

Герминальные нонсенс-мутации в гене *SMARCB1* у российских пациентов с рабдоидными опухолями почек

Д.С. Михайленко¹⁻³, М.В. Телешова⁴, Д.В. Перепечин¹, Г.Д. Ефремов¹, Д.Ю. Качанов⁴, Е.В. Райкина⁴, В.О. Бобрынина⁵, С.Г. Лаврина⁴, А.М. Митрофанова⁴, Д.М. Коновалов⁴, С.Р. Варфоломеева⁴, Б.Я. Алексеев¹

¹Научно-исследовательский институт урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Минздрава России; Россия, 105425 Москва, ул. 3-я Парковая, 51, корп. 4;

²ФГБНУ «Медико-генетический научный центр»; Россия, 115478 Москва, ул. Москворечье, 1;

³Институт молекулярной медицины ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России; Россия, 119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2;

⁴ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России; Россия, 117997 Москва, ул. Саморы Машела, 1;

⁵ЗАО «Геноаналитика»; Россия, 119234 Москва, Ленинские горы, вл. 1, стр. 77

Контакты: Дмитрий Сергеевич Михайленко dimsERG@mail.ru

Злокачественные рабдоидные опухоли (ЗРО) относятся к одним из наиболее агрессивных новообразований раннего детского возраста. Для их развития характерно наличие инактивирующей мутации гена *SMARCB1* (*hSNF5/INI1/BAF47*), супрессора опухолевого роста, локализованного в локусе 22q11.2. До 30 % случаев заболевания обусловлены наличием герминальных мутаций этого гена, что на сегодняшний день расценивается как проявление синдрома предрасположенности к развитию рабдоидных опухолей 1-го типа (*rhabdoid tumor predisposition syndrome type 1, RTPS1*). В целях определения мутаций гена *SMARCB1* в рамках совершенствования генетической лабораторной диагностики *RTPS1*, а также оценки соотношения гено-фенотипических корреляций при данном заболевании мы провели исследование кодирующей части гена *SMARCB1* с помощью полимеразной цепной реакции и последующего секвенирования у 18 пациентов со ЗРО различной локализации. У 3 больных был подтвержден *RTPS1* и найдены *de novo* нонсенс-мутации с.157C→T (p.R53*), с.669_670del (p.C223*) и с.843G→A (p.W281*), что ассоциировалось со ЗРО почек, ранним возрастом на момент постановки диагноза (медиана 2,6 мес) и дальнейшим неблагоприятным прогнозом заболевания. Выявление герминальных мутаций *SMARCB1* у пациентов со ЗРО имеет важное значение для оценки рисков развития метакронных опухолей и медико-генетического консультирования членов семьи.

Ключевые слова: злокачественная рабдоидная опухоль, ген *SMARCB1*, нонсенс-мутация, секвенирование, опухоль почки

DOI: 10.17650/1726-9776-2017-13-2-14-19

Germline nonsense-mutations of the *SMARCB1* gene in Russian patients with rhabdoid renal tumors

D.S. Mikhaylenko¹⁻³, M.V. Teleshova⁴, D.V. Perepechin¹, G.D. Efremov¹, D.Yu. Kachanov⁴, E.V. Raykina⁴, V.O. Bobrynina⁵, S.G. Lavrina⁴, A.M. Mitrofanova⁴, D.M. Kononov⁴, S.R. Varfolomeeva⁴, B.Ya. Alekseev¹

¹N.A. Lopatkin Research Institute of Urology and Interventional Radiology – branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia; Build. 4, 51 3rd Parkovaya St., Moscow 105425, Russia;

²Research Center for Medical Genetics; 1 Moskvorech'e St., Moscow 115478, Russia;

³Institute of Molecular Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia; Build. 2, 8 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russia;

⁴Dmitry Rogachev Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia; 1 Samory Mashela St., Moscow 117997, Russia;

⁵Genoanalytika Company; Build. 77, 1 Leninskie Gory, Moscow 119234, Russia

The malignant rhabdoid tumor (RT) is one of the most aggressive childhood neoplasm. RTs are characterized by the presence of inactivating mutations in the *SMARCB1* (*hSNF5/INI1/BAF47*) gene – a tumor suppressor localized in 22q11.2. Up to 30 % of RTs caused by germline mutations of this gene, to date those cases are considered as a manifestation of the rhabdoid tumor predisposition syndrome type 1 (*RTPS1*). We have analyzed the *SMARCB1* mutations by polymerase chain reaction and subsequent Sanger sequencing in 18 patients with RT in different localizations for improving of genetic laboratory diagnostics of the *RTPS1*, as well as searching of genotype-phenotype correlations in this disease. Three patients had *de novo* nonsense-mutations с.157C→T (p.R53*), с.669_670del (p.C223*) and с.843G→A (p.W281*), confirming *RTPS1*, which were associated with RT in the kidney, early age at diagnosis (median 2.6 months) and poor prognosis. Identification of germline *SMARCB1* mutations in the patients with RTs is essential to assess the risk of metachronous tumors and for genetic counseling of other family members.

Key words: malignant rhabdoid tumor, *SMARCB1* gene, nonsense-mutation, sequencing, renal tumor

Введение

Злокачественные рабдоидные опухоли (ЗРО) – группа редких высокозлокачественных новообразований раннего детского возраста. Показатель заболеваемости независимо от локализации не превышает 0,02–0,09 случая на 100 тыс. детского населения [1]. В зависимости от топографии первичной опухоли выделяют ЗРО почек, мягких тканей (экстракраниальные, экстраренальные ЗРО) и центральной нервной системы (атипичная тератоидно-рабдоидная опухоль (АТРО)). Заболевают преимущественно дети раннего возраста, медиана на момент постановки диагноза составляет 12,3 мес; иногда опухоли развиваются уже внутриутробно [2, 3].

Независимо от локализации ЗРО выделены в отдельную нозологическую форму ввиду характерного генетического нарушения – инактивации гена-супрессора опухолевого роста *SMARCB1* (*hSNF5/INI1/BAF47*), локализованного в районе 22q11.2. Этот ген кодирует один из ключевых компонентов аденозинтрифосфатзависимого комплекса ремоделинга хроматина SW1/SNF [1]. Биаллельную инактивацию этого гена выявляют в 98 % случаев ЗРО [4]. Опухоли могут развиваться как спорадические вследствие соматических мутаций, а могут быть проявлением синдрома предрасположенности к развитию рабдоидных опухолей (rhabdoid tumor predisposition syndrome, RTPS). В настоящее время выделяют 2 типа синдрома: 1-й тип (RTPS1, OMIM: 609322) обусловлен наличием герминальных мутаций в гене *SMARCB1*; 2-й тип, значительно более редкий (RTPS2, OMIM: 613325), характеризуется мутациями в гене *SMARCA4* [5, 6]. Доля RTPS1 среди ЗРО всех локализаций составляет 30 % [7, 8]. Около 70 % герминальных мутаций при RTPS1 представлены нонсенс-мутациями, мутациями сайтов сплайсинга и небольшими делециями/инсерциями в экзонах 2–7, остальные 30 % – внутригенными делециями/дупликациями экзонов и протяженными делециями всего гена [9, 10]. При экстракраниальной локализации новообразования иногда возникает необходимость проведения дифференциального диагноза RTPS1 и других онкологических синдромов. В частности, шванномы и менингиомы могут быть частью клинической картины нейрофиброматоза 2-го типа, вызываемого мутациями в гене *NF2* [11, 12]. Мутации в гене *SMARCA4* могут приводить к развитию RTPS2; менингиомы бывают проявлением синдрома Горлина (обусловлен мутациями в гене *PTCH*) [5, 13]. В литературе описаны такие нетипичные случаи, как манифестация RTPS1 в виде ЗРО сердца. Рекомендуется проводить поиск мутаций *SMARCB1* у больных ЗРО любой локализации, в том числе при первично-множественных опухолях; также анализ надо выполнять пациентам со шванноматозом при отрицательном результате теста на мутации генов *NF1/2* [14].

Исследование популяционных особенностей мутаций гена *SMARCB1* при RTPS1 и других онкологических заболеваниях остается актуальной задачей для совершенствования генетической лабораторной диагностики и интерпретации гено-фенотипических корреляций.

Цель работы – поиск и характеристика герминальных мутаций гена *SMARCB1* у российских пациентов со ЗРО.

Материалы и методы

В исследование вошли 18 пациентов со ЗРО различной локализации (мягкие ткани, почки, центральная нервная система) в возрасте 0,3–46,4 мес (медиана 6,5 мес), получавшие лечение в ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева в период с февраля 2012 г. по ноябрь 2016 г. Во всех случаях диагноз ЗРО устанавливался на основании результатов гистологического исследования ткани опухоли и подтверждался потерей ядерной экспрессии *SMARCB1* (при наличии положительного внутреннего контроля, например на эндотелии сосудов) при проведении иммуногистохимического анализа. От законных представителей всех пациентов было получено информированное согласие. Исследование одобрено локальным этическим комитетом.

Геномную ДНК выделяли из образцов цельной крови с помощью набора АмплиПрайм ДНК-сорб-В (Интерлабсервис, Россия).

Полимеразную цепную реакцию (ПЦР) для амплификации экзонов 1–9 гена *SMARCB1* проводили с использованием праймеров и условий, опубликованных ранее [15]. Наличие специфических ПЦР-продуктов проверяли с помощью электрофореза в 8 % полиакриламидном геле с окраской нитратом серебра.

Секвенирование ПЦР-продуктов выполняли с использованием набора BigDye Terminator v. 3.1 Cycle Sequencing Kit (Applied Biosystems, США). Предварительно обрабатывали ПЦР-смесь 1 единицей активности щелочной фосфатазы и 4 единицами активности экзонуклеазы I из *Escherichia coli* для удаления непрореагировавших праймеров и дезоксинуклеотидтрифосфатов (dNTPs). Детекцию меченых фрагментов осуществляли на капиллярном секвенаторе 3500xL (Applied Biosystems, США).

Результаты и обсуждение

Характеристики пациентов представлены в таблице. Для оценки локализации первичной опухоли и стадии заболевания больным проводили комплексное обследование в объеме рутинных лабораторных тестов, компьютерной томографии органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза, магнитно-резонансной томографии зоны поражения и головного мозга, пункций костного мозга из 4 точек, остеосцинтиграфии с бисфосфонатами, мечеными изотопом технеция ^{99m}Tc.

Клинические характеристики пациентов, вошедших в исследование
Clinical data for patients included in the study

| № пациента Patient No. | Пол Sex | Возраст, мес Age, months | Локализация опухоли Tumor localization | Наличие и локализация метастазов Metastases and their location | Наличие герминальных мутаций SMARCB1 Germline SMARCB1 mutations | Статус пациента Patient status | Длительность наблюдения, мес Follow-up duration, months |
|---------------------------|-------------------|-----------------------------|---|--|--|-----------------------------------|--|
| 1 | Женский Female | 0,3 | Голова/шея Head/neck | — | — | Жив Alive | 39,0 |
| 2 | Женский Female | 15,6 | Почка Kidney | Лимфатический узлы, легкие, брюшина Lymph nodes, lungs, peritoneum | — | Умер Dead | 2,0 |
| 3 | Мужской Male | 19,3 | Почка Kidney | Легкие Lungs | — | Умер Dead | 0,5 |
| 4 | Мужской Male | 13,0 | Печень Liver | Печень Liver | — | Умер Dead | 2,0 |
| 5 | Женский Female | 5,7 | Голова/шея Head/neck | Лимфатический узлы Lymph nodes | — | Жив Alive | 14,0 |
| 6 | Женский Female | 1,4 | Средостение Mediastinum | — | — | Умер Dead | 5,0 |
| 7 | Мужской Male | 3,1 | Малый таз Small pelvic | Легкие, печень Lungs, liver | — | Умер Dead | 2,0 |
| 8 | Женский Female | 1,3 | Почка Kidney | Лимфатический узлы, печень Lymph nodes, liver | — | Умер Dead | 9,5 |
| 9 | Женский Female | 6,5 | Почка Kidney | Лимфатический узлы, легкие, головной мозг Lymph nodes, lungs, brain | c.669_670del (p.C223*) | Умер Dead | 3,0 |
| 10 | Мужской Male | 1,2 | Голова/шея Head/neck | Лимфатический узлы, легкие Lymph nodes, lungs | — | Жив Alive | 5,5 |
| 11 | Женский Female | 2,4 | Почка Kidney | — | c.157C→T (p.R53*) | Умер Dead | 4,0 |
| 12 | Мужской Male | 46,4 | Голова/шея Head/neck | — | — | Жив Alive | 30,0 |
| 13 | Женский Female | 34,0 | IV желудочек Ventricle IV | Мозжечок Cerebellum | — | Жив Alive | 32,0 |
| 14 | Мужской Male | 1,6 | Печень Liver | Легкие, надпочечник, канцероматоз брюшины Lungs, adrenal gland, peritoneal carcinomatosis | — | Умер Dead | 5,0 |
| 15 | Женский Female | 2,6 | Почка Kidney | — | c.843G→A (p.W281*) | Умер Dead | 14,0 |
| 16 | Мужской Male | 12,8 | Туловище Trunk | — | — | Жив Alive | 28,0 |
| 17 | Женский Female | 45,6 | Почка Kidney | Лимфатический узлы, легкие Lymph nodes, lungs | — | Умер Dead | 19,5 |
| 18 | Мужской Male | 6,6 | Печень Liver | — | — | Жив Alive | 57,0 |

Примечание. Обозначения мутаций даны в соответствии с международной номенклатурой HGVS.
Note. Mutations are presented in accordance with the International HGVS Nomenclature.

В результате проведенного обследования у 10 (55,5 %) больных был установлен диагноз ЗРО мягких тканей, у 7 (39,0 %) – ЗРО почек и у 1 – АТРО. У пациентов со ЗРО мягких тканей первичная опухоль была локализована в области головы и шеи в 4 (40,0 %) случаях, поражение печени отмечено у 4 (40,0 %) больных, по 1 случаю пришлось на поражение средостения, малого таза и мягких тканей спины. У всех пациентов со ЗРО почек имело место унилатеральное поражение: в 6 случаях поражение правой почки, в 1 – левой. АТРО была локализована в области дна IV желудка. Отдаленные метастазы на момент постановки диагноза выявлены у 11 (61,1 %) больных.

Всем пациентам было выполнено молекулярно-генетическое исследование образцов геномной ДНК, выделенных из цельной крови, включающее ПЦР с последующим секвенированием экзонов 1–9 гена *SMARCB1*. Инактивирующие мутации были найдены в 16,6 % (3/18) случаев. Все выявленные мутации представляли собой нонсенс-мутации, локализованные в экзонах 2, 6 и 7, соответственно с.157C→T (p.R53*), с.669_670del (p.C223*), с.843G→A (p.W281*) в гетерозиготном состоянии (см. рисунок). Образцы крови родителей также были подвергнуты молекулярно-генетическому анализу, однако у них не обнаружены мутации, которые ранее были найдены у пробандов, что позволяет классифицировать их как мутации *de novo*.

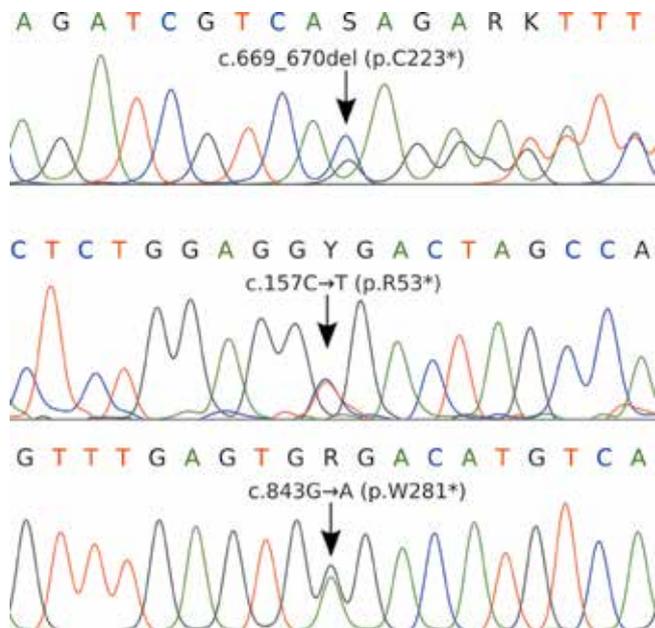
Отметим, что частота встречаемости мутаций в нашей работе была ниже, чем у некоторых других авторов [8, 10]. Это может быть объяснено как популяционными особенностями, так и тем, что нами был проведен анализ только точковых мутаций секвенированием по Сэнгеру, который целесообразно дополнять анализом на протяженные делеции гена с помощью, например, мультиплексной амплификации лигированных зондов или цифровой ПЦР. Как и в нашем исследовании, практически все обнаруженные точковые мутации у других авторов – мутации *de novo*, что обусловлено высокой летальностью и инвалидизацией больных с RTPS1 до достижения репродуктивного возраста [7–10]. Отсутствие «горячих» точек мутагенеза и преобладание нонсенс-мутаций над другими типами однонуклеотидных мутаций согласуются с имеющимися данными о нарушениях в гене *SMARCB1* при RTPS1 [9]. При сопоставлении наших результатов с базой данных HGMD (Human Gene Mutation Database); (<http://www.hgmd.cf.ac.uk>) мутация с.157C→T (p.R53*) была идентифицирована под номером SM034687 как впервые описанная другими авторами у 7-месячного ребенка с АТРО [16]. Данную мутацию впоследствии неоднократно обнаруживали при исследовании *SMARCB1* в ЗРО различных локализаций, например при проведении полногеномных исследований или целенаправленного поиска мутаций в этом гене [17, 18], что отражено в базе данных

COSMIC (Catalogue Of Somatic Mutations In Cancer); (<http://cancer.sanger.ac.uk/cosmic>, номер мутации COSM24595). Делеция 2 нуклеотидов с формированием стоп-кодона с.669_670del (p.C223*) была описана лишь однажды у пациента со ЗРО почки (COSM1069) [19]. Другую обнаруженную нами мутацию с.843G→A (p.W281*) также находили у детей со ЗРО почки (COSM1058) [7, 20].

В экспериментах на клеточных культурах показаны по крайней мере 5 различных механизмов, с помощью которых может реализовываться потенциал точковых инактивирующих мутаций гена *SMARCB1* (в том числе нонсенс-мутаций, выявленных в настоящей работе) как у гена-супрессора опухолевого роста в опухолях почки. Во-первых, восстановление экспрессии *SMARCB1* приводит к репрессии циклина D1/CDK4 и аресту клеточного цикла в точке G0/G1. Во-вторых, потеря *SMARCB1* активирует сигнальный путь Sonic Hedgehog через экспрессию генов-мишеней *GLII* и *PTCH*, а также сигнальный путь Wnt/β-катенин, повышает экспрессию фактора E2F и, главное, мобилизует нуклеосомы в промоторах онкогенов, вступая в антагонистические отношения с белками группы polycomb, затрудняющими ремоделинг хроматина [21].

Пациентам было проведено комплексное специфическое лечение в рамках рекомендаций протоколов терапии в зависимости от локализации образования (ЗРО почек – EU-RHAB, SIOP WT 2001; ЗРО мягких тканей – EU-RHAB, CWS 2009; АТРО – АТРО 2006) с использованием неoadъювантной/адъювантной полихимиотерапии, лучевой терапии и хирургического вмешательства. Медиана наблюдения составила 7,5 (0,5–57,0) мес. На момент написания данной публикации 7 (38,8 %) пациентов живы, 11 (61,2 %) умерли. Смерть больных во всех случаях была обусловлена рецидивом/прогрессированием основного заболевания.

Следует отдельно отметить, что все 3 больных, у которых были выявлены герминальные мутации, имели ЗРО почек и манифестацию заболевания в первые 6 мес жизни (медиана возраста на момент постановки диагноза 2,6 мес). Медиана возраста в когорте пациентов с наличием герминальных мутаций по сравнению с когортой пациентов с отсутствием таковых была меньше (2,6 (2,4–6,5) мес против 6,6 (0,3–46,4 мес)), однако статистически значимых различий не получено ($p = 0,51$). Все больные с наличием герминальных мутаций умерли от прогрессии опухоли в ранние сроки от момента инициации специфической терапии (2 пациента) и развития системного рецидива заболевания (1 пациент). В последнем случае у больного, достигшего полного ответа на фоне специфического лечения, отмечено поражение головного мозга, что может рассматриваться как системный рецидив заболевания или формирование метастазной опухоли на фоне генетической предрасположенности.



Мутации гена *SMARCB1*, выявленные в настоящей работе (верхний график — секвенирование с обратного праймера)
SMARCB1 gene mutations identified in this study (upper graph is sequencing with reverse primer)

Поиск и характеристика герминальных мутаций *SMARCB1* при наследственных и врожденных онкологических синдромах имеют значение как с фундамен-

тальной (более детальное понимание способов инактивации *SMARCB1* в канцерогенезе), так и с практической точки зрения. В последнем случае немаловажным является возможность сопоставления результатов конкретного анализа с ранее опубликованными данными о той же мутации при RTPS1, также не исключены генотипические корреляции и/или популяционные особенности в частотах мутаций, которые могут быть выявлены при накоплении данных о мутациях гена *SMARCB1* от различных исследователей.

Заключение

Мы провели диагностику, включая поиск мутаций в гене *SMARCB1*, и лечение 18 пациентов со ЗРО, наблюдавшихся в ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева в период с февраля 2012 г. по ноябрь 2016 г. В 16,5 % случаев обнаружены герминальные мутации гена *SMARCB1*, приводящие к формированию преждевременного стоп-кодона, что клинически ассоциировалось с развитием ЗРО почек и манифестацией заболевания в течение первых месяцев жизни. Выявление герминальных мутаций у пациентов со ЗРО имеет важное значение для оценки рисков развития метакронных опухолей и медико-генетического консультирования членов семьи. Влияние наличия герминальных мутаций гена *SMARCB1* на прогноз заболевания требует дальнейшего изучения на больших когортах больных.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Van den Heuvel-Eibrink M.M., van Tinteren H., Rehorst H. et al. Malignant rhabdoid tumours of the kidney (MRTKs), registered on recent SIOP protocols from 1993 to 2005: a report of the SIOP renal tumour study group. *Pediatr Blood Cancer* 2011;56(5):733–7. DOI: 10.1002/pbc.22922. PMID: 21370404.
2. Heck J.E., Lombardi C.A., Cockburn M. et al. Epidemiology of rhabdoid tumors of early childhood. *Pediatr Blood Cancer* 2013;60(1):77–81. DOI: 10.1002/pbc.24141. PMID: 22434719.
3. Fernandez C., Bouvier C., Sevenet N. et al. Congenital disseminated malignant rhabdoid tumor and cerebellar tumor mimicking medulloblastoma in monozygotic twins. *pathologic and molecular diagnosis. Am J Surg Pathol* 2002;26(2):266–70. PMID: 11812951.
4. Kieran M.W., Roberts C.W., Chi S.N. et al. Absence of oncogenic canonical pathway mutations in aggressive pediatric rhabdoid tumors. *Pediatr Blood Cancer* 2012;59(7):1155–7. DOI: 10.1002/pbc.24315. PMID: 22997201.
5. Witkowski L., Lalonde E., Zhang J. et al. Familial rhabdoid tumor “avant la lettre” – from pathology review to exome sequencing and back again. *J Pathol* 2013;231(1):35–43. DOI: 10.1002/path.4225. PMID: 23775540.
6. Schneppenheim R., Fruhwald M.C., Gesk S. et al. Germline nonsense mutation and somatic inactivation of SMARCA4/BRG1 in a family with rhabdoid tumor predisposition syndrome. *Am J Hum Genet* 2010;86(2):279–84. DOI: 10.1016/j.ajhg.2010.01.013. PMID: 20137775.
7. Biegel J.A., Tan L., Zhang F. et al. Alterations of the hSNF5/INI1 gene in central nervous system atypical teratoid/rhabdoid tumors and renal and extrarenal rhabdoid tumors. *Clin Cancer Res* 2002;8(11):3461–7. PMID: 12429635.
8. Bourdeaut F., Lequin D., Brugieres L. et al. Frequent hSNF5/INI1 germline mutations in patients with rhabdoid tumor. *Clin Cancer Res* 2011;17(1):31–8. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-10-1795. PMID: 21208904.
9. Teplick A., Kowalski M., Biegel J.A., Nichols K.E. Educational paper: screening in cancer predisposition syndromes: guidelines for the general pediatrician. *Eur J Pediatr* 2011;170(3):285–94. DOI: 10.1007/s00431-010-1377-2. PMID: 21210147.
10. Gigante L., Paganini I., Frontali M. et al. Rhabdoid tumor predisposition syndrome caused by *SMARCB1*

- constitutional deletion: prenatal detection of new case of recurrence in siblings due to gonadal mosaicism. *Fam Cancer* 2016;15(1):123–6. DOI: 10.1007/s10689-015-9836-6. PMID: 26342593.
11. Biegel J.A., Busse T.M., Weissman B.E. SWI/SNF chromatin remodeling complexes and cancer. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2014;166C(3):350–66. DOI: 10.1002/ajmg.c.31410. PMID: 25169151.
 12. Johansson G., Andersson U., Melin B. Recent developments in brain tumor predisposing syndroms. *Acta Oncol* 2016;55(4):401–11. DOI: 10.3109/0284186X.2015.1107190. PMID: 26634384.
 13. Bartelheim K., Sumerauer D., Behrends U. et al. Clinical and genetic features of rhabdoid tumors of the heart registered with the European Rhabdoid Registry (EU-RHAB). *Cancer Genet* 2014;207(9):379–83. DOI: 10.1016/j.cancergen.2014.04.005. PMID: 24972932.
 14. Sredni S.T., Tomita T. Rhabdoid tumor predisposition syndrome. *Pediatr Dev Pathol* 2015;18(1):49–58. DOI: 10.2350/14-07-1531-MISC.1. PMID: 25494491.
 15. Dagar V., Chow C.W., Ashley D.M., Algar E.M. Rapid detection of SMARCB1 sequence variation using high resolution melting. *BMC Cancer* 2009;9:437. DOI: 10.1186/1471-2407-9-437. PMID: 20003390.
 16. Fujisawa H., Takabatake Y., Fukusato T. et al. Molecular analysis of the rhabdoid predisposition syndrome in a child: a novel germline hSNF5/INI1 mutation and absence of c-myc amplification. *J Neurooncol* 2003;63(3):257–62. PMID: 12892231.
 17. Hasselblatt M., Isken S., Linge A. et al. High-resolution genomic analysis suggests the absence of recurrent genomic alterations other than SMARCB1 aberrations in atypical teratoid/rhabdoid tumors. *Genes Chromosomes Cancer* 2013;52(2):185–90. DOI: 10.1002/gcc.22018. PMID: 23074045.
 18. Eaton K.W., Tooke L.S., Wainwright L.M. et al. Spectrum of SMARCB1/INI1 mutations in familial and sporadic rhabdoid tumors. *Pediatr Blood Cancer* 2011;56(1):7–15. DOI: 10.1002/pbc.22831. PMID: 21108436.
 19. Sevenet N., Lellouch-Tubiana A., Schofield D. et al. Spectrum of hSNF5/INI1 somatic mutations in human cancer and genotype-phenotype correlations. *Hum Mol Genet* 1999;8(13):2359–68. PMID: 10556283.
 20. Jackson E.M., Sievert A.J., Gai X. et al. Genomic analysis using high-density single nucleotide polymorphism-based oligonucleotide arrays and multiplex ligation-dependent probe amplification provides a comprehensive analysis of INI1/SMARCB1 in malignant rhabdoid tumors. *Clin Cancer Res* 2009;15(6):1923–30. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-08-2091. PMID: 19276269.
 21. Kim K.H., Roberts C.W. Mechanisms by which SMARCB1 loss drives rhabdoid tumor growth. *Cancer Genet* 2014;207(9):365–72. DOI: 10.1016/j.cancergen.2014.04.004. PMID: 24853101.