

© 2024 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ
им. Дмитрия Рогачева»
Минздрава России
Поступила 01.03.2023
Принята к печати 03.04.2023



EDN: ZAWFTC

Контактная информация:

Друй Александр Евгеньевич,
канд. мед. наук, заведующий лабораторией
молекулярной онкологии
ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева»
Минздрава России
Адрес: 117997, Москва,
ул. Саморы Машела, 1
E-mail: dr-drui@yandex.ru

© 2024 by «D. Rogachev NMRCPHOI»

Received 01.03.2023

Accepted 03.04.2023

Correspondence:

Alexander E. Druy,

Cand. Med. Sci., Head of the Laboratory
of Molecular Oncology at the Dmitry Rogachev
National Medical Research Center of Pediatric
Hematology, Oncology and Immunology,
Ministry of Healthcare
of the Russian Federation
Address: 1 Samory Mashela St.,
Moscow 117997, Russia
E-mail: dr-drui@yandex.ru

Феномен спонтанной регрессии (СР) опухолей длительное время является предметом большого интереса научного сообщества. Способность злокачественных новообразований (ЗНО) самопроизвольно (либо при незначительном медицинском вмешательстве) снижать степень злокачественности, уменьшаться в размерах или полностью исчезать упоминается в литературе с конца XIII века [1]. Тем не менее, несмотря на длительность упоминаний и научно-технический прогресс, точные причины СР опухолей остаются неизвестными.

На сегодняшний день описано множество случаев самопроизвольной ремиссии ЗНО, но лучше всего изучена биология СР детской опухоли нейробластомы (НБ). Это заболевание может характеризоваться крайне разнообразным течением и, как следствие, прогнозом. Так, НБ, манифестирующая у детей первых 18 месяцев жизни, характеризуется общей выживаемостью 88% с явлениями регрессии на фоне проведения низкодозной химиотерапии либо даже без терапевтического вмешательства [2]. В то

же время для НБ могут быть характерны агрессивное течение и невосприимчивость к многокомпонентному лечению: например, в группе пациентов старше 12 лет общая выживаемость составляет менее 10% [3].

Такая значительная клиническая гетерогенность делает НБ привлекательной моделью для изучения причин, вследствие которых ЗНО могут самопроизвольно регрессировать. В значительном количестве исследований сравнивались биологические черты НБ низкого (с высокой частотой регрессии) и высокого (с наихудшим прогнозом) риска, в результате были выявлены отличия в экспрессионном профиле генов в разных подтипах опухоли [4, 5]. G.M. Brodeur предложил 4 возможных причины СР НБ: депривация нейротрофиновых сигналов, потеря теломеразной активности, действие гуморального или клеточного иммунитета и изменения эпигенетического ландшафта [6]. Известно несколько процессов, составляющих основу регрессии НБ, такие как апоптоз [7], аутофагия [8], ферроптоз [5], дифференци-

DOI: 10.24287/1726-1708-2024-23-3-176-197

Возможные механизмы созревания нейрогенных опухолей

И.А. Зверев^{1, 2}, А.Е. Друй^{2, 3}

¹ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

³ГАУЗ СО «Институт медицинских клеточных технологий», Екатеринбург

В последнее время произошло значительное развитие методов изучения морфологии и молекулярных процессов в тканях, клетках и субклеточных структурах. Благодаря этому появилась возможность получения качественно нового представления о причинах ранее необъяснимых клинических явлений в онкологии. Одним из наиболее загадочных феноменов является редкое парадоксальное свойство злокачественных новообразований становиться доброкачественными. В данном обзоре мы критически рассматриваем существующие гипотезы о механизмах, лежащих в основе созревания нейрогенных опухолей, с учетом новых данных об их происхождении и биологии и оцениваем перспективы применения этих знаний в клинике.

Ключевые слова: созревание, дифференцировка, нейрогенные опухоли, эмбриональные опухоли, нейробластома, опухоли центральной нервной системы

Друй А.Е. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2024; 23 (3): 176–97.

DOI: 10.24287/1726-1708-2024-23-3-176-197

Potential mechanisms of neurogenic tumor maturation

I.A. Zverev^{1, 2}, A.E. Druy^{2, 3}

¹The N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

²The Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

³Research Institute of Medical Cell Technologies, Yekaterinburg

In the past years, a significant progress has been achieved in the development of techniques to study morphology and molecular processes within tissues, single cells, and even subcellular structures. This has led to qualitatively new insights into the causes of certain previously unexplained clinical phenomena in oncology, including the rare and paradoxical ability of malignant tumors to become benign. In this review, we critically analyze the existing hypotheses regarding the mechanisms underlying neurogenic tumor maturation, taking into consideration recent data on their origins and biological properties. We also evaluate the potential implications of this knowledge for clinical practice.

Key words: maturation, differentiation, neurogenic tumors, embryonal tumors, neuroblastoma, central nervous system tumors

Druy A.E., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology 2024; 23 (3): 176–97.

DOI: 10.24287/1726-1708-2024-23-3-176-197

ровка [2] и ряд других. Последний из перечисленных механизмов является одним из наиболее благоприятных, так как трансформация злокачественных клеток в нормальные исключает побочные (в том числе токсические) эффекты, связанные с гибелью клеток [9]. В данной работе проанализирована состоятельность существующих гипотез о СР с учетом результатов последних исследований биологии НБ, объединены имеющиеся данные о дифференцировке НБ и сделана попытка выявить общие закономерности между созревaniem данной опухоли и других ЗНО.

Механизмы созревания

Связь процессов нормального эмбриогенеза с происхождением нейробластомы

В течение века [10] клиницисты регистрируют дифференцировку и регрессию НБ, однако природа этого явления длительное время оставалась неясной. Тем не менее появились новые методы, позволяющие сочетать исследование единичных клеток с высокой производительностью (в первую очередь пространственная транскриптомика единичных клеток и ChIP-seq-метод). Их применение значительно углубило знания о причинах гетерогенности опухоли, улучшило понимание связи между развитием новообразований и нарушением развития и дифференцировки тканей. Так, R. Dong и соавт. установили, что онкогенез НБ является рекапитуляцией эмбриогенеза симпатобластов и хромаффинных клеток [11]. В дальнейших исследованиях были установлены гены, экспрессия которых в клетках НБ отличается от таковой в неопухолевых клетках, а также определено наличие четкой корреляции между степенью дифференцировки НБ и фенотипом опухоли и прогнозом заболевания [12].

На данный момент известно, что НБ развивается из вентролатеральных клеток нервного гребня, в норме отделяющихся от нервной трубки и мигрирующих с последующим образованием органов симпатической нервной системы (СНС). Под воздействием транскрипционных факторов и в зависимости от положения на протяжении rostro-каудальной оси клетки дифференцируются. В ходе первой волны дифференцировки (так называемого первого расщепления) сенсорная линия (дающая начало глии и нейронам) отделяется от вегетативно-мезенхимальной, представленной меланоцитами, остеокластами, хондроцитами и бипотентными автономно-мезенхимальными предшественниками. Впоследствии происходит «второе расщепление», в ходе которого последние образуют клетки мезенхимальной и симпатoadренальной линии дифференцировки [13].

Крайне примечательным является то, что источником развития НБ помимо симпатобластов внеадренальной локализации являются предшественники

шванновских клеток (Schwann-cell progenitors, SCPs), дающие начало внутринадпочечниковым симпатобластам. Это происходит на более поздних стадиях развития эмбриона и клетки НБ, произошедшие от SCPs, обладают большей злокачественностью [11]. Исходя из этого, можно предположить, что SCPs, персистируя, а позже малигнизируясь, играют роль в клеточной пластичности и эволюции НБ, изначально развившейся из «раннего» источника (внеадренальных симпатобластов), а также могут являться независимым источником НБ надпочечниковой локализации. В пользу последнего говорит то, что в норме SCPs дают начало большинству хромаффинных клеток мозгового вещества надпочечников [2], и данные J. Sriha и соавт., доказывающие гипотезу о том, что НБ в надпочечниках и НБ в симпатических ганглиях происходят из различных «клеток-основателей» [14].

Важным прорывом в понимании причин гетерогенности НБ стало выделение 2 субпопуляций нейробластов – недифференцированных клеток с мезенхимальными (MES) чертами и более зрелых адренэргических (ADRN) клеток с характерной морфологией [15], определяющих их суперэнхансерами [16] и транскрипционными цепями [17], включающими 369 и 485 генов для ADRN- и MES-типов соответственно. ADRN-клетки похожи на нейроны СНС экспрессией нейронспецифических филаментов, морфологией и секрецией нейромедиаторов, а также имеют сходство с хромаффинными клетками – продуцируют катехоламины. MES-клетки имеют морфологически вытянутую форму, адгезивны к субстрату, отличаются продукцией коллагена, фибронектина и виментина, наиболее значимо экспрессирующимся в ненейрональных производных нервного гребня (в особенности в SCPs, субэпикардимальной мезенхиме и меланоцитах). Для MES-типа также характерно важное свойство – большая, чем у ADRN-типа, резистентность к воздействию химиопрепаратами [17], но при этом большая иммуногенность. Было установлено, что при индукции трансформации ADRN-клеточной линии (с амплификацией *MYCN*) в мезенхимальное состояние полностью восстанавливалась восприимчивость клеток к стимуляции Toll-like рецепторов: активация TLR3 у MES НБ *in vitro* привела к секреции провоспалительных цитокинов, обогащению воспалительных транскриптомных сигнатур и повышенному уровню Т-клеточной и NK-опосредованной цитотоксичности [18, 19].

В данном контексте примечательно исследование о природе терапевтического эффекта ретиноидов, активно используемых в клинике с целью ингибировать рост и спровоцировать дифференцировку НБ и ряда других опухолей [20]. По данным M.W. Zimmerman и соавт., полностью транс-рети-

новая кислота, активный метаболит изотретиноина, способна «перепрограммировать» регуляторные цепи транскрипционных факторов ADRN-клеток НБ с ADRN-типа на ретино-симпатический тип, в результате чего уровень экспрессии генов *MYCN*, *GATA3*, *PHOX2B* и *ASCL1* снижался, а генов *RARA*, *HAND2*, *ISL1*, *TBX2*, *TBX3*, *MEIS1* и *SOX4* – повышался. Это способствовало дифференцировке ADRN-нейробластов в зрелые нейроны СНС [21]. В отношении MES-клеток описано иное свойство: они не только резистентны к действию ретиноевой кислоты, но синтезируют ее и нуждаются в ней для поддержания пролиферации [22].

И, наконец, необходимо отметить способность данных субпопуляций к взаимной трансформации в клеточной культуре [23] и *in vivo* [22], что вкупе с меньшей восприимчивостью MES-клеток к химиотерапии и терапии ретиноидами позволяет считать это причиной рецидивирования НБ высокого риска. На основании этого М. Zeineldin и соавт. предложили следующую гипотетическую модель. MES-нейробласты представляют минорную популяцию в ткани опухоли на момент диагностики, так как пролиферируют медленнее либо находятся в состоянии покоя. Воздействие химиотерапии элиминирует быстро делящиеся ADRN-клетки, а популяция MES-клеток выживает, впоследствии давая начало новым ADRN-нейробластам. При этом терапия, индуцирующая дифференцировку симпатобластов и ADRN-клеток, но не MES-клеток, способна лишь отсрочить рецидив, но не становится куративной. Итог – выживаемость пациентов с рецидивирующей НБ находится на уровне ниже 10% [2].

Суммируя вышесказанное, стоит отметить, что дальнейшее углубление знаний об особенностях ADRN- и MES-клеток НБ, их склонности к индуцированной либо спонтанной дифференцировке в различных условиях перспективно. Кроме того, необходимо продолжать исследования в целях поиска взаимозависимостей между клиническими особенностями НБ (например, возрастом манифестации) и ее биологическими свойствами. Так, для НБ, манифестирующей в старшем возрасте, характерны прогрессирующее течение с рецидивами, значительно худший прогноз и устойчивость к проводимой терапии. Такие черты характерны для НБ с высокой пропорцией MES-клеток [13].

Далее в данной работе будет прицельно рассмотрена связь ряда генов и других факторов с процессами эмбриогенеза в норме, регрессией и дифференцировкой НБ и других неоплазий.

Влияние нейротрофинов

Одним из ключевых факторов, регулирующих развитие органов центральной нервной системы

(ЦНС) и периферической нервной системы, является группа нейротрофных рецепторных тирозинкиназ. Эта группа включает в себя рецепторы TrkA, TrkB и TrkC (кодируются генами *NTRK1*, *NTRK2* и *NTRK3* соответственно) [6]. Роль TrkA и уровня его лиганда, фактора роста нервов (nerve growth factor, NGF), заключается в инициации дифференцировки предшественников клеток СНС в случае их правильного положения в органе или ткани либо в противном случае апоптоза [24]. Высокий уровень экспрессии TrkA клетками НБ многие авторы связывают с благоприятной клиникой и биологией: манифестация в младенчестве, ранняя стадия опухоли (1 либо 4S), отсутствие амплификации гена *MYCN* и высокая выживаемость [25, 26]. При культивировании таких клеток с экзогенным NGF они подвергаются дифференцировке в клетки ганглионейромы, но их культивирование без NGF вызывает апоптоз в течение недели [26, 27]. Тем не менее изначально мигрирующие клетки-предшественники нервного гребня и клетки благоприятной НБ, экспрессирующие TrkA, не подвергаются апоптозу, несмотря на недостаток NGF. Причиной этому может быть первоначальная зависимость от других факторов либо экспрессирование TrkAIII, изоформы TrkA, с последующим «переключением» на TrkA и появлением зависимости от NGF, что может объяснять появление НБ, а позже ее CR у пациентов младшего возраста [6].

НБ, в клетках которой отмечался высокий уровень экспрессии TrkB и его лиганда, нейротрофического фактора мозга (brain-derived neurotrophic factor, BDNF), отличается неблагоприятными клиническими и биологическими характеристиками [28]. BDNF в норме присутствует в ЦНС, тканях сердца, легких и скелетных мышц и необходим для развития периферических симпатических и сенсорных нейронов [29–31], формирования долговременной памяти [32]. Однако, несмотря на ключевую роль в физиологических процессах, отмечено значение данного фактора в онкогенезе – ингибирование активности апоптотических белков, ускорение клеточного роста, индукция пролиферации, метастазирование и невосприимчивость к стандартным режимам химиотерапии [33, 34]. Повышенный уровень BDNF отмечен при раке простаты, шейки матки и опухолях мозга [35–37].

Количество BDNF в сыворотке крови значительно коррелирует с интенсивностью развития органов нервной системы. С момента рождения его концентрация снижается после скачкообразного повышения в неонатальном периоде [38]. При этом Х. Xiong и соавт. показали, что уровень экспрессии TrkB/BDNF в НБ стадий 3 и 4 повышен на 100% и близок к нормальным показателям неонатального периода и предположили, что данный фактор является главной причиной срыва регрессии некоторых

младенческих НБ [39]. В дальнейшем исследовании авторы отметили, что концентрация сывороточного BDNF у пациентов с НБ после проводимого лечения уменьшалась в случае полной ремиссии, но увеличивалась при рецидиве, что не только подчеркивает роль TrkB/BDNF в прогрессии заболевания, но и делает уровень BDNF перспективным маркером неблагоприятного прогноза НБ [40].

Терапевтическое ингибирование нейротрофиновых рецепторов является многообещающим подходом в лечении НБ. Trk-ингибиторы второго поколения способны ингибировать все 3 типа рецепторов, что позволяет использовать один и тот же препарат для таргетной терапии и инициации регрессии благоприятных TrkA⁺ и неблагоприятных TrkB⁺ НБ [6].

Потеря способности поддерживать длину теломер

Теломеры – специализированные участки на концах хромосом, представленные некодирующей повторяющейся последовательностью нуклеотидов TTAGGG (у позвоночных). Их значение заключается в обеспечении правильной репликации ДНК, а также защите хромосом от опознания их клеткой как поврежденной ДНК [41]. Однако по причине того, что ДНК-полимераза нуждается в праймере для инициации репликации, теломеры укорачиваются с каждым циклом репликации, что не позволяет клетке делиться бесконечно [42]. Приобретение клетками способности к поддержанию длины теломер (telomere maintenance mechanisms, TMM) и, как следствие, обретение «репликативного бессмертия» признано одним из ключевых признаков ЗНО [43]. Сохранение длины концевых участков хромосом возможно при помощи 2 механизмов: действие фермента теломеразы в результате активации гена *TERT* и так называемое альтернативное удлинение теломер [44]. В случае НБ высокая теломеразная активность ассоциирована с агрессивностью опухоли и неблагоприятным прогнозом, в то время как большинство НБ стадии 4S обладают низкой активностью фермента либо короткими теломерами [45–48].

Спонтанную инактивацию теломеразы G.M. Brodeur и соавт. считают вероятным механизмом СР НБ и, возможно, других ЗНО [6]. При исследовании клеточных линий НБ было обнаружено, что выключение фермента приводит к снижению злокачественности и усилению апоптоза [49]. Сравнительный анализ НБ у мышей с высокой и низкой экспрессией *TERT* показал, что изначально опухоли в обеих группах имели сходную морфологию и паттерны экспрессии генов, но позже *TERT*-дефицитные НБ дифференцировались до зрелой ганглионейробластомы, что сопровождалось массивным транскрипционным репрограммированием – снижением

экспрессии генов, ассоциированных с клеточным циклом и повышением маркеров дифференцировки шванновских клеток, нейронов и хромаффинных клеток [50]. Кроме того, B. Lopes-Bastos и соавт. показали, что реактивация теломеразы на поздних стадиях развития меланомы является важным элементом прогрессирования опухоли. В противном случае опухоль претерпевает стагнацию роста и даже регрессирует в связи с «автономными» (остановка клеточного цикла, апоптоз, меланоцитарная дифференцировка) и «неавтономными» (иммуноопосредованное отторжение) механизмами [51].

Следовательно, потеря опухолевыми клетками способности поддерживать длину теломер либо изначальное отсутствие таковой может определять фенотип клеток, коренным образом влияя на основные клеточные процессы и индуцировать регрессию неоплазии через целый ряд механизмов. Подтверждают это данные S. Ackermann и соавт.: СР ни разу не была отмечена у ТММ-положительных НБ, но ТММ-отрицательные опухоли были способны регрессировать даже при наличии мутаций, ассоциированных с агрессивным течением заболевания. Было установлено, что наличие/отсутствие активации *TERT* либо альтернативного пути удлинения теломер у НБ является фактором ее разделения на 2 клинических фенотипа, а идентификация фенотипа у пациентов может быть информативным способом стратификации на группы риска [48].

Отдельного внимания заслуживают данные E.Y. Yu и соавт. о взаимном влиянии ТММ и ADRN/MES-фенотипов злокачественных нейробластов. Стойкое снижение активности теломеразы индуцирует трансформацию ADRN-клеток в MES-клетки и обратно при восстановлении работы фермента. Более того, наблюдается обратный эффект: фармакологическое превращение ADRN-клеток в MES-клетки (посредством воздействия бромдезоксипридина на клеточные линии НБ) значительно инактивирует теломеразу [52]. Также авторы подтвердили существовавшую гипотезу о наличии положительной обратной связи между степенью экспрессии *MYCN* и *TERT* и предположили, что в трансформации нейробластов эти факторы вкуче с *NOTCH1* и *PRRX1* действуют синергически, амплифицируя либо стабилизируя друг друга [52, 53]. Однако вместе с потерей активности теломеразы во время ADRN-MES-перехода клетки снижают уровень факторов теломерных повторов 1 и 2 (TRF1, TRF2). TRF1 ответственен за снижение связывания теломеразы с теломерами [54], а TRF2 – за более быстрое укорочение теломер [55]. Поэтому снижение их уровня может быть адаптивным механизмом MES-клеток в ответ на потерю активности удлиняющего фермента [52].

Суммируя вышесказанное, можно предположить следующее: активность ТММ является одним из основных факторов, препятствующих способности ЗНО к СР, в том числе созреванию в более доброкачественные образования. Изучение явлений, ведущих к самопроизвольной потере ТММ, и разработка терапевтических подходов, нацеленных на инактивацию ТММ, могут быть использованы не только для ограничения потенциала роста опухоли, но и для инициации ее дифференцировки и изменения ее иммуногенности [52].

Влияние опухолевого микроокружения

Репертуар конечных путей дифференцировки клеток нервного гребня определяется их локализацией на протяжении росто-каудальной и дорсо-вентральной осей развивающегося эмбриона [2]. В зависимости от их местоположения они способны давать начало, например, как структурам зубов, так и хромаффинным клеткам мозгового вещества надпочечников. При трансплантации туловищных производных нервного гребня в краниальную область они начинают дифференцироваться в структуры MES-линии, характерные для области черепа, и наоборот [56, 57]. Следовательно, путь специализации клеток нервного гребня в значительной степени зависит от неклочных автономных сигналов [58], что наводит на мысль о возможности влияния определенных сигналов, в том числе опухолевого микроокружения, на поведение НБ.

Влияние микроокружения на опухоль связывается с повышением ее агрессивности, сниженным ответом на терапию и ухудшением прогноза [59]. Для НБ это также свойственно. Образованное иммунными клетками, мезенхимой, стромой и плотным экстрацеллюлярным матриксом микроокружение НБ создает благоприятную среду для опухоли, поддерживает популяцию опухолевых стволовых клеток и создает значимые препятствия для различных вариантов терапии [60]. Исключением является влияние шванновских клеток (леммоциты) на патогенез НБ. В отличие от вышеупомянутых SCPs, образующих хромаффиноподобные НБ с высокой злокачественностью, неопухолевые шванновские клетки способствуют дифференцировке опухоли [61]. K.W. Pajtler и соавт. выявили механизм взаимодействия между клетками *NTRK1*-экспрессирующей НБ и шванновскими клетками: первые секретируют белок NRG1, стимулирующий пролиферацию прилегающих шванновских клеток, а они, в свою очередь, продуцируют NGF, стимулируя дифференцировку [62]. T. Weiss и соавт. провели сравнительный анализ стромальных шванновских клеток в НБ, созревших в ганглионевромы, и шванновских клеток, обеспечивающих регенерацию

поврежденных периферических нервов. Выяснилось, что процесс влияния шванновских клеток на созревание НБ подобен их влиянию на процессы нейритогенеза и посттравматической регенерации [63]. При повреждении нервов шванновские клетки дедифференцируются, вновь запускают клеточный цикл и приобретают способность к миграции, что схоже с процессами, происходящими в опухоли [63–65]. Для восстановления нервных структур леммоциты секретируют различные нейротрофины и белки аксонального наведения, которые индуцируют нейрональную дифференцировку и уменьшают пролиферацию опухолевых клеток [63].

Кроме непосредственного воздействия на НБ стромальные шванновские клетки влияют на другие компоненты ее микроокружения. Во-первых, отмечено, что леммоциты экспрессируют МНС-II и выделяют хемокины, рекрутирующие макрофаги и Т-клетки и модулирующие их активность. Во-вторых, общей для опухолевых и «восстановительных» шванновских клеток является экспрессия компонентов базальных мембран, металлопротеиназ и белков внеклеточного матрикса, что говорит о способности шванновских клеток ремоделировать структуру микроокружения опухоли, аналогично их способности восстанавливать структуру нерва [63]. Значимость этих данных подтверждают несколько фактов. Известно, что строма НБ с низким количеством леммоцитов коррелирует с неблагоприятным прогнозом [66]. Также отмечено, что численность шванновских клеток является фактором, регулирующим опухоль-ассоциированные фибробласты (cancer-associated fibroblasts). При недостатке шванновских клеток в микроокружении НБ возрастает количество и активность фибробластов, что способствует высокой злокачественности опухоли, активному ангиогенезу, метастазированию и резистентности к лечению [67].

В результате изучения опухолевых и регенеративных леммоцитов T. Weiss и соавт. определили роль белка EGFL8, нейритогена, в патогенезе НБ. Экспрессия EGFL8 повышена в обоих типах шванновских клеток, а его рекомбинантная форма индуцирует нейрональную дифференцировку с той же эффективностью, что NGF [63].

Дальнейшая задача исследователей – продолжать изучать механизмы влияния леммоцитов на опухоль и восприимчивость НБ высокого риска к действию как шванновских клеток, так и отдельно секретируемых ими факторов. В частности, известно, что *NTRK1*-отрицательные опухоли невосприимчивы к NGF, но при этом шванновские клетки способны ингибировать рост и стимулировать дифференцировку клеток НБ высокого риска [63].

Значение иммунной системы

Среди черт, отличающих НБ с неблагоприятным прогнозом от благоприятной, в том числе спонтанно регрессирующей, НБ, отмечен ряд признаков, указывающих на роль иммунной системы в процессе регрессии опухоли. В частности, пролиферирующие Т-клетки в НБ стадии 4S располагаются близко к опухолевым клеткам, в то время как в опухоли стадии 4 расположение Т-клеток более отдаленное. Кроме того, для НБ стадии 4S характерно большее число Ki-67⁺ CD3⁺-лимфоцитов, CD4⁺-наивных клеток, CD4⁺-клеток памяти, $\gamma\delta$ -Т-клеток, M2-макрофагов, дендритных клеток, активированных тучных клеток. В то же время в микроокружении неблагоприятной НБ наблюдается повышенное количество плазмочитов [68, 69]. И даже в пределах группы НБ высокого риска для опухолей с амплификацией гена *MYCN* характерна более слабая инфильтрация CD8⁺-лимфоцитами, чем у неблагоприятных НБ без амплификации *MYCN* [70]. Интерес представляет тот факт, что прогноз лучше у пациентов, страдающих от опосклонус-миоклонус-синдрома. При данном паранеопластическом синдроме обнаруживаются антинейрональные иммуноглобулины G, обуславливающие NK-опосредованную цитотоксичность [71–73].

Кроме вышеупомянутого, выявлена группа дифференциально экспрессируемых генов у НБ стадий 4 и 4S, связанных, по мнению L. Cao и соавт., с модуляцией иммунной системы: *BMP7*, *GDF6*, *PLXNA4*, *RORB*, *AGT* и *OGN*. Аргументировали авторы это тем, что помимо участия в дифференцировке нейронов данные гены одновременно обладают функцией регуляции фосфорилирования белка SMAD, активирующего путь тканевого фактора роста-бета, который, в свою очередь, способен ингибировать действие различных иммунных клеток [74].

Тем не менее степень дифференцировки НБ является не следствием интенсивности иммунного ответа, а ее причиной. Так, низкий уровень экспрессии MHC-I, вероятно, отражает не его подавление, а недифференцированное состояние нервного гребня, что подтверждается низкой мутационной нагрузкой (и, как следствие, низкой антигенностью) НБ и детских опухолей в целом [75–77]. Более того, доказана прямая корреляция между степенью дифференцировки, антигенности и восприимчивостью опухоли к действию цитотоксических CD8⁺- и NK-клеток [78]. Поэтому на данный момент можно лишь полагать, что иммунная реакция является по большей мере дополнительным механизмом регрессии НБ (которая происходит вследствие других механизмов), но не иницирующим фактором.

Изменения эпигенетического ландшафта

В последнее время все больше внимания уделяется влиянию различных факторов на фенотип

клетки без непосредственного изменения последовательности нуклеотидов кодирующих цепей ДНК и РНК. На экспрессию генов могут повлиять метилирование промоторов, модификация гистонов, действие микроРНК или ремоделирование хроматина. Такие изменения могут изменять транскрипционные программы, способствуя прогрессии заболевания, повышая пластичность опухолевых клеток, либо напрямую подвергать репрессии онкосупрессоры [79].

В дифференцировке НБ значение может иметь EZH2 – рабочая ферментативная субъединица репрессивного комплекса 2 (polycomb repressive complex 2, PRC2). Высокая экспрессия этого белка связана с неблагоприятным прогнозом больных НБ [80].

Помимо НБ экспрессия EZH2 повышена в клетках рака простаты, молочной железы, мочевого пузыря, желудка, легкого и печени [81, 82]. Функции фермента заключаются в подавлении опухолевых супрессоров (посредством метилирования H3K27me), транскрипционной активации целевых генов и метилировании негистоновых белков [83–85]. В отношении НБ важно то, что EZH2 подавляет экспрессию *NTRK1*, тем самым поддерживая недифференцированное состояние клеток. Значимая корреляция была выявлена между экспрессией *MYCN* и *EZH2*, а также определено, что *MYCN* связывается с промотором *EZH2* и усиливает метилирование H3K27me, что препятствует созреванию [80, 86]. Более того, при ингибировании фермента клетки НБ претерпевают дифференцировку [80].

EZH2 – не единственный фактор, влияющий на степень метилирования H3. Лизин-(K27)-гистон-деметилаза *KDM6B* – эпигенетический активатор дифференцировки НБ: экспрессия ее снижена в НБ высокого риска и повышена в зрелых опухолях [87]. Данные о конвергенции многих путей на регуляции триметилирования H3 по остатку лизина 27 говорят о значимости этого явления и делают фармакологическое деметилирование H3K27me перспективной терапевтической стратегией [87].

Ацетилирование гистонов – эпигенетическая модификация, ведущая к повышению экспрессии генов [88]. Данный процесс проходит при помощи группы гистоновых ацетилтрансфераз, а гистоновые деацетилазы (histone deacetylase, HDAC) катализируют обратный процесс [89]. Степень экспрессии HDAC8 и HDAC10 прямо коррелирует с агрессивностью НБ [90, 91]. Отмечено, что лекарственное отключение HDAC8 *in vitro* и *in vivo* приводило к подавлению пролиферации и индукции дифференцировки опухоли [92].

Метилирование ДНК в основном связано с репрессией транскрипции [93]. Это основной эпиге-

нетический механизм, и даже незначительные его нарушения могут приводить к появлению ЗНО и их прогрессии [94]. Доказано, что для НБ стадии 4S характерны паттерны метилирования, отличные от НБ других стадий [95]. В созревании НБ играет роль ДНК-метилтрансфераза 3B7 (DNMT3B7): ее экспрессия выше в клетках ганглионейробластомы, чем НБ, что связано с положительной регуляцией активности генов, вовлеченных в сигнальный путь ретиноевой кислоты [96].

И, наконец, одной из потенциально важных эпигенетических причин дифференцировки НБ является *ARID1A* – субъединица хроматин-ремоделирующего комплекса SWI/SNF. Вуй и соавт. показали, что *ARID1A* напрямую супрессирует *TERT*. Также было выявлено, что для НБ, дифференцированной под действием изотретиноина, характерны повышенная экспрессия *ARID1A* и пониженная экспрессия *TERT*, а для незрелой НБ высокого риска – обратная ситуация [97].

Роль гормонов

Среди многих процессов, в результате которых НБ с амплификацией гена *MYCN* сохраняют недифференцированное состояние, является регуляция кластера микроРНК 17~92 с репрессией ядерных гормональных рецепторов – α -рецептора к эстрогену (ER α) и рецептора к глюкокортикоидам (GR) [98, 99]. GR вовлечен в рост, пролиферацию клеток, способствует нейрональной пластичности во время развития нервной системы [100]. Повышенная экспрессия ER α отмечена в симпатических ганглиях плода [98], фетальной коре надпочечников и MES-клетках НБ [101]. Эстроген-восприимчивый В-бокс-белок (estrogen-responsive B box protein) восстанавливает чувствительность к производным ретиноевой кислоты у резистентных клеток, подавляет фосфорилирование циклина D1 и pRb, что может способствовать дифференцировке НБ [102]. Помимо этого, одновременная стимуляция GR, ER α и рецептора ретиноидов α (RAR α) значительно (в большей степени, чем воздействие ретиноидов без эстрогенов и глюкокортикоидов) потенцирует нейрональную дифференцировку НБ, запускает ряд метаболических изменений и снижает опухолевую нагрузку. На основе этих данных было сделано предположение о синергизме действия рецепторов с их активацией на разных стадиях дифференцировки: экспрессия ER α в недифференцированных клетках инициирует созревание, поддерживаемое активируемыми GR в транзитных стадиях и завершаемое при стимуляции RAR α в более зрелых клетках [103].

R. Shaku и соавт. обнаружили другое действие эстрогенов на нейрональное созревание НБ: 17 β -эстрадиол способен смягчать эффект пода-

вления созревания клеточной линии SH-SY5Y, вызванного при повышении экспрессии WNT1 с индукцией нейровоспалительной реакции [104].

Созревание опухолей центральной нервной системы

Созревание НБ встречается значительно чаще, чем опухолей, локализующихся в ЦНС. Поэтому намного меньше известно о возможных причинах их дифференцировки. Тем не менее существуют общие закономерности этих процессов.

Медуллобластома

Медуллобластома (МБ) – это злокачественная опухоль мозжечковой области, встречающаяся преимущественно в детском возрасте. Выделено 4 гистологических типа МБ: классическая МБ (СМБ), десмопластическая/нодулярная МБ (DNMB), МБ с экстенсивной нодулярностью (MBEN) и крупноклеточная/анапластическая МБ.

Описано лишь несколько разрозненных клинически значимых случаев экстенсивного созревания МБ, когда подтвержденное повышение степени дифференцировки опухоли привело к изменению ее поведения (таблица 1). При этом для МБ с явлениями нодулярности (DNMB и MBEN) характерна так называемая фокальная дифференцировка: узелки из клеток со сниженным ядерно-цитоплазматическим соотношением и нейроноподобным фибриллярным матриксом («бледные островки») чередуются с участками плотно расположенных митотически активных клеток, продуцирующих богатый ретикулином экстрацеллюлярный матрикс [105, 106]. Гистология MBEN представляет собой крайнюю степень данного явления: «бледные островки» более протяженные и содержат небольшие клеточки, напоминающие центральную нейроцитому [106]. Ранее по причине морфологических сходств ряд авторов называли MBEN «церебеллярной НБ» [105]. Кроме того, этот тип подвергался созреванию чаще всего из описанных случаев созревания МБ (6/13, 46%; суммарно с DNMB – 9/13, 69%). MBEN дифференцировалась в ганглиоцитому (ГЦ) (4/6, 67%), однако в 2 (33%) случаях была отмечена глиальная дифференцировка. DNMB также созревала в ГЦ и ГГ. Помимо этого, D.X. Cai и соавт. описали случай нейрональной дифференцировки DNMB с последующим рецидивом в СМБ, значительным повышением агрессивности течения заболевания и летальным исходом [105]. СМБ также способна к дифференцировке, но реже, чем MBEN и DNMB (2/13, 15%). Результатом созревания в обоих случаях являлась ГЦ [107, 108].

Существует 2 точки зрения на причины дозревания МБ. В подавляющем большинстве клинических случаев опухоль дифференцировалась в более

доброкачественные образования после определенного объема медицинского вмешательства (химиотерапия, лучевая терапия), что позволяет считать лечение триггером созревания. Однако нельзя исключать вариант существования внутриклеточных процессов, способных привести опухолевые клетки в более дифференцированное состояние, в том числе после инициирующего влияния терапии (аналогично случаям НБ) [106].

К сожалению, на сегодняшний день знания о молекулярных процессах, объясняющие дозревание МБ и фокальную дифференцировку в узелках нодулярных МБ, крайне ограничены, однако выявлено несколько закономерностей. T.N. Suresh и соавт.

отметили, что низкодифференцированные клетки MBEN в межузелковых зонах в значительной степени экспрессировали белок Vcl-2, в то время как в более зрелых узелковых клетках белок почти отсутствовал [115]. Примечательно, что в СМВ белок Vcl-2 был обнаружен лишь в 23% случаев с обратной корреляцией с экспрессией синаптофизина – маркера зрелости нейронов. Это показывает, что данный фактор преимущественно экспрессирован недифференцированными СМВ [116]. По причине таких закономерностей некоторые авторы называют Vcl-2 «маркером нейрональной незрелости» [117]. Vcl-2 – один из ключевых белков, препятствующих апоптозу. Он принадлежит к одноименному семейству белков,

Таблица 1

Описанные в литературе случаи созревания МБ

Table 1

Cases of maturation of medulloblastoma (MB) described in the literature

№	Диагноз Diagnosis	Пол, возраст пациента Patient's sex, age	Срок созревания Time of maturation	Результат созревания Result of maturation	Исход Outcome	Источник Source
1.	СМВ	Женский, 8 лет Female, 8 years old	3 мес 3 months	Меланоцитарная дифференцировка/ ГЦ Melanocytic differentiation/GC	Жива в течение 24 мес Alive for 24 months	[107]
		Мужской, 11 лет Male, 11 years old	28 мес 28 months	ГЦ GC	Без признаков заболевания в течение 11 мес No signs of disease for 11 months	[108]
2.	DNMB	Мужской, 3 мес Male, 3 months old	8 мес (дифференцировка) 5 мес (рецидив) 8 months (differentiation) 5 months (relapse)	Нейрональная дифференцировка, далее рецидив СМВ Neuronal differentiation followed by a relapse (CMB)	Смерть через 25 мес после рецидива Death 25 months after the relapse	[105]
		Женский, 3 года Female, 3 years old	11 мес 11 months	ГЦ GC	Без признаков болезни в течение 3 лет No signs of disease for 3 years	[108]
	DNMB (SHH-подтип) DNMB (SHH subtype)	Мужской, 10 месяцев Male, 10 months old	Неизвестен Unknown	ГГ GG	Жив более 6 лет Alive for more than 6 years	[109]
3.	MBEN	Мужской, 22 месяца Male, 22 months old	10 лет 10 years	ГЦ GC	Неизвестен Unknown	[110]
		Женский, 13 месяцев Female, 13 months old	31 мес 31 months	ГЦ GC	Живы в течение более 2 лет Alive for more than 2 years	[106]
		Женский, 24 месяца Female, 24 months old	6 мес 6 months	ГЦ GC		
		Мужской, 6 месяцев Male, 6 months old	5,5 лет 5.5 years	ГГ GG	Жив Alive	[111]
		Женский, 2,5 года Female, 2.5 years old	4 года (удаление остаточной опухоли) 4 years (removal of a residual tumor)	ГЦ GC	Жива Alive	[112]
		Женский, 16 месяцев Female, 16 months old	18 мес 18 months	ГГ GG	Жива в течение 4 лет Alive for 4 years	[113]
4.	Неклассифицированная МБ Unclassified MB	Женский, 11 лет Female, 11 years old	44 мес 44 months	Нейрональная/ глиальная дифференцировка Neuronal/glial differentiation	Смерть в 15 лет Death at the age of 15	[114]
		Мужской, 3 года Male, 3 years old	8 лет 8 years		Жив более 11 лет Alive for more than 11 years	[105]

Примечание. SHH – сигнальный путь SHH.

Notes. CMB – classical MB; SHH – the Sonic Hedgehog signaling pathway; GC – gangliocytoma; GG – ganglioglioma; DNMB – desmoplastic/nodular MB; MBEN – MB with extensive nodularity.

включающих и проапоптотические, и антиапоптотические факторы [118]. Также доказана его роль в регуляции нейрональной дифференцировки: белок обеспечивает выживание нейронов, их устойчивость к апоптозу, модулируемому уровнем нейротрофных факторов. При этом K.Z. Zhang и соавт. выяснили, что Bcl-2 повышает степень дифференцировки нейронов: клетки опухолевой линии Raju, лишённые фактора, перестают спонтанно созреть [119]. Можно предположить, что синтез этого белка аутокринно стимулируется созревающими клетками, чтобы обеспечить их выживание, предотвратить апоптоз, а гиперэкспрессия ведет к избеганию апоптоза опухолевыми клетками.

Кроме того, фосфорилирование транскрипционного фактора CREB значимо коррелирует с выживанием и дифференцировкой клеток МБ. В норме фосфорилированный CREB экспрессируется исключительно созревающими предшественниками зернистых клеток. Также активация CREB через PKA-опосредованный сигналинг повышает чувствительность МБ к химиотерапии [120].

Влияние нейротрофинового сигналинга на течение МБ также было отмечено. В исследовании T. Ohta и соавт. экспрессия TrkA была идентифицирована в 14 из 21 случая вновь диагностированной МБ, а ее уровень положительно коррелировал с апоптотическим индексом опухолей [121]. Роль Trk в дифференцировке подтверждается их преимущественной локализацией в «бледных островках» МБ [122]. Результаты опытов на клеточных культурах МБ говорят о том, что экспрессия TrkA клетками МБ ассоциирована с нейрональной дифференцировкой, низким уровнем пролиферации и апоптозом [123].

Отдельного внимания заслуживают особенности созревания МБ, индуцируемого воздействием ресвератрола и активностью транскрипционного фактора Zhangfei. Ресвератрол – это природный флавоноид, способный вызывать дифференцировку и апоптоз клеток НБ и МБ, а также других опухолей [124–127]. Есть данные о том, что такой эффект на МБ обусловлен супрессией c-Myc, а на НБ – посредством фосфорилирования ERK1 и ERK2 [128, 129]. При этом эти пути нельзя назвать независимыми друг от друга: регуляция ингибирования c-Myc опосредована путем RAS/RAF/MEK/ERK [130]. Zhangfei – это белок со структурой лейциновой застежки-молнии. Эктопическая экспрессия этого белка в активно пролиферирующих клетках МБ вызвала явления, схожие с таковыми при действии ресвератрола: активную экспрессию TrkA и EGR1, активацию пути TrkA-NGF, появление маркеров апоптоза и дифференцировки. Однако влияние на здоровые клетки различно: в отличие от ресвератрола Zhangfei не подавляет рост диплоидных человеческих фибробластов. Поэтому, как считают X. Valderrama и соавт., терапевтическое

воздействие на белок или связанные с ним молекулярные пути может селективно вызывать дифференцировку МБ и, возможно, других нейрональных опухолей [131]. T.W. Bodnarchuk и соавт., в свою очередь, предложили модель механизма Zhangfei-опосредованного созревания клеточной культуры МБ ONS-76: Zhangfei индуцирует экспрессию транскрипционного фактора Brn3a, что приводит к транскрипции TrkA, а последующая аутокринная стимуляция TrkA NGF ведет к нейрональной либо глиальной дифференцировке [132].

Помимо гистологических подтипов, выделяют 4 молекулярные группы МБ: WNT, SHH, группа 3 и группа 4. Группа SHH представляет 30% случаев опухоли и инициируется чрезмерной активацией пути SHH по причине врожденных либо приобретенных мутаций. Источником МБ группы SHH большинством исследователей признаны предшественники зернистых клеток мозжечка (granule cell precursors, GCPs) [133, 134]. Эти клетки, активированные SHH, пролиферируют в наружном зернистом слое (НЗС), дифференцируются в зернистые нейроны (ЗН) и мигрируют во внутренний зернистый слой (ВЗС) [135, 136]. Так, выделяют стадии развития зернистых клеток, находящихся в наружной части НЗС, пролиферирующие GCPs (TOP2A⁺), неproлиферирующие GCPs, находящиеся в средней части НЗС (TOP2A⁺/GLI2⁺), премиграционные ЗН (SEMA6A⁺), мигрирующие через молекулярный слой ЗН (экспрессируют рецептор к глутамату GRIN2B) и постмиграционные ЗН, лежащие в ВЗС (GRIN2C⁺) [137]. Выявлено, что MBEN молекулярной группы SHH содержат типы злокачественных клеток, транскриптом которых можно сопоставить с каждой из стадий нормального развития зернистых клеток, а также пространственно организованы как частичная рекапитуляция нормального развития мозжечка (при этом клетки Пуркинье в МБ отсутствуют). M.P. Gold и соавт. предложили и обосновали модель, согласно которой большинство DNMB состоит из узелков, содержащих клетки, экспрессирующие NeuN⁺ и сходные с премиграторными ЗН, исходя из чего этот регион можно назвать «аналогом» внутренней зоны НЗС. Также некоторые МБ группы SHH содержат узелки, центральные зоны которых схожи с ВЗС (при этом только подтип SHHb содержит MAP2⁺/VSNL1⁺ ЗН самых поздних стадий) [137].

В отношении МБ группы SHH с отсутствием экстенсивной нодулярности также выявлена связь с нормальным эмбриогенезом (были использованы генетические сигнатуры SHH-A, SHH-B, SHH-C по K.A. Riemondy и соавт.). Сигнатуры SHH-A, ассоциированные с наихудшим прогнозом, схожи с пролиферирующими GCP, SHH-B (средний риск) – с неproлиферирующими GCP, а SHH-C2

(наилучший прогноз) – с премиграторными ЗН [137, 138].

Помимо генетического ландшафта M.P. Gold и соавт. выдвигают гипотезу о значении микроокружения в созревании МБ. Гипотеза заключается в том, что определенные факторы, экспрессируемые или выделяемые созревающими клетками, стимулируют близлежащие GCP-подобные злокачественные клетки созреть в нейроноподобную стадию и, в свою очередь, стимулировать дифференцировку других недозревших опухолевых клеток (по механизму положительной обратной связи). В качестве потенциальных индукторов созревания МБ авторы называют глутамат, таурин и CNTN1 (поверхностный маркер, локализирующийся на аксонах и дендритах ЗН на протяжении развития, после чего на дендритах отсутствует) [137, 139].

МБ группы WNT, согласно анализу V. Hovestadt и соавт., образуются из предшественников клеток, локализованных в нижней ромбической губе Варолиева моста и образующих мшистые волокна (mossy fiber neurons). Триггерными мутациями являются альтерации в генах *CTNNB1*, *DDX3X*, *SMARCA4* и *APC*. Авторы определили, что клетки МБ группы WNT находятся в дифференцированном нейроноподобном состоянии и выделили 4 транскрипционных метапрограммы данного подтипа: WNT-A, ассоциированную с активностью клеточного цикла; WNT-B, связанную с синтезом и метаболизмом белка; WNT-C, отражающую нейрональную дифференцировку; WNT-D, связанную с синтезом генов самого пути WNT [140, 141]. Помимо этого, выявлено существование внутриопухолевой иерархии, где клетки с высоким уровнем экспрессии WNT-B и низким WNT-C/WNT-D обладают склонностью к пролиферации и являются драйвером опухолевого роста [140].

Группы 3 и 4 составляют около 60% случаев МБ и наименее изучены [142]. Тем не менее определено, что клеточные кластеры МБ группы 3 представляют собой четко разделенные диффероны, схожие с нормальными линиями дифференцировки GCP, униполярных щеточных клеток (unipolar brush cells, UBC), клеток Пуркинье и ГАМКэргических интернейронов. Такой набор свидетельствует о происхождении опухолевых клеток из ранней мозжечковой стволовой клетки и последующей их частичной дифференцировке. Клетки МБ группы 4 по транскриптому схожи с дифференцированными UBC, их предшественниками и диффероном GNP, что вписывается в модель, согласно которой клеткой-источником группы 4 является бипотентная клетка, в норме формирующая зернистые и щеточные клетки [143]. V. Hovestadt и соавт. же считают, что клетки групп 3 и 4 принадлежат одной траектории развития, но относительное преобладание клеток, напоми-

нающих более ранние стадии, определяет принадлежность к группе 3, а более зрелых – к группе 4 [142]. Причина различий между группами, по мнению H. Slika и соавт., может заключаться в разном эпигенетическом ландшафте. Для группы 3 характерны мутации в *PRC2* с гиперэкспрессией EZH2, что увеличивает триметилирование H3K27me и может являться фактором, поддерживающим недифференцированное состояние. В то же время среди эпигенетических альтераций в образцах МБ группы 4 отмечена инактивация *KDM6A/UTX*, лизинового деметилазы, однако эффект противоположен чрезмерной экспрессии EZH2 – деметилирование гистонов и компактизация хроматина [141]. При этом описана прогрессия МБ группы 3 при инактивации EZH2 в связи с повышением уровня Gfi1 [144].

Возможно, главным механизмом созревания МБ при подавлении EZH2 является действие транскрипционного фактора NeuroD1. Y. Cheng и соавт. продемонстрировали, что ингибиторы EZH2 могут индуцировать экспрессию NeuroD1 в злокачественных клетках, не экспрессирующих *PTCH1*, и вызывать их созревание. Более того, подавление EZH2 значительно снижает пролиферацию SmoA1-экспрессирующих GNP, резистентных к висмодегibu, ингибитору SHH-пути [145]. Следовательно, разработка антагонистов EZH2 или терапевтическая активация NeuroD1 может стать перспективным направлением в лечении МБ.

На первый взгляд, гипотезу о влиянии микроокружения/иммунной системы на созревание НБ проецировать на опухоли ЦНС нельзя, так как при схожем происхождении периферических и центральных ЗНО они находятся в совершенно различных регионах организма, разделенных гематоэнцефалическим барьером. Но, несмотря на это, присутствует ряд важных сходных черт. Выделены М1-тип (провоспалительный) и М2-тип (противовоспалительный) микроглии, аналогично М1- и М2-макрофагам в периферических опухолях [146]. Триметилирование H3K27me посредством активности EZH2 вызывает поляризацию микроглии в М1-тип, а деметилирующая активность JMJD3 способствует смещению баланса в сторону М2-типа [146]. Принимая в расчет факт влияния уровня метилирования H3 на степень дифференцировки НБ и МБ, можно предположить, что провоспалительный тип микроокружения вызывает прогрессию МБ, а противовоспалительный – регрессию (в том числе посредством созревания). Однако примечателен тот факт, что противовоспалительные макрофаги в окружении НБ вызывают именно прогрессирование заболевания [147], что противоречит вышесказанному относительно МБ. Следовательно, категорично отвергать влияние окружения на дифференцировку опухолей ЦНС на данный

момент преждевременно. Более того, нужно в дальнейшем изучать не только взаимосвязь окружения и частоты созревания, но и влияния на это эпигенетического ландшафта.

Вопрос о влиянии опухоль-ассоциированных астроцитов на течение МБ остается открытым. Z.A. Qadeer и W.A. Weiss предложили причину рецидивирования МБ – BMP и Sox9-опосредованная трансдифференцировка опухолевых клеток в астроциты, выделяющие цитокины, которые поддерживают неблагоприятное микроокружение [148]. Подтверждает эту гипотезу отсутствие рецидива МБ в мышиных моделях при применении радиотерапии совместно с ингибиторами BMP. Авторы считают, что важно изучать сигнальные каскады, инициируемые астроцитами, и влиять на них в целях индукции нейронального созревания [148].

Несмотря на значительное углубление знаний о дифференцировке МБ, понимание причин дозревания одних опухолей и прогрессии других при сходстве в гистологии и молекулярном ландшафте ограничено. Важно продолжать изучать механизмы нормального эмбриогенеза и их связь с онкогенезом МБ, так как это может помочь найти новые цели для таргетной дифференцирующей терапии и более точно проводить стратификацию пациентов по группам риска.

Другие эмбриональные опухоли центральной нервной системы

Среди других опухолей ЦНС на настоящий момент задокументировано 9 доказанных случаев клинически значимого созревания (таблица 2). Стоит отметить, что экстенсивной дифференцировке подвергались лишь ЗНО, относящиеся к группе эмбриональных опухолей. Из них 4 (44%) случая эмбриональной опухоли с многослойными розетками (embryonal tumor with multilayered rosettes, ETMR), 3 (33%) – нейроэктодермальной опухоли с фокальной нейрональной дифференцировкой (в том числе 1 случай НБ ЦНС), 1 (11%) – нейроэктодермальной опухоли с астроцитарной дифференцировкой и 1 (11%) – пинеобластомы. Возможно, доля ETMR в действительности еще выше, так как в прошлом пациентам вместо ETMR часто ставили диагноз «примитивная нейроэктодермальная опухоль ЦНС» [149].

В 8/9 (89%) случаях созревание случилось у пациентов, проходивших интенсивное противоопухолевое лечение, в том числе высокодозную химиотерапию с трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК). Помимо этого, L. Lafay-Cousin и соавт. сообщают о терапии высокодозкачественной примитивной опухоли ретиновой кислотой и тамоксифеном, антагонистом эстрогеновых рецепторов, в целях индукции дифференцировки [150]. К сожалению, через 2 мес после прекращения лечения

и отмены лучевой терапии наступил рецидив, который был фатальным. Пациенту, описанному P.H. Driever и соавт., после тотальной резекции одновременно с химиотерапией по протоколу HIT-2000 проводилась противоэпилептическая терапия, в том числе вальпроатами, которые являются неселективными ингибиторами HDAC и, по некоторым данным, способны вызывать созревание опухолей и репрограммирование астроцитов в нейронаподобные клетки [151, 152]. Исход лечения – созревание опухоли по астроцитарной линии с наступлением ремиссии [151].

Эмбриональная опухоль центральной нервной системы с многослойными розетками

ETMR представляет собой крайне агрессивное заболевание, поражающее пациентов в возрасте до 3 лет. Пятилетняя выживаемость не превышает 30% [159]. Ключевыми признаками опухоли являются амплификация кластера микроРНК C19MC на хромосоме 19q13.42, а также повышенная экспрессия РНК-связывающего белка LIN28A [160, 161].

На данный момент не выявлено каких-либо прогностических признаков либо дифференциально экспрессируемых генов, отличающих ETMR, способную созреть (аналогично НБ стадии 4S), от неуклонно прогрессирующей ETMR. Однако известно, что уровень внутриопухолевой гетерогенности, как и у МБ с нодулярностью, достаточно высок. В то время как клеткой-предшественницей опухоли считается пренатальный радиальный глиоцит, в опухолевой массе выявлено 3 фенотипа клеток, повторяющих путь нейрональной дифференцировки: 1) фенотип, подобный клетке-предшественнице нейрона; 2) мигрирующий фенотип; 3) более зрелый фенотип. Причем чем более зрелая клетка, тем ниже экспрессия C19MC или химерного гена *TTYH1::C19MC* и выше маркеров нейрональной дифференцировки. S. Jessa и соавт. предложили модель, согласно которой пренатальные нейрогенные клетки радиальной глиии подвергаются онкогенной трансформации, в результате чего персистируют в развивающемся головном мозге. При этом клетки так называемого первого фенотипа (подобные нейрональным предшественникам) лишь ограниченно способны развиваться по пути дифференцировки, что объясняет гистологию ETMR, напоминающую незрелые нервные трубки [162]. При созревании опухоли уровень экспрессии химерного гена и нейрональных маркеров в клетке не изменяется, но снижается количество клеток, экспрессирующих C19MC [153].

Пинеобластома

Пинеобластома – злокачественная высокоагрессивная паренхимальная опухоль пинеальной области [163]. Исследователями неоднократно отмечались

Таблица 2

Описанные в литературе случаи созревания эмбриональных опухолей ЦНС (кроме МБ)

Table 2

Cases of maturation of embryonal tumors of the CNS (except MB) described in the literature

№	Диагноз Diagnosis	Пол, возраст паци- ента Patient's sex, age	Локализа- ция Tumor location	Объем медицинского вмеша- тельства Extent of treatment	Срок созре- вания Time of maturation	Результат созре- вания Result of maturation	Исход Outcome	Источ- ник Source
1	2	3	4	5	6	7	8	9
1	ETMR (в источ- нике ETANTR) ETMR (ETANTR in the source)	Муж- ской, 21 ме- сяц Male, 21 months old	Левая лоб- ная доля, покры- шечная область Left frontal lobe, opercular region	Частичная резекция, индукция (метотрексат + винкристин; циклофосфамид + винкристин) Высокодозная тиотепа, ауто- логичная ТГСК Тиотепа, карбоплатин, аутоло- гичная ТГСК Биопсия на 7-м месяце Partial resection, induction therapy (methotrexate + vincristine; cyclophosphamide + vincristine) High-dose thiotepa, autologous HSCT Thiotepa, carboplatin, autologous HSCT Biopsy 7 months after diagnosis	7 мес 7 months	Исчезновение абер- раций C19MC, 1p, 11q, 17q Disappearance of C19MC, 1p, 11q, and 17q aberrations	Жив спус- тя 31 мес Alive after 31 months	[153]
2	Недиффе- ренцирован- ная ПНЭО с фокальной нейрональной дифференци- ровкой (grade 4) Undifferentiated PNET with focal neuronal differentiation (grade 4)	Муж- ской, 8 лет Male, 8 years old	Левая теменная доля Left parietal lobe	Тотальная резекция, далее протокол HIT-2000 Карбамазепин, окскарбазепин, фениитоин, сульфиами, вальпро- евая кислота Тотальная резекция рецидива Total resection, then treatment according to the HIT-2000 protocol Carbamazepine, oxcarbazepine, phenytoin, sulthiame, valproic acid Total resection of a relapsed tumor	9 мес (7 мес после начала терапии вальпроевой кислотой) 9 months (7 months after the initiation of treatment with valproic acid)	Астроцитарная диф- ференцировка Astrocytic differentiation	Жив спус- тя 31 мес Alive after 31 months	[151]
3	ETMR	Жен- ский, 3 года Female, 3 years old	Варолиев мост Pons Varolii	Темозоломид Радиотерапия на область ство- ла головного мозга 54 Гр Temozolomide Radiotherapy to the brainstem region (54 Gy)	6 мес (умень- шение первич- ного очага по данным магнит- но-резонансной томографии) 6 months (a reduction of the primary lesion according to magnetic resonance imaging findings)	Фокальная глиаль- ная и нейрональная дифференцировка Focal glial and neuronal differentiation	Скон- чалась через 6 мес по- сле по- становки диагноза Died 6 months after diagnosis	[154]
4	ETMR	Жен- ский, 5 меся- цев Female, 5 months old	Задняя черепная ямка спра- ва Right posterior fossa	Субтотальная резекция Четыре цикла индукции (ре- жим DFCl-IRS-III) Тотальная резекция Высокодозная химиотерапия Дифторметилорнитин, эве- ролимус, топотекан интрате- кально Subtotal resection Four cycles of induction (the DFCl-IRS-III regimen) Total resection High-dose chemotherapy Difluoromethylornithine, everolimus, intrathecal topotecan	6 мес 6 months	Диффузная глиаль- ная и нейрональная дифференцировка Diffuse glial and neuronal differentiation	Жива в течение 5,5 лет после поста- новки диагноза Alive for 5.5 years after diagnosis	[155]
5	ПНЭО с фокальной нейрональной дифференци- ровкой PNET with focal neuronal differentiation	Жен- ский, 11 меся- цев Female, 11 months old	Супратен- ториально и инфра- тентори- ально по срединной линии Supra- and infratentorial along the midline	Частичная резекция Три цикла индукционной хи- миотерапии (метотрексат, винкристин, цисплатин, цикло- фосфамид) Субтотальная резекция Три цикла высокодозной хими- отерапии (карбоплатин, тиоте- па) + ТГСК Partial resection Three cycles of induction chemotherapy (methotrexate, vincristine, cisplatin, cyclophosphamide) Subtotal resection Three cycles of high-dose chemotherapy (carboplatin, thiotepa) + HSCT	8 мес 8 months	Ганглиомоподобная остаточная опу- холь с возросшим нейрональным и астроцитарным ком- понентом Ganglioglioma-like residual tumor with advanced neuronal and astrocytic component	Жива в течение 30 мес после поста- новки диагноза Alive for 30 months after diagnosis	[150]

1	2	3	4	5	6	7	8	9
6	ETMR	Женский, 21 месяц Female, 21 months old	Левые лобная и височная доли Left frontal and temporal lobes	Тотальная резекция Химиотерапия по протоколу CCG 99703 Тамоксифен + цис-ретиноевая кислота Спустя 2 мес – рецидив: субтотальная резекция, лучевая терапия (54 Гр) VP16 + дихлороацетат Total resection Chemotherapy according to the CCG99703 protocol Tamoxifen and cis retinoic acid A relapse 2 months later: A near total resection, radiation therapy (54 Gy) VP16 + dichloroacetate	4 мес (спустя 2 мес – рецидив) 4 months (a relapse 2 months later)	ETMR с нейрональной дифференцировкой и астроцитарным компонентом (ГГ-подобная) Рецидив: гистологически аналогичен первичной опухоли ETMR with neuronal differentiation and astrocytic component (GG-like) Relapse: histologically similar to the original tumor	Скончалась через 21 мес после постановки диагноза Died 21 months after diagnosis	
7	ПНЭО/НБ ЦНС (grade 4) PNET/CNS neuroblastoma (grade 4)	Женский, 7 недель Female, 7 weeks old	Левая лобная доля Left frontal lobe	Частичная резекция + биопсия Индукция: 4 цикла (винкристин + цисплатин + циклофосфамид), 2 цикла (карбоплатин + этопозид + высокодозный метотрексат) Резекция опухолевой массы + повторная биопсия Поддерживающая метрономная химиотерапия Partial resection + a biopsy Induction: 4 cycles (vincristine + cisplatin + cyclophosphamide), 2 cycles (carboplatin + etoposide + high-dose methotrexate) Resection of the tumor mass + a repeat biopsy Maintenance metronomic chemotherapy	8 мес 8 months	ГГ (grade 1) GG (grade 1)	Жива более 3 лет после окончания лечения Alive for more than 3 years after the end of therapy	[156]
8	Пинеобластома Pineoblastoma	Мужской, 8 месяцев Male, 8 months old	Пинеальная область Pineal region	Вентрикулостомия, несколько биопсий из разных частей опухоли Интенсивная индукционная химиотерапия + ТГСК Двухэтапная субтотальная резекция Ventriculostomy, several biopsies from different parts of the tumor Intensive induction chemotherapy + HSCT Two-step subtotal resection	Нет данных No data	Нейрональная опухоль низкой степени злокачественности Low-grade neuronal tumor	Ремиссия в течение 9 мес после окончания терапии In remission for 9 months after the end of therapy	[157]
9	Астроцитарно-и ПНЭО-подобная опухоль высокой степени злокачественности High-grade tumor with astrocytic and PNET-like features	Пол неизвестен, новорожденный Gender is unknown, newborn	Левые лобная, височная и теменная доли Left frontal, temporal and parietal lobes	Удаление 95% опухолевой массы Дальнейшее лечение не проводилось Спустя 13 лет – резекция рецидива Removal of 95% of the tumor No further treatment was performed Resection of a recurrent tumor 13 years later	13 лет 13 years	Опухоль низкой степени злокачественности, преимущественно астроцитарная, с меньшим компонентом ганглиоцитов Low-grade tumor, predominantly astrocytic, with a minor component of ganglionic cells	Нет данных No data	[158]

Примечание. ETANTR – эмбриональная опухоль с обилием нейропила и истинными розетками; ПНЭО – примитивная нейроэктодермальная опухоль.
Notes. ETMR – embryonal tumor with multilayered rosettes; ETANTR – embryonal tumor with abundant neuropil and true rosettes; PNET – primitive neuroectodermal tumor; HSCT – hematopoietic stem cell transplantation.

проявления ее нейрональной и глиальной дифференцировки [164], но лишь 1 раз задокументировано полное созревание после проведенной химиотерапии [157]. Морфологически это явление аналогично случаям нейронального созревания МБ и других эмбриональных опухолей ЦНС [165].

Глиомы

Все рассмотренные выше случаи дозревания происходили у пациентов с эмбриональными опухолями. В отношении глиом таких случаев на данный момент не задокументировано. Исключение составляет описанный пациент с инфантильной гемисферной глиомой, у которого в процессе лечения

опухоль, имеющая признаки высокозлокачественной глиомы, трансформировалась в астроцитарную глиому низкой степени злокачественности [166]. A.S. Stucklin и соавт. выделили группу полушарных глиом, несущих альтерации в генах *ALK/ROS1/NTRK/MET*. Эти опухоли гистологически являются ЗНО высокой степени злокачественности, но могут демонстрировать дифференцировку и снижение пролиферации, что, возможно, имеет схожую природу с созреванием НБ [166].

Терапевтическая индукция созревания

Несмотря на ограниченность и разрозненность данных о созревании опухолей, разрабатываются

и применяются различные подходы, нацеленные на индукцию их дифференцировки.

На данный момент обнаружено несколько молекулярных мишеней, связанных с опухолевым созревaniem. Наиболее изученная – ядерные рецепторы к ретиноевой кислоте (retinoid acid receptors, RAR). При связывании этих рецепторов с лигандом происходит инициация транскрипции генов, имеющих влияние на дифференцировку и клеточный цикл: BTG2, ERF, ETV3 [167]. Высокая эффективность лечения (90% благоприятных исходов) острого промиелоцитарного лейкоза (ОПЛ) ретиноидами обусловлена тем, что характеризующая ОПЛ мутация – t(15,17) с формированием химерного белка PML::RAR α задействует ген RAR α [168]. Точная причина положительного эффекта применения изотретиноина (13-цис-ретиноевой кислоты) при НБ неизвестна, однако этот препарат внедрен в рутинную практику в качестве поддерживающей терапии [169]. Также эффекты производных ретиноевой кислоты используются в практике или проверяются на клинических испытаниях для лечения рака молочной железы, В-клеточной лимфомы, рака шейки матки, саркомы Юинга, кожной Т-клеточной лимфомы, мультиформной глиобластомы, гепатоцеллюлярной карциномы, карциномы легких и глиом [20]. Важно отметить, что в ряде случаев ретиноиды способны парадоксально подавлять дифференцировку и провоцировать увеличение степени злокачественности опухоли [170]. Более того, будучи активатором более тысячи генов, ретиноевая кислота может проявлять в том числе антиапоптотическую активность, стимулировать митоз опухолевых клеток, а также иметь влияние на формирование опухолевого микроокружения [170]. Как уже было упомянуто, MES-клетки НБ нуждаются в ретиноидах для поддержания пролиферации (раздел «Связь процессов нормального эмбриогенеза с происхождением нейробластомы»).

Другое направление терапии – блокирование дедифференцирующих факторов: тотальная ремиссия наблюдалась на мышиных моделях под действием ингибитора киназы Aurog A, ингибиторов Trk, ALK и MEK [20]. Ряд исследователей считают модулирование экспрессии или активности белков семейства MYC перспективной мишенью для индукции созревания опухолей [171]. Действительно, более 70% ЗНО у человека характеризуются повышенной экспрессией генов семейства MYC [172], а ремиссия при его подавлении наблюдается при совершенно различных опухолях [20].

Однако обратной стороной универсальности является неселективность действия: грубое терапевтическое изменение эпигенетического ландшафта или уровня активности транскрипционных факторов (например, MYCN) может повлечь за собой множество

побочных эффектов. Поэтому стоит совершенствовать знания об эффектах известных препаратов, а также проводить поиск более точных мишеней.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В то время как для ЗНО «взрослого типа», имеющих высокую мутационную нагрузку и, как следствие, антигенность, иммунотерапия является перспективным направлением [173], в случае «детского типа», в первую очередь эмбриональных опухолей, это направление лечения не показывает большой эффективности [174]. Поэтому важен поиск других способов молекулярно-направленного лечения, которые могут прийти на смену высокотоксичным химио- и лучевой терапии. Именно стимуляция дифференцировки может стать эффективным и наименее токсичным методом лечения этих неоплазий.

Из рассмотренных гипотетических механизмов, связанных с дозреванием нейрогенных опухолей, авторы данного обзора считают потерю способности поддерживать длину теломера и нейротрофиновый сигналинг наиболее значимыми. Возможно, эти механизмы являются триггерами процессов понижения злокачественности эмбриональных нейрогенных опухолей.

Эпигенетическая регуляция дифференцировки опухолей остается крайне малоизученной. Ввиду значительного влияния эпигенетических механизмов модуляции экспрессии генов на нормальные процессы в организме на сегодняшний день маловероятно успешное использование модификаторов эпигенетического ландшафта в клинике. При этом совершенствование знаний в этом направлении может помочь обнаружить новые, более селективные терапевтические мишени для индукции созревания и общие черты в дифференцировке опухолей ЦНС и периферической нервной системы.

Важно отметить, что изучение эмбриологического контекста развития ЗНО, в особенности у детей, необходимо. Благодаря проведению параллелей между нормальным эмбриогенезом и онкогенезом возможно создание по-настоящему патогенетической терапии онкологических заболеваний как «болезней сорванной дифференцировки» [43].

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ORCID

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

Литература / References

- Papac R.J. Spontaneous regression of cancer. *Cancer Treat Rev* 1996; 22 (6): 395–423. DOI: 10.1016/S0305-7372(96)90023-7
- Zeineldin M., Patel A.G., Dyer M.A. Neuroblastoma: When differentiation goes awry. *Neuron* 2022; 110 (18): 2916–28. DOI: 10.1016/j.neuron.2022.07.012
- Cheung N.V., Zhang J., Lu C., Parker M., Bahrami A., Tickoo S.K., et al. Association of Age at Diagnosis and Genetic Mutations in Patients With Neuroblastoma. *JAMA* 2012; 307 (10): 1062–71. DOI: 10.1001/jama.2012.228
- Lavarino C., Cheung N.K., Garcia I., Domenech G., de Torres C., Alaminos M., et al. Specific gene expression profiles and chromosomal abnormalities are associated with infant disseminated neuroblastoma. *BMC Cancer* 2009; 9: 44.
- Wu Y., Zhang J. Study on differentially expressed genes between stage M and stage MS neuroblastoma. *Front Oncol* 2023; 12: 1083570. DOI: 10.3389/fonc.2022.1083570
- Brodeur G.M. Spontaneous regression of neuroblastoma. *Cell Tissue Res* 2018; 372 (2): 277–86. DOI: 10.1007/s00441-017-2761-2
- Kocak H., Ackermann S., Hero B., Kahlert Y., Oberthuer A., Juraeva D., et al. Hox-C9 activates the intrinsic pathway of apoptosis and is associated with spontaneous regression in neuroblastoma. *Cell Death Dis* 2013; 4 (4): e586.
- Meng X., Li H., Fang E., Feng J., Zhao X. Comparison of stage 4 and stage 4s neuroblastoma identifies autophagy-related gene and lncRNA Signatures Associated With Prognosis. *Front Oncol* 2020; 19 (10): 1411.
- Jin Z., Lu Y., Wu Y., Che J., Dong X. Development of differentiation modulators and targeted agents for treating neuroblastoma. *Eur J Med Chem* 2020; 207: 112818. DOI: 10.1016/j.ejmech.2020.112818
- MacKenzie D.J. A Classification of the Tumours of the Glioma Group on a Histogenetic Basis With a Correlated Study of Prognosis. *Can Med Assoc J* 1926; 16 (7): 872.
- Dong R., Yang R., Zhan Y., Lai H.-D., Ye C.-J., Yao X.-Y., et al. Single-Cell Characterization of Malignant Phenotypes and Developmental Trajectories of Adrenal Neuroblastoma. *Cancer Cell* 2020; 38 (5): 716–33.e6. DOI: 10.1016/j.ccell.2020.08.014
- Jansky S., Sharma A.K., Körber V., Quintero A., Toprak U.H., Wecht E.M., et al. Single-cell transcriptomic analyses provide insights into the developmental origins of neuroblastoma. *Nat Genet* 2021; 53 (5): 683–93. DOI: 10.1038/s41588-021-00806-1
- Ponzoni M., Bachetti T., Corrias M.V., Brignole C., Pastorino F., Calarco E., et al. Recent advances in the developmental origin of neuroblastoma: an overview. *J Exp Clin Cancer Res* 2022; 41 (1): 92. DOI: 10.1186/s13046-022-02281-w
- Sriha J., Louis-Brennetot C., Pierre-Eugène C., Baulande S., Raynal V., Kramdi A., et al. BET and CDK Inhibition Reveal Differences in the Proliferation Control of Sympathetic Ganglion Neuroblasts and Adrenal Chromaffin Cells. *Cancers (Basel)* 2022; 14 (11): 2755. DOI: 10.3390/cancers14112755
- Thiele C. Neuroblastoma Cell Lines. *J Human Cell Culture* 1998; 1: 21–53.
- van Groningen T., Koster J., Valentijn L.J., Zwijnenburg D.A., Akogul N., Hasselt N.E., et al. Neuroblastoma is composed of two super-enhancer-associated differentiation states. *Nat Genet* 2017; 49 (8): 1261–6. DOI: 10.1038/ng.3899
- Boeva V., Louis-Brennetot C., Peltier A., Durand S., Pierre-Eugène C., Raynal V., et al. Heterogeneity of neuroblastoma cell identity defined by transcriptional circuitries. *Nat Genet* 2017; 49 (9): 1408–13. DOI: 10.1038/ng.3921
- Wolpaw A.J., Grossmann L.D., Des-sau J.L., Dong M.M., Aaron B.J., Brafford P.A., et al. Epigenetic state determines inflammatory sensing in neuroblastoma. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2022; 119 (6): e2102358119. DOI: 10.1073/pnas.2102358119
- Sengupta S., Das S., Crespo A.C., Cornel A.M., Patel A.G., Mahadevan N.R., et al. Mesenchymal and adrenergic cell lineage states in neuroblastoma possess distinct immunogenic phenotypes. *Nat Cancer* 2022; 3: 1228–46. 2022. DOI: 10.1038/s43018-022-00427-5
- Zhu K., Xia Y., Tian X., He Y., Zhou J., Han R., et al. Characterization and therapeutic perspectives of differentiation-inducing therapy in malignant tumors. *Front Genet* 2023; 14: 1271381. DOI: 10.3389/fgene.2023.1271381
- Zimmerman M.W., Durbin A.D., He S., Oppel F., Shi H., Tao T., et al. Retinoic acid rewires the adrenergic core regulatory circuitry of childhood neuroblastoma. *Sci Adv* 2021; 7 (43): eabe0834. DOI: 10.1126/sciadv.abe0834
- van Groningen T., Niklasson C.U., Chan A., Akogul N., Westerhout E.M., von Stedingk K., et al. An immature subset of neuroblastoma cells synthesizes retinoic acid and depends on this metabolite. *bioRxiv*. 2021. DOI: 10.1101/2021.05.18.444639
- Ross R.A., Spengler B.A., Biedler J.L. Coordinate morphological and biochemical interconversion of human

- neuroblastoma cells. *J Natl Cancer Inst* 1983; 71 (4): 741–7.
24. Estus S., Zaks W.J., Freeman R.S., Gruda M., Bravo R., Johnson E.M. Jr. Altered gene expression in neurons during programmed cell death: identification of c-jun as necessary for neuronal apoptosis. *J Cell Biol* 1994; 127 (6 Pt 1): 1717–27. DOI: 10.1083/jcb.127.6.1717
 25. Kogner P., Barbany G., Dominici C., Castello M.A., Raschella G., Persson H. Coexpression of messenger RNA for TRK protooncogene and low affinity nerve growth factor receptor in neuroblastoma with favorable prognosis. *Cancer Res* 1993; 53: 2044–50.
 26. Nakagawara A., Arima-Nakagawara M., Scavarda N.J., Azar C.G., Cantor A.B., Brodeur G.M. Association between high levels of expression of the TRK gene and favorable outcome in human neuroblastoma. *N Engl J Med* 1993; 328 (12): 847–54. DOI: 10.1056/NEJM199303253281205
 27. Brodeur G.M., Nakagawara A., Yamashiro D.J., Ikegaki N., Liu X.G., Azar C.G., et al. Expression of TrkA, TrkB and TrkC in human neuroblastomas. *J Neurooncol* 1997; 31 (1–2): 49–55. DOI: 10.1023/a:1005729329526
 28. Nakagawara A., Azar C.G., Scavarda N.J., Brodeur G.M. Expression and function of TRK-B and BDNF in human neuroblastomas. *Mol Cell Biol* 1994; 14 (1): 759–67. DOI: 10.1128/mcb.14.1.759-767.1994
 29. Otsuka K., Sasada M., Iyoda T., Nohara Y., Sakai S., Asayama T. et al. Combining peptide TNIIA2 with all-trans retinoic acid accelerates N-Myc protein degradation and neuronal differentiation in *MYCN*-amplified neuroblastoma cells. *Am J Cancer Res* 2019; 9 (2): 434–48.
 30. Nosrat C.A., MacCallum D.K., Mistretta C.M. Distinctive spatiotemporal expression patterns for neurotrophins develop in gustatory papillae and lingual tissues in embryonic tongue organ cultures. *Cell Tissue Res* 2001; 303 (1): 35–45. DOI: 10.1007/s004410000271
 31. Huang E.J., Reichardt L.F. Neurotrophins: roles in neuronal development and function. *Annu Rev Neurosci* 2001; 24: 677–736. DOI: 10.1146/annurev.neuro.24.1.677
 32. Bekinschtein P., Cammarota M., Kathe C., Slipczuk L., Rossato J.I., Goldin A., et al. BDNF is essential to promote persistence of long-term memory storage. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008; 105 (7): 2711–6. DOI: 10.1073/pnas.0711863105
 33. D'Angelo B., Benedetti E., Di Loreto S., Cristiano L., Laurenti G., Cerù M.P., Cimini A., et al. Signal transduction pathways involved in PPAR β / δ -induced neuronal differentiation. *J Cell Physiol* 2011; 226 (8): 2170–80. DOI: 10.1002/jcp.22552
 34. Ohnishi T., Sakamoto K., Asami-Odaka A., et al. Generation of a novel artificial TrkB agonist, BM17d99, using T7 phage-displayed random peptide libraries. *Biochem Biophys Res Commun* 2017; 483 (1): 101–6. DOI: 10.1016/j.bbrc.2016.12.186
 35. Li T., Yu Y., Song Y., Li X., Lan D., Zhang P., et al. Activation of BDNF/TrkB pathway promotes prostate cancer progression via induction of epithelial-mesenchymal transition and anoikis resistance. *FASEB J* 2020; 34 (7): 9087–101. DOI: 10.1096/fj.201802159RRR
 36. Yuan Y., Ye H.Q., Ren Q.C. Proliferative role of BDNF/TrkB signaling is associated with anoikis resistance in cervical cancer. *Oncol Rep* 2018; 40 (2): 621–34. DOI: 10.3892/or.2018.6515
 37. Colucci-D'Amato L., Speranza L., Volpicelli F. Neurotrophic Factor BDNF, Physiological Functions and Therapeutic Potential in Depression, Neurodegeneration and Brain Cancer. *Int J Mol Sci* 2020; 21 (20): 7777. DOI: 10.3390/ijms21207777
 38. Lim J.Y., Park S.I., Kim S.M., Jun J.A., Oh J.H., Ryu C.H., et al. Neural differentiation of brain-derived neurotrophic factor-expressing human umbilical cord blood-derived mesenchymal stem cells in culture via TrkB-mediated ERK and β -catenin phosphorylation and following transplantation into the developing brain. *Cell Transplant* 2011; 20 (11–12): 1855–66. DOI: 10.3727/096368910X557236
 39. Xiong X., Li Y., Liu L., Qi K., Zhang C., Chen Y., Fang J. Arsenic trioxide induces cell cycle arrest and affects Trk receptor expression in human neuroblastoma SK-N-SH cells. *Biol Res* 2018; 51 (1): 18. DOI: 10.1186/s40659-018-0167-6
 40. Xiong X., Zeng M., Peng X., Feng C., Li C., Weng W., Li Y., et al. Serum brain-derived neurotrophic factor (BDNF) as predictors of childhood neuroblastoma relapse. *BMC Cancer* 2023; 23 (1): 670. DOI: 10.1186/s12885-023-11159-9
 41. Alberts B. *Molecular biology of the cell*. Garland Science; 2017.
 42. Chow T.T., Zhao Y., Mak S.S., Shay J.W., Wright W.E. Early and late steps in telomere overhang processing in normal human cells: the position of the final RNA primer drives telomere shortening. *Genes Dev* 2012; 26 (11): 1167–78. DOI: 10.1101/gad.187211.112
 43. Hanahan D. *Hallmarks of Cancer: New Dimensions*. *Cancer Dis* 2022; 12 (1): 31–46. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-21-1059
 44. Djos A., Thombare K., Vaid R., Gaarder J., Umapathy G., Reinsbach S.E., et al. Telomere Maintenance Mechanisms in a Cohort of High-Risk Neuroblastoma Tumors and Its Relation to Genomic Variants in the *TERT* and *ATRX* Genes. *Cancers (Basel)* 2023; 15 (24): 5732. DOI: 10.3390/cancers15245732
 45. Hiyama E., Hiyama K., Yokoyama T., Matsuura Y., Piatyszek M.A., Shay J.W. Correlating telomerase

- activity levels with human neuroblastoma outcomes. *Nat Med* 1995; 1 (3): 249–55. DOI: 10.1038/nm0395-249
46. Valentijn L.J., Koster J., Zwijnenburg D.A., Hasselt N.E., van Sluis P., Volckmann R. et al. *TERT* rearrangements are frequent in neuroblastoma and identify aggressive tumors. *Nat Genet* 2015; 47 (12): 1411–4. DOI: 10.1038/ng.3438
 47. Peifer M., Hertwig F., Roels F., Dreidax D., Gartlgruber M., Menon R., et al. Telomerase activation by genomic rearrangements in high-risk neuroblastoma. *Nature* 2015; 526 (7575): 700–4. DOI: 10.1038/nature14980
 48. Ackermann S., Cartolano M., Hero B., Welte A., Kahlert Y., Roderwieser A., et al. A mechanistic classification of clinical phenotypes in neuroblastoma. *Science* 2018; 362 (6419): 1165–70. DOI: 10.1126/science.aat6768
 49. Samy M., Gattolliat C.H., Pendino F., Hillion J., Nguyen E., Bombard S., et al. Loss of the malignant phenotype of human neuroblastoma cells by a catalytically inactive dominant-negative hTERT mutant. *Mol Cancer Ther* 2012; 11 (11): 2384–93. DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-12-0281
 50. Spontaneous regression and differentiation in neuroblastoma lacking telomerase. Werr L. Plenary session I: Genetic defects and dependencies in neuroblastoma. May 15, 2023.
 51. Lopes-Bastos B., Nabais J., Ferreira T., El Maï M., Bird M., Targen S., et al. Absence of Telomerase Leads to Immune Response and Tumor Regression in Zebrafish Melanoma. *bioRxiv* 2023; 24: 534079. DOI: 10.1101/2023.03.24.534079
 52. Yu E.Y., Zahid S.S., Aloe S., Falck-Pedersen E., Zhou X.K., Cheung N.-K.V., Lue N.F. Reciprocal impacts of telomerase activity and ADRN/MES differentiation state in neuroblastoma tumor biology. *Commun Biol* 2021; 4 (1): 1315. DOI: 10.1038/s42003-021-02821-8
 53. van Groningen T., Akogul N., Westerhout E.M., Chan A., Hasselt N.E., Zwijnenburg D.A., et al. A NOTCH feed-forward loop drives reprogramming from adrenergic to mesenchymal state in neuroblastoma. *Nat Commun* 2019; 10 (1): 1530. DOI: 10.1038/s41467-019-09470-w
 54. van Steensel B., de Lange T. Control of telomere length by the human telomeric protein TRF1. *Nature* 1997; 385 (6618): 740–3. DOI: 10.1038/385740a0
 55. Nera B., Huang H.S., Lai T., Xu L. Elevated levels of TRF2 induce telomeric ultrafine anaphase bridges and rapid telomere deletions. *Nat Commun* 2015; 6: 10132. DOI: 10.1038/ncomms10132
 56. Dupin E., Calloni G.W., Coelho-Aguiar J.M., Le Douarin N.M. The issue of the multipotency of the neural crest cells. *Dev Biol* 2018; 444 Suppl 1: S47–59. DOI: 10.1016/j.ydbio.2018.03.024
 57. Bronner-Fraser M., Fraser S.E. Application of new technologies to studies of neural crest migration and differentiation. *Am J Med Genet Suppl* 1988; 4: 23–39. DOI: 10.1002/ajmg.1320310509
 58. Graham A. The neural crest. *Curr Biol* 2003; 13 (10): R381–4. DOI: 10.1016/s0960-9822(03)00315-4
 59. Arneth B. Tumor Microenvironment. *Medicina (Kaunas)* 2019; 56 (1): 15. DOI: 10.3390/medicina56010015
 60. Quinn C.H., Beierle A.M., Beierle E.A. Artificial Tumor Microenvironments in Neuroblastoma. *Cancers* 2021; 13: 1629. DOI: 10.3390/cancers13071629
 61. Kwiatkowski J.L., Rutkowski J.L., Yamashiro D.J., Tennekoon G.I., Brodeur G.M. Schwann cell-conditioned medium promotes neuroblastoma survival and differentiation. *Cancer Res* 1998; 58 (20): 4602–6.
 62. Pajtlér K.W., Mahlow E., Odersky A., Lindner S., Stephan H., Bendix I., et al. Neuroblastoma in dialog with its stroma: NTRK1 is a regulator of cellular cross-talk with Schwann cells. *Oncotarget* 2014; 5 (22): 11180–92. DOI: 10.18632/oncotarget.2611
 63. Weiss T., Taschner-Mandl S., Janker L., Bileck A., Rifatbegovic F., Kromp F., et al. Schwann cell plasticity regulates neuroblastic tumor cell differentiation via epidermal growth factor-like protein 8. *Nat Commun* 2021; 12 (1): 1624. DOI: 10.1038/s41467-021-21859-0
 64. Jessen K.R., Mirsky R. The repair Schwann cell and its function in regenerating nerves. *J Physiol* 2016; 594 (13): 3521–31. DOI: 10.1113/JP270874
 65. Clements M.P., Byrne E., Camarillo Guerrero L.F., Cattin A.-L., Zakka L., Ashraf A., et al. The Wound Microenvironment Reprograms Schwann Cells to Invasive Mesenchymal-like Cells to Drive Peripheral Nerve Regeneration. *Neuron* 2017; 96 (1): 98–114.e7. DOI: 10.1016/j.neuron.2017.09.008
 66. Shimada H., Ambros I.M., Dehner L.P., Hata J., Joshi V.V., Roald B., et al. The International Neuroblastoma Pathology Classification (the Shimada system). *Cancer* 1999; 86 (2): 364–72.
 67. Hashimoto O., Yoshida M., Koma Y., Yanai T., Hasegawa D., Kosaka Y., et al. Collaboration of cancer-associated fibroblasts and tumour-associated macrophages for neuroblastoma development. *J Pathol* 2016; 240 (2): 211–23. DOI: 10.1002/path.4769
 68. Mina M., Boldrini R., Citti A., Romania P., D'Alicandro V., De Ioris M., et al. Tumor-infiltrating T lymphocytes improve clinical outcome of therapy-resistant neuroblastoma. *Oncoimmunology* 2015; 4: e1019981. doi: 10.1080/2162402X.2015.1019981
 69. Wienke J., Dierselhuis M.P., Tytgat G.A.M., Künkele A., Nierkens S., Molenaar J.J. The immune landscape of neuroblastoma: Challenges

- and opportunities for novel therapeutic strategies in pediatric oncology. *Eur J Cancer* 2021; 144: 123–50. DOI: 10.1016/j.ejca.2020.11.014
70. Layer J.P., Kronmüller M.T., Quast T., Boorn-Konijnenberg D.V., Effern M., Hinze D., et al. Amplification of N-Myc is associated with a T-cell-poor microenvironment in metastatic neuroblastoma restraining interferon pathway activity and chemokine expression. *Oncoimmunology* 2017; 6: e1320626. DOI: 10.1080/2162402X.2017.1320626
 71. Antunes N.L., Khakoo Y., Matthay K.K., Seeger R.C., Stram D.O., Gerstner E., et al. Antineuronal antibodies in patients with neuroblastoma and paraneoplastic opsoclonus-myoclonus. *J Pediatr Hematol Oncol* 2000; 22 (4): 315–20. DOI: 10.1097/00043426-200007000-00007
 72. Pranzatelli M.R., Travelstead A.L., Tate E.D., et al. B- and T-cell markers in opsoclonus-myoclonus syndrome: immunophenotyping of CSF lymphocytes. *Neurology* 2004; 62 (9): 1526–32. DOI: 10.1212/wnl.62.9.1526
 73. Zar T., Tschernatsch M., Hero B., Lang B., Preissner K.T., Blaes F. NK Cell-mediated Neuroblastoma Cell Lysis is Enhanced by IgG From Patients With Pediatric Opsoclonus-Myoclonus Syndrome. *J Pediatr Hematol Oncol* 2021; 43 (2): e176–9. DOI: 10.1097/MPH.0000000000001953
 74. Cao L., Liu Q., Ma Y., Wang S. Identification of immune-related signature with prognosis in children with stage 4 and 4S neuroblastoma. *Clin Transl Oncol* 2023. DOI: 10.1007/s12094-023-03320-4
 75. Spel L., Nieuwenhuis J., Haarsma R., Stickel E., Bleijerveld O.B., Altelaar M., et al. Nedd4-Binding protein 1 and TNFAIP3-interacting protein 1 control MHC-1 display in neuroblastoma. *Canc Res* 2018; 78: 6621e31. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-18-0545
 76. Prigione I., Corrias M.V., Airolidi I., Raffaghello L., Morandi F., Bocca P., et al. Immunogenicity of human neuroblastoma. *Ann N Y Acad Sci* 2004; 1028: 69e80. DOI: 10.1196/annals.1322.008
 77. Grobner S.N., Worst B.C., Weischenfeldt J., Buchhalter I., Kleinheinz K., Rudneva V.A., et al. The landscape of genomic alterations across childhood cancers. *Nature* 2018; 555: 321e7. DOI: 10.1038/nature25480
 78. Carlson L.-M., Pahlman S., De Geer A., Kogner P., Levitskaya J. Differentiation induced by physiological and pharmacological stimuli leads to increased antigenicity of human neuroblastoma cells. *Cell Res* 2008; 18: 398e411. DOI: 10.1038/cr.2008.27
 79. Fetahu I.S., Taschner-Mandl S. Neuroblastoma and the epigenome. *Cancer Metastasis Rev* 2021; 40 (1): 173–89. DOI: 10.1007/s10555-020-09946-y
 80. Li Z., Takenobu H., Setyawati A.N., et al. EZH2 regulates neuroblastoma cell differentiation via NTRK1 promoter epigenetic modifications. *Oncogene* 2018; 37 (20): 2714–27. DOI: 10.1038/s41388-018-0133-3
 81. Chase A., Cross N.C. Aberrations of EZH2 in cancer. *Clin Cancer Res* 2011; 17 (9): 2613–8. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-10-2156
 82. Martinez-Garcia E., Licht J.D. Deregulation of H3K27 methylation in cancer. *Nat Genet* 2010; 42 (2): 100–1. DOI: 10.1038/ng0210-100
 83. Lee S.T., Li Z., Wu Z., et al. Context-specific regulation of NF- κ B target gene expression by EZH2 in breast cancers. *Mol Cell* 2011; 43 (5): 798–810. DOI: 10.1016/j.molcel.2011.08.011
 84. Xu K., Wu Z.J., Groner A.C., et al. EZH2 oncogenic activity in castration-resistant prostate cancer cells is Polycomb-independent. *Science* 2012; 338 (6113): 1465–9. DOI: 10.1126/science.1227604
 85. Kim E., Kim M., Woo D.H., Shin Y., Shin J., Chang N., et al. Phosphorylation of EZH2 activates STAT3 signaling via STAT3 methylation and promotes tumorigenicity of glioblastoma stemlike cells. *Cancer Cell* 2013; 23: 839–52. DOI: 10.1016/j.ccr.2013.04.008
 86. Corvetta D., Chayka O., Gherardi S., et al. Physical interaction between MYCN oncogene and polycomb repressive complex 2 (PRC2) in neuroblastoma: functional and therapeutic implications. *J Biol Chem* 2013; 288 (12): 8332–41. DOI: 10.1074/jbc.M113.454280
 87. Yang L., Zha Y., Ding J., Ye B., Liu M., Yan C., et al. Histone demethylase KDM6B has an anti-tumorigenic function in neuroblastoma by promoting differentiation. *Oncogenesis* 2019; 8 (1): 3. DOI: 10.1038/s41389-018-0112-0
 88. Bannister A.J., Kouzarides T. Regulation of chromatin by histone modifications. *Cell Res* 2011; 21 (3): 381–95. DOI: 10.1038/cr.2011.22
 89. Dawson M.A., Kouzarides T. Cancer epigenetics: from mechanism to therapy. *Cell* 2012; 150 (1): 12–27. DOI: 10.1016/j.cell.2012.06.013
 90. Oehme I., Deubzer H.E., Wegener D., Pickert D., Linke J.-P., Hero B., et al. Histone deacetylase 8 in neuroblastoma tumorigenesis. *Clin Cancer Res* 2009; 15 (1): 91–9. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-08-0684
 91. Oehme I., Linke J.P., Böck B.C., Milde T., Lodrini M., Hartenstein B., et al. Histone deacetylase 10 promotes autophagy-mediated cell survival. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2013; 110 (28): E2592–601. DOI: 10.1073/pnas.1300113110
 92. Rettig I., Koeneke E., Trippel F., Mueller W.C., Burhenne J., Kopp-Schneider A., et al. Selective inhibition of HDAC8 decreases neuroblastoma growth *in vitro* and *in vivo*

- and enhances retinoic acid-mediated differentiation. *Cell Death Dis* 2015; 6 (2): e1657. DOI: 10.1038/cddis.2015.24
93. Bird A. DNA methylation patterns and epigenetic memory. *Genes Dev* 2002; 16 (1): 6–21. DOI: 10.1101/gad.947102
 94. Baylin S.B., Jones P.A. Epigenetic Determinants of Cancer. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2016; 8 (9): a019505. DOI: 10.1101/cshperspect.a019505
 95. Decock A., Ongenaert M., Vandesompele J., Speleman F. Neuroblastoma epigenetics: from candidate gene approaches to genome-wide screenings. *Epigenetics* 2011; 6 (8): 962–70. DOI: 10.4161/epi.6.8.16516
 96. Ostler K.R., Yang Q., Looney T.J., Zhang L., Vasanthakumar A., Tian Y., et al. Truncated DNMT3B isoform DNMT3B7 suppresses growth, induces differentiation, and alters DNA methylation in human neuroblastoma. *Cancer Res.* 2012; 72 (18): 4714–23. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-12-0886
 97. Bui C.B., Le H.K., Vu D.M., Dinh Truong K.-D., Manh Nguyen N., Anh Nguyen Ho M., Quang Truong D., et al. ARID1A-SIN3A drives retinoic acid-induced neuroblastoma differentiation by transcriptional repression of *TERT*. *Mol Carcinog* 2019; 58 (11): 1998–2007. DOI: 10.1002/mc.23091
 98. Lovén J., Zinin N., Wahlström T., Müller I., Brodin P., Fredlund E., et al. *MYCN*-regulated microRNAs repress estrogen receptor- α (ESR1) expression and neuronal differentiation in human neuroblastoma. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010; 107 (4): 1553–8. DOI: 10.1073/pnas.0913517107
 99. Dzieran J., Rodriguez Garcia A., Westermarck U.K., Henley A.B., Eyre Sánchez E., Träger C., et al. *MYCN*-amplified neuroblastoma maintains an aggressive and undifferentiated phenotype by deregulation of estrogen and NGF signaling. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2018; 115 (6): E1229–38. DOI: 10.1073/pnas.1710901115
 100. Meyer J.S. Biochemical effects of corticosteroids on neural tissues. *Physiol Rev* 1985; 65 (4): 946–1020. DOI: 10.1152/physrev.1985.65.4.946
 101. Kildisiute G., Kholosy W.M., Young M.D., Roberts K., Elmentaite R., van Hooff S.R., et al. Tumor to normal single-cell mRNA comparisons reveal a pan-neuroblastoma cancer cell. *Sci Adv* 2021; 7 (6): eabd3311. DOI: 10.1126/sciadv.abd3311. Published correction appears in *Sci Adv* 2022; 8 (20): eabq6127. DOI: 10.1126/sciadv.abq6127
 102. Raif A., Marshall G.M., Bell J.L., Koach J., Tan O., D'andreti C., et al. The estrogen-responsive B box protein (EBBP) restores retinoid sensitivity in retinoid-resistant cancer cells via effects on histone acetylation. *Cancer Lett* 2009; 277 (1): 82–90. DOI: 10.1016/j.canlet.2008.11.030
 103. Sainero-Alcolado L., Mushtaq M., Liaño-Pons J., Rodriguez-Garcia A., Yuan Y., Liu T., et al. Expression and activation of nuclear hormone receptors result in neuronal differentiation and favorable prognosis in neuroblastoma. *J Exp Clin Cancer Res* 2022; 41 (1): 226. DOI: 10.1186/s13046-022-02399-x
 104. Shakya R., Amonruttanapun P., Limboonreung T., Chongtham-makun S. 17 β -estradiol mitigates the inhibition of SH-SY5Y cell differentiation through WNT1 expression. *Cells Dev* 2023; 176: 203881. DOI: 10.1016/j.cdev.2023.203881
 105. Cai D.X., Mafra M., Schmidt R.E., Scheithauer B.W., Park T.S., Perry A. Medulloblastomas with extensive posttherapy neuronal maturation. Report of two cases. *J Neurosurg* 2000; 93 (2): 330–4. DOI: 10.3171/jns.2000.93.2.0330
 106. Wu X., Zhou Y., Li L., Liang P., Zhai X. Post-treatment maturation of medulloblastoma in children: two cases and a literature review. *J Int Med Res* 2018; 46 (11): 4781–90. DOI: 10.1177/0300060518788251
 107. Kubota K.C., Itoh T., Yamada Y., Yamaguchi S., Ishida Y., Nakasu Y., et al. Melanocytic medulloblastoma with ganglioneurocytomatous differentiation: a case report. *Neuropathology* 2009; 29 (1): 72–7. DOI: 10.1111/j.1440-1789.2008.00913.x
 108. Mullarkey M.P., Nehme G., Mohiuddin S., Ballester L.Y., Bhattacharjee M.B., Trivedi D., et al. Post-treatment Maturation of Medulloblastoma into Gangliocytoma: Report of 2 Cases. *Pediatr Neurosurg* 2020; 55 (4): 222–31. DOI: 10.1159/000509520
 109. Valvi S., Ziegler D.S. Ganglioglioma Arising From Desmoplastic Medulloblastoma: A Case Report and Review of Literature. *Pediatrics* 2017; 139 (3): e20161403. DOI: 10.1542/peds.2016-1403
 110. Chelliah D., Mensah Sarfo-Poku C., Stea B.D., Gardetto J., Zumwalt J. Medulloblastoma with extensive nodularity undergoing post-therapeutic maturation to a gangliocytoma: a case report and literature review. *Pediatr Neurosurg* 2010; 46 (5): 381–4. DOI: 10.1159/000322896
 111. Warzok R., Jänisch W. The neuroblastoma of the cerebellum. *Zentralbl Allg Pathol* 1983; 128 (1–2): 21–30. [In German].
 112. de Chadarévian J.P., Montes J.L., O'Gorman A.M., Freeman C.R. Maturation of cerebellar neuroblastoma into ganglioneuroma with melanosis. A histologic, immunocytochemical, and ultrastructural study. *Cancer* 1987; 59 (1): 69–76. DOI: 10.1002/1097-0142(19870101)59:1<69::aid-cnrc2820590117>3.0.co;2-8

113. Geyer J.R., Schofield D., Berger M., Milstein J. Differentiation of a primitive neuroectodermal tumor into a benign ganglioglioma. *J Neurooncol* 1992; 14: 237–41. DOI: 10.1007/BF00172599
114. Kudo M., Shimizu M., Akutsu Y., Imai H., Chen M.N., Miura M. Ganglioglioma differentiation in medulloblastoma. *Acta Pathol Jpn* 1990; 40 (1): 50–6. DOI: 10.1111/j.1440-1827.1990.tb01528.x
115. Suresh T.N., Santosh V., Yasha T.C., Anandh B., Mohanty A., Indiradevi B., et al. Medulloblastoma with extensive nodularity: a variant occurring in the very young-clinicopathological and immunohistochemical study of four cases. *Childs Nerv Syst* 2004; 20 (1): 55–60. DOI: 10.1007/s00381-003-0855-5
116. Schüller U., Schober F., Kretschmar H.A., Herms J. Bcl-2 expression inversely correlates with tumour cell differentiation in medulloblastoma. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2004; 30 (5): 513–21. DOI: 10.1111/j.1365-2990.2004.00553.x
117. Bernier P.J., Parent A. Bcl-2 protein as a marker of neuronal immaturity in postnatal primate brain. *J Neurosci* 1998; 18 (7): 2486–97. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.18-07-02486.1998
118. Kaloni D., Diepstraten S.T., Strasser A., Kelly G.L. BCL-2 protein family: attractive targets for cancer therapy. *Apoptosis* 2023; 28 (1–2): 20–38. DOI: 10.1007/s10495-022-01780-7
119. Zhang K.Z., Westberg J.A., Hölttä E., Andersson L.C. BCL2 regulates neural differentiation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1996; 93 (9): 4504–8. DOI: 10.1073/pnas.93.9.4504
120. Armandari I., Zomerman W.W., Plasschaert S.L.A., et al. CREB signaling activity correlates with differentiation and survival in medulloblastoma. *Sci Rep* 2021; 11 (1): 16077. DOI: 10.1038/s41598-021-95381-0
121. Ohta T., Watanabe T., Katayama Y., Kurihara J., Yoshino A., Nishimoto H., Kishimoto H. TrkA expression is associated with an elevated level of apoptosis in classic medulloblastomas. *Neuropathology* 2006; 26 (3): 170–7. DOI: 10.1111/j.1440-1789.2006.00678.x
122. Eberhart C.G., Kaufman W.E., Tihan T., Burger P.C. Apoptosis, neuronal maturation, and neurotrophin expression within medulloblastoma nodules. *J Neuropathol Exp Neurol* 2001; 60 (5): 462–9. DOI: 10.1093/jnen/60.5.462
123. Katsetos C.D., Del Valle L., Legido A., de Chadarévian J.P., Perentes E., Mörk S.J. On the neuronal/neuroblastic nature of medulloblastomas: a tribute to Pio del Rio Hortega and Moises Polak. *Acta Neuropathol* 2003; 105 (1): 1–13. DOI: 10.1007/s00401-002-0618-5
124. Chen Y., Tseng S.H., Lai H.S., Chen W.J. Resveratrol-induced cellular apoptosis and cell cycle arrest in neuroblastoma cells and antitumor effects on neuroblastoma in mice. *Surgery* 2004; 136 (1): 57–66. DOI: 10.1016/j.surg.2004.01.017
125. Wang Q., Li H., Wang X.W., Wu D.C., Chen X.Y., Liu J. Resveratrol promotes differentiation and induces Fas-independent apoptosis of human medulloblastoma cells. *Neurosci Lett* 2003; 351 (2): 83–6. DOI: 10.1016/j.neulet.2003.07.002
126. Ko Y.C., Chang C.L., Chien H.F., Wu C.H., Lin L.I. Resveratrol enhances the expression of death receptor Fas/CD95 and induces differentiation and apoptosis in anaplastic large-cell lymphoma cells. *Cancer Lett* 2011; 309 (1): 46–53. DOI: 10.1016/j.canlet.2011.05.014
127. Li Y.T., Tian X.T., Wu M.L., Zheng X., Kong Q.-Y., Cheng X.-X., et al. Resveratrol Suppresses the Growth and Enhances Retinoic Acid Sensitivity of Anaplastic Thyroid Cancer Cells. *Int J Mol Sci* 2018; 19 (4): 1030. DOI: 10.3390/ijms19041030
128. Zhang P., Li H., Wu M.L., Chen X.-Y., Kong Q.-Y., Wang X.-W., et al. c-Myc downregulation: a critical molecular event in resveratrol-induced cell cycle arrest and apoptosis of human medulloblastoma cells. *J Neurooncol* 2006; 80 (2): 123–31. DOI: 10.1007/s11060-006-9172-7
129. Miloso M., Bertelli A.A., Nicolini G., Tredici G. Resveratrol-induced activation of the mitogen-activated protein kinases, ERK1 and ERK2, in human neuroblastoma SH-SY5Y cells. *Neurosci Lett* 1999; 264 (1–3): 141–4. DOI: 10.1016/s0304-3940(99)00194-9
130. Serra J.M., Gutiérrez A., Alemany R., Navarro M., Ros T., Saus C., et al. Inhibition of c-Myc down-regulation by sustained extracellular signal-regulated kinase activation prevents the antimetabolite methotrexate- and gemcitabine-induced differentiation in non-small-cell lung cancer cells. *Mol Pharmacol* 2008; 73 (6): 1679–87. DOI: 10.1124/mol.107.043372
131. Valderrama X., Rapin N., Verge V.M., Misra V. Zhangfei induces the expression of the nerve growth factor receptor, trkA, in medulloblastoma cells and causes their differentiation or apoptosis. *J Neurooncol* 2009; 91 (1): 7–17. DOI: 10.1007/s11060-008-9682-6
132. Bodnarchuk T.W., Napper S., Rapin N., Misra V. Mechanism for the induction of cell death in ONS-76 medulloblastoma cells by Zhangfei/CREB-ZF. *J Neurooncol* 2012; 109 (3): 485–501. DOI: 10.1007/s11060-012-0927-z
133. Schüller U., Heine V.M., Mao J., Kho A.T., Dillon A.K., Han Y.-G., et al. Acquisition of granule neuron precursor identity is a crit-

- ical determinant of progenitor cell competence to form Shh-induced medulloblastoma. *Cancer Cell* 2008; 14 (2): 123–34. DOI: 10.1016/j.ccr.2008.07.005
134. Okonechnikov K., Joshi P., Sepp M., Leiss K., Sarropoulos I., Murat F., et al. Mapping pediatric brain tumors to their origins in the developing cerebellum. *Neuro Oncol* 2023; 25 (10): 1895–909. DOI: 10.1093/neuonc/noad124. Published correction appears in *Neuro Oncol* 2023; 25 (11): 2107–8. DOI: 10.1093/neuonc/noad167
 135. Komuro H., Yacubova E. Recent advances in cerebellar granule cell migration. *Cell Mol Life Sci* 2003; 60 (6): 1084–98. DOI: 10.1007/s00018-003-2248-z
 136. Wechsler-Reya R.J., Scott M.P. Control of neuronal precursor proliferation in the cerebellum by Sonic Hedgehog. *Neuron* 1999; 22 (1): 103–14. DOI: 10.1016/s0896-6273(00)80682-0
 137. Gold M.P., Ong W., Masteller A.M., Ghasemi D.R., Galindo J.A., Park N.R., et al. Developmental basis of SHH medulloblastoma heterogeneity. *Nat Commun* 2024; 15 (1): 270. DOI: 10.1038/s41467-023-44300-0
 138. Riemondy K.A., Venkataraman S., Willard N., Nellan A., Sanford B., Griesinger A.M., et al. Neoplastic and immune single-cell transcriptomics define subgroup-specific intra-tumoral heterogeneity of childhood medulloblastoma. *Neuro Oncol* 2022; 24 (2): 273–86. DOI: 10.1093/neuonc/noab135
 139. Virgintino D., Ambrosini M., D'Errico P., et al. Regional distribution and cell type-specific expression of the mouse F3 axonal glycoprotein: a developmental study. *J Comp Neurol* 1999; 413 (3): 357–72. DOI: 10.1002/(sici)1096-9861(19991025)413:3<357::aid-cne1>3.0.co;2-s
 140. Hovestadt V., Smith K.S., Bihannic L., Filbin M.G., Shaw M.L., Baumgartner A., et al. Resolving medulloblastoma cellular architecture by single-cell genomics. *Nature* 2019; 572 (7767): 74–9. DOI: 10.1038/s41586-019-1434-6
 141. Slika H., Alimonti P., Raj D., Caraway C., Alomari S., Jackson E.M., Tyler B., et al. The Neurodevelopmental and Molecular Landscape of Medulloblastoma Subgroups: Current Targets and the Potential for Combined Therapies. *Cancers (Basel)* 2023; 15 (15): 3889. DOI: 10.3390/cancers15153889
 142. Northcott P.A., Buchhalter I., Morrissy A.S., Hovestadt V., Weischenfeldt J., Ehrenberger T., et al. The whole-genome landscape of medulloblastoma subtypes. *Nature* 2017; 547 (7663): 311–7. DOI: 10.1038/nature22973
 143. Sheng H., Li H., Zeng H., Zhang B., Lu Y., Liu X., et al. Heterogeneity and tumoral origin of medulloblastoma in the single-cell era. *Oncogene* 2024; 43 (12): 839–50. DOI: 10.1038/s41388-024-02967-9
 144. Vo B.T., Li C., Morgan M.A., Theurillat I., Finkelstein D., Wright S., et al. Inactivation of Ezh2 Upregulates Gfi1 and Drives Aggressive Myc-Driven Group 3 Medulloblastoma. *Cell Rep* 2017; 18 (12): 2907–17. DOI: 10.1016/j.celrep.2017.02.073
 145. Cheng Y., Liao S., Xu G., Hu J., Guo D., Du F., et al. NeuroD1 Dictates Tumor Cell Differentiation in Medulloblastoma. *Cell Rep* 2020; 31 (12): 107782. DOI: 10.1016/j.celrep.2020.107782
 146. Gorini F., Miceli M., de Antonellis P., Amente S., Zollo M., Ferrucci V. Epigenetics and immune cells in medulloblastoma. *Front Genet* 2023; 14: 1135404. DOI: 10.3389/fgene.2023.1135404
 147. Vitale C., Bottino C., Castriconi R. Monocyte and Macrophage in Neuroblastoma: Blocking Their Pro-Tumoral Functions and Strengthening Their Crosstalk with Natural Killer Cells. *Cells* 2023; 12 (6): 885. DOI: 10.3390/cells12060885
 148. Qadeer Z.A., Weiss W.A. A SHH-crcet target of relapsed medulloblastoma: Astrocytes. *J Exp Med* 2021; 218 (9): e20211141. DOI: 10.1084/jem.20211141
 149. Sturm D., Orr B.A., Toprak U.H., Hovestadt V., Jones D.T.W., Capper D., et al. New Brain Tumor Entities Emerge from Molecular Classification of CNS-PNETs. *Cell* 2016; 164 (5): 1060–72. DOI: 10.1016/j.cell.2016.01.015
 150. Lafay-Cousin L., Hader W., Wei X.C., Nordal R., Strother D., Hawkins C., Chan J.A. Post-chemotherapy maturation in supratentorial primitive neuroectodermal tumors. *Brain Pathol* 2014; 24 (2): 166–72. DOI: 10.1111/bpa.12089
 151. Driever P.H., Wagner S., Hofstädter F., Wolff J.E. Valproic acid induces differentiation of a supratentorial primitive neuroectodermal tumor. *Pediatr Hematol Oncol* 2004; 21 (8): 743–51. DOI: 10.1080/08880010490514985
 152. Alizadeh S.D., Jalalifar M.R., Ghodsi Z., Sadeghi-Naini M., Malekzadeh H., Rahimi G., et al. Reprogramming of astrocytes to neuronal-like cells in spinal cord injury: a systematic review. *Spinal Cord* 2024; 62 (4): 133–42. DOI: 10.1038/s41393-024-00969-8
 153. Antonelli M., Korshunov A., Mastronuzzi A., Diomedei Camassei F., Carai A., Colafati G.S., et al. Long-term survival in a case of ETANTR with histological features of neuronal maturation after therapy. *Virchows Arch* 2015; 466 (5): 603–7. DOI: 10.1007/s00428-015-1736-5
 154. Levine A., Hukin J., Dunham C. Pontine Embryonal Tumor with Multilayered Rosettes: An Autopsy Case Exhibiting Extensive Posttreatment Glial and Neuronal Maturation. *Pediatr Dev*

- Pathol 2020; 23 (4): 326–31. DOI: 10.1177/1093526620912645
155. Gualano F.M., Hassoun P., Carter C.L., Hanson D. Embryonal tumor with multilayered rosettes: Post-treatment maturation and implications for future therapy. *Cancer Rep (Hoboken)* 2023; 6 (5): e1812. DOI: 10.1002/cnr.21812
 156. Bidgoli A., McLendon R.E., Johnston J.M. Histologic maturation of cerebral neuroblastoma following conventional chemotherapy. *Pediatr Blood Cancer* 2021; 68 (7): e29034. DOI: 10.1002/pbc.29034
 157. Nozza P., Casciana M.L., Rossi A., Cama A., Milanaccio C., Raso A., et al. Post-chemotherapy maturation of a pineoblastoma. *Acta Neuropathol* 2010; 119 (5): 651–3. DOI: 10.1007/s00401-010-0668-z
 158. Horbinski C., Dillon D., Pittman T. Low-grade recurrence of a congenital high-grade supratentorial tumor with astrocytic features in the absence of adjuvant therapy. *Neuropathology* 2011; 31 (3): 286–91. DOI: 10.1111/j.1440-1789.2010.01156.x
 159. Hamilton P., Lawrence P., Jaggon J., Greaves V., Reece-Mills M., Hazrati L.-N., Eisenring C.V. Embryonal tumour with multi-layered rosettes a case based review of the literature. *Interdisciplinary Neurosurg* 2021; 25: 101245. DOI: 10.1016/j.inat.2021.101245
 160. Korshunov A., Ryzhova M., Jones D.T., Northcott P.A., van Sluis P., Volckmann R., et al. LIN28A immunoreactivity is a potent diagnostic marker of embryonal tumor with multilayered rosettes (ETMR). *Acta Neuropathol* 2012; 124 (6): 875–81. DOI: 10.1007/s00401-012-1068-3
 161. Lambo S., von Hoff K., Korshunov A., Pfister S.M., Kool M. ETMR: a tumor entity in its infancy. *Acta Neuropathol* 2020; 140 (3): 249–66. DOI: 10.1007/s00401-020-02182-2
 162. Jessa S., Blanchet-Cohen A., Krug B., Vladoiu M., Coutelier M., Faury D., et al. Stalled developmental programs at the root of pediatric brain tumors. *Nat Genet* 2019; 51 (12): 1702–13. DOI: 10.1038/s41588-019-0531-7
 163. Blaney S.M., Helman L.J., Adamson P.C. Pizzo and Poplack's Pediatric Oncology. LWW. 2020.
 164. Sobel R.A., Trice J.E., Nielsen S.L., Ellis W.G. Pineoblastoma with ganglionic and glial differentiation: report of two cases. *Acta Neuropathol* 1981; 55 (3): 243–6. DOI: 10.1007/BF00691324
 165. Tamrazi B., Nelson M., Blüml S. Pineal Region Masses in Pediatric Patients. *Neuroimaging Clin N Am* 2017; 27 (1): 85–97. DOI: 10.1016/j.nic.2016.08.002
 166. Guerreiro Stucklin A.S., Ryall S., Fukuoka K., Zapotocky M., Las-saletta A., Li C., et al. Alterations in ALK/ROS1/NTRK/MET drive a group of infantile hemispheric gliomas. *Nat Commun* 2019; 10 (1): 4343. DOI: 10.1038/s41467-019-12187-5
 167. Janesick A., Wu S.C., Blumberg B. Retinoic acid signaling and neuronal differentiation. *Cell Mol Life Sci* 2015; 72 (8): 1559–76. DOI: 10.1007/s00018-014-1815-9
 168. de Thé H. Differentiation therapy revisited. *Nat Rev Cancer*. 2018; 18 (2): 117–27. DOI: 10.1038/nrc.2017.103
 169. Smith V., Foster J. High-Risk Neuroblastoma Treatment Review. *Children (Basel)* 2018; 5 (9): 114. DOI: 10.3390/children5090114
 170. Mezquita B., Mezquita C. Two Opposing Faces of Retinoic Acid: Induction of Stemness or Induction of Differentiation Depending on Cell-Type. *Biomolecules* 2019; 9 (10): 567. DOI: 10.3390/biom9100567
 171. Westermarck U.K., Wilhelm M., Frenzel A., Henriksson M.A. The MYCN oncogene and differentiation in neuroblastoma. *Semin Cancer Biol* 2011; 21 (4): 256–66. DOI: 10.1016/j.semcancer.2011.08.001
 172. Parrella P., Caballero O.L., Sidransky D., Merbs S.L. Detection of c-myc amplification in uveal melanoma by fluorescent in situ hybridization. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001; 42 (8): 1679–84.
 173. Yarchoan M., Hopkins A., Jaffee E.M. Tumor Mutational Burden and Response Rate to PD-1 Inhibition. *N Engl J Med* 2017; 377 (25): 2500–1. DOI: 10.1056/NEJMc1713444
 174. Casey D.L., Cheung N.V. Immunotherapy of Pediatric Solid Tumors: Treatments at a Crossroads, with an Emphasis on Antibodies. *Cancer Immunol Res* 2020; 8 (2): 161–6. DOI: 10.1158/2326-6066.CIR-19-0692