

# Молекулярно-генетические предикторы развития опухолей эндокринной системы у детей и взрослых

## Актуальность исследования

В течение последних лет по данным зарубежной литературы молекулярно-генетическое тестирование широко внедряется в стандарты оказания медицинской помощи пациентам с редкими эндокринными заболеваниями. В России в связи с малой доступностью, и нередко дороговизной генетическое тестирование имеет ограничения к использованию в клинической практике. Принимая во внимание тот факт, что для ряда эндокринных заболеваний проведение генетических исследований необходимо не только для диагностики, но и для выбора тактики персонифицированной терапии, необходимость разработки и внедрения диагностических панелей для обследования и лечения больных с опухолями гипофиза, надпочечников, поджелудочной, щитовидной и паращитовидной желез не вызывает сомнения. Еще одна очень трудная в диагностике и ведении когорта представлена детьми и подростками с нарушением формирования пола с рисками развития неоплазий, где проведение молекулярно-генетических исследований во многом определяют прогноз и качество жизни этих пациентов.

## Научная платформа

### 4 - Эндокринология

#### Научные подразделения исполнители (с указанием руководителя исследования)

Руководитель проекта - директор Института эндокринологии ФГБУ «СЗФМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России Гринева Е.Н.

Исполнители:

Институт эндокринологии (НИЛ нейроэндокринологии, НИЛ клинической эндокринологии, НИЛ детской эндокринологии)

Институт молекулярной биологии и генетики

Отделение ядерной медицины

НИЛ патоморфологии

ЦКДЛ

## Ключевые слова

Молекулярно-генетические исследования, мутации генов, опухоли гипофиза и надпочечников, инсулинома

## Цель проекта

Выявить молекулярно-генетические предикторы развития неоплазий и врожденных заболеваний эндокринной системы у детей и взрослых для разработки методов оптимальной диагностики, персонифицированной тактики ведения и определения прогноза заболевания

## Задачи проекта

1. Определить вклад мутаций SDHB, SDHD, SDHC, VHL, MAX, RET, TMEM127, NF1 генов в особенности течения, прогноза, ответа на терапию у больных с феохромоцитомой и мутаций ARMC5, PRKACA генов – у больных с АКТГ-независимой макронодулярной гиперплазией надпочечников;
2. Изучить особенности клинического течения семейных и генетически детерминированных опухолей гипофиза при наличии или отсутствии мутаций MEN1, AIP, PRKAR1A, CDKN2C генов;

3. У больных с первичным гиперпаратиреозом, инсулиномами определить вклад наличия MEN1 мутации, а также мутации HRPT2, RET, CASR генов в клиническое течение и прогноз заболевания;
4. Внедрить метод молекулярно-генетического тестирования на основе секвенирования нового поколения для подтверждения нозологического варианта нарушения формирования пола, определения риска малигнизации и выбора оптимальной тактики ведения;
5. Разработать оптимальную панель молекулярно-генетических исследований для обследования больных с опухолями гипофиза, надпочечников, щитовидной, паращитовидной и поджелудочной железах и оптимизировать тактику ведения в отношении этих больных.

### Достиженные результаты проекта

1. Ретроспективно были проанализированы: клиническое течение, особенности диагностики и лечебной тактики у 32 взрослых пациентов с органическим гиперинсулинизмом. Было установлено, что при проведении теста с 72-х часовым голоданием в 100% случаев была достигнута гипогликемия в течение первых 48 часов от начала теста. В 50% случаев размер образования превышал 1,4см. Получены данные за то, что для топической диагностики инсулиномы необходимо комплексное применение различных методов инструментальной диагностики: УЗИ, КТ, МРТ, ЭндоУЗИ, интраоперационное УЗИ. Оперативное лечение было выполнено тридцати пациентам, получены данные о том, что в большинстве случаев у взрослых органический гиперинсулинизм представлен инсулиномой (27пациентов(90%)), однако, в 10%(3 случаях) по данным гистологического исследования был установлен диагноз «неинсулиномного органического гиперинсулинизма».
2. С использованием метода секвенирования следующего поколения (next generation sequencing approach) на прибореMiseq Illumina отсеквенированы последовательности 192 белок-кодирующих генов и фланкирующих их участков интронов у 33 пациентов с различными нарушениями эндокринной системы (инсулинома, врожденный гиперинсулинизм, феохромоцитома, нарушения формирования пола) . Панель генов интереса HaloPlex (AgilentTechnologies) была составлена под задачи нашего исследования на основании анализа данных литературы и содержала гены, ассоциированные с возникновением следующих заболеваний: моногенного диабета, врожденного гиперинсулинизма, недостатка гормона роста, врожденной недостаточности функции гипофиза, нарушений формирования пола, врожденной недостаточности надпочечников, феохромоцитомы, параганглиомы, опухолей гипофиза. Из десяти пациентов с феохромоцитомой в двух случаях подтверждено наличие известных мутаций, ассоциированных с этим заболеванием(SdHB и RET). Также из пяти пациентов с органическим гиперинсулинизмом в одном случае инсулиномы выявлено сочетание мутации двух генов KCNG11 и ABCC8. Также были проанализированы три пациента с аденомами гипофиза - ни в одном случае не было получено данных за наличие генетических мутаций. Также обследовано пять пациентов с нарушением формирования пола, анализ полученных данных продолжается.
3. Собрано 50 образцов крови пациентов с подозрением на наличие генетически детерминированных эндокринных заболеваний
4. С целью расширения представления о механизмах формирования плюригормональных аденом гипофиза была проанализирована возможная ко-экспрессия гормонов клетками нормального аденогипофиза взрослого человека на аутопсийном материале. Показано, что плюригормональность клеток нормального гипофиза является реально существующим феноменом.

### Ожидаемые результаты проекта

Будут получены данные о частоте встречаемости генетически детерминированных

вариантов среди опухолевых и врожденных заболеваний эндокринной системы. Учитывая особенности используемого метода генетического исследования, ожидается получение данных о роли в генезе нейроэндокринных опухолей (инсулинома, феохромоцитома) ранее не описанных мутаций

Будут изучены особенности клинического течения генетически обусловленных эндокринных заболеваний.

Будет показано, что проведение молекулярно-генетического исследования пациентам с высокой вероятностью наличия генетически детерминированных опухолевых заболеваний эндокринной системы позволит своевременно определить прогноз и тактику ведения заболевания.

На основании полученных в ходе исследования данных будут разработаны критерии, алгоритмы обследования, лечения и наблюдения при подозрении на генетически детерминированные опухолевые заболевания эндокринной системы, в том числе алгоритмы обследования и наблюдения за родственниками пациентов с генетически обусловленными эндокринными заболеваниями.

Планируется публикация 7 статей

### **Назначение и предполагаемое использование (внедрение) результатов проекта**

Полученные данные могут быть использованы для усовершенствования стандартов и рекомендаций по оказанию медицинской помощи пациентам с редкими эндокринными заболеваниями. Также они могут быть положены в основу создания обучающих программ для врачей эндокринологов, детских эндокринологов, специалистов молекулярно-генетической диагностики, врачей общей практики, педиатров

### **Описание научного исследования**

В исследование планируется включить до 100 пациентов с редкими эндокринными заболеваниями.

С использованием метода секвенирования следующего поколения (next generation sequencing approach) на приборе MiseqIllumina будут отсеквенированы последовательности 192 белок-кодирующих генов и фланкирующих их участков интронов у 100 пациентов с различными нарушениями эндокринной системы. Панель генов интереса HaloPlex (AgilentTechnologies) была составлена под задачи нашего исследования на основании анализа данных литературы и содержит гены, ассоциированные с возникновением следующих заболеваний: моногенного диабета, врожденного гиперинсулинизма, недостатка гормона роста, врожденной недостаточности функции гипофиза, нарушений формирования пола, врожденной недостаточности надпочечников, феохромоцитомы, параганглиомы, опухолей гипофиза, множественных эндокринных неоплазий.

У пациентов с доказанными причинными генетическими мутациями будут обследованы ближайшие родственники (дети, родители, братья и сестры) с целью выявления носительства мутации. При выявлении мутации родственникам будет рекомендовано обследование с целью диагностики эндокринной патологии

Для изучения особенностей клинического течения генетически-детерминированных эндокринных заболеваний будут использованы методы диагностики, оценки клинического течения, лечения, контроля эффективности лечения и наблюдения, рекомендованные для изучаемой патологии. Полученные данные будут сопоставлены с аналогичными, выявленными у пациентов с такой же патологией, но спорадического генеза.

### **Описание научных подходов и методов, используемых для решения поставленных задач**

1. Молекулярно-генетическое исследование с использованием метода секвенирования следующего поколения (next generation sequencing approach) на приборе MiseqIllumina

2. Оценка общеклинических показателей
3. Биохимический анализ
4. Гормональное исследование
5. УЗИ, МРТ, КТ, совмещенная ПЭТ/КТ, скинтиграфическое исследование, катетеризация надпочечниковых вен с забором крови на гормональное исследование, катетеризация пещеристых синусов и нижних каменистых синусов с забором крови на гормональное исследование
6. Иммуногистохимическое исследование
7. Разработка алгоритма диагностики и лечебной тактики