

© 2025 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России  
Поступила 02.07.2025  
Принята к печати 15.09.2025



EDN: XSQWLX

**Контактная информация:**

Саломатина Анастасия Сергеевна, врач-детский онколог консультативного отделения, лаборант-исследователь лаборатории молекулярной биологии ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России  
Адрес: 117997, Москва, ул. Саморы Машела, 1  
E-mail: anastasiya.salomatina@dgoi.ru

DOI: 10.24287/j.881

# Роль соматического мозаицизма в развитии опухолей у детей

А.С. Саломатина, А.Е. Друй

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

Соматический мозаицизм – явление, возникающее вследствие появления мутации в соматической клетке на одном из этапов онтогенеза. Мозаичная мутация не присутствует во всех клетках, но находится в неизмененных клетках различных тканей организма и может определять развитие опухолей соответствующих локализаций. Явление соматического мозаицизма позволяет объяснить часть неразрешенных спорадических случаев развития новообразований у детей. Принимая во внимание отсутствие мутации в каждой клетке организма, диагностика мозаичных синдромов может оказаться затруднительной, однако имеет важное клиническое значение. На основании типа опухоли пациента, ее фенотипических особенностей важно определить наиболее предпочтительный метод молекулярно-генетической диагностики, который с большей вероятностью позволит выявить мозаичную мутацию и помочь объяснить этиологию развития новообразования. Однако не всегда мутации, развившиеся в ходе соматического мозаицизма, удастся диагностировать при помощи одного молекулярного исследования, в ряде случаев требуются дополнительные методы. Отрицательный результат не означает отсутствие мозаичной мутации у пациента, так как, возможно, образец не содержал клеток с генетическим вариантом либо используемый метод исследования не подходит. Выявление патогенных мутаций при некоторых мозаичных синдромах будет способствовать модификации специфического лечения, в ряде случаев позволит инициировать молекулярно-направленную терапию, а также обосновать необходимость соблюдения протоколов наблюдения.

**Ключевые слова:** мозаицизм, генетика, синдромы предрасположенности к опухолям, мутации, эмбриональные опухоли

Саломатина А.С. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2025; 24 (3): 164–70. DOI: 10.24287/j.881

## The role of somatic mosaicism in the development of tumors in children

A.S. Salomatina, A.E. Druy

The Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

Somatic mosaicism is a phenomenon that occurs as a result of a mutation arising in a somatic cell at one of the stages of ontogenesis. A mosaic mutation is not present in all cells, but may be found in unchanged cells of various body tissues and determine the development of tumors in corresponding locations. The phenomenon of somatic mosaicism makes it possible to explain some of the unresolved sporadic cases of neoplasm development in children. Taking into account the absence of a mutation in every cell of the body, the diagnosis of mosaic syndromes can be difficult, but it has important clinical significance. Based on the patient's tumor type and phenotypic characteristics, it is important to determine the most preferred method of molecular genetic diagnosis, which will most likely identify a mosaic mutation and help explain the etiology of tumor development. However, mutations that have developed during somatic mosaicism are not always detectable using a single molecular study, and in some cases additional methods are required. A negative result does not mean that there is no mosaic mutation in the patient, since it is possible that the sample may not have contained cells with a genetic variant, or the method used may not have been suitable. The identification of pathogenic mutations in some mosaic syndromes will contribute to the modification of specific treatment, in some cases will allow the initiation of molecular targeted therapy, as well as justify the need to comply with surveillance protocols.

**Keywords:** mosaicism, genetics, tumor predisposition syndromes, mutations, embryonal tumors

Salomatina A.S. et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology 2025; 24 (3): 164–70. DOI: 10.24287/j.881

**М**озаицизм – явление, предполагающее присутствие генетически различных популяций клеток, произошедших из одной зиготы, которое может существовать как в соматических, так и в половых клетках [1]. Если мутация возникла на стадии дифференцировки половой клетки, то она будет присутствовать не в одной гамете, а в определенной их части. Такое явление называется гонадным мозаицизмом [2]. Мутации, возникающие в соматической клетке на одном из этапов онтогенеза, предполагают развитие соматического мозаицизма. В редких случаях генетические

варианты присутствуют одновременно и в некоторых половых, и в ряде соматических клеток, что приводит к гоносомному мозаицизму.

Мозаичные формы заболеваний являются результатом постзиготических мутаций на одном из этапов эмбриогенеза. Область поражения и количество затронутых клеток коррелируют со временем и местом возникновения патогенного варианта, а также с пролиферативным преимуществом мутировавших клеток. Существует классификация мутаций эмбриональной мозаики, предполагающая деление постзиготических вариантов на ранние, средние и поздние.

Согласно данным проведенных исследований, мутации, происходящие на этапе ранней эмбриональной мозаики – первые несколько клеточных делений зиготы до имплантации эмбриона, имели более высокую частоту альтернативного аллеля (variant allele frequency), чем эмбриональные мозаичные мутации среднего уровня, приобретенные во время гастрюляции или нейруляции [1].

Генетическая основа предрасположенности к развитию онкологических заболеваний в большинстве случаев соответствует классической «двухударной» (two-hit) модели онкогенеза, разработанной Альфредом Кнадсоном в 1971 г. на примере развития наследственной и спорадической форм ретинобластомы. В своем исследовании Кнадсон пришел к выводу, что для развития опухоли необходима инактивация обоих аллелей гена-онкосупрессора *RB1* [2]. В случае наличия наследственной предрасположенности первым событием является герминальная мутация, которая передается от родителя или возникает *de novo*, ее наличие определяет раннюю реализацию фенотипа (возникновение опухоли) при инактивации второго аллеля в результате соматической мутации. Модель канцерогенеза Кнадсона не может объяснить генетическую этиологию всех синдромов предрасположенности к онкологическим заболеваниям (в первую очередь в основе патогенеза которых лежат патогенные варианты в транскрипционных факторах или мутации типа gain-of-function), тем не менее она является основой понимания патогенеза опухолей и повышенного риска их развития. В отличие от классической герминальной мозаичная мутация не присутствует во всех клетках, но находится в неизменных клетках различных тканей организма и может определять развитие опухолей соответствующих локализаций.

Эмбриональные мозаичные мутации могут объяснить часть неразрешенных случаев спорадических заболеваний. Так, в исследовании Z. Chen и соавт. описаны случаи выявления вариантов с низким уровнем мозаицизма в гене *RB1* при анализе ДНК, выделенной из лейкоцитов периферической крови, у пациентов со спорадическими формами билатеральной и унилатеральной ретинобластомы [3]. Авторы отмечают, что детекция мозаичных мутаций проводилась при помощи метода высокопроизводительного секвенирования (NGS), так как ранее использованный метод секвенирования по Сэнгеру не позволил обнаружить в конституциональном материале варианты, выявленные при исследовании ткани опухоли, в силу значительно меньшей аналитической чувствительности метода.

Диагностика мозаичных синдромов имеет важное клиническое значение. В ряде случаев выявление патогенных мозаичных мутаций позволяет не только

объяснить этиологию развития новообразования, но и способствует модификации специфического лечения, в том числе позволяет инициировать молекулярно-направленную терапию. Кроме того, как уже описано ранее, мозаичные синдромы повышают риск развития различных злокачественных и доброкачественных опухолей, что определяет необходимость разработки и последующего соблюдения протоколов наблюдения для пациентов [4].

В большинстве случаев диагностика соматического мозаицизма представляет собой сложную задачу. Вследствие широкой изменчивости и сглаженности клинических проявлений фенотип не всегда может быть распознан, а для выявления низкого уровня мозаицизма необходимо использование высокочувствительных методов секвенирования. Методы высокопроизводительного секвенирования с высокой глубиной покрытия являются наиболее оптимальными для диагностики соматического мозаицизма, так как позволяют проводить количественную оценку и обнаруживать даже низкий уровень мозаицизма. Кроме того, благодаря NGS возможно выявление более широкого спектра мутаций в конкретном гене, а также обнаружение новых мутаций и генов, ранее не ассоциированных с заболеваниями. Однако исследование B. Salem демонстрирует, что заболевания, связанные с вариацией числа копий генов (copy number variation, CNV), также могут быть мозаичными и требуют применения дополнительных методов диагностики, таких как мультиплексная амплификация лигированных зондов (MLPA), сравнительная геномная гибридизация на микроматрицах (array CGH) [5]. Учитывая ограниченную аналитическую чувствительность MLPA и array CGH, методом выбора для детекции мозаичных форм CNV может стать цифровая полимеразная цепная реакция. Принимая во внимание, что в ряде случаев соматический мозаицизм имеет низкий уровень, особенно внимательно стоит подойти к выбору исследуемого материала. Для диагностики мозаицизма предпочтительнее проводить анализ более чем одного вида биоматериала, в первую очередь исследуя пораженную ткань, расположенную наиболее близко к пораженной области или имеющую общий гистогенез с пораженной тканью [1].

**Цель обзора** – представить комплексный обзор научной литературы по теме соматического мозаицизма, проанализировать его роль в патогенезе развития новообразований у детей.

#### Методология поиска источников

Проведен анализ актуальной научной литературы по теме соматического мозаицизма с использованием международных и отечественных баз данных (PubMed, Scopus, Google Scholar, eLibrary). Ключевые

запросы на английском языке: “somatic mosaicism cancer”, “cancer predisposition”; на русском языке: «соматический мозаицизм», «синдромы предрасположенности к опухолям». Анализ научной литературы проводился за период с января 2004 г. по июнь 2024 г., глубина поиска 20 лет. По ключевому запросу “somatic mosaicism cancer” за указанный период в базе NCBI обнаружено 90 статей, после отсева дубликатов (36) и неполнотекстовых статей (32) в обзор было включено 22 научные работы.

### Мозаичные мутации при РАСопатиях

РАСопатии представляют собой группу наследственных синдромов, возникающих из-за мутаций в генах, которые кодируют элементы и регуляторы сигнального пути RAS–MAPK – ключевого каскада, участвующего в контроле клеточной пролиферации, дифференцировки и апоптоза [6]. Этот сигнальный путь играет важную роль в нормальном формировании клеток и тканей на этапе как эмбрионального, так и постнатального развития.

К РАСопатиям относят синдром Нунан, нейрофиброматоз 1-го типа (НФ1), синдром Нунан с множественными лентиго (LEOPARD), кардио-фацио-кожный синдром, синдром капиллярных и артериовенозных мальформаций, синдром Костелло и синдром Легиуса (таблица).

Нарушения в сигнальной цепочке RAS–MAPK приводят к формированию характерной клинической картины, включающей множественные признаки нарушенного эмбрионального развития, аномалии костно-мышечной системы, задержку нейрокогнитивного развития, врожденные пороки сердца, патологии органов зрения, кожные изменения и повышенную склонность к опухолевым процессам.

Наиболее распространенный путь наследования данной группы заболеваний – аутосомно-доминантный [7]. В литературе описано множество клинических случаев развития опухолей, в первую очередь эмбриональных (нейробластома, рабдомиосаркома), у пациентов с синдромом Нунан, НФ1, синдромом Костелло. Также при вышеуказанных синдромах встречаются опухоли головного мозга, острые лейкозы [8, 9]. Принимая во внимание наличие ярких фенотипических особенностей при РАСопатиях, выявляемость таких пациентов и своевременная молекулярно-генетическая диагностика в настоящее время не составляют труда. Однако в ряде случаев, несмотря на наличие некоторых клинических признаков, подозрительных в отношении синдромов предрасположенности к опухолям, при исследовании ДНК, выделенной из периферической крови, не находится мутаций, ассоциированных с фенотипическими проявлениями. Отсутствие классической герминальной мутации может предполагать

наличие мозаичной мутации у пациента. Например, в работе U. Moog и соавт. описан редкий случай РАСопатии, ассоциированной с мозаичной мутацией в гене *KRAS*, у пациента с сегментарной гиперпигментацией и невусом слюнных желез левой стороны туловища, головы. Патогенный вариант в гене *KRAS* был обнаружен при исследовании ДНК, выделенной из фибробластов кожи головы, затрагивающей область невуса, и отсутствовал в периферической крови пациента [10].

В научной литературе описаны случаи редкого нейрокожного синдрома, который проявляется сочетанием крупного линейного салюнного невуса (невус Ядассона), эпилепсией, а также задержкой речевого и психического развития. Из-за характерных клинических признаков данное заболевание получило название синдрома линейного невуса слюнных желез, также известного как синдром Шиммельпеннинга–Фейерштейна–Мимса.

Синдром линейного невуса слюнных желез обусловлен генетическим мозаицизмом и связан с мозаичными мутациями в генах *KRAS* и *HRAS*, возникающими на различных этапах эмбрионального развития [11].

Помимо множественных аномалий развития пациенты с синдромом Шиммельпеннинга–Фейерштейна–Мимса имеют повышенный риск развития злокачественных новообразований, в первую очередь эмбриональных опухолей. Генетическое подтверждение мозаичной РАСопатии предполагает необходимость динамического наблюдения в рамках разработанных протоколов, учитывая повышенный риск развития других злокачественных или доброкачественных образований, а также неопухолевых проявлений [5, 7].

Среди пациентов с НФ1 также нередко встречаются случаи мозаичной формы синдрома [12, 13]. Такие пациенты имеют некоторые фенотипические проявления НФ1, однако в большинстве случаев они не соответствуют классическим критериям, позволяющим установить данный диагноз. Пятна цвета «кофе с молоком», кожные или подкожные нейрофибромы могут располагаться сегментарно или унилатерально. Некоторые пациенты с мозаичной формой НФ1 имеют лишь единичные гиперпигментированные кожные проявления. Однако, несмотря на отсутствие типичных фенотипических проявлений, существует риск развития плексиформной нейрофибромы и других новообразований, встречающихся при классической форме НФ1. В исследовании С. Ejerskov и соавт. описано, что у пациентов с мозаичной мутацией в гене *NF1* в 30% случаев отмечалось развитие плексиформной нейрофибромы [13]. Молекулярно-направленная терапия MEK-ингибитором селуметинибом, который зарегистрирован для

симптоматической неоперабельной плексиформной нейрофибромы на фоне НФ1, у пациентов с мозаичной формой заболевания также патогенетически обоснована.

### Спектр синдромов избыточного роста, ассоциированных с мутацией в гене *PIK3CA*

Спектр синдромов избыточного роста, ассоциированных с мутацией в гене *PIK3CA* (*PIK3CA*-related overgrowth spectrum, PROS), объединяет ряд орфанных заболеваний, характеризующийся различными пороками развития и избыточным разрастанием тканей. В патогенезе развития данной группы синдромов ведущая роль принадлежит ранней постзиготической мутации в гене *PIK3CA*, вследствие чего запускается патологическая активация сигнального каскада PI3K/AKT/mTOR, что обуславливает развитие новообразований, сосудистых аномалий и других фенотипических особенностей у этих пациентов. Спектр клинических проявлений PROS достаточно широкий, однако среди них наиболее важными представляются избыточное разрастание жировой, мышечной, нервной или костной ткани, сосудистые мальформации, кожные проявления, включающие эпидермальные невусы, себорейный кератоз [15].

В редких случаях описана ассоциация PROS с развитием злокачественных новообразований. В работе K.W. Grigg и соавт. приводится несколько эпизодов развития нефробластомы в первые годы жизни у детей с врожденной гемигипертрофией [16]. Принимая во внимание наличие фенотипических особенностей, всем пациентам проводилось молекулярно-генетическое исследование методом NGS с использованием таргетной панели, включающей гены, ассоциированные с избыточным разрастанием тканей. При исследовании ДНК, выделенной из образца замороженной опухоли, а также из областей тела с избыточным разрастанием тканей, во всех случаях выявлены различные патогенные мутации в гене *PIK3CA*. При исследовании перифе-

рической крови ни в одном случае не было обнаружено вариантов, выявленных в образцах ткани, что подтверждает мозаичный характер мутаций. На момент проведения исследования все пациенты оставались живы и находились в ремиссии по заболеванию. По данным литературы, случаи развития злокачественной опухоли чаще наблюдались при обнаружении мутации в кодоне 1047 (p.His1047Leu/Arg) [16, 17]. В целом риск развития онкологических заболеваний при PROS невысок, однако, учитывая описанные случаи нефробластомы у пациентов с постзиготической мутацией в гене *PIK3CA*, рассматривается целесообразность проведения скринингового ультразвукового исследования почек до возраста 8 лет [17, 18]. Кроме того, необходимо проведение дифференциальной диагностики с другими синдромами, ассоциированными с нефробластомой и парциальной гипертрофией тканей (синдром Беквита–Видемана (СБВ), синдром Симпсона–Голаби–Бемель, синдром Перлмана и т. д.).

Наиболее серьезными клиническими проявлениями спектра синдромов избыточного роста являются распространенные сегментарные очаги разрастания жировой, мышечной, нервной, костной тканей, а также различные сосудистые мальформации, приводящие к ухудшению качества жизни пациентов за счет болевого синдрома, ограничения функций, выраженной деформации тела. В течение длительного времени единственной куративной опцией для таких проявлений PROS оставалось хирургическое лечение, однако в большинстве случаев оперативное вмешательство не могло быть радикальным, что впоследствии приводило к продолженному росту новообразования [15, 18].

В настоящее время для данных пациентов рассматриваются варианты системной терапии, направленной на различные компоненты сигнального пути PI3K. К ним относятся ингибиторы mTOR, AKT и PI3K. Использование системной терапии mTOR-ингибитором (сиролимус) у пациентов с клини-

**Таблица**  
Гены, ассоциированные с RASопатиями [14]

Table  
Genes associated with RASopathies [14]

Синдром Syndrome	OMIM#	Гены Genes
НФ1 Neurofibromatosis type 1	162200	<i>NF1</i>
Синдром Нуна Noonan syndrome	163950	<i>PTPN11, SOS1, RAF1, KRAS, NRAS, HRAS, BRAF, SHOC2, CBL, LZTR1, RIT1, SOS2</i>
Синдром Нуна с множественными лентиго (LEOPARD) Noonan syndrome with multiple lentiginos (LEOPARD)	151100	<i>PTPN11, RAF1, BRAF</i>
Кардио-фацио-кожный синдром Cardiofaciocutaneous syndrome	115150	<i>BRAF, KRAS, MAP2K1, MAP2K2</i>
Синдром капиллярной и артериовенозной мальформации Capillary malformation-arteriovenous malformation syndrome	608354	<i>RASA1</i>
Синдром Костелло Costello syndrome	218040	<i>HRAS</i>
Синдром Легиуса Legius syndrome	611431	<i>SPRED1</i>

ческими проявлениями PROS описано в исследовании V.E. Parker и соавт. [19]. В работу включены 39 пациентов, которым проводилась терапия сиролимусом в течение 26 нед с целевым показателем концентрации препарата в плазме крови 2–6 нг/мл. На фоне лечения наблюдалось сокращение объема пораженных тканей, средний показатель составил 7,2%. Однако у 28 (72%) из 39 участников отмечено  $\geq 1$  нежелательное явление (НЯ), связанное с сиролимусом, 37% из них имели III или IV степень тяжести, 7/39 (18%) участников были впоследствии исключены из участия. Наиболее распространенным НЯ было развитие инфекционных эпизодов (16/39; 41%), за которым следовали заболевания крови или лимфатической системы (8/39; 21%). Таким образом, данное исследование показало, что низкие дозы сиролимуса могут незначительно уменьшить очаги избыточного разрастания тканей, однако частота побочных эффектов высока, что требует необходимости определения соотношения пользы и риска при применении препарата у пациентов.

В настоящее время наиболее перспективным представляется использование PI3K-ингибитора алпеллисиба, который показал эффективность и хорошую переносимость у пациентов с PROS [15]. Принимая во внимание опыт использования алпеллисиба в онкологической практике, Q. Venot и соавт. изучили его терапевтический потенциал при PROS [20]. Первоначально в исследование были включены 2 пациента с синдромом CLOVES, проведение терапии алпеллисибом позволило добиться сокращения гипертрофированных участков тела и улучшения качества жизни больных при хорошей переносимости. Далее в исследование вошли еще 17 пациентов с PROS. У всех был зарегистрирован ответ на терапию, при этом среднее уменьшение размеров пораженной области составило  $12,6 \pm 3,8\%$  и  $16,3 \pm 3,9\%$  через 3 и 6 мес лечения соответственно. Побочные эффекты отмечены в 29,4% случаев и включали афтозный стоматит, транзиторную гипергликемию. Таким образом, использование алпеллисиба показало эффективность среди пациентов с PROS. Кроме того, отмечалась удовлетворительная переносимость терапии с минимальным количеством и спектром НЯ, которые не требовали отмены или редукции терапии.

#### Мозаичные формы синдрома Беквита–Видемана

СБВ (OMIM#130650) – редкое генетическое заболевание, характеризующееся наличием множественных пороков развития, а также повышенным риском злокачественных и доброкачественных новообразований в течение жизни. К наиболее распространенным признакам СБВ относят омфалоцеле, макроглоссию и макросомию. Кроме того, у таких пациентов нередко можно выявить неонатальную

гипогликемию, гемигипертрофию и висцеромегалию [21].

Учитывая повышенный риск развития опухолей при СБВ, в первую очередь эмбриональных (нефробластома, гепатобластома, нейробластома), рассматривается необходимость динамического наблюдения и выполнения контрольных обследований в регламентированные сроки с первого года жизни.

Развитие СБВ связано с нарушением баланса экспрессии генов, участвующих в контроле клеточного цикла и процессов деления, роста (*KCNQOT1*, *H19*, *CDKN1C* и *IGF2*). Экспрессия генов контролируется 2 отдельными центрами импринтинга (IC1 и IC2), которые располагаются в хромосомной области 11p15.5. В норме эти гены импринтированы и экспрессируются только с отцовского (*IGF2* и *KCNQOT1*) или материнского (*H19* и *CDKN1C*) аллеля [22]. Потеря метилирования IC2 (IC2-LoM) приводит к снижению экспрессии гена ингибитора циклинзависимой киназы (*CDKN1C*), который в норме экспрессируется только с материнского аллеля, что составляет молекулярную основу приблизительно половины случаев СБВ. Гиперметилирование IC1 (IC1-GoM) вызывает биаллельную экспрессию гена инсулинового фактора роста 2 (*IGF2*) и снижение экспрессии гена онкосупрессора *H19*, что составляет от 5 до 10% случаев СБВ. Кроме того, примерно в 20% обнаруживается мозаичная отцовская однородительская дисомия (UPD), которая характеризуется измененной экспрессией обоих генов. В ряде случаев СБВ может быть обусловлен гетерозиготными патогенными вариантами в гене *CDKN1C*.

В случае классической формы СБВ пациенты обычно имеют характерные фенотипические особенности, указанные выше, что позволяет заподозрить наличие генетического синдрома и инициировать молекулярно-генетическую диагностику. Мозаичные формы СБВ предполагают более сглаженный фенотип, однако также повышают риск развития новообразований. Следовательно, несмотря на трудности диагностики мозаичных мутаций, крайне важно уметь их детектировать.

Наиболее подходящим методом молекулярно-генетической диагностики СБВ является метилчувствительная MLPA (methylation-specific MLPA, MS-MLPA), позволяющая выявлять нарушения метилирования импринтированных генов в хромосомной области 11p15.5. Baker и соавт. описывают случаи мозаичной формы СБВ, диагностированные с помощью метода MS-MLPA. Согласно данным проведенного исследования, в периферической крови некоторых пациентов с фенотипом Беквита–Видемана было выявлено частичное гиперметилирование (3–20%) локусов IC1, IC2 на материнской хромосоме [23]. В тех случаях, когда СБВ связан с гетерозигот-

ными мутациями в гене *CDKN1C*, предполагается использование методов высокопроизводительного секвенирования. Принимая во внимание распространенность мозаичных форм СБВ, для инициальной диагностики наиболее целесообразно использовать ДНК, выделенную из пораженной ткани, так как исследование периферической крови может не позволить обнаружить аберрацию. В работе Wang и соавт. представлен молекулярно-генетический алгоритм диагностики СБВ, позволяющий детектировать даже варианты с низким уровнем мозаицизма [21].

### Наследование мозаичных мутаций

Ранее упоминалось, что мозаичные формы заболеваний являются результатом постзиготических мутаций на одном из этапов эмбриогенеза [1]. В случае, когда мутация возникла на стадии дифференцировки половой клетки, будет поражена определенная доля гамет, что приведет к явлению гонадного мозаицизма. Пациенты с гонадным мозаицизмом в большинстве случаев не имеют фенотипических особенностей и не страдают заболеванием, однако это явление может объяснить ряд мутаций, возникающих *de novo*. С. Lázaro и соавт. описали семейный случай НФ1. В семье без наличияотягощенного анамнеза по НФ1 родились 3 ребенка с клиническими признаками данного заболевания. При исследовании периферической крови патогенный вариант в гене *NF1* был обнаружен у всех детей, однако не выявлен ни у одного из родителей. Учитывая наличие 3 сиблингов с НФ1, заподозрен гонадный мозаицизм, который позднее был подтвержден дополнительным методом исследования гонад родителей. Установлено, что обнаруженный у детей патогенный вариант в гене *NF1* присутствовал в 10% половых клеток отца [12].

В редких случаях мутация присутствует одновременно в некоторой доле и половых, и соматических клеток, что приводит к гоносомному мозаицизму. Такие пациенты могут иметь фенотипические особенности, соответствующие синдрому, а также могут передать мозаичную мутацию потомству.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Явление соматического мозаицизма позволяет объяснить часть неразрешенных спорадических случаев развития новообразований у детей. Диагностика мозаичных синдромов имеет важное клиническое значение, однако в ряде случаев имеет определенные сложности. Принимая во внимание тип опухоли пациента, фенотипические особенности, важно определить наиболее предпочтительный метод молекулярно-генетической диагностики, который с большей вероятностью позволит выявить мозаичную мутацию и объяснить этиологию развития новообразования. Выявление патогенных мутаций при некоторых мозаичных синдромах будет способствовать модификации специфического лечения, в ряде случаев позволит инициировать молекулярно-направленную терапию, а также обосновать необходимость соблюдения протоколов наблюдения.

### ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Данное исследование не имело финансовой поддержки от сторонних организаций.

### FUNDING

No funding was received for this study.

### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### CONFLICT OF INTEREST

The authors declare no conflict of interest.

### ВКЛАД АВТОРОВ

А.С. Саломатина: разработка концепции статьи, анализ научной литературы по теме статьи, сбор данных, написание и редактирование текста;

А.Е. Друй: разработка концепции статьи, написание и редактирование текста, утверждение окончательного варианта статьи.

### AUTHORS CONTRIBUTION

A.S. Salomatina: conception of the work, analysis of scientific literature on the topic, data collection, writing and editing of the text; A.E. Druy: conception of the work, writing, writing and editing of the text, approval of the final version of the article.

### ORCID

Salomatina A.S. <https://orcid.org/0000-0002-3046-1495>

Druy A.E. <https://orcid.org/0000-0003-1308-8622>

## Литература / References

- Muyas F., Zapata L., Guigó R., Ossowski S. The rate and spectrum of mosaic mutations during embryogenesis revealed by RNA sequencing of 49 tissues. *Genome Med* 2020; 12 (1): 49. DOI: 10.1186/s13073-020-00746-1
- Knudson A.G. Mutation and cancer: statistical study of retinoblastoma. *Proc Natl Acad Sci USA* 1971; 68 (4): 820–3. DOI: 10.1073/pnas.68.4.820
- Chen Z., Moran K., Richards-Yutz J., Toorens E., Gerhart D., Ganguly T. et al. Enhanced sensitivity for detection of low-level germline mosaic *RB1* mutations in sporadic retinoblastoma cases using deep semiconductor sequencing. *Hum Mutat* 2014; 35 (3): 384–91. DOI: 10.1002/humu.22488
- Campbell I.M., Shaw C.A., Stankiewicz P., Lupski J.R. Somatic mosaicism: implications for disease and transmission genetics. *Trends Genet* 2015; 31 (7): 382–92. DOI: 10.1016/j.tig.2015.03.013. Erratum in: *Trends Genet* 2016; 32 (2): 138. Erratum in:

- Trends Genet 2016; 32 (2): 138. DOI: 10.1016/j.tig.2015.07.004
5. Salem B., Hofherr S., Turner J., Doros L., Smpokou P. Childhood rhabdomyosarcoma in association with a RASopathy Clinical phenotype and mosaic germline SOS1 duplication. *J Pediatr Hematol Oncol* 2016; 38 (8): e278–82. DOI: 10.1097/MPH.0000000000000566
  6. Rauen K.A. The RASopathies. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 2013; 14: 355–69. DOI: 10.1146/annurev-genom-091212-153523
  7. Ney G., Gross A., Livinski A., Kratz C.P., Stewart D.R. Cancer incidence and surveillance strategies in individuals with RASopathies. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2022; 190 (4): 530–40. DOI: 10.1002/ajmg.c.32018
  8. Jongmans M.C., van der Burgt I., Hoogerbrugge P.M., Noordam K., Yntema H.G., Nillesen W.M. et al. Cancer risk in patients with Noonan syndrome carrying a PTPN11 mutation. *Eur J Hum Genet* 2011; 19 (8): 870–4. DOI: 10.1038/ejhg.2011.37
  9. Astiazaran-Symonds E., Ney G.M., Higgs C., Oba L., Srivastava R., Livinski A.I. et al. Cancer in Costello syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Br J Cancer* 2023; 128: 2089–96. DOI: 10.1038/s41416-023-02229-7
  10. Moog U., Felbor U., Has C., Zirn B. Disorders Caused by genetic mosaicism. *Dtsch Arztebl Int* 2020; 116 (8): 119–125. DOI: 10.3238/arztebl.2020.0119
  11. Ольшанская А.С., Дюжакова А.В., Шнайдер Н.А., Дмитренко Д.В., Гузей Т.Н. Синдром Шиммельпеннинга–Фейерштейна–Мимса (описание клинического случая). *Русский журнал детской неврологии* 2017; 12 (4): 50–5. DOI: 10.17650/2073-8803-2017-12-4-50-55 [Ol'shanskaya A.S., Dyuzhakova A.V., Shnyder N.A., Dmitrenko D.V., Guzey T.N. Schimmelpenninng–Feuerstein–Mims syndrome (a case report). *Russian Journal of Child Neurology* 2017; 12 (4): 50–5. (In Russ.)].
  12. Lázaro C., Ravello A., Gaona A., Volpini V., Estivill X. Neurofibromatosis type 1 due to germline mosaicism in a clinically normal father. *N Engl J Med* 1994; 331 (21): 1403–7. DOI: 10.1056/NEJM199411243312102
  13. Ejerskov C., Raundahl M., Gregeresen P.A., Handrup M.M. Clinical features and disease severity in patients with mosaic neurofibromatosis type 1: a single-center study and literature review. *Orphanet J Rare Dis* 2021; 16 (1): 180. DOI: 10.1186/s13023-021-01796-3
  14. Мельник О.В., Гудкова А.Я., Вершинина Т.Л., Никитина И.Л., Костарева А.А., Первунина Т.М. Клинический полиморфизм РАСопатий в условиях детского кардиологического отделения. *Consilium Medicum* 2017; 19 (12): 101–4. [Melnik O.V., Gudkova A.Ya., Vershinina T.L., Nikitina I.L., Kostareva A.A., Pervunina T.M. Clinical polymorphism of RASopathies in terms of the children's cardiology department. *Consilium Medicum* 2017; 19 (12): 101–4. (In Russ.)].
  15. Сагоян Г.Б., Клецкая И.С., Имянитов Е.Н., Мареева Ю.М., Жуков Н.В., Хагуров Р.А., Сулейманова А.М. Спектр синдромов избыточного роста, связанных с мутацией *PIK3CA*. Обзор литературы. *Российский журнал детской гематологии и онкологии* 2022; 9 (1): 2944. DOI: 10.21682/2311-1267-2022-9-1-29-44 [Sagoyan G.B., Kletskaya I.S., Imyanitov E.N., Mareeva Yu.M., Zhukov N.V., Khagurov R.A., Suleymanova A.M. A spectrum of overgrowth syndromes associated with the *PIK3CA* mutation. Literature review. *Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology* 2022; 9 (1): 29–44. (In Russ.)].
  16. Gripp K.W., Baker L., Kandula V., Conard K., Scavina M., Napoli J.A. et al. Nephroblastomatosis or Wilms tumor in a fourth patient with a somatic *PIK3CA* mutation. *Am J Med Genet A* 2016; 170 (10): 2559–69. DOI: 10.1002/ajmg.a.37758
  17. Faivre L., Crépin J.C., Réda M., Nambot S., Carmignac V., Abadie C. et al. Low risk of embryonic and other cancers in *PIK3CA*-related overgrowth spectrum: Impact on screening recommendations. *Clin Genet* 2023; 104 (5): 554–63. DOI: 10.1111/cge.14410
  18. Mirzaa G., Graham J.M. Jr, Kepler-Noreuil K. *PIK3CA*-related overgrowth spectrum. Seattle: University of Washington; 1993–2024.
  19. Parker V.E.R., Kepler-Noreuil K.M., Faivre L., Luu M., Oden N.L., De Silva L. et al. Safety and efficacy of low-dose sirolimus in the *PIK3CA*-related overgrowth spectrum. *Genet Med* 2019; 21 (5): 1189–98. DOI: 10.1038/s41436-018-0297-9
  20. Venot Q., Blanc T., Rabia S.H., Berteloot L., Ladraa S., Duong J.P. et al. Targeted therapy in patients with *PIK3CA*-related overgrowth syndrome. *Nature* 2018; 558 (7711): 540–6. DOI: 10.1038/s41586-018-0217-9. Erratum in: *Nature* 2019; 568 (7752): E6. DOI: 10.1038/s41586-019-1109-3
  21. Wang K.H., Kupa J., Duffy K.A., Kalish J.M. Diagnosis and management of Beckwith–Wiedemann syndrome. *Front Pediatr* 2020; 7: 562. DOI: 10.3389/fped.2019.00562
  22. Brzezinski J., Shuman C., Choufani S., Ray P., Stavropoulos D.J., Basran R. Wilms tumour in Beckwith–Wiedemann syndrome and loss of methylation at imprinting centre 2: revisiting tumour surveillance guidelines. *Eur J Hum Genet* 2017; 25 (9): 1031–9. DOI: 10.1038/ejhg.2017.102
  23. Baker S.W., Duffy K.A., Richards-Yutz J., Deardorff M.A., Kalish J.M., Ganguly A. Improved molecular detection of mosaicism in Beckwith–Wiedemann Syndrome. *J Med Genet* 2021; 58: 178–84.