



Обзор

Генетические предикторы инсулинпродуцирующей опухоли поджелудочной железы

Юкина М.Ю.¹ • Нуралиева Н.Ф.¹ • Трошина Е.А.¹

Юкина Марина Юрьевна – канд. мед. наук, вед. науч. сотр., отдел терапевтической эндокринологии¹
✉ 117036, г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, 11, Российская Федерация.
Тел.: +7 (495) 668 20 73.
E-mail: kuronova@yandex.ru

Нуралиева Нурана Фейзуллаевна – науч. сотр., отдел терапевтической эндокринологии¹

Трошина Екатерина Анатольевна – д-р мед. наук, профессор, чл.-корр. РАН, заведующая отделом терапевтической эндокринологии¹

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России; 117036, г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, 11, Российская Федерация

Инсулинома – наиболее часто встречающаяся функционирующая опухоль поджелудочной железы. Примерно в 5% случаев заболевание ассоциировано с синдромом множественных эндокринных неоплазий 1-го типа (МЭН1), обусловленным мутацией в гене *MEN1*. МЭН1 может манифестировать аденомами гипофиза и околощитовидных желез, панкреатическими нейроэндокринными опухолями, опухолями щитовидной железы, надпочечников, кишечника, карциноидами легких и других органов. Однако у 5–10% пациентов с клиническими проявлениями данного синдрома не удается обнаружить мутаций в *MEN1*. Более того, причиной заболевания могут быть различные нарушения (мутации, полиморфизмы и пр.) и в других генах. В литературе описано более 30 генов, изменения которых ассоциированы с инсулинпродуцирующей опухолью поджелудочной железы. При известной герминальной мутации прогноз и тактика ведения больных с инсулиномой может определяться наследственным заболеванием, с которым ассоциирована

опухоль. Подчеркивается необходимость поиска новых генетических маркеров, предрасполагающих к развитию инсулиномы. Обсуждается необходимость расширенного генетического тестирования пациентов с инсулиномой, в первую очередь молодого возраста с мультифокальным поражением,отягощенным семейным анамнезом и сопутствующей ассоциированной патологией.

Ключевые слова: инсулинома, герминальная мутация, спорадическая мутация, генетический скрининг

Для цитирования: Юкина МЮ, Нуралиева НФ, Трошина ЕА. Генетические предикторы инсулинпродуцирующей опухоли поджелудочной железы. Альманах клинической медицины. 2019;47(2):149–55. doi: 10.18786/2072-0505-2019-47-019.

Поступила 03.04.2019; принята к публикации 06.04.2019; опубликована 10.04.2019

Инсулинома – наиболее часто встречающаяся функционирующая опухоль поджелудочной железы (менее 1% инсулином имеют внепанкреатическую локализацию), клинически проявляющаяся гипогликемическим синдромом [1]. Данный синдром представляет собой симптомокомплекс, включающий снижение уровня глюкозы крови

(гипогликемию) с нейрогликопеническими симптомами, купирующийся введением глюкозы. Неблагоприятный исход в первую очередь обусловлен жизнеугрожающими тяжелыми гипогликемиями, в 10% случаев встречается злокачественная опухоль. Заболеваемость инсулиномой составляет приблизительно 1–3 случая на миллион населения в год [1]. Самые большие сложности



вызывает диагностика инсулиномы, как лабораторная, так и топическая. Именно поэтому обследование и лечение данной когорты пациентов желательно осуществлять в условиях высокоспециализированных медицинских учреждений [2] с привлечением мультидисциплинарной команды специалистов [1].

Цель обзора – описание генетических нарушений, ассоциированных с инсулиномой поджелудочной железы, и клинических особенностей наследственных синдромов, в рамках которых развивается опухоль. Кроме того, в статье определяются показания к расширенному генетическому обследованию при инсулиноме и разясняется актуальность поиска новых генетических предикторов заболевания.

Герминальные мутации, ассоциированные с инсулиномой

Примерно в 5% случаев инсулинома ассоциирована с синдромом множественных эндокринных неоплазий 1-го типа (МЭН1) [1], обусловленным мутацией в гене *MEN1* (кодирует ядерный протеин менин, который является опухолевым супрессором и взаимодействует с другими протеинами, участвующими в регуляции транскрипции, пролиферации клеток и стабильности генома [3]). Заболевание может манифестировать аденомами гипофиза и околощитовидных желез, панкреатическими нейроэндокринными опухолями, опухолями щитовидной железы, надпочечников, кишечника, карциноидами легких и других органов. У пациентов с МЭН1 часто встречаются ангиофибромы, коллагеномы и липомы. Инсулинома в 58% случаев становится первым проявлением синдрома (при этом на момент обнаружения опухоли, как правило, имеет место мягкая форма первичного гиперпаратиреоза). Инсулинома при МЭН1 диагностируется в молодом возрасте (30–35 лет, приблизительно на 10 лет раньше, чем при спорадической инсулиноме) и очень редко в детском. Необходимо отметить, что в большинстве случаев правильный диагноз устанавливается с запозданием, часто спустя несколько лет после появления первых признаков гипогликемического синдрома [4–9].

Согласно данным D. Vezzosi и соавт. [10], злокачественные инсулиномы при синдроме МЭН1 встречаются у 8,1% пациентов. У 76–89% пациентов инсулиномы множественные [11]. В поджелудочной железе могут быть также обнаружены нефункционирующие нейроэндокринные опухоли. С учетом вышесказанного, в предоперационном периоде необходимо уточнять гормональную активность каждого образования поджелудочной

железы для определения объема оперативного вмешательства. С этой целью проводится артериально-стимулированный венозный забор крови [1].

Приблизительно у 5–10% пациентов с компонентами МЭН1 не выявляется мутация *MEN1* [12–14]. У части таких больных описаны изменения в других генах. Так, E. Pardi и соавт. [15] обнаружили вариант *Arg16His* гена *AIP* у пациента с инсулиномой и первичным гиперпаратиреозом. Авторы считают данный вариант полиморфизмом, так как он выявлен и у ряда здоровых индивидуумов [15]. Как известно, в отличие от мутаций, приводящих к патогенным вариантам генов, полиморфизмы обычно вызывают изменения, не влекущие за собой значимые изменения генов (непатогенные варианты), но в действительности различие между мутацией и полиморфизмом не всегда четкое. Cut-off между данными понятиями установлена на уровне 1% общей популяции, то есть если измененная аллель встречается менее чем в 1% популяции, она рассматривается как мутация. Как следствие, не исключается, что формирование фенотипа МЭН1 обусловлено взаимодействием между непатогенными и патогенными вариантами нескольких генов [16].

В уникальном клиническом случае, описанном Y. Ono и соавт. [17], у пациента со злокачественной инсулиномой, гиперкальциемией и повышением паратиреоидного гормона первоначально предположено наличие МЭН1 (сочетание нейроэндокринной опухоли поджелудочной железы и первичного гиперпаратиреоза). Однако у больного было зафиксировано снижение суточной экскреции кальция с мочой, соответственно, диагностирована семейная гипокальциурическая гиперкальциемия. При генетическом исследовании не обнаружено изменений в *MEN1*, но выявлена мутация в гене *CASR* (кодирует кальцийчувствительный рецептор, расположенный в плазматической мембране и регулирующий процессы воспаления, секреции гормонов, экспрессии генов, пролиферации, дифференцировки и апоптоза [18]), патогномоничная для семейной гипокальциурической гиперкальциемии. При этом в образцах ткани инсулиномы и метастазов обнаружена экспрессия мРНК *CASR*, а также белка, кодируемого данным геном. Примечательно, что в дооперационном периоде на фоне введения глюконата кальция при артериально-стимулированном венозном заборе крови прирост инсулина у данного больного был небольшим (менее чем в 2 раза) [17]. Учитывая сочетание у пациента двух редких заболеваний – злокачественной



инсулинпродуцирующей опухоли поджелудочной железы и семейной гипокальциурической гиперкальциемии (распространенность 1:78000 [19]), нельзя исключить, что мутации в гене *CASR* могут играть роль в туморогенезе и гормональной гиперсекреции при инсулиноме. Это предположение подтверждается данными W. Zhou и соавт. [18], которые обнаружили увеличение экспрессии данного гена по сравнению с нормальной панкреатической тканью. Более того, авторы подчеркивают: *CASR* является геном-концентратором, то есть регулирует экспрессию большого числа других генов.

Согласно данным V.P. Jyotsna и соавт. [3], мутации в гене *MEN1* могут быть выявлены и у пациентов со спорадическими инсулиномами. В исследование были включены 17 пациентов со спорадической (другие компоненты МЭН1 были исключены) инсулиномой (у 16 из них была диагностирована доброкачественная опухоль и у 1 – злокачественная) и 30 здоровых индивидуумов. Всем обследованным было проведено секвенирование ДНК клеток периферической крови. При этом в основной группе были выявлены 3 ранее не известные экзонные мутации в гене *MEN1*: M561K, Q192K и Q261Q. Исследователи также впервые обнаружили у пациентов с инсулиномой 2 интронных варианта (с.445-44G→A и с.913-42G→C) и экзонный однонуклеотидный полиморфизм (D418D (rs2071313)), которые отсутствовали в группе контроля. Вместе с тем авторы считают, что для уточнения возможной ассоциации выявленных вариантов с заболеванием необходимо проведение полномасштабных исследований.

Инсулинома также может встречаться у пациентов с синдромом фон Гиппеля – Линдау [20], который обусловлен мутацией в гене *VHL* и проявляется нейроэндокринными опухолями и кистами поджелудочной железы, карциномами и поликистозом почек, гемангиобластомами центральной нервной системы и сетчатки, феохромоцитомой и другими опухолями [11].

Кроме того, описаны случаи развития инсулинпродуцирующей опухоли поджелудочной железы при нейрофиброматозе 1-го типа, обусловленном мутацией в гене *NF1* и проявляющемся кожными изменениями (кожный нейрофиброматоз, гиперпигментация подмышечной и/или паховой области, пигментные пятна цвета «кофе с молоком»), феохромоцитомой, гамартомами радужной оболочки глаза (узелки Лиша), глиомами центральной нервной системы [21].

Инсулинома может быть ассоциирована с туберозным склерозом, который вызван мутациями

в генах-супрессорах *TSC1* и *TSC2* и проявляется поражением центральной нервной системы (корковые и субэпендимальные опухоли, аномалии белого вещества мозга, судорожные пароксизмы, умственная отсталость, нарушения поведения), доброкачественными гамартомами и опухолями почек, легких, поджелудочной железы низкой степени злокачественности, а также изменениями со стороны кожи (гипомеланотические макулы, ангиофибромы, «шагреньевая кожа» и др.). В большинстве случаев инсулинома развивается у пациентов с мутацией в гене *TSC2* и никогда не бывает первым проявлением заболевания. В этой связи ряд исследователей считает, что скрининг туберозного склероза у пациентов с инсулиномой нецелесообразен [21]. Однако, по нашему мнению, в настоящее время накоплено недостаточное количество данных для принятия решения о необходимости скрининга, особенно принимая во внимание крайне редкое развитие инсулиномы при туберозном склерозе [21].

Спорадические мутации, ассоциированные с инсулиномой

При инсулинпродуцирующей опухоли поджелудочной железы описаны соматические мутации (до 17% случаев [22]), а также другие изменения гена *MEN1* [23–25]. Выявлены также соматические изменения в генах *CDKI*, кодирующих ингибиторы циклинзависимых киназ (*CDKN2B*, *CDKN1C* и *CDKN2A*). Так, N. Lubomierski и соавт. показали снижение экспрессии *CDKN2B* в ткани доброкачественных инсулином в 33% случаев [25]. H. Wang и соавт. [24] обнаружили копий-нейтральную потерю гетерозиготности гена *CDKN1C* в 9 инсулиномах из 26. D. Bartsch и соавт. определили в ткани злокачественной опухоли гомозиготную делецию *CDKN2A* (кодирующего протеин p16), а в ткани доброкачественной инсулиномы – aberrантное метилирование данного гена [26]. В другом исследовании при иммунном окрашивании в 89% случаев доброкачественной и в 83% случаев злокачественной инсулиномы экспрессия p16 отсутствовала. При этом в нормальной ткани поджелудочной железы выявлена выраженная экспрессия p16 [22].

Кроме того, в клетках инсулиномы идентифицирована соматическая мутация в гене *Yin Yang 1* (*YY1*; кодирует транскрипционный фактор YY1, который вовлечен в гомеостаз метаболизма глюкозы, процессы митохондриального окисления и прогрессирования клеточного цикла). Транскрипционная активность YY1 регулируется через mTOR-сигнальный путь: ингибирование



mTOR приводит к связыванию YY1 и подавлению транскрипции таргетных генов, в том числе участвующих в сигнальном пути инсулина. Вследствие активации mTOR¹ происходит также отделение YY1 от репрессорного комплекса и увеличение экспрессии таргетных генов. Гиперэкспрессия YY1 коррелирует с неконтролируемой клеточной пролиферацией, туморогенезом и метастатическим потенциалом при многих видах злокачественных новообразований, в том числе эндокринных органов [27].

Y. Cao и соавт. [28] сообщили о соматической миссенс-мутации T372R в гене YY1 в 30% спорадических инсулином (в 34 из 113 опухолей) в популяции больных из Китая. Клинически наличие мутации T372R было ассоциировано с манифестацией опухоли в старшей возрастной категории пациентов. Другая исследовательская группа [29] обнаружила мутацию T372R гена YY1 в 33% случаев (в 14 из 43 инсулином) в популяции больных из Северной Америки и Швеции. H. Wang и соавт. [24] провели полное экзомное секвенирование и секвенирование РНК 26 инсулином и обнаружили мутацию T372R гена YY1 в 4 (15%) случаях. U.D. Lichtenauer и соавт. [30] провели экзомное секвенирование при спорадической инсулиноме в немецкой популяции. При этом распространенность миссенс-мутации T372R составила 13% (6 из 47 пациентов; примечательно, что все носители были женщинами старшей возрастной группы). В то же время K. Irshad и соавт. [27] не обнаружили данную соматическую мутацию в гене YY1 в популяции больных из Индии.

Механизмы, которые опосредуют опухолевый рост и автономную секрецию инсулина при мутации в YY1, остаются неизученными [29]. Предполагается, что мутация приводит к увеличению транскрипционной активности YY1. В частности, выявлено значительное усиление экспрессии генов *IDH3A*, *UCP2* и *COL1A1*, которая в норме контролируется YY1 [28]. Кроме того, M.K. Stromer и соавт. [29] показали, что при мутации в YY1 происходит увеличение экспрессии двух генов, которые в норме не регулируются YY1 (*ADCY1* и *CACNA2D2*). *ADCY1* – единственная нейронспецифическая аденилатциклаза, она не экспрессируется нормальной панкреатической тканью. Фермент активируется при увеличении концентрации Ca²⁺, приводит к ускорению синтеза циклического аденозинмонофосфата, который способствует поступлению Ca²⁺ в клетку. *CACNA2D2* кодирует субъединицу потенциалуправляемых кальциевых каналов. Усиление экспрессии *CACNA2D2* влечет за собой повышение

концентрации Ca²⁺ в β-клетке и, в свою очередь, ведет к хронической активации эктопической нейрональной *ADCY1*, постоянному увеличению циклического аденозинмонофосфата и внутриклеточного Ca²⁺ по принципу положительной обратной связи и стимуляции секреции инсулина². При этом секреция инсулина возрастает как при высоком, так и при низком уровне глюкозы. Кроме того, стойкое повышение внутриклеточной концентрации Ca²⁺ способствует пролиферации β-клеток [29].

При сравнении экспрессии генов в образцах ткани инсулиномы и нормальной панкреатической ткани было выявлено 1117 генов с повышением экспрессии и 514 генов – с уменьшением [18]. При этом анализ белок-белкового взаимодействия идентифицировал 7 генов-концентраторов:

- *GCG* (экспрессия снижена) – кодирует препропротеин, который расщепляется с образованием 4 пептидов, включая контринсулярный гормон глюкагон. Глюкагон является лигандом G-связанного рецептора, контролирующего пролиферацию β-клеток поджелудочной железы;
- *GCGR* (экспрессия повышена) – кодирует рецептор глюкагона (*GCGR*) и играет важную роль в регуляции уровня глюкозы крови. *GCGR* может усиливать секрецию инсулина и увеличивать массу β-клеток;
- *PLCB1* (экспрессия снижена) – кодирует фосфолипазу C, β1, которая регулирует внутриклеточную сигнальную трансдукцию, катализируя образование инозитол-1,4,5-трифосфата и диацилглицерола из фосфатидилинозитол-4,5-бифосфата, и, как предполагается, регулирует секрецию инсулина;
- *F2R* (экспрессия повышена) – кодирует рецептор фактора коагуляции II тромбина. Предполагается, что усиление экспрессии данного гена приводит к увеличению пролиферации β-клеток и секреции инсулина;
- *GRM1* (экспрессия повышена) и *GRM5* (экспрессия снижена) – кодируют метаболитные рецепторы глутамата 1 и 5 соответственно. Авторы высказывают гипотезу о том, что данные гены могут быть потенциальными биомаркерами инсулиномы;
- *CASR* (см. выше).

Результаты, полученные при биоинформатическом анализе, были подтверждены методом полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией.

H. Wang и соавт. [24] по результатам полного экзомного секвенирования и секвенирования

¹ Ингибиторы mTOR, в частности эверолимус, применяются при лечении пациентов с инсулиномой для поддержания нормогликемии, а также уменьшения размеров опухоли.

² В норме секреция инсулина стимулируется при увеличении внутриклеточной концентрации Ca²⁺ при поступлении пищи в желудочно-кишечный тракт, а также в процессе метаболизма глюкозы в β-клетках. При уменьшении уровня гликемии секреция инсулина подавляется.



РНК 26 инсулином обнаружили мутации в следующих генах: *KDM6A* (кодирует лизин-специфическую деметилазу), *FLNC* (кодирует филламин С), *ATR* (кодирует серин/треониновую протеинкиназу *ATR*), *ARHGAP35* (кодирует белки, активирующие гуанозин-5'-трифосфатазную активность RhoA). Каждая из мутаций была выявлена в 2 опухолях. Кроме того, обнаружено 258 соматических однонуклеотидных вариантов и 20 однонуклеотидных вариантов, включая инсерции и многонуклеотидные варианты [24].

Известно, что в 4–14% случаев инсулинома является злокачественной опухолью. Прогноз у данной когорты пациентов неблагоприятный: 10-летняя выживаемость составляет 29% [31]. Наиболее значимым предиктором злокачественности инсулиномы считается хромосомная нестабильность (в том числе по сравнению с размерами опухоли 2 см и более или значением пролиферативного индекса 2% и более). Так, в 44% злокачественных инсулинпродуцирующих опухолей отмечается делеция хромосомы 1p36. Кроме того, с метастазированием опухоли достоверно ассоциированы делеция 6q и амплификации 12q, 14q и 17p [22].

При злокачественной инсулиноме выявлена амплификация участка 14q32. При этом предполагается, что в опухолевую прогрессию вовлечен локализованный в данном участке ген *Akt1*, индуцирующий пролиферацию β -клеток за счет увеличения уровня циклинов D1 и D2. Обнаружены также изменения генов-онкосупрессоров: мутация A273S *TP53*, потеря гетерозиготности *PTEN* [22].

Согласно данным Y.M.H. Jonkers [22], которая исследовала методом сравнительной геномной гибридизации 27 инсулином (как доброкачественных, так и злокачественных), наиболее часто (более чем в 50% случаев) в опухолях могут быть обнаружены следующие хромосомные aberrации: амплификация 9q22.2-33.2 и делеция 11q23.3-q24.3, 22q13.1-q13.31 и 22q13.31-q13.32. Наряду с этим при инсулиноме описано гиперметилирование генов *RASSF1A* [32], *IGF2* [33], *MLH1* [32], гиперметилирование и соматические мутации в генах *p16^{INK4a}*, *p14^{AR}* [34], соматические мутации *K-Ras* [34], *H3F3A* [24, 28], *MLL3*, *LMO2* [28], увеличение экспрессии *H19* [24], *KCNQ1* [24], *GNAS* [22]. R. Hrašćan и соавт. [35] обнаружили в ткани

доброкачественной инсулиномы потерю гетерозиготности гена *SDHB*, кодирующего субъединицу сукцинатдегидрогеназы. Примечательно, что в ткани инсулиномы также выявлено увеличение экспрессии химерного гена *INS-IGF2*, который формируется в результате комбинации экзонов *IGF2* и соседнего гена инсулина *INS* [36].

Таким образом, прогноз и тактика ведения больных с инсулиномой могут определяться генетическими предикторами, с которыми ассоциирована опухоль. В этой связи представляется актуальным изучение, а затем и внедрение в клиническую практику генетического скрининга для определения злокачественного потенциала опухоли и выявления наследственных синдромов, в рамках которых могут диагностироваться другие тяжелые заболевания. Вопрос о проведении генетического обследования следует рассмотреть у всех пациентов с инсулиномой, в первую очередь при отягощенном семейном анамнезе; в случае клинико-лабораторных данных, подозрительных в отношении наследственных синдромов; у пациентов моложе 40 лет; при множественной инсулиноме или сочетании инсулиномы с нефункционирующими панкреатическими нейроэндокринными опухолями; при рецидиве инсулиномы после оперативного вмешательства [4].

Заключение

В настоящее время генетический скрининг заболеваний, ассоциированных с энтеропанкреатическими опухолями, в России не проводится или в лучшем случае ограничивается исследованием гена *MEN1*. Очевидно, что спектр исследуемых генов необходимо расширить (в особенности у пациентов молодого возраста) и включить в него не только *MEN1*, но и *CDNK1B*, *VHL*, *NF1*, *TSC1* и *TSC2*, а также другие гены с учетом данных семейного анамнеза, клинических, лабораторных и инструментальных исследований. Кроме того, назрела необходимость проведения исследований с целью поиска новых генетических маркеров, предрасполагающих к развитию как доброкачественной, так и злокачественной инсулиномы. Идентификация генетических предикторов заболевания позволит прогнозировать его течение, а также разработать эффективные методы лечения и профилактики. ©

Дополнительная информация

Финансирование

Работа проведена в рамках выполнения государственного задания «Наследственные опухолевые синдромы и множественные эндокринные неоплазии: персонализация диагностики и лечения,

прогнозирование рисков, идентификация ядерных семей» на 2018–2020 гг.

Конфликт интересов

Авторы статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.



Литература / References

- Jensen RT, Cadiot G, Brandi ML, de Herder WW, Kaltsas G, Komminoth P, Scoazec JY, Salazar R, Sauvaget A, Kianmanesh R; Barcelona Consensus Conference participants. ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine neoplasms: functional pancreatic endocrine tumor syndromes. *Neuroendocrinology*. 2012;95(2): 98–119. doi: 10.1159/000335591.
- Druce MR, Muthuppalaniappan VM, O'Leary B, Chew SL, Drake WM, Monson JP, Akker SA, Besser M, Sahdev A, Rockall A, Vyas S, Bhattacharya S, Matson M, Berney D, Reznick RH, Grossman AB. Diagnosis and localisation of insulinoma: the value of modern magnetic resonance imaging in conjunction with calcium stimulation catheterisation. *Eur J Endocrinol*. 2010;162(5):971–8. doi: 10.1530/EJE-10-0056.
- Jyotsna VP, Malik E, Birla S, Sharma A. Novel MEN 1 gene findings in rare sporadic insulinoma – a case control study. *BMC Endocr Disord*. 2015;15:44. doi: 10.1186/s12902-015-0041-2.
- Borson-Chazot F, Cardot-Bauters C, Mirallie É, Pattou F; French Endocrine Society. Insulinoma of genetic aetiology. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2013;74(3):200–2. doi: 10.1016/j.ando.2013.05.006.
- Sakurai A, Yamazaki M, Suzuki S, Fukushima T, Imai T, Kikumori T, Okamoto T, Horiuchi K, Uchino S, Kosugi S, Yamada M, Komoto I, Hanazaki K, Itoh M, Kondo T, Mihara M, Imamura M. Clinical features of insulinoma in patients with multiple endocrine neoplasia type 1: analysis of the database of the MEN Consortium of Japan. *Endocr J*. 2012;59(10):859–66. doi: 10.1507/endocrj.EJ12-0173.
- Kwon EB, Jeong HR, Shim YS, Lee HS, Hwang JS. Multiple endocrine neoplasia type 1 presenting as hypoglycemia due to insulinoma. *J Korean Med Sci*. 2016;31(6):1003–6. doi: 10.3346/jkms.2016.31.6.1003.
- Akhtar Y, Verardo A, Crane JL. Multiple endocrine neoplasia type 1 presenting with concurrent insulinoma and prolactinoma in early-adolescence. *Int J Pediatr Endocrinol*. 2018;2018:7. doi: 10.1186/s13633-018-0061-6.
- Fabbri HC, Mello MP, Soardi FC, Esquiaveto-Aun AM, Oliveira DM, Denardi FC, Moura-Neto A, Garmes HM, Baptista MT, Matos PS, Lemos-Marini SH, D'Souza-Li LF, Guerra-Júnior G. Long-term follow-up of an 8-year-old boy with insulinoma as the first manifestation of a familial form of multiple endocrine neoplasia type 1. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2010;54(8):754–60. doi: 10.1590/S0004-27302010000800016.
- Goudet P, Dalac A, Le Bras M, Cardot-Bauters C, Niccoli P, Lévy-Bohbot N, du Boullay H, Bertagna X, Ruszniewski P, Borson-Chazot F, Vergès B, Sadoul JL, Ménégau F, Tabarin A, Kühn JM, d'Anella P, Chabre O, Christin-Maitre S, Cadiot G, Binquet C, Delemer B. MEN1 disease occurring before 21 years old: a 160-patient cohort study from the Groupe d'étude des Tumeurs Endocrines. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(4):1568–77. doi: 10.1210/jc.2014-3659.
- Vezzosi D, Cardot-Bauters C, Bouscaren N, Lebras M, Bertholon-Grégoire M, Niccoli P, Levy-Bohbot N, Groussin L, Bouchard P, Tabarin A, Chanson P, Lecomte P, Guilhem I, Carrere N, Mirallie E, Pattou F, Peix JL, Goere D, Borson-Chazot F, Caron P, Bongard V, Carnaille B, Goudet P, Baudin E. Long-term results of the surgical management of insulinoma patients with MEN1: a Groupe d'étude des Tumeurs Endocrines (GTE) retrospective study. *Eur J Endocrinol*. 2015;172(3):309–19. doi: 10.1530/EJE-14-0878.
- Jensen RT, Berna MJ, Bingham DB, Norton JA. Inherited pancreatic endocrine tumor syndromes: advances in molecular pathogenesis, diagnosis, management, and controversies. *Cancer*. 2008;113(7 Suppl):1807–43. doi: 10.1002/cncr.23648.
- Lee M, Pellegata NS. Multiple endocrine neoplasia type 4. *Front Horm Res*. 2013;41:63–78. doi: 10.1159/000345670.
- Thakker RV. Multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1) and type 4 (MEN4). *Mol Cell Endocrinol*. 2014;386(1–2):2–15. doi: 10.1016/j.mce.2013.08.002.
- Şimşir İY, Ertan Y, Sözbilen M, Makay Ö, Erdoğan M, Çetinkalp Ş, Saygılı LF, Yılmaz C, Berdeli A, Özgen AG. Multiple endocrine neoplasia type 4 (MEN4) syndrome. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2015;7 Suppl 2:77–92.
- Pardi E, Borsari S, Saponaro F, Bogazzi F, Urbani C, Mariotti S, Pigliaru F, Satta C, Pani F, Materazzi G, Miccoli P, Grantalano L, Marocchi C, Cetani F. Mutational and large deletion study of genes implicated in hereditary forms of primary hyperparathyroidism and correlation with clinical features. *PLoS One*. 2017;12(10):e0186485. doi: 10.1371/journal.pone.0186485.
- Falchetti A, Brandi ML. Multiple endocrine neoplasia type 1 variants and phenocopies: more than a nosological issue? *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(5):1518–20. doi: 10.1210/jc.2009-0494.
- Ono Y, Oda N, Ishihara S, Shimomura A, Hayakawa N, Suzuki A, Horiguchi A, Senda T, Miyakawa S, Itoh M. Insulinoma cell calcium-sensing receptor influences insulin secretion in a case with concurrent familial hypocalcaemic hypercalcaemia and malignant metastatic insulinoma. *Eur J Endocrinol*. 2008;159(1):81–6. doi: 10.1530/EJE-08-0069.
- Zhou W, Gong L, Li X, Wan Y, Wang X, Li H, Jiang B. Screening key candidate genes and pathways involved in insulinoma by microarray analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(22):e10826. doi: 10.1097/MD.00000000000010826.
- Afzal M, Kathuria P. Familial hypocalcaemic hypercalcaemia (FHH). *StatPearls* [Internet]. StatPearls Publishing; 2018. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459190/>.
- McAuley G, Delaney H, Colville J, Lyburn I, Worsley D, Govender P, Torreggiani WC. Multimodality preoperative imaging of pancreatic insulinomas. *Clin Radiol*. 2005;60(10):1039–50. doi: 10.1016/j.crad.2005.06.005.
- Vezzosi D, Bennet A, Maiza JC, Buffet A, Grunenwald S, Fauvel J, Courbon F, Ota P, Carrere N, Caron Ph. Diagnosis and treatment of insulinomas in the adults. In: Fulya A, editor. *Basic and Clinical Endocrinology Up-to-Date*. InTech; 2011. P. 135–76. doi: 10.5772/17452.
- Jonkers YMH. Molecular alterations during insulinoma tumorigenesis. *Maastricht: Universiteit Maastricht*; 2007. 128 p.
- Gillam MP, Nimbalkar D, Sun L, Christov K, Ray D, Kaldis P, Liu X, Kiyokawa H. MEN1 tumorigenesis in the pituitary and pancreatic islet requires Cdk4 but not Cdk2. *Oncogene*. 2015;34(7):932–8. doi: 10.1038/onc.2014.3.
- Wang H, Bender A, Wang P, Karakose E, Inabnet WB, Libutti SK, Arnold A, Lambertini L, Stang M, Chen H, Kasai Y, Mahajan M, Kinoshita Y, Fernandez-Ranvier G, Becker TC, Takane KK, Walker LA, Saul S, Chen R, Scott DK, Ferrer J, Antipin Y, Donovan M, Uziflov AV, Reva B, Schadt EE, Losic B, Argmann C, Stewart AF. Insights into beta cell regeneration for diabetes via integration of molecular landscapes in human insulinomas. *Nat Commun*. 2017;8(1):767. doi: 10.1038/s41467-017-00992-9.
- Lubomierski N, Kersting M, Bert T, Muench K, Wulbrand U, Schuermann M, Bartsch D, Simon B. Tumor suppressor genes in the 9p21 gene cluster are selective targets of inactivation in neuroendocrine gastroenteropancreatic tumors. *Cancer Res*. 2001;61(15): 5905–10.
- Bartsch DK, Kersting M, Wild A, Ramaswamy A, Gerdes B, Schuermann M, Simon B, Rothmund M. Low frequency of p16(INK4a) alterations in insulinomas. *Digestion*. 2000;62(2–3): 171–7. doi: 10.1159/000007810.
- Irshad K, Jyotsna VP, Agarwal S, Chosdol K, Pal S, Deepak RK. T372R mutation status in Yin Yang 1 gene in insulinoma patients. *Horm Metab Res*. 2017;49(6):452–6. doi: 10.1055/s-0043-107244.
- Cao Y, Gao Z, Li L, Jiang X, Shan A, Cai J, Peng Y, Li Y, Jiang X, Huang X, Wang J, Wei Q, Qin G, Zhao J, Jin X, Liu L, Li Y, Wang W, Wang J, Ning G. Whole exome sequencing of insulinoma reveals recurrent T372R mutations in YY1. *Nat Commun*. 2013;4:2810. doi: 10.1038/ncomms3810.
- Cromer MK, Choi M, Nelson-Williams C, Fonseca AL, Kunstman JW, Korah RM, Overton JD, Mane S, Kenney B, Malchoff CD, Stalberg P, Ak-



- erström G, Westin G, Hellman P, Carling T, Björklund P, Lifton RP. Neomorphic effects of recurrent somatic mutations in Yin Yang 1 in insulin-producing adenomas. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2015;112(13):4062–7. doi: 10.1073/pnas.1503696112.
30. Lichtenauer UD, Di Dalmazi G, Slater EP, Wieland T, Kuebart A, Schmittfull A, Schwarzmayr T, Diener S, Wiese D, Thasler WE, Reincke M, Meitinger T, Schott M, Fassnacht M, Bartsch DK, Strom TM, Beuschlein F. Frequency and clinical correlates of somatic Yin Yang 1 mutations in sporadic insulinomas. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(5):E776–82. doi: 10.1210/jc.2015-1100.
31. Baudin E, Caron P, Lombard-Bohas C, Tabarin A, Mitry E, Reznick Y, Taieb D, Pattou F, Goudet P, Vezzosi D, Scoazec JY, Cadiot G, Borson-Chazot F, Do Cao C; Société française d'endocrinologie; Groupe d'étude des tumeurs endocrines. Malignant insulinoma: recommendations for characterisation and treatment. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2013;74(5–6):523–33. doi: 10.1016/j.ando.2013.07.001.
32. Karpathakis A, Dibra H, Thirlwell C. Neuroendocrine tumours: cracking the epigenetic code. *Endocr Relat Cancer*. 2013;20(3):R65–82. doi: 10.1530/ERC-12-0338.
33. Dejeux E, Olaso R, Dousset B, Audebourg A, Gut IG, Terris B, Tost J. Hypermethylation of the IGF2 differentially methylated region 2 is a specific event in insulinomas leading to loss-of-imprinting and overexpression. *Endocr Relat Cancer*. 2009;16(3):939–52. doi: 10.1677/ERC-08-0331.
34. Duerr EM, Chung DC. Molecular genetics of neuroendocrine tumors. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2007;21(1):1–14. doi: 10.1016/j.beem.2006.12.001.
35. Hrasčan R, Pečina-Slaus N, Martić TN, Colić JF, Gall-Troselj K, Pavelić K, Karapandza N. Analysis of selected genes in neuroendocrine tumours: insulinomas and pheochromocytomas. *J Neuroendocrinol*. 2008;20(8):1015–22. doi: 10.1111/j.1365-2826.2008.01755.x.
36. Johannessen LE, Panagopoulos I, Haugvik SP, Gladhaug IP, Heim S, Micci F. Upregulation of INS-IGF2 read-through expression and identification of a novel INS-IGF2 splice variant in insulinomas. *Oncol Rep*. 2016;36(5):2653–62. doi: 10.3892/or.2016.5132.

Genetic predictors of insulin-producing pancreatic tumor

M.Yu. Yukina¹ • N.F. Nuralieva¹ • E.A. Troshina¹

Insulinoma is the most common functioning tumor of the pancreas. Approximately 5% of its cases are associated with the multiple endocrine neoplasia syndrome type 1 (MEN1), caused by mutation in the *MEN1* gene. MEN1 can be manifested by pituitary and parathyroid adenomas, pancreatic neuroendocrine tumors, tumors of the thyroid gland, adrenals, intestine, carcinoids of lungs and other organs. However, in 5–10% of the patients with clinical manifestation of this syndrome, *MEN1* mutations cannot be identified. Moreover, the disease can be caused by various abnormalities (mutations, polymorphisms, etc.) in other genes. More than 30 genes, associated with insulin-producing pancreatic tumors, have been described in the literature. With a known germinal mutation, the prognosis and management of patients with insulinoma can be determined by the hereditary

disease with which the tumor is associated. The article emphasizes the need to search for new genetic markers that predispose to the development of insulinoma. The necessity of extended genetic testing of patients with insulinomas is discussed, primarily of young patients with multifocal lesions, family history and associated disorders.

Key words: insulinoma, germinal mutation, sporadic mutation, genetic screening

For citation: Yukina MYu, Nuralieva NF, Troshina EA. Genetic predictors of insulin-producing pancreatic tumor. *Almanac of Clinical Medicine*. 2019;47(2):149–55. doi: 10.18786/2072-0505-2019-47-019.

Received 3 April 2019; accepted 6 April 2019; published 10 April 2019

Marina Yu. Yukina – MD, PhD, Leading Research Fellow, Department of Therapeutic Endocrinology
 ✉ 11 Dmitriya Ul'yanova ul., Moscow, 117036, Russian Federation. Tel.: +7 (495) 668 20 73.
 E-mail: kuronova@yandex.ru

Nurana F. Nuralieva – Research Fellow, Department of Therapeutic Endocrinology¹

Ekaterina A. Troshina – MD, PhD, Professor, Member-Correspondent of Russian Academy of Sciences, Head of Department of Therapeutic Endocrinology¹

Funding

The review has been performed within the State project “Hereditary tumor syndromes and multiple endocrine neoplasias: personalization of their diagnosis and treatment, risk prediction, and identification of nuclear families” for 2018–2020.

Conflict of interests

The authors declare that they have no conflict of interests.

¹ National Medical Research Center of Endocrinology; 11 Dmitriya Ul'yanova ul., Moscow, 117036, Russian Federation