
Т-лимфоциты, макрофаги T-lymphocytes, macrophages	STAT3	Стимуляция пролиферации, ангиогенеза и иммунной толерантности Stimulation of proliferation, angiogenesis and immune tolerance
Т-лимфоциты, мастоциты T-lymphocytes, mast cells	TGF- β	Стимуляция выработки фибробластами коллагена Stimulation of collagen production by fibroblasts
Мастоциты Mast cells	VEGF, MMP	Индукция ангиогенеза и воспалительных процессов Induction of angiogenesis and inflammation
	KIT-рецептор KIT receptor	Миграция мастоцитов в ткань опухоли Mast cell migration into tumor tissue

Примечание. CCL – макрофагальный воспалительный белок; TNF- α – фактор некроза опухоли α ; STAT3 – передатчик сигнала и активатор транскрипции 3; TGF- β – трансформирующий фактор роста β ; VEGF – фактор роста эндотелия сосудов; MMP – матриксные металлопротеиназы.

Note. CCL – macrophage inflammatory protein; TNF- α – tumor necrosis factor α ; STAT3 – signal transducer and activator of transcription 3; TGF- β – transforming growth factor β ; VEGF – vascular endothelial growth factor; MMP – matrix metalloproteinases.

эффективным препаратом может стать PLX3397, который подавляет инфильтрацию нейрофибром не только мастоцитами, но и макрофагами [38, 39].

Поскольку сигналинг STAT3 играет важную роль в иницировании и поддержании роста нейрофибром вследствие стимуляции макрофагов, для лечения НФ1 перспективно ингибирование STAT3 с помощью таких препаратов, как FLLL32, который показал эффективность в эксперименте [7]. Поскольку в патогенезе нейрофибром имеет значение активация фибробластов под влиянием TGF- β , вырабатываемых лимфоцитами [31] и мастоцитами [42], в комплексном лечении НФ1 возможно воздействие на данный механизм заболевания. Действительно, в клинических исследованиях противовоспалительный и антифиброзирующий препарат пирфенидон (ингибитор TGF- β) показал эффективность в подавлении роста плексиформных нейрофибром у 15 % взрослых больных НФ1 [46]. Мутации *NF1* способствуют ангиогенезу ЗНО и их прогрессии за счет активации зависимых от mTOR путей индуцированного гипоксией фактора 1 α (HIF-1 α) и VEGF в опухолевых клетках Шванна [47], поэтому при высокозлокачественных глиомах, обусловленных мутациями *NF1*, эффективно применение ингибитора VEGF бевацизумаба [48].

Развитие опухолей при НФ1 связано с патологией иммунной системы – подобные изменения могут происходить и в спорадических ЗНО, обусловленных мутациями *NF1*. Для данных опухолей может быть рекомендована иммунотерапия, которая подразделяется на противораковую вакцину, адаптивный перенос клеток и иммунные чекпойнт-ингибиторы [49]. Последние показали свою эффективность при лечении меланомы [50], немелкоклеточного рака легкого с его метастазами в головном мозге [51] и рака молочной железы [49]. Данные типы ЗНО характеризуются частыми мутациями в гене *NF1* [20–23], вызывающими в них резистентность к стандартной фармакотерапии [25, 26, 29, 30]. Эффективными иммунными чекпойнт-ингибиторами являются блокирующие PD-1 антитела, которые способны восстанавливать противоопухолевые свойства Т-клеток [49]. Наиболее перспективно сочетание данной методики с ингибиторами RAF 2-го типа и аллостерическим ингибитором MEK, что позволяет преодолеть приобретенную устойчивость к терапии ЗНО с мутациями *NF1* [52].

Поскольку в нейрофибромах определяется экспрессия PD-L, для лечения опухолевого синдрома при НФ1 также перспективно применение чекпойнт-ингибиторов [34]. Более того, имеется взаимосвязь между PD-L1 и патогенезом НФ1. Активация цитокинов и онкогенных сигнальных путей PI3/Akt-mTOR, тирозинкиназы EGFR и MEK приводит к стимуляции

PD-L1 [53]. У больных НФ1 с наличием MPNST определяются значительно более высокие уровни PD-L1, что свидетельствует о потенциальной эффективности чекпойнт-ингибиторов для лечения этого агрессивного типа опухоли [54]. Это подтверждается данными об эффективном применении в терапии плексиформных нейрофибром при НФ1 ингибиторов MEK, которые вызывают уменьшение размеров опухолей у 71–95 % больных НФ1 [55, 56].

Ингибиторы MEK могут быть также рекомендованы в лечении ЗНО, резистентность которых обусловлена мутациями в гене *NF1*. С помощью данных препаратов удастся преодолевать устойчивость клеток нейробластомы к ретиноевой кислоте [27], рака молочной железы – к селективным деструкторам эстрогеновых рецепторов (SERD) [57], колоректального рака – к ингибиторам EGFR [58], рака легкого – к эрлотинибу и gefитинибу [59], меланомы – к ингибиторам mTOR [25]. К стимуляции PD-L1 ведет также активация тирозинкиназы [53], соответственно, ее подавление может быть эффективным при лечении НФ1. Действительно, уменьшение объема плексиформных нейрофибром у больных НФ1 при использовании ингибитора киназ иматиниба мезилата достигается в 17 % случаев [60]. В эксперименте доказано действие данного препарата за счет подавления сигнальных путей RAS-c-abl, что вызывает снижение пролиферации фибробластов и синтеза ими коллагена в нейрофибромах [42].

Заключение

В патогенезе НФ1 важную роль играют иммунопатологические процессы, которые иницируют возникновение и рост множественных опухолей. Соматические мутации в гене *NF1* часто имеют значение в развитии спорадических ЗНО, которые характеризуются резистентностью к стандартной химиотерапии. Поэтому основой для разработки их лечения может стать терапия НФ1. Несмотря на сложный патогенез опухолевого синдрома при НФ1, в лечении нейрофибром показана эффективность ингибиторов MEK. Это связано с блокированием RAS и с восстановлением нарушенной функции иммунных клеток, обусловленных дефицитом нейрофибромина. Активация MEK приводит к стимуляции PD-L1, соответственно, подавление MEK может отрицательно влиять на выработку PD-L1 и улучшить противоопухолевые иммунные реакции. Ингибиторы MEK показали свою эффективность также в лечении ЗНО, резистентность которых обусловлена соматическими мутациями *NF1*. Перспективно дальнейшее исследование роли клеток иммунной системы в развитии НФ1 для разработки новых методов лечения ЗНО, таких как иммунные чекпойнт-ингибиторы PD-L1, восстанавливающие противоопухолевые свойства Т-клеток.

Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

- Wei C.J., Gu S.C., Rent J.Y. et al. The impact of host immune cells on the development of neurofibromatosis type 1: the abnormal immune system provides an immune microenvironment for tumorigenesis. *Neurooncol Adv* 2019;1(1):vdz037. DOI: 10.1093/oaajnl/vdz037.
- Stewart D.R., Korf B.R., Nathanson K.L. et al. Care of adults with neurofibromatosis type 1: a clinical practice resource of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). *Genet Med* 2018;20(7):671–82. DOI: 10.1038/gim.2018.28.
- Lee P.R., Cohen J.E., Fields R.D. Immune system evasion by peripheral nerve sheath tumor. *Neurosci Lett* 2006;397(1–2):126–9. DOI: 10.1016/j.neulet.2005.12.027.
- Park S.J., Sawitzki B., Kluwe L. et al. Serum biomarkers for neurofibromatosis type 1 and early detection of malignant peripheral nerve-sheath tumors. *BMC Med* 2013;11:109. DOI: 10.1186/1741-7015-11-109.
- Anderson J.L., Gutmann D.H. Neurofibromatosis type 1. *Handb Clin Neurol* 2015;132:75–86. DOI: 10.1016/B978-0-444-62702-5.00004-4.
- Costa A.D.A., Gutmann D.H. Brain tumors in neurofibromatosis type 1. *Neurooncol Adv* 2019;1(1):vdz040. DOI: 10.1093/oaajnl/vdz040.
- Fletcher J.S., Pundavela J., Ratner N. After NF1 loss in Schwann cells, inflammation drives neurofibroma formation. *Neurooncol Adv* 2019;2(suppl 1):i23–32. DOI: 10.1093/oaajnl/vdz045.
- Ratner N., Miller S.J. A RASopathy gene commonly mutated in cancer: the neurofibromatosis type 1 tumour suppressor. *Nat Rev Cancer* 2015;15(5):290–301. DOI: 10.1038/nrc3911.
- Ly K.L., Blakeley J.O. The Diagnosis and management of neurofibromatosis type 1. *Med Clin North Am* 2019;103(6):1035–54. DOI: 10.1016/j.mcna.2019.07.004.
- Rhodes S.D., Yang F.C. Aberrant myeloid differentiation contributes to the development of osteoporosis in neurofibromatosis type 1. *Curr Osteoporos Rep* 2016;14(1):10–5. DOI: 10.1007/s11914-016-0298-z.
- Thorsson V., Gibbs D.L., Brown S.D. et al. The immune landscape of cancer. *Immunity* 2018;48(4):812–30.e14. DOI: 10.1016/j.immuni.2018.03.023.
- Largaespada D.A., Brannan C.I., Jenkins N.A., Copeland N.G. Nf1 deficiency causes Ras-dedicated granulocyte/macrophage colony stimulating factor hypersensitivity and chronic myeloid leukaemia. *Nature Genet* 1996;12(2):137–43. DOI: 10.1038/ng0296-137.
- Stiller C.A., Chessells J.M., Fitchett M. Neurofibromatosis and childhood leukaemia/lymphoma: a population-based UKCCSG study. *Br J Cancer* 1994;70(5):969–72. DOI: 10.1038/bjc.1994.431.
- Seminog O.O., Goldacre M.J. Risk of benign tumours of nervous system, and of malignant neoplasms, in people with neurofibromatosis: population-based record-linkage study. *Br J Cancer* 2013;108(1):193–8. DOI: 10.1038/bjc.2012.535.
- Lasho T., Patnaik M.M. Juvenile myelomonocytic leukemia – a bona fide RASopathy syndrome. *Best Pract Res Clin Haematol* 2020;33(2):101171. DOI: 10.1016/j.beha.2020.101171.
- Kaburagi T., Yamato G., Shiba N. et al. Clinical significance of RAS pathway alterations in pediatric acute myeloid leukemia. *Haematologia* 2021. DOI: 10.3324/haematol.2020.269431.
- Eisfeld A.K., Kohlschmidt J., Mrozek K. et al. *NF1* mutations are recurrent in adult acute myeloid leukemia and confer poor outcome. *Leukemia* 2018;32(12):2536–45. DOI: 10.1038/s41375-018-0147-4.
- Haeflrich C., Grossmann V., Kohlmann A. et al. Deletion of the tumor-suppressor gene *NF1* occur in 5 % of myeloid malignancies and is accompanied by a mutation in the remaining allele in half of the cases. *Leukemia* 2012;26(4):834–9. DOI: 10.1038/leu.2011.296.
- Welander J., Larsson C., Backdahl M. et al. Integrative genomics reveals frequent somatic *NF1* mutations in sporadic pheochromocytomas. *Hum Mol Genet* 2012;21(26):5406–16. DOI: 10.1093/hmg/dds402.
- Krauthammer M., Kong Y., Bacchiocchi A. et al. Exome sequencing identifies recurrent mutations in *NF1* and *RASopathy* genes in sun-exposed melanomas. *Nat Genet* 2015;47(9):996–1002. DOI: 10.1038/ng.3361.
- Kandoth C., McLellan M.D., Vandin F. et al. Mutational landscape and significance across 12 major cancer types. *Nature* 2013;502(7471):333–9. DOI: 10.1038/nature12634.
- Kanchi K.L., Johnson K.J., Lu C. et al. Integrated analysis of germline and somatic variants in ovarian cancer. *Nat Commun* 2014;5:3156. DOI: 10.1038/ncomms4156.
- The Cancer Genome Atlas Network. Comprehensive molecular portraits of human breast tumors. *Nature* 2012;490(7418):61–70. DOI: 10.1038/nature11412.
- Huang R.S., Haberberger J., McGregor K. et al. Clinicopathologic and genomic landscape of breast carcinoma brain metastases. *Oncologist* 2021;26(10):835–44. DOI: 10.1002/onco.13855.
- Maertens O., Johnson B., Hollstein P. et al. Elucidating distinct roles for *NF1* in melanomagenesis. *Cancer Discov* 2013;3(3):338–49. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-12-0313.
- Whittaker S.R., Theurillat J.P., Allen E.V. et al. A genome-scale RNA interference screen implicates *NF1* loss in resistance to RAF inhibition. *Cancer Discov* 2013;3(3):350–62. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-12-0470.
- Holzel M., Huang S., Kostel J. et al. *NF1* is a tumor suppressor in neuroblastoma that determines retinoic acid response and disease outcome. *Cell* 2010;142(2):218–29. DOI: 10.1016/j.cell.2010.06.004.
- Patch A.M., Christie E.L., Etemadmoghadam D. et al. Whole-genome characterization of chemoresistant ovarian cancer. *Nature* 2015;521(7553):489–94. DOI: 10.1038/nature14410.
- Pearson A., Proszek P., Pascual J. et al. Inactivating *NF1* mutations are enriched in advanced breast cancer and contribute to endocrine therapy resistance. *Clin Cancer Res* 2020;26(3):608–22. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-18-4044.
- Beauchamp E.M., Woods B.A., Dulak A.M. et al. Acquired resistance to dasatinib in lung cancer cell lines conferred by *DDR2* gatekeeper mutation and *NF1* loss. *Mol Cancer Ther* 2014;13(2):475–82. DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-13-0817.
- Torres K.C.L., Lima G., Silva A.C.S. et al. Immune markers in the RASopathy neurofibromatosis type 1. *J Neuroimmunol* 2016;295–296:122–9. DOI: 10.1016/j.jneuroim.2016.04.008.
- Karmakar S., Reilly K.M. The role of the immune system in neurofibromatosis type 1-associated nervous system tumors. *CNS Oncol* 2017;6(1):45–60. DOI: 10.2217/cns-2016-0024.
- Geller M., Ribeiro M.G., de Q.C. Araujo A.P. et al. Serum IgE levels in neurofibromatosis 1. *Int J Immunogenet* 2006;33(2):111–5. DOI: 10.1111/j.1744-313X.2006.00579.x.
- Wang S., Liechty B., Patel S. et al. Programmed death ligand 1 expression and tumor infiltrating lymphocytes in neurofibromatosis type 1 and 2 associated tumors. *J Neurooncol* 2018;138(1):183–90. DOI: 10.1007/s11060-018-2788-6.
- Haworth K.B., Arnold M.A., Pierson C.R. et al. Immune profiling of *NF1*-associated tumors reveals histologic subtype distinctions and heterogeneity: implications for immunotherapy. *Oncotarget* 2017;8(47):82037–48. DOI: 10.18632/oncotarget.18301.
- Farschtschi S., Park S.J., Sawitzki B. et al. Effector T cell subclasses associate with tumor burden in neurofibromatosis type 1 patients. *Cancer Immunol Immunother* 2016;65(9):1113–21. DOI: 10.1007/s00262-016-1871-0.
- Ingram D.A., Zhang L., McCarthy J. et al. Lymphoproliferative defects in mice lacking the expression of neurofibromin: functional and biochemical consequences

- of Nf1 deficiency in T-cell development and function. *Blood* 2002;100(10):3656–62.
DOI: 10.1182/blood-2002-03-0734.
38. Prada C.E., Jousma E., Rizvi T.A. et al. Neurofibroma-associated macrophages play roles in tumor growth and response to pharmacological inhibition. *Acta Neuropathol* 2013;125(1):159–68.
DOI: 10.1007/s00401-012-1056-7.
 39. Liao C.P., Booker R.C., Brosseau J.P. et al. Contributions of inflammation and tumor microenvironment to neurofibroma tumorigenesis. *J Clin Invest* 2018;128(7):2848–61.
DOI: 10.1172/JCI99424.
 40. Yang F.C., Ingram D.A., Chen S. et al. Neurofibromin-deficient Schwann cells secrete a potent migratory stimulus for NF1^{+/-} mast cells. *J Clin Invest* 2003;112(12):1851–61.
DOI: 10.1172/JCI19195.
 41. Chen S., Burgin S., McDaniel A. et al. NF1^{+/-} Schwann cell-conditioned medium modulates mast cell degranulation by c-Kit-mediated hyperactivation of phosphatidylinositol 3-kinase. *Am J Pathol* 2010;177(6):3125–32.
DOI: 10.2353/ajpath.2010.100369.
 42. Yang F.C., Chen S., Clegg T. et al. NF1^{+/-} mast cells induce neurofibroma like phenotypes through secreted TGF- β signaling. *Hum Mol Genet* 2006;15(16):2421–37.
DOI: 10.1093/hmg/ddl165.
 43. Guo X., Pan Y., Xiong M. et al. Midkine activation of CD8⁺ T cells establishes a neuron-immune-cancer axis responsible for low-grade gliomas growth. *Nat Commun* 2020;11(1):2177.
DOI: 10.1038/s41467-020-15770-3.
 44. Riccardi V.M. Current utilization of mast cell stabilizers for preemptive treatment of NF1 neurofibromas. *Neuro Open J* 2015;2(2):67–73.
 45. Макурдумян Л.А. Эффективность комплексной методики лечения больных нейрофиброматозом I типа (болезнью Реклингхаузена). Дис. ... канд. мед. наук. М., 2003. 97 с. [Makurdumyan L.A. The effectiveness of a comprehensive method of treating patients with neurofibromatosis type I (Recklinghausen's disease). Dis. ... candidate of medical sciences. Moscow, 2003. 97 p. (In Russ.)].
 46. Babovic-Vuksanovic D., Ballman K., Michels V. et al. Phase II trial of pirfenidone in adults with neurofibromatosis type 1. *Neurology* 2006;67(10):1860–2.
DOI: 10.1212/01.wnl.0000243231.12248.67.
 47. Kawachi Y., Maruyama H., Kshitsuka Y. et al. NF1 gene silencing induces upregulation of vascular endothelial growth factor expression in both Schwann and non-Schwann cells. *Exp Dermatol* 2013;22(4):262–5.
DOI: 10.1111/exd.12115.
 48. Theeler B.J., Ellezam B., Yust-Katz S. et al. Prolonged survival in adult neurofibromatosis type I patients with recurrent high-grade gliomas treated with bevacizumab. *J Neurol* 2014;261(8):1559–64.
DOI: 10.1007/s00415-014-7292-0.
 49. Bu X., Yao Y., Li X. Immune checkpoint blockade in breast cancer therapy. *Adv Exp Med Biol* 2017;1026:383–402.
DOI: 10.1007/978-981-10-6020-5_18.
 50. Daud A.I., Wolchok J.D., Robert C. et al. Programmed death-ligand 1 expression and response to the anti-programmed death 1 antibody pembrolizumab in melanoma. *J Clin Oncol* 2016;34:4102–9.
DOI: 10.1200/JCO.2016.67.2477.
 51. Rassy E.E., Botticella A., Kattan J. et al. Non-small cell lung cancer brain metastases and the immune system: from brain metastases development to treatment. *Cancer Treat Rev* 2018;68:69–79.
DOI: 10.1016/j.ctrv.2018.05.015.
 52. Hong A., Piva M., Liu S. et al. Durable suppression of acquired MEK inhibitor resistance in cancer by sequestering MEK from ERK and promoting antitumor T-cell immunity. *Cancer Discov* 2021;11(3):714–35.
DOI: 10.1158/2159-8290.CD-20-0873.
 53. Chen J., Jiang C.C., Jin L., Zhang X.D. Regulation of PD-L1: a novel role of pro-survival signaling in cancer. *Ann Oncol* 2016;27(3):409–16.
DOI: 10.1093/annonc/mdv615.
 54. Farschtschi S., Kluwe L., Park S.J. et al. Upregulated immuno-modulator PD-L1 in malignant peripheral nerve sheath tumors provides a potential biomarker and a therapeutic target. *Cancer Immunol Immunother* 2020;69(7):1307–13.
DOI: 10.1007/s00262-020-02548-1.
 55. Dombi E., Baldwin A., Marcus L. et al. Activity of selumetinib in neurofibromatosis type I-related plexiform neurofibromas. *N Engl J Med* 2016;375(26):2550–60.
DOI: 10.1056/NEJMoa1605943.
 56. Gross A.M., Wolters P.L., Dombi E. et al. Selumetinib in children with inoperable plexiform neurofibromas. *N Engl J Med* 2020;382(15):1430–42.
DOI: 10.1056/NEJMoa1912735.
 57. Zheng Z.Y., Anurag M., Lei J.T. et al. Neurofibromin is an estrogen receptor- α transcriptional co-repressor in breast cancer. *Cancer Cell* 2020;37(3):387–402.e7.
DOI: 10.1016/j.ccell.2020.02.003.
 58. Georgiou A., Stewart A., Cunningham D. et al. Inactivation of NF1 promotes resistance to EGFR inhibition in KRAS/NRAS/BRAFV600-wild-type colorectal cancer. *Mol Cancer Res* 2020;18(6):835–46.
DOI: 10.1158/1541-7786.MCR-19-1201.
 59. De Bruin E.C., Cowell C., Warne P.H. et al. Reduced NF1 expression confers resistance to EGFR inhibition in lung cancer. *Cancer Discov* 2014;4(5):606–19.
DOI: 10.1158/2159-8290.CD-13-0741.
 60. Robertson K.A., Nalepa G., Yang F.C. et al. Imatinib mesylate for plexiform neurofibromas in patients with neurofibromatosis type 1: a phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2012;13(12):1218–24.
DOI: 10.1016/S1470-2045(12)70414-X.

ORCID автора / ORCID of author

P.H. Мустафин / R.N. Mustafin: <https://orcid.org/0000-0002-4091-382X>

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The author declares no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Financing. The work was performed without external funding.