

# RAS-патии: синдром Нунан и другие родственные заболевания.

## Обзор литературы

М.В. ФААССЕН

ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, Москва

Рассмотрена сформированная в 2010 г. группа заболеваний — Ras-патии. Одним из представителей группы является синдром Нунан, известный в педиатрической практике в первую очередь как синдром, сопровождающийся правосторонними кардиологическими нарушениями и низкорослостью. Известны множественные молекулярно-генетические механизмы, обуславливающие синдром Нунан (гены *PTPN11*, *SOS1* и др.). Группа Ras-патий включает: синдром Нунан, нейрофиброматоз 1-го типа, синдром Нунан с множественными лентиго (LEOPARD), кранио-фацио-кожный синдром, синдром капиллярной и артериовенозной мальформации, синдром Костелло, синдром Легиуса. Все эти синдромы объединяют молекулярные нарушения в каскаде Ras/MAPK-пути, что приводит к характерной клинической картине, включая множественные стигмы дисэмбриогенеза, низкорослость, кардиальные нарушения и склонность к новообразованиям.

*Ключевые слова:* синдром Нунан, нейрофиброматоз 1-го типа, лентиго, кранио-фацио-кожный синдром, синдром капиллярной и артериовенозной мальформации, синдром Костелло, синдром Легиуса, низкорослость.

## RAS-pathies: Noonan syndrome and other related diseases. The literature review

M.V. FAASSEN

Federal state budgetary institution «Endocrinological Research Centre», Russian Ministry of Health, Moscow

The present review considers a group of diseases, known as Ras-pathies, formed in 2010. One of its representatives is Noonan syndrome is encountered in the pediatric practice in the first place as a syndrome accompanied by right-hand side cardiological disorders and short stature. The multiple molecular-genetic mechanisms underlying Noonan syndrome are associated with the activity of *PTPN11*, *SOS1*, and other genes. The group of RAS-pathies includes, besides Noonan syndrome, type 1 neurofibromatosis, Noonan syndrome with multiple lentigo (LEOPARD), craniofaciocutaneous syndrome, capillary and arteriovenous malformation syndrome, Costello syndrome, and Legius syndrome. All these conditions are associated with the molecular disturbances in the Ras/MAPK cascade that produce the characteristic clinical picture apparent as multiple dysembryogenic stigmata, short stature, cardiac disorders, and predisposition to the neoplastic growth.

*Key words:* Noonan syndrome, type 1 neurofibromatosis, lentigo, craniofaciocutaneous syndrome, capillary and arteriovenous malformation syndrome, Costello syndrome, Legius syndrome, short stature.

Более 40 лет назад детским кардиологом Жа-клин Нунан был описан синдром, фенотипически похожий на синдром Шерешевского—Тернера (СШТ) — врожденные пороки сердца (чаще правосторонние, в отличие от СШТ), дисморфные черты лица, низкопосаженные и ротированные кзади ушные раковины, крыловидные складки шеи, деформация грудной клетки. У мальчиков иногда встречался крипторхизм. На сегодняшний день известно, что синдром Нунан обусловлен мутациями нескольких генов (*PTPN11*, *SOS1*, *KRAS* и др.) и относится к группе сходных по патогенезу заболеваниям — RAS-патиям.

### RAS-патии как класс наследственных заболеваний

RAS-патии — это класс наследственных заболеваний, имеющих в основе нарушения регуляции проведения внутриклеточного сигнала по Ras/MAPK-пути (Ras/митоген-активируемая протеинкиназа; Ras/mitogen-activated protein kinase). Данный путь является одним из решающих в развитии клетки и организма в целом, поскольку регулирует

такие важные процессы, как клеточный цикл, рост и дифференциация клетки [1]. К генам семейства *RAS* относятся *KRAS*, *NRAS* и *HRAS*. Они кодируют одноименные белки — маленькие гуанозинтрифосфатазы (ГТФазы), которые являются критически важными проводниками внутриклеточного сигнала. Их активация происходит после взаимодействия факторов роста с несколькими типами рецепторов — тирозинкиназными рецепторами, G-белок-связанными рецепторами, цитокиновыми рецепторами, внеклеточными матричными рецепторами. После активации запускается молекулярный каскад, в котором участвуют несколько белков (*CBL*, *SHP2*, *GRB2*, *SOS1*), что приводит к увеличению концентрации гуанозинтрифосфат(ГТФ)-связанных активных Ras-белков. Активированные белки Ras, в свою очередь, активируют MAP-киназы: *CRAF* и *BRAF*, далее *MEK1* и *MEK2*, и в итоге *ERK1* и *ERK2*, которые являются главными эффекторами данного пути и контролируют активность как внутриядерных, так и цитозольных белков (транскрипционных факторов, мембранных белков, белковых киназ и др.) [2].

Большинство мутаций генов, кодирующих компоненты данного пути, приводят к его чрезмерной неконтролируемой активности. Неудивительно, что в 20% всех онкогенных заболеваний обнаруживаются соматические мутации генов данной группы [3, 4]. В связи с этим RAS-патии относят к заболеваниям с повышенным риском онкологических нарушений. Кроме того, учитывая, что данный путь имеет важнейшее значение для роста и дифференциации клетки, неудивительно, что нарушения в нем имеют системный, иногда тяжелый, характер. Каждое заболевание данной группы характеризуется своим ярким фенотипом, однако есть и много общих признаков: кранио-фациальные нарушения, пороки развития сердечно-сосудистой системы, аномалии опорно-двигательного аппарата и кожных покровов, патологии глаз и зрения, нарушения нейрокогнитивного развития и увеличенный риск онкологических заболеваний. Данная группа заболеваний считается одной из наиболее распространенных из наследуемых пороков развития (около 1 на 1000 новорожденных) [2]. Первым заболеванием, отнесенным к данной группе, был нейрофиброматоз 1-го типа [5], причиной чему явилась найденная мутация в гене *NF1*. Этот ген является составляющей Ras/MAPK-пути. Далее последовал ряд других заболеваний: синдром Нунан (гены *PTPN11*, *SOS1*, *RAF1*, *KRAS*, *NRAS*, *HRAS*, *BRAF*, *SHOC2*, *CBL*, *RIT1*), синдром Нунан с множественными лентиго или синдром LEOPARD (гены *PTPN11*, *RAF1*), синдром капиллярной и артериовенозной мальформации (ген *RASA1*), синдром Костелло (ген *HRAS*), кардио-фацио-кожный синдром (КФКС; гены *KRAS*, *BRAF*, *MAP2K1*, *MAP2K2*) и синдром Легиуса (ген *SPRED1*). С точки зрения дифференциальной диагностики идиопатической низкорослости, наибольший интерес представляет синдром Нунан.

### Синдром Нунан

Синдром Нунан (OMIM 163950) характеризуется низким ростом, определенным фенотипом, деформацией грудной клетки и пороками сердца. Частота встречаемости — 1:1000—2500 рожденных живыми. Встречаются спорадические и семейные варианты. Наследуется, в основном, аутосомно-доминантно. К типичным стигмам лица относятся: низко посаженные уши с развернутыми вперед мочками, светлые (синие, сине-зеленые) глаза, гипертелоризм и антимонголоидный разрез глаз, птоз, эпикант, брови «домиком», широкая уплощенная переносица, широкий фильтр, высокое готическое небо, короткая шея с низким ростом волос, возможны крыловидные складки шеи, лимфатические дисплазии, крипторхизм у мальчиков, геморрагические диатезы. Из нарушений сердечно-сосудистой системы характерен стеноз клапана легочной артерии, гипертрофическая кардиомиопатия (в отличие от СШТ, при котором пороки сердечно-сосудистой системы левосторон-

ние). Возможна задержка когнитивного развития. Следует помнить, что пациенты с синдромом Нунан имеют повышенный риск онкологических заболеваний: нейробластомы, острой лимфобластной лейкемии, низкодифференцированной глиомы, рабдосаркомы, ювенильной миеломоноцитарной лейкемии [2, 6, 7]. Данный фенотип широко вариателен и в течение жизни претерпевает изменения, так что с возрастом яркость признаков несколько стирается.

Масса тела детей с синдромом Нунан при рождении обычно в пределах нормы, длина тела может быть немного снижена (около  $-1,1$  SDS). Дефицит роста быстро увеличивается в первые годы жизни (ниже 3-й процентиля) и достигает наибольшей выраженности в пубертатный период из-за сниженного или отсроченного пубертатного скачка [8], что может сопровождаться отставанием костного созревания. Несмотря на это, около 50% пациентов с синдромом Нунан достигают вполне нормальных значений роста и массы тела благодаря нагоняющему росту во время пубертата, что следует учитывать при решении вопроса о назначении терапии. В исследовании А. Malaquias и соавт. [9] средний рост для женщин составил 148,4 см ( $-2,4$  SDS), а для мужчин — 157,4 см ( $-2,2$  SDS). Выявлены некоторые корреляции между генотипом и степенью отставания в росте. Так, у индивидов с мутацией генов *SHOC2* и *RAF1* обнаружен наибольший дефицит роста в постнатальном периоде. На сегодняшний день существуют специальные перцентильные таблицы для пациентов с синдромом Нунан и родственных синдромов.

Данные о недостаточности гормона роста и нейросекреторной дисфункции у пациентов с синдромом Нунан противоречивы [10, 11]. Клинические проявления широко варьируют в зависимости от генетической природы. Часто встречаются стертые формы, задержка роста при которых может рассматриваться как вариант идиопатической низкорослости. В таком случае необходимо более углубленное гормональное и молекулярно-генетическое обследование.

Для постановки диагноза применяют критерии I. van der Burgt и соавт. [12], которые состоят из больших и малых признаков. Диагноз ставят при сочетании типичных стигм лица с 1 большим или 2 малыми признаками, или при сочетании отдельных стигм лица с 2 большими или 3 малыми признаками. Диагноз может быть заподозрен и во время эмбрионального развития при наличии гигром или широкой шейной складки, особенно в сочетании с другими признаками заболевания, такими как пороки развития сердечно-сосудистой системы.

При генетическом исследовании примерно в 75% случаев удается найти и определить мутантный ген. Это значит, что отсутствие положительного результата не исключает диагноз [8]. На сегодняшний день известны 9 генов, мутация которых приводит к клинической картине синдрома Нунан: *PTPN11* [13], *SOS1*

[14,15], *RAF1* [16, 17], *KRAS* [18], *NRAS* [19], *BRAF* [20], *SHOC2* [21, 22], *CBL* [23, 24], *RIT1* [25]. Перечисленные гены кодируют компоненты или белки Ras/MAPK-пути в разной степени приводят к его активации. Клиническая картина при всех мутациях очень схожа, но есть и некоторые особенности (см. ниже).

### Нейрофиброматоз 1-го типа

Нейрофиброматоз 1-го типа (НФ1, OMIM 162200) был первым заболеванием, при котором была обнаружена мутация компонента Ras/MAPK-пути, а именно гена *NF1*. Данное заболевание имеет аутосомно-доминантный тип наследования; при этом около половины мутаций наследуются от одного из родителей, другая половина — мутации *de novo*. Частота заболеваемости оценивается как 1 случай на 3000 новорожденных. В 1978 г. были установлены диагностические критерии, на основании которых данный диагноз может быть поставлен при обнаружении минимум двух из следующих симптомов: пятна цвета «кофе с молоком», пятна типа «веснушчатые грозди» в кожных складках, узелки Лиша, нейрофибромы, остеодисплазия, глиома зрительного нерва и большой родственный первого колена (родители, сибсы) [26]. Перечисленные симптомы являются наиболее частыми для данного заболевания, но возможны и другие проявления, которые в разной комбинации могут осложнять диагностику: аномалии строения сердца (из которых 25% — стеноз легочной артерии), сердечно-сосудистые заболевания, васкулопатии, артериальная гипертензия, недостаточность витамина D, преждевременное половое развитие, структурные нарушения головного мозга, эпилептические припадки и когнитивные нарушения. Низкорослость может быть одним из проявлений скелетных дисплазий, даже в отсутствие других признаков (сколиоз, врожденные дефекты костей, макроцефалия, дисплазия сфеноидальной кости), поэтому мониторинг состояния скелета и роста ребенка с помощью кривых роста в данном случае имеет особое значение. Внешний вид больного может напоминать фенотип пациентов с синдромом Нунан из-за схожих краниофациальных стигм дисэмбриогенеза [2, 26]. Как при всех заболеваниях данной группы, у пациентов с НФ1 имеется предрасположенность к опухолевым заболеваниям. К «детским» опухолям относятся глиома зрительного нерва, рабдомиосаркома, нейробластома и ювенильная миеломоноцитарная лейкемия (ЮММЛ). Для взрослых пациентов характерны скорее гастроинтестинальные стромальные опухоли, злокачественные опухоли нервной оболочки, соматостатиномы, феохромоцитомы и рак молочных желез.

### Синдром Нунан с множественными лентиго (синдром LEOPARD)

Синдром LEOPARD (Lentiginosis, ECG conduction abnormalities, Ocular hypertelorism,

Pulmonary stenosis, Abnormal genitalia, mental physical Retardation and Deafness, OMIM 151100), или синдром Нунан с множественными лентиго (СНМЛ, Noonan Syndrome with Multiple Lentigines — NSML), как его принято называть в новейшей западной литературе [2], является редким наследственным заболеванием с аутосомно-доминантным типом наследования. СНМЛ и синдром Нунан — это аллельные нарушения, вызванные разными мутациями в одних и тех же генах — *PTPN11*, *RAF1* и *BRAF* [8, 20]. Краниофациальные изменения схожи с таковыми при синдроме Нунан, однако обычно менее выражены, а шейные складки часто отсутствуют. Множественные лентиго имеют вид плоских, черно-коричневых пигментных пятен небольшого размера, располагаются обычно на шее и верхней части туловища, могут появиться с первых лет или месяцев жизни и достигать к пубертатному возрасту многих тысяч. Иногда множественным лентиго предшествуют пятна цвета «кофе с молоком», которые могут появиться в первые месяцы жизни. Изменения на электрокардиограмме (самое частое из которых — вертикальная ось сердца без видимых органических нарушений), прогрессирующие с возрастом нарушения проводимости, гипертрофическая кардиомиопатия (около 85% всех сердечных нарушений) и стеноз клапана легочной артерии — проявляются примерно у половины пациентов, часто уже в грудничковом возрасте и прогрессируют с возрастом [27].

Масса тела и рост при рождении, как правило, в норме; задержка физического развития, в первую очередь задержка роста (рост ниже 3-й процентиля), наблюдается у 25% пациентов, а в 85% случаев конечный рост не превышает 25-й процентиля [8]. Нарушение строения гениталий чаще манифестируется двусторонним крипторхизмом (около 50% случаев), но возможны также гипоспадия и гипоплазия наружных половых органов у мальчиков. У девочек может встречаться гипоплазия яичников и задержка пубертата [27]. Наиболее характерными опухолевыми заболеваниями для данного синдрома считаются нейробластомы, острая миелоидная лейкемия и острая В-клеточная лимфобластная лейкемия [6].

Проведение генетического анализа возможно на нескольких биологических материалах: кровь, ворсинки хориона или амниотическая жидкость. Таким образом, возможна пренатальная диагностика, особенно при обнаружении левосторонней гипертрофической кардиомиопатии у плода.

### Синдром капиллярной и артериовенозной мальформации (СК-АВМ)

CM-ABM (Capillary Malformation-Arteriovenous Malformation Syndrome) — это наследственное заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования, причиной которого является инактивирующая

щая гетерозиготная мутация в гене *RASA1*. Клинически данный синдром характеризуется мультифокальными артериальными мальформациями, артериовенозными мальформациями и фистулами. На сегодняшний день пациенты с подтвержденным диагнозом единичны, поэтому четкое определение диагностических критериев затруднено. N. Revencu и соавт. [28, 29] считают, что наиболее важными фенотипическими признаками являются артериовенозные мальформации с высоким риском быстрого кровоизлияния (локализованные в толще кожи, подкожно, внутримышечно, внутрикостно и в центральной нервной системе) и мелкие кожные депигментации с красной точкой по центру. Другими клиническими признаками могут быть аномалии строения сердечно-сосудистой системы (например, тетрада Фалло), дефекты межжелудочковой и межпредсердной перегородки и нарушения клапанного аппарата [2]. Чаще у пациента имеется родитель, от которого данное заболевание унаследовано, однако примерно 30% случаев являются результатом мутаций *de novo*.

Высокая частота артериовенозных мальформаций с высоким риском кровоизлияния требует тщательного обследования и регулярного наблюдения [28]. Предрасположенность к опухолевым заболеваниям у пациентов с данным синдромом сходна с таковой у пациентов с НФ1.

### Синдром Костелло

Синдром Костелло (OMIM 218040) относится к редким заболеваниям класса Ras-патий. Причиной являются мутации гена *HRAS*. Диагностика возможна уже в пренатальном периоде при появлении таких признаков, как многоводие и гипертрофическая кардиомиопатия. Часты случаи преждевременных родов. Характерный фенотип замечен уже при рождении: общая грубоватость черт лица, макроцефалия, складки эпиканта, опущенные внешние углы глаз, низкопосаженные ротированные кзади уши с большими козелками и толстыми мочками, иногда толстые губы. Как и при других Ras-патиях, при синдроме Костелло высока частота сердечных аномалий, в особенности гипертрофической кардиомиопатии, аномалии строения клапанного аппарата, дефектов межжелудочковой и межпредсердной перегородки и аритмий. Несмотря на нормальную (для гестационного возраста) массу тела при рождении, физическое развитие чаще нарушено вследствие сложностей с кормлением в грудничковом возрасте и гастроинтестинальных проблем — нарушений моторики кишечника, частых запоров. Характерны такие кожные проявления, как мягкая тонкая кожа с повышенной складчатостью, особенно на тыльной стороне ладоней и стоп, глубокие ладонные складки [30, 31], что помогает при дифференциальной диагностике. Другим отличительным признаком синдрома Костелло является предрасположенность пациентов к папил-

ломатозу кожи, который можно наблюдать в 72% случаев [31]. К наиболее частым опухолевым заболеваниям относятся рабдомиосаркома (в том числе эмбриональная), нейробластома и карциномы переходного эпителия (чаще всего мочевого пузыря) [2, 6].

### Кардио-фацио-кожный синдром (КФКС)

Данный синдром (OMIM 115150) вызван мутациями в генах *KRAS*, *BRAF*, *MAP2K1* и *MAP2K2* [30, 32—34], большинство из которых возникает *de novo*. Синдром имеет аутосомно-доминантный тип наследования.

Клиническая картина схожа с таковой при синдромах Нунан и Костелло. При рождении заметна макроцефалия, опущенные углы глаз, низкопосаженные, ротированные кзади ушные раковины, готическое небо. Имеются и дерматологические признаки, отличающиеся от таковых при синдроме Костелло, а именно: редкие вьющиеся волосы, редкие брови и ресницы, гиперкератоз, ихтиоз, гемангиомы и множественные невусы, с возрастом увеличивающиеся в числе. К кардиологическим нарушениям относятся стеноз клапана легочной артерии, дефекты перегородки и гипертрофическая кардиомиопатия. Характерными симптомами являются нарушения опорно-двигательного аппарата и зрительной системы (косоглазие, нистагм, миопия, гиперметропия, астигматизм).

Как и при синдроме Костелло, задержка физического развития при КФКС в первых месяцах жизни связана с нарушениями желудочно-кишечного тракта (рефлюкс, рвота, запоры, затруднения кормления). Задержка когнитивного развития и неврологические нарушения (эпиприпадки) также достаточно характерны [35]. Пациенты с КФКС имеют наименьшую (по сравнению с другими Ras-патиями) предрасположенность к опухолевым заболеваниям. С наибольшей частотой встречаются острая лимфобластная лейкемия, неходжкинская лимфома, гепатобластома и рабдомиосаркома [6, 7].

### Синдром Легиуса

Синдром Легиуса (известный также под названием нейрофиброматоз-подобный синдром Нунан — neurofibromatosis-Noonan syndrome, NFNS, OMIM 601321), вызван мутациями гена *SPRED1* и имеет аутосомно-доминантный тип наследования [2, 8]. На сегодняшний день — это новейший синдром, относимый к классу Ras-патий.

К характерным кожным проявлениям, как и при НФ1, относятся пятна цвета «кофе с молоком» и пятна типа «веснушчатые грозди» в кожных складках (особенно подмышечные впадины и паховые складки). В отличие от НФ1 для синдрома Легиуса узелки Лиша, опухоли зрительной системы, аномалии развития скелетной системы, опухоли оболочки нервных клеток нехарактерны [36]. Данные о наличии нейрофибром противоречивы [8, 36]. К симпто-

мам, схожими с таковыми при синдроме Нунан, относятся: характерный внешний вид со стигмами дисэмбриогенеза, вдавленная грудина, когнитивные нарушения (задержка психомоторного развития, синдром дефицита внимания, аутистичное поведение). Могут встречаться полидактилия и множественные липомы, что отличает данный синдром от других Ras-патий [36]. Опухолевые заболевания выявляются редко (острая монобластная лейкемия, рак молочной железы, шваннома и др.).

### Генетика Ras-патий

#### *PTPN11*

Наиболее частой мутацией при синдроме Нунан является мутация гена белковой тирозиновой фосфатазы рецепторного типа 11 (protein tyrosine phosphatase, non-receptor type 11 — *PTPN11*) (OMIM 176876), которая встречается более чем в 50% случаев [2]. Данный ген кодирует белок SHP2 — тирозиновую фосфатазу, которая находится в цитоплазме и модулирует дальнейший RAS-каскад. Миссенс-мутации гена и молекулярные изменения белка SHP2 усиливают сигналинг Ras/MAPK-пути за счет потери возможности перевода белка SHP2 в неактивное состояние или повышения его сродства к дальнейшим эффекторам. Данная мутация наиболее характерна для пациентов со стенозом клапана легочной артерии и задержкой роста [8]. Гипертрофическая кардиомиопатия и задержка психического развития для этой мутации менее характерны, хотя возможны.

Как уже отмечалось, важно помнить, что пациенты с синдромом Нунан имеют предрасположенность к онкологическим заболеваниям. Известны также случаи ювенильной миеломоноцитарной лейкемии, при которой часто определяется именно мутация гена *PTPN11* [7]. Течение лейкемии может быть чрезвычайно разнообразным: от острого агрессивного до спонтанного выздоровления [8].

#### *SOS1*

Вторым по частоте геном, в котором определяются мутации при синдроме Нунан (примерно в 10–28% случаев), является ген *SOS1* [8, 15]. Чаще всего — это миссенс-мутации. Ген *SOS1* (OMIM 182530) кодирует одноименный белок, выполняющий функцию фактора обмена гуаниновых нуклеотидов (guanine nucleotide-exchange factor, GEF). Эта функция заключается в катализе отщепления гуанозиндифосфата (ГДФ) от Ras, облегчающего переход Ras из неактивного в активное состояние для дальнейшей передачи сигнала по Ras/MAPK-пути. Пациенты с гетерозиготной мутацией имеют достаточно характерный, но относительно мягкий фенотип, в большей степени проявляющийся эктодермальными нарушениями, в то время как дефицит роста и задержка умственного развития проявляются реже. Иногда

могут наблюдаться дисморфные черты лица, что важно для дифференциальной диагностики с КФКС, при котором данные о наличии мутации гена *SOS1* противоречивы [15, 37, 38]. Кроме того, у 2 пациентов с данной мутацией наблюдались более тяжелые нарушения дыхательной и пищеварительной систем: лимфангиэктаз, врожденные плевральные выпоты, ларингомаляция и нарушения питания [39].

#### *KRAS, HRAS и NRAS*

Одноименные белки, кодируемые генами *KRAS* (OMIM 190070), *HRAS* (OMIM 190020) и *NRAS* (OMIM 164790), относятся к мономерным ГТФазам, регуляция активности которых происходит за счет циклической смены ГДФ и ГТФ [40]. Они активируются факторами обмена гуаниновых нуклеотидов (GEF), в том числе *SOS1*, и инактивируются ГТФаза-активирующими белками (GTPase activating proteins, GAP).

Кроме синдрома Нунан, мутации данных генов были найдены при КФКС (*KRAS*) и при синдроме Костелло (*HRAS*). Частота мутаций этих генов при данных заболеваниях достаточно мала (2–5%). Фенотип очень variabelен [41, 42], что частично объясняется корреляцией между локусом мутации и степенью выраженности Ras/MAPK-активации [18]. Частота мутаций гена *NRAS* еще более редка (по последним данным, около 0,4%) [19]. Фенотип наиболее близок к синдрому Нунан, однако данная мутация была найдена и при других заболеваниях. Так, описан случай врожденной мутации гена *NRAS*, клинически проявляющейся аутоиммунным лимфолиферативным заболеванием [43].

#### *RAF1, BRAF (и ARAF)*

Белки *RAF1*, известные также как *CRAF* (OMIM 164760), *BRAF* (OMIM 164757) и *ARAF* (OMIM 311010) относятся к серин-треониновым киназам, выступающим в роли эффекторов Ras. Их функция заключается в фосфорилировании MEK1 и MEK2, которые далее стимулируют ERK1 и ERK2. Роль в проведении сигнала по Ras/MAPK-пути и способы активации данных белков различны. Так, *BRAF* имеет намного более выраженную аффинность к MEK. Показательно также, что соматические мутации *BRAF* часто обнаруживаются при таких онкологических заболеваниях, как меланома, рак щитовидной железы, яичников, колоректальный рак, в то время как мутации *RAF1* и *ARAF* редки в онкологии [8]. Частота мутации гена *RAF1* при синдроме Нунан определяется в пределах 5–15%, встречается также при синдроме Легиуса [17]. Фенотипически для данной мутации характерно наличие гипертрофической кардиомиопатии (до 75% случаев в сравнении с 18% при синдроме Нунан с исключением мутации *RAF1*), низкорослости, множественных невусов, пятен «кофе с молоком», лентиги [44].

Мутации гена *BRAF* при синдроме Нунан скорее редки (менее 2%) и более характерны для КФКС, при котором их частота достигает 50–75% [32]. У индивидов с синдромом Нунан с данной мутацией к характерным симптомам относятся: отставание в физическом развитии (особенно рост) в неонатальном периоде, нарушения питания, мало- или средневыраженные когнитивные нарушения, гипотония. Множественные невусы и лентиго темного цвета также часты. Напротив, гипертрофическая кардиомиопатия более редка, чем при мутациях гена *RAF1*, а кожные и неврологические нарушения, кардиологические дефекты, которые характерны для КФКС, практически не встречаются [20].

### *SHOC2*

Относительно недавно была выявлена мутация гена *SHOC2* (OMIM 602775) у пациентов с синдромом Нунан, обладающих дополнительным симптомом слабых волос. Некоторыми авторами [8, 22] данный набор клинических признаков выделяется в самостоятельный синдром — Нунан-подобный синдром с симптомом слабых волос (Noonan-like syndrome with loose anagen hair, OMIM 607721). Белок *SHOC2* функционально находится между белками Ras и своим эффектором *RAF1*. Его функция заключается в транслокации *RAF1* к плазматической мембране и запуске его каталитической активности. Мутированный белок *SHOC2* теряет способность транслокации, что приводит к длительному фосфорилированию *RAF1* и продлению активности Ras/MAPK-пути [2, 33]. Частота встречаемости мутации определена в пределах 8,5% [21]. Как уже упоминалось, ярким «индивидуальным» симптомом для данной мутации являются плохо растущие, слабые, легко выпадающие волосы, что отличает таких пациентов от больных с «типичным» синдромом Нунан. Кроме этого, фенотип пациентов относительно характерный: низкорослость (нередко с подтвержденным СТГ-дефицитом), кардиальные нарушения, атопичная кожа (иногда экзема и ихтиоз), выраженное гиперактивное поведение (улучшается с возрастом). Важно отметить, что кардиологические нарушения проявляются чаще в виде дисплазии митрального клапана и нарушений строения перегородки, и частота их при мутации гена *SHOC2* выше, чем в общей популяции больных с синдромом Нунан [22]. S. Komatsuzaki и соавт. [21] выявили лейкоцитоз у 1 из 8 пациентов с мутацией гена.

### *MEK1 (и MEK2)*

Мутации генов *MEK1* (также известного как *MAP2K1*, OMIM 176872) и *MEK2* (*MAP2K2*, OMIM 601263) чаще встречаются при КФКС (около 20% случаев), но иногда мутация гена *MEK1* встречается и при синдроме Нунан [34]. Продукты транскрипции этих генов — одноименные белки относятся к

семейству киназ с двойной специфичностью, функция которых состоит в фосфорилировании как сериновых, так и треониновых остатков белков ERK [8, 45]. Мутации генов приводят к патологически продленной активации Ras/MAPK-пути. Четких данных о корреляции генотип-фенотип в случае мутации гена *MEK1* при синдроме Нунан и родственных заболеваниях не существует, однако очевидно, что фенотип наиболее близок к КФКС [34].

### *CBL*

Мутация гена *CBL* (Casitas B-lineage lymphoma) при синдроме Нунан выявляется редко — не более чем в 1% случаев [23]. Белки *CBL* входят в семейство E3 убиквитинлигазы, которые путем содействия деградации белков отрицательно регулируют внутриклеточную передачу сигнала. *CBL* способствует присоединению убиквитина к активному рецептору тирозинкиназы, что приводит к интернализации рецептора и его деградации. Кроме того, эти белки выполняют и роль адаптеров, функция которых состоит в формировании больших сигнальных комплексов. Таким образом, происходит регуляция передачи сигнала во времени и пространстве [46, 47]. Клинические проявления при мутации данного гена имеют очень широкий спектр и включают от некоторых до всех признаков синдрома Нунан или Нунан-подобных заболеваний в различных комбинациях, что не позволяет установить четкую корреляцию между мутацией гена и фенотипом [23]. Важно иметь в виду, что мутация в гене *CBL* ассоциируется с развитием ювенильной миеломоноцитарной лейкемии. Именно при этом заболевании наиболее часто обнаруживаются небольшие участки делеции гена. Однако случаев синдрома Нунан или Нунан-подобных синдромов с развитием данного вида лейкемии не выявлено.

### *RIT1*

Недавно Y. Aoki и соавт. [25] выявили мутации в новом гене путем геномного секвенирования материала 17 из 180 пациентов с синдромом Нунан или подобными заболеваниями. Несмотря на широкий диапазон экспрессии гена как в эмбриональных тканях, так и в течение постнатального онтогенеза, его биологическая роль остается неясной. Мутации этого гена приводят к патологически пролонгированной активации сигналинга по Ras/MAPK-пути. Прослеживается некоторая корреляция между гено- и фенотипом: клиническая картина напоминает синдром Нунан, но с более высокой частотой встречаемости гипертрофической кардиомиопатии (до 71%). Это делает клинические проявления при мутации *RIT1* схожими с таковыми при мутации гена *RAF1*.

### *NFI*

Ген *NFI* кодирует белок нейрофибромин, который активирует ГТФазы (GTPase-activating protein,

RasGAP) и функционирует в качестве отрицательного регулятора Ras/MAPK-пути. Нейрофибромин катализует гидролиз активных Ras-белков (связанных с ГТФ), тем самым ингибируя их активность. Мутация в гене приводит к потере нейрофибромином его функции, неконтролируемой активации ГТФ-связанных Ras-белков, пролонгированной активации всего пути и усиленной экспрессии целевых генов. Мутация данного гена выявлена при НФ1 и ЮММЛ.

### **RASAI**

Ген *RASAI*, также как *NFI*, кодирует белок, выполняющий функцию активатора ГТФазы. Как и нейрофибромин, белок *RASAI* переводит активные ГТФ-связанные белки в их неактивную ГДФ-связанную форму и, таким образом, отрицательно регулирует передачу сигнала по Ras/MAPK-пути. Мутации в данном гене снижают интенсивность гидролиза ГТФ-связанных Ras-белков и приводят к продленному сигналингу по Ras/MAPK-пути [2, 29]. Интересно, что мыши с нокаутированным геном *RASAI* имеют множественные нарушения васкулярной сети. Причиной этого, возможно, явля-

ется потеря клеткой способности к нормальной миграции и, соответственно, к нормальному ремоделированию капиллярной сети [29]. Мутации данного гена ассоциируются с проявлениями СМ-АВМ.

### **SPRED1**

Ген *SPRED1* (Sprouty-related, EVH1 domain containing 1) кодирует одноименный белок, который выполняет функцию активатора ГТФазы (как *NFI* и *RASAI*) — еще один отрицательный регулятор Ras/MAPK-пути. Его мутации наиболее часто находят при синдроме Легиуса. Экспрессия гена наиболее интенсивна в легочной ткани, тканях головного и спинного мозга и ткани селезенки [36]. Белок *SPRED1* ограничивает активацию белков Raf активными Ras-белками. Кроме того, недавние исследования показали, что *SPRED1* связывается с нейрофиброминем (продукт экспрессии гена *NFI*) и переносит его к мембране клетки для осуществления его ингибирующего влияния на ГТФ-связанные Ras-белки [48], что частично объясняет схожесть фенотипов между синдромами Легиуса и нейрофиброматоза 1-го типа.

## **ЛИТЕРАТУРА**

1. Yoon S, Seger R. The extracellular signal-regulated kinase: Multiple substrates regulate diverse cellular functions. *Growth Factors*. 2006;24(1):21-44. doi: 10.1080/02699050500284218.
2. Rauen KA. The RASopathies. *Annual Review of Genomics and Human Genetics*. 2013;14(1):355-369. doi: 10.1146/annurev-genom-091212-153523.
3. Bos JL. RAS Oncogenes in Human Cancer: A Review. *Cancer Research*. 1989 September 1, 1989;49(17):4682-4689.
4. Carragher L, Pritchard C, Aldridge V, Giblett S, Jin H, Foster C, et al. Mouse models for BRAF-induced cancers. *Biochemical Society Transactions*. 2007;35(5):1329. doi: 10.1042/bst0351329.
5. Wallace M, Marchuk D, Andersen L, Letcher R, Odeh H, Saulino A, et al. Type 1 neurofibromatosis gene: identification of a large transcript disrupted in three NF1 patients. *Science*. 1990;249(4965):181-186. doi: 10.1126/science.2134734.
6. Cizmarova M, Kostalova L, Pribilincova Z, Lasabova Z, Hlavata A, Kovacs L, et al. Rasopathies – dysmorphic syndromes with short stature and risk of malignancy. *Endocrine Regulations*. 2013;47(04):217-222. doi: 10.4149/endo\_2013\_04\_217.
7. Kratz CP, Rapisuwon S, Reed H, Hasle H, Rosenberg PS. Cancer in Noonan, Costello, cardiofaciocutaneous and LEOPARD syndromes. *American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics*. 2011;157(2):83-89. doi: 10.1002/ajmg.c.30300.
8. Tartaglia M, Gelb BD, Zenker M. Noonan syndrome and clinically related disorders. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2011;25(1):161-179. doi: 10.1016/j.beem.2010.09.002.
9. Malaquias AC, Brasil AS, Pereira AC, Arnhold IJP, Mendonca BB, Bertola DR, et al. Growth standards of patients with Noonan and Noonan-like syndromes with mutations in the RAS/MAPK pathway. *American Journal of Medical Genetics Part A*. 2012;158A(11):2700-2706. doi: 10.1002/ajmg.a.35519.
10. Noordam K, van der Bürgt I, Brunner HG, Otten BJ. The Relationship between Clinical Severity of Noonan's Syndrome and Growth, Growth Hormone (GH) Secretion and Response to GH Treatment. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*. 2002;15(2). doi: 10.1515/jpem.2002.15.2.175.
11. Binder G, Neuer K, Ranke MB, Wittekindt NE. PTPN11 Mutations Are Associated with Mild Growth Hormone Resistance in Individuals with Noonan Syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2005;90(9):5377-5381. doi: 10.1210/jc.2005-0995.
12. van der Burgt I. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2007;2(1):4. doi: 10.1186/1750-1172-2-4.
13. Tartaglia M, Mehler EL, Goldberg R, Zampino G, Brunner HG, Kremer H, et al. Mutations in PTPN11, encoding the protein tyrosine phosphatase SHP-2, cause Noonan syndrome. *Nature Genetics*. 2001;29(4):465-468. doi: 10.1038/ng772.
14. Tartaglia M, Pennacchio LA, Zhao C, Yadav KK, Fodale V, Sarkozy A, et al. Gain-of-function SOS1 mutations cause a distinctive form of Noonan syndrome. *Nature Genetics*. 2006;39(1):75-79. doi: 10.1038/ng1939.
15. Zenker M, Horn D, Wiczorek D, Allanson J, Pauli S, van der Burgt I, et al. SOS1 is the second most common Noonan gene but plays no major role in cardio-facio-cutaneous syndrome. *Journal of Medical Genetics*. 2007;44(10):651-656. doi: 10.1136/jmg.2007.051276.
16. Pandit B, Sarkozy A, Pennacchio LA, Carta C, Oishi K, Martinelli S, et al. Gain-of-function RAF1 mutations cause Noonan and LEOPARD syndromes with hypertrophic cardiomyopathy. *Nature Genetics*. 2007;39(8):1007-1012. doi: 10.1038/ng2073.
17. Razzaque MA, Nishizawa T, Komoike Y, Yagi H, Furutani M, Amo R, et al. Germline gain-of-function mutations in RAF1 cause Noonan syndrome. *Nature Genetics*. 2007;39(8):1013-1017. doi: 10.1038/ng2078.

18. Gremer L, Merbitz-Zahradnik T, Dvorsky R, Cirstea IC, Kratz CP, Zenker M, et al. Germline KRAS mutations cause aberrant biochemical and physical properties leading to developmental disorders. *Human Mutation*. 2011;32(1):33-43. doi: 10.1002/humu.21377.
19. Cirstea IC, Kutsche K, Dvorsky R, Gremer L, Carta C, Horn D, et al. A restricted spectrum of NRAS mutations causes Noonan syndrome. *Nature Genetics*. 2009;42(1):27-29. doi: 10.1038/ng.497.
20. Sarkozy A, Carta C, Moretti S, Zampino G, Digilio MC, Pantaleoni F, et al. Germline BRAF mutations in Noonan, LEOPARD, and cardiofaciocutaneous syndromes: Molecular diversity and associated phenotypic spectrum. *Human Mutation*. 2009;30(4):695-702. doi: 10.1002/humu.20955.
21. Komatsuzaki S, Aoki Y, Niihori T, Okamoto N, Hennekam RCM, Hopman S, et al. Mutation analysis of the SHOC2 gene in Noonan-like syndrome and in hematologic malignancies. *Journal of Human Genetics*. 2010;55(12):801-89. doi: 10.1038/jhg.2010.116.
22. Cordeddu V, Di Schiavi E, Pennacchio LA, Ma'ayan A, Sarkozy A, Fodale V, et al. Mutation of SHOC2 promotes aberrant protein N-myristoylation and causes Noonan-like syndrome with loose anagen hair. *Nature Genetics*. 2009;41(9):1022-1026. doi: 10.1038/ng.425.
23. Martinelli S, De Luca A, Stellacci E, Rossi C, Checquolo S, Lepri F, et al. Heterozygous Germline Mutations in the CBL Tumor-Suppressor Gene Cause a Noonan Syndrome-like Phenotype. *The American Journal of Human Genetics*. 2010;87(2):250-257. doi: 10.1016/j.ajhg.2010.06.015.
24. Niemeyer CM, Kang MW, Shin DH, Furlan I, Erlacher M, Bunin NJ, et al. Germline CBL mutations cause developmental abnormalities and predispose to juvenile myelomonocytic leukemia. *Nature Genetics*. 2010;42(9):794-800. doi: 10.1038/ng.641.
25. Aoki Y, Niihori T, Banjo T, Okamoto N, Mizuno S, Kurosawa K, et al. Gain-of-Function Mutations in RIT1 Cause Noonan Syndrome, a RAS/MAPK Pathway Syndrome. *The American Journal of Human Genetics*. 2013;93(1):173-180. doi: 10.1016/j.ajhg.2013.05.021.
26. Williams VC, Lucas J, Babcock MA, Gutmann DH, Korf B, Maria BL. Neurofibromatosis Type 1 Revisited. *Pediatrics*. 2009;123(1):124-133. doi: 10.1542/peds.2007-3204.
27. Sarkozy A, Digilio M, Dallapiccola B. Leopard syndrome. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2008;3(1):13. doi: 10.1186/1750-1172-3-13.
28. Revencu N, Boon LM, Mendola A, Cordisco MR, Dubois J, Clapuyt P, et al. RASA1 Mutations and Associated Phenotypes in 68 Families with Capillary Malformation-Arteriovenous Malformation. *Human Mutation*. 2013;34(12):1632-1641. doi: 10.1002/humu.22431.
29. Boon LM, Mulliken JB, Vikkula M. RASA1: variable phenotype with capillary and arteriovenous malformations. *Current Opinion in Genetics & Development*. 2005;15(3):265-269. doi: 10.1016/j.gde.2005.03.004.
30. Rauen KA. HRAS and the Costello syndrome. *Clinical Genetics*. 2007;71(2):101-108. doi: 10.1111/j.1399-0004.2007.00743.x.
31. Siegel DH, Mann JA, Krol AL, Rauen KA. Dermatological phenotype in Costello syndrome: consequences of Ras dysregulation in development. *British Journal of Dermatology*. 2012;166(3):601-607. doi: 10.1111/j.1365-2133.2011.10744.x.
32. Niihori T, Aoki Y, Narumi Y, Neri G, Cavé H, Verloes A, et al. Germline KRAS and BRAF mutations in cardio-facio-cutaneous syndrome. *Nature Genetics*. 2006;38(3):294-296. doi: 10.1038/ng1749.
33. Rodriguez-Viciano P, Osés-Prieto J, Burlingame A, Fried M, McCormick F. A Phosphatase Holoenzyme Comprised of Shoc2/Sur8 and the Catalytic Subunit of PPI Functions as an M-Ras Effector to Modulate Raf Activity. *Molecular Cell*. 2006;22(2):217-230. doi: 10.1016/j.molcel.2006.03.027.
34. Nava C, Hanna N, Michot C, Pereira S, Pouvreau N, Niihori T, et al. Cardio-facio-cutaneous and Noonan syndromes due to mutations in the RAS/MAPK signalling pathway: genotype phenotype relationships and overlap with Costello syndrome. *Journal of Medical Genetics*. 2007;44(12):763-771. doi: 10.1136/jmg.2007.050450.
35. Yoon G, Rosenberg J, Blaser S, Rauen KA. Neurological complications of cardio-facio-cutaneous syndrome. *Developmental Medicine and Child Neurology*. 2007;49(12):894-899. doi: 10.1111/j.1469-8749.2007.00894.x.
36. Brems H, Legius E. Legius Syndrome, an Update. *Molecular Pathology of Mutations in SPRED1*. The Keio Journal of Medicine. 2013;62(4):107-112. doi: 10.2302/kjm.2013-0002-RE.
37. Roberts AE, Araki T, Swanson KD, Montgomery KT, Schiripo TA, Joshi VA, et al. Germline gain-of-function mutations in SOS1 cause Noonan syndrome. *Nature Genetics*. 2006;39(1):70-74. doi: 10.1038/ng1926.
38. Narumi Y, Aoki Y, Niihori T, Sakurai M, Cavé H, Verloes A, et al. Clinical manifestations in patients with SOS1 mutations range from Noonan syndrome to CFC syndrome. *Journal of Human Genetics*. 2008;53(9):834-841. doi: 10.1007/s10038-008-0320-0.
39. Fabretto A, Kutsche K, Harmsen M-B, Demarini S, Gasparini P, Fertz MC, et al. Two cases of Noonan syndrome with severe respiratory and gastroenteral involvement and the SOS1 mutation F623I. *European Journal of Medical Genetics*. 2010;53(5):322-324. doi: 10.1016/j.ejmg.2010.07.011.
40. Wennerberg K. The RAS superfamily at a glance. *Journal of Cell Science*. 2005;118(5):843-846. doi: 10.1242/jcs.01660.
41. Kratz CP, Zampino G, Kriek M, Kant SG, Leoni C, Pantaleoni F, et al. Craniosynostosis in patients with Noonan syndrome caused by germline KRAS mutations. *American Journal of Medical Genetics Part A*. 2009;149A(5):1036-1040. doi: 10.1002/ajmg.a.32786.
42. Stark Z, Gillessen-Kaesbach G, Ryan MM, Cirstea IC, Gremer L, Ahmadian MR, et al. Two novel germline KRAS mutations: expanding the molecular and clinical phenotype. *Clinical Genetics*. 2012;81(6):590-594. doi: 10.1111/j.1399-0004.2011.01754.x.
43. Oliveira JB, Bidere N, Niemela JE, Zheng L, Sakai K, Nix CP, et al. NRAS mutation causes a human autoimmune lymphoproliferative syndrome. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2007;104(21):8953-8958. doi: 10.1073/pnas.0702975104.
44. Kobayashi T, Aoki Y, Niihori T, Cavé H, Verloes A, Okamoto N, et al. Molecular and clinical analysis of RAF1 in Noonan syndrome and related disorders: dephosphorylation of serine 259 as the essential mechanism for mutant activation. *Human Mutation*. 2010;31(3):284-294. doi: 10.1002/humu.21187.
45. Tidyman WE, Rauen KA. The RASopathies: developmental syndromes of Ras/MAPK pathway dysregulation. *Current Opinion in Genetics & Development*. 2009;19(3):230-236. doi: 10.1016/j.gde.2009.04.001.
46. Swaminathan G, Tsygankov AY. The Cbl family proteins: Ring leaders in regulation of cell signaling. *Journal of Cellular Physiology*. 2006;209(1):21-43. doi: 10.1002/jcp.20694.
47. Flynn DC. Adaptor proteins. *Oncogene*. 2001;20(44):6270-6272. doi: 10.1038/sj.onc.1204769.
48. Stowe IB, Mercado EL, Stowe TR, Bell EL, Osés-Prieto JA, Hernandez H, et al. A shared molecular mechanism underlies the human rasopathies Legius syndrome and Neurofibromatosis-1. *Genes & Development*. 2012;26(13):1421-1426. doi: 10.1101/gad.190876.112.