

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ НЕЙРОЭНДОКРИННЫХ ОПУХОЛЕЙ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

© 2020 г. О. И. Кит¹, Д. Ю. Гвалдин¹, *, В. С. Трифанов¹, Е. Н. Колесников¹, Н. Н. Тимошкина¹

¹Ростовский научно-исследовательский онкологический институт, Ростов-на-Дону, 344037 Россия

*e-mail: 89dmitry@mail.ru

Поступила в редакцию 20.02.2019 г.

После доработки 13.03.2019 г.

Принята к публикации 04.04.2019 г.

Нейроэндокринные опухоли (НЭО) составляют менее 3% первичных новообразований поджелудочной железы. Несмотря на успехи классификации, открытие новых методов лечения и инновации в области визуализации, нейроэндокринные новообразования остаются клинически сложным объектом, что связано, в том числе, с дефицитом эффективных биомаркеров для ранней диагностики и мониторинга течения заболевания. Настоящий обзор посвящен анализу современных данных о молекулярно-генетических особенностях нейроэндокринных новообразований поджелудочной железы с учетом современной классификации ВОЗ. Обсуждены сигнальные пути и отдельные маркеры, которые разрабатываются для типирования НЭО, прогноза течения заболевания и определения потенциальных мишеней таргетной терапии. Рассмотрены молекулярные основы наследственных синдромов, ассоциированных с развитием НЭО.

Ключевые слова: нейроэндокринные опухоли, сигнальные пути, наследственные синдромы, альтернативное удлинение теломер, геномная нестабильность.

DOI: 10.31857/S001667582002006X

Нейроэндокринные опухоли (НЭО) поджелудочной железы представляют собой гетерогенную группу, составляющую всего 1–3% от всех новообразований поджелудочной железы, однако показатель заболеваемости этой патологией стабильно растет с каждым годом [1, 2]. Отчасти показатели роста связаны с улучшением диагностики, клинической осведомленности и введением единой номенклатуры патологической классификации в 2010 г. Кроме того 40% от всех НЭО поджелудочной железы представляют бессимптомные клинические случаи, для которых точно установить диагноз возможно лишь на поздних стадиях. Если принять во внимание результаты посмертных исследований, заболеваемость НЭО может достигать 10%, что свидетельствует о значительной доле недиагностированных пациентов [3]. НЭО поджелудочной железы подразделяют на функционирующие и нефункционирующие опухоли. Развитие функционирующих опухолей сопровождается клиническими синдромами и сопряжено с секрецией гормонов. В зависимости от секретируемого гормона диагностируют инсулиномы, гастриномы, глюкагономы, соматостатиномы, ВИПомы и другие более редкие новообразования. Значительная доля (от 40 до 90%) НЭО поджелудочной железы являются нефункционирующими, обу-

словливая проблему диагностики бессимптомных клинических случаев [2, 4].

В 2017 г. ВОЗ опубликовала классификацию нейроэндокринных новообразований поджелудочной железы, которая внесла существенные коррективы в диагностические критерии и терапевтические стратегии данного заболевания. Если ранее НЭО поджелудочной железы подразделяли на две морфологические группы: высокодифференцированные НЭО (НЭО G1, НЭО G2) и низкодифференцированные нейроэндокринные карциномы мелкоклеточного или крупноклеточного типов (НЭР G3) [5], то в 2017 г. был выделен новый подтип опухолей НЭО G3 и внесены изменения в критерии отбора НЭО G1. В итоге на основании индекса пролиферации, определяемого по экспрессии Ki-67 и митотическому индексу, НЭО подразделяют на четыре группы [5]. Однако генетические особенности и молекулярные механизмы онкогенеза каждого выделенного типа нейроэндокринных опухолей остаются не учтенными.

Цель настоящего обзора – обобщение современных данных о молекулярно-генетических особенностях нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы различных типов, отражающих разные молекулярные механизмы онкогенеза.

Таблица 1. Гистологическая классификация нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы в соответствии с редакцией ВОЗ 2017 г. [5]

Тип опухоли	Митотический индекс (на десять полей зрения под большим увеличением)	Индекс Ki-67, %
Высокодифференцированные нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы		
НЭО G1	<2	<3
НЭО G2	2–20	3–20
НЭО G3	>20	>20
Низкодифференцированные нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы*		
НЭР G3 (мелкоклеточного и крупноклеточного типов)	>20	>20

Примечание. * – нейроэндокринный рак или карцинома.

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПРОФИЛИ РАЗЛИЧНЫХ ПОДТИПОВ НЭО

В табл. 1 представлена современная классификация нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы, основным дифференцирующим критерием которой является индекс Ki-67, также используемый в качестве важного предиктора выживаемости и фактора прогноза течения заболевания [6–9]. Несмотря на очевидные преимущества, индекс Ki-67 и митотический индекс не позволяют дифференцировать НЭО G3 и нейроэндокринные карциномы (табл. 1), что имеет принципиальное значение для прогноза течения заболевания и выбора стратегии лечения. Нерешенные вопросы типирования и потребность в новых мишенях для терапии НЭО требуют дополнительных эффективных биомаркеров, область поиска которых существенно расширили технологии секвенирования нового поколения.

Высокодифференцированные НЭО G1 и G2

Исследования генетических профилей опухолей этих подтипов описывают преимущественно изменения активности сигнальных путей DAXX/ATRAX, MEN1, mTOR, HIF1 α /pVHL.

DAXX/ATRAX. Ген *DAXX* (белок, ассоциированный с доменом Death), локализованный на шестой хромосоме, кодирует одноименный гистоновый шаперон. Ген *ATRAX* (alpha thalassemia/mentalretardation syndrome X-linked; синдром альфа-таласемии и умственной отсталости, сцепленный с X-хромосомой), локализованный на хромосоме Xq21.1, содержит 37 экзонов, кодирует хроматин-ремоделирующий белок с молекулярной массой 280 кДа. Образова в ядре комплекс, *ATRAX* вместе с шапероном *DAXX* контролируют включение гистона H3.3 в теломерный и перичентромерный хроматин. При этом *DAXX* ответственный за распознавание гистона H3.3, в то время как *ATRAX* участвует в нацеливании *DAXX* на повторяющиеся последовательности [10], связываясь с CpG-островками и гуа-

нин-богатыми участками tandemных повторов, которые способствуют образованию неканонических структур таких, как G-квадруплексы. Слаженная работа *DAXX/ATRAX*-комплекса обеспечивает стабилизацию B-формы реплицирующейся ДНК (рис. 1). Кроме этой функции *ATRAX* участвует в репарации двунитевых разрывов ДНК, что подтверждают описанные эффекты повреждения гетерохроматиновых областей в его отсутствие [11, 12].

Инактивирующие мутации в генах *ATRAX* и *DAXX* обуславливают дефекты репликации, в том числе ее полную остановку, длительную S-фазу, накопление p53 и H2AX-маркера повреждения ДНК [13, 14]. Более того, мутационный статус генов *DAXX* и *ATRAX* сопряжен с запуском альтернативного удлинения теломер (alternative lengthening of telomeres, ALT) (рис. 1), так как отсутствие активности *DAXX/ATRAX*-комплекса обуславливает коллапс репликации и образования двунитевых разрывов ДНК [15]. В итоге запускается механизм репликации индуцированной разрывами (break-induced replication, BIR), где в качестве гомологичной матрицы используются теломеры сестринских и несестринских хроматид, т.е. реализуется ALT. Описанный механизм репарации проходит в G1 фазе клеточного цикла [16].

Многочисленные исследования свидетельствуют о неблагоприятном прогнозе и значительном снижении выживаемости больных с нейроэндокринными новообразованиями поджелудочной железы при наличии ALT-положительного фенотипа, сопровождаемого мутациями генов *ATRAX* и *DAXX* [17–20].

В работе Raj и соавт. NGS-профилирование 96 образцов опухолей от 80 пациентов с метастатическим НЭО поджелудочной железы позволило установить частоту встречаемости генетических нарушений в генах *ATRAX* и *DAXX*, которая составила для *ATRAX* 19% случаев в группе НЭО G1 и 16% – в НЭО G2; для *DAXX* – 44% в группе НЭО G1 против 50% в НЭО G2 [21].

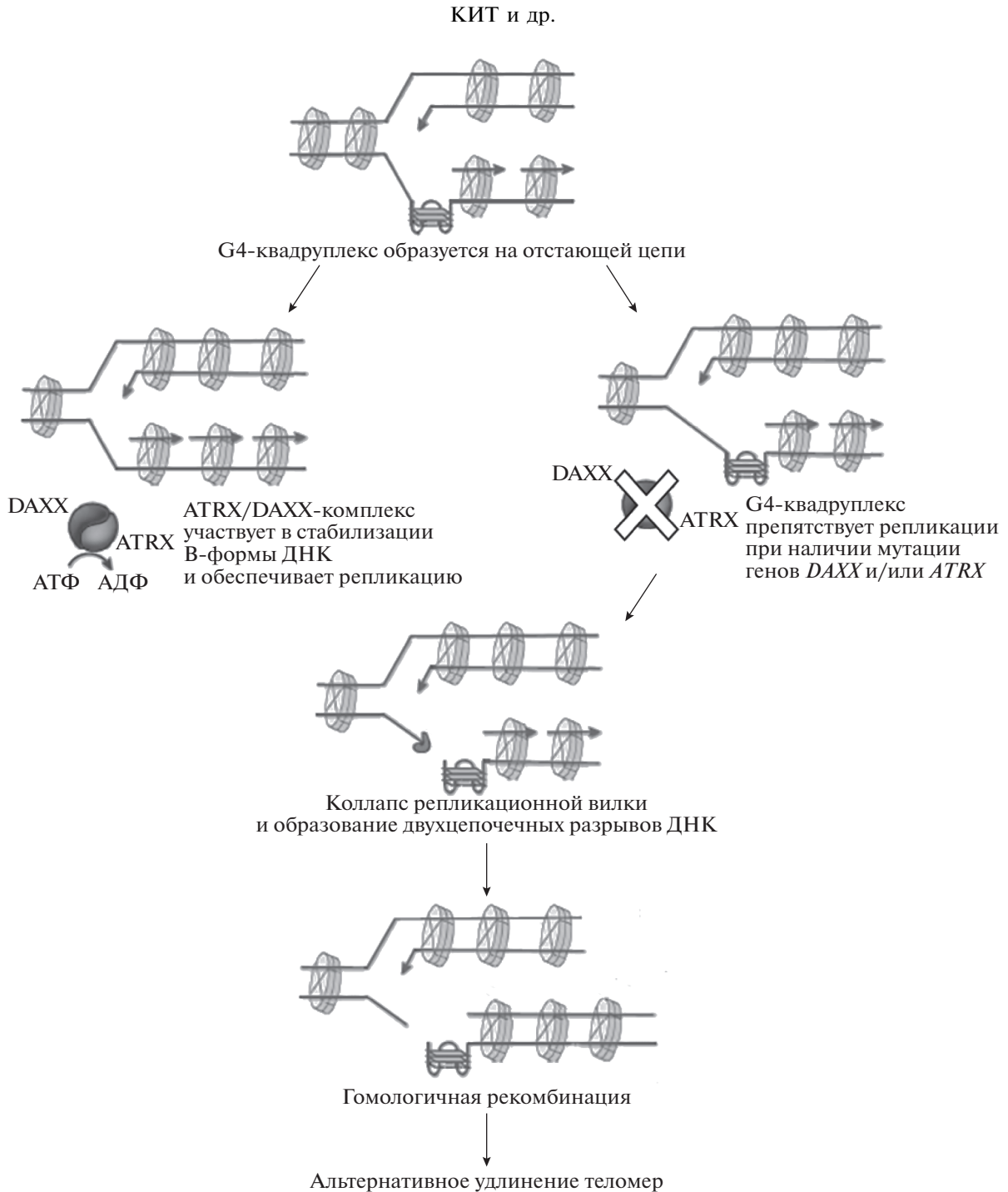


Рис. 1. Механизм альтернативного удлинения теломер, сопряженный с мутационным статусом генов *DAXX* и *ATRХ*, коллапсом репликационной вилки и нарушением репарационных процессов.

В 2016 г. Chou W.-С. и соавт. провели исследование 43-х генов, ассоциированных с развитием НЭО, в 40 образцах опухолей и установили, что наличие мутаций в гене *ATRХ* достоверно ($p = 0.043$) идентифицировало НЭО G1 [22]. Позднее коллектив исследователей под руководством Wong проанализировал геномные и транскриптомные профили четырех пациентов с метастатическим

НЭО и одного случая нейроэндокринной карциномы. В результате были описаны следующие aberrantные изменения: вероятно патогенная мутация с.1178delA гена *DAXX* у больного с НЭО G1, патогенная миссенс-мутация *ATRХ* (с.1558G>Т) и вероятно патогенные мутации *DAXX* (с.365_366delCT и с.850С>Т) у пациентов с НЭО G2 [23]. Носители вышеуказанных и других генетических вариантов

DAXX как правило обладают еще и ALT-положительным фенотипом [18, 23, 24]. В NGS-исследовании 13-ти образцов НЭО была идентифицирована мутация с.1909dupT гена *DAXX*, характерная для высокодифференцированных опухолей низкой степени злокачественности [25].

В полногеномном исследовании 102-х случаев НЭО поджелудочной железы наличие мутаций в генах *ATRX* и *DAXX* коррелировало с неблагоприятным прогнозом и низкой выживаемостью австралийских пациентов с НЭО G2 [26].

Сигнальные пути, ассоциированные с развитием НЭО G1, НЭО G2 и наследственными опухолевыми синдромами. Для НЭО поджелудочной железы характерна довольно высокая частота случаев, ассоциированных с наследственными синдромами, — по разным оценкам их доля составляет от 5 до 20% (синдром Гиппеля—Линдау, множественная эндоплазия 1 типа, нейрофиброматоз 1 типа, туберозный склероз, синдром Коудена) [6, 21, 26]. Сигнальный путь *VHL/HIF-1 α* — критический регулятор адаптации клетки к гипоксии, а его дисрегуляция — ключевой фактор развития синдрома Гиппеля—Линдау (von Hippel—Lindau disease) и сопутствующих заболеваний, в том числе *VHL*-ассоциированных НЭО [27]. НЭО встречаются у 11–17% пациентов с синдромом Гиппеля—Линдау.

Ген *VHL* — онкосупрессор, локализованный на хромосоме 3 (3p25.3), кодирует 232-аминокислотный мультифункциональный белок (pVHL), который регулирует активность широкого круга транскрипционных факторов: индуцируемых гипоксией (hypoxia-inducible factors, HIF), фактора роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor, VEGF), тромбоцитарного фактора роста бета (platelet-derived growth factor beta, PDGF β), трансформирующего фактора роста альфа (transforming growth factor alpha, TGF α) и т.д. [27].

Семейство HIF (HIF-1, HIF-2 и HIF-3) представляет собой транскрипционные факторы, которые активируются в ответ на снижение уровня кислорода или в отсутствие *VHL* и регулируют экспрессию многочисленных генов. Активный HIF1 представляет собой гетеродимер, содержащий индуцируемую HIF-1 α и конститутивно экспрессирующуюся HIF-1 β субъединицу. При нормальном уровне кислорода HIF-1 α гидроксилируется по остаткам пролина в домене кислород-зависимой деградации (рис. 2) и связывается с pVHL-E3-лигазным комплексом, образованным pVHL, элонгином B, элонгином C, Cul2 и Rbx1, что в дальнейшем ведет к его полубиквентированию и протеасомной деградации [28]. Однако при онкогенезе в случае значимой герминальной либо соматической мутации гена *VHL* образование pVHL и pVHL-E3-лигазного комплекса либо ингибируется, либо не происходит вовсе. Деградация HIF-1 α существенно снижается,

что приводит к его накоплению в цитоплазме. Часть HIF-1 α транслоцируется в ядро опухолевых клеток и образует вместе с HIF-1 β димеры, которые трансктивируют гены-мишени, в особенности, эритропоэтин (EPO) [29]. EPO, взаимодействуя со своим рецептором (EPOR), инициирует передачу сигнала, в результате чего повышается экспрессия VEGF, увеличивается продукция провоспалительных цитокинов, предотвращается апоптоз. В итоге стимулируется ангиогенез и прогрессирующее опухолеобразование.

Для *VHL*-ассоциированных новообразований характерна высокая частота соматических мутаций генов-участников *VHL/HIF*-сигнального пути. Так, в тайваньской популяции были идентифицированы мутации у 26% больных с НЭО G1, тогда как у больных с НЭО G2 и НЭО G3 их не обнаружили (табл. 3) [22]. Lawrence и соавт. по результатам полногеномного исследования обнаружили соматические мутации *VHL*, сопровождавшиеся потерей гетерозиготности, у пациентов с НЭО G1 и G2 [30]. Ganguly и соавт. описали случай, когда развитие НЭО средней степени злокачественности было ассоциировано с синдромом Гиппеля—Линдау и герминальными полиморфизмами в 3 экзоне и 1 интроне *VHL* [31]. В ходе NGS-исследования была обнаружена герминальная мутация *VHL* у пациента с НЭО G1 (с.470C>T; p.Thr157Ile) [26]. Отличительной чертой *VHL*-ассоциированных НЭО является усиление экспрессии CA9, HIF-2 α , GLUT1, сопровождающееся метастазированием [32]. Кроме того отмечали метилирование промоторного региона *VHL*, понижавшее экспрессионную активность гена. Полученные данные позволили предположить, что для НЭО G1 и G2 характерна псевдогипоксия, вызванная потерей функции *VHL*, но не истинная гипоксия [30].

Отметим, что список патогенных герминальных мутаций в гене *VHL*, связанных с аутосомно-доминантным заболеванием болезнью Гиппеля—Линдау, постоянно пополняется.

MEN1. Ключевым фактором в развитии НЭО, спорадического и наследственного генеза, является белок менин, который кодирует ген *MEN1* (multiple endocrine neoplasia type 1), локализованный на 11q13 хромосоме. Функции менина и механизмы их реализации весьма разнообразны, основные представлены в табл. 2 [33–40] и проиллюстрированы на рис. 3. Данный белок, так же как *ATRX* и *DAXX*, принимает участие в ремоделировании хроматина и репарации ДНК, взаимодействует с различными транскрипционными факторами и таким образом регулирует экспрессию широкого спектра генов. Сообщалось также, что за счет сигналов ядерной локализации (NLS), расположенных на карбоксильном конце, менин способен напрямую связываться с ДНК [41] и таким образом реализовывать свои регуляторные

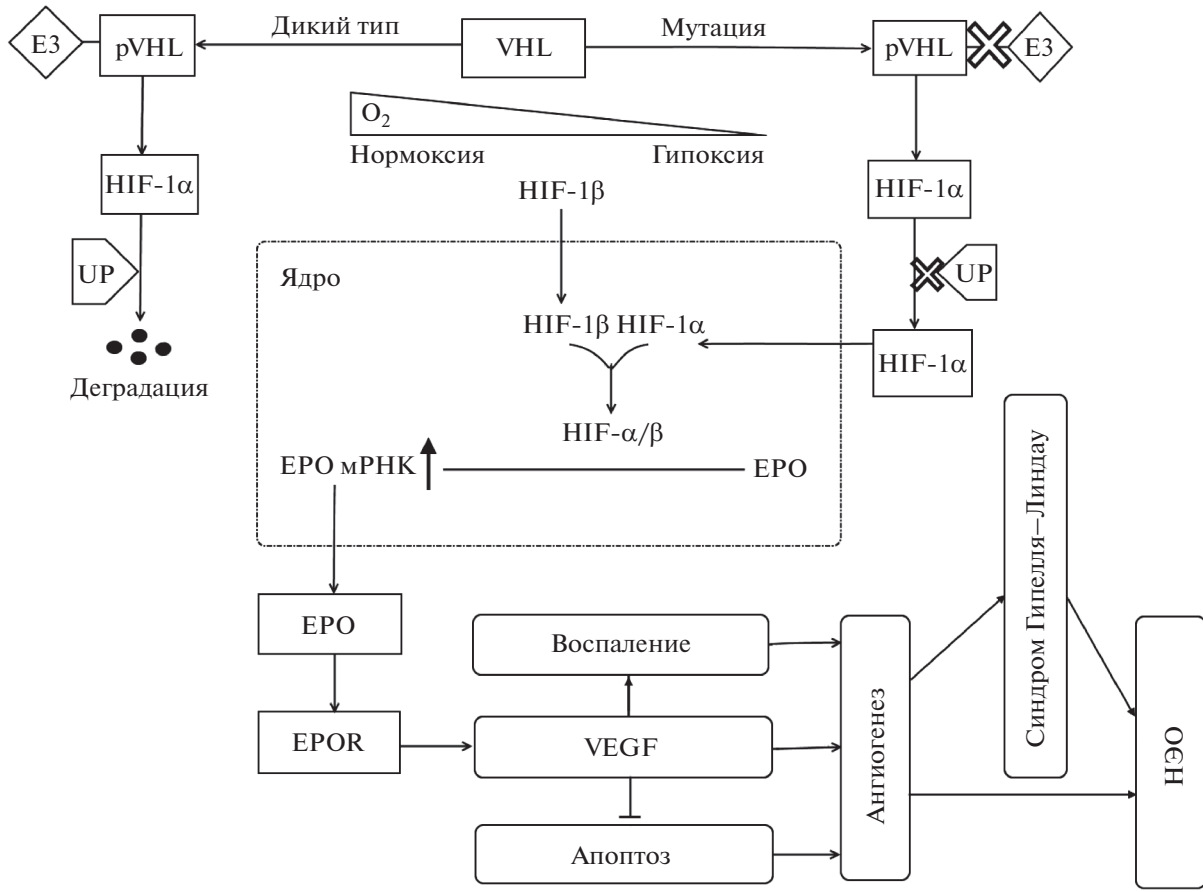


Рис. 2. Роль VHL/HIF-сигнального пути в онкогенезе нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы. pVHL – белок-онкосупрессор VHL, UP – убиквитин, EPO – эритропоэтин, EPOR – рецептор эритропоэтина.

функции (табл. 2). В составе сложного комплекса триторах менин осуществляет эпигенетическую регуляцию ингибиторов циклин-зависимых киназ, реализуя контроль клеточного цикла (рис. 3). В течение десяти лет после идентификации гена *MEN1* было описано более 1300 мутаций, в том числе 459 различных герминальных мутаций, которые распределены по всей кодирующей области гена (1830 пн), и их наличие предполагает повышенный риск развития синдрома множественной эндокринной неоплазии 1 типа (**МЭН 1**) [42].

МЭН 1 – заболевание с аутомно-доминантным типом наследования, проявляющееся в виде доброкачественных или злокачественных опухолей двух или более эндокринных желез. Данный синдром наиболее часто характеризуется наличием патологии околощитовидных желез (90–100%), нейроэндокринными опухолями поджелудочной железы (80%) и опухолями аденогипофиза (65%), значительно реже – поражением надпочечников (36%) и щитовидной железы (24%) [43]. Активное использование NGS-технологий позволило охарактеризовать множество крупных перестроек гена *MEN1* [42]. В 5–10% случаев у больных **МЭН 1**

идентифицируют делецию целого гена или же генетические вариации в промоторных и нетранслируемых областях. Приблизительно 75% мутаций гена *MEN1* являются инактивирующими. Среди них наиболее распространенными считаются следующие типы: делеции или инсерции в кодонах 83, 84, 120, 210, 211, 514–516, точечные мутации в интроне 4 и нонсенс-мутации Arg98Stop, Arg415Stop и Arg460Stop [42]. В то же время было показано, что для больных с **НЭО G1** частота соматических мутаций *MEN1* составила 59%, для больных с **НЭО G2** – 61%, для больных с **НЭО G3** – 48% (табл. 3) [21]. В NGS-исследованиях различных групп населения идентифицировали новые мутации *MEN1*, ассоциированные с **НЭО G2** [23, 26]. Исследователи установили, что частота соматических мутаций *MEN1* у пациентов с **НЭО G2** достигает 47%, причем наличие данных мутаций высоко коррелирует с удлинением теломер. Отметим, что у пациентов с **НЭО G2** были обнаружены также инактивирующие мутации ядерного белка MLL3 – метилтрансферазы, принимающей участие в работе комплекса триторах (рис. 3) [26]. По мнению авторов, мутационный статус

Таблица 2. Внутриклеточные взаимодействия и функции менина

Функция	Описание	Ссылка
Регуляция транскрипции широкого спектра генов	Подавляет транскрипционную активность онкогена JunD, что подтверждено в эксперименте на клеточной линии эндокринных опухолей поджелудочной железы (BONI).	[33]
	Взаимодействует с транскрипционными факторами семейства NF-κB и тем самым предотвращает NF-κB-опосредованную активацию транскрипции.	[34]
	Путем связывания с промоторной областью осуществляется регуляция экспрессии белка-2, связывающего инсулиноподобный фактор роста. Также NLS участвуют в менин-опосредованной индукции экспрессии каспазы-8	[35]
Репликация ДНК	Регулирует репликацию через взаимодействие с p65, NF-κB и супрессором метастазирования NM23	[36]
Контроль клеточного цикла	Взаимодействует с комплексом супрессора метастазирования NM23H1 и нуклеозиддифосфат-киназы, которая индуцирует ГТФазную активность, и связывание с активатором S-фазной киназы (ASK), который будучи компонентом комплекса Cdc7 и ASK-киназы непосредственно участвует в регуляции пролиферации клеток	[37]
Регуляция роста и пролиферации клеток	В составе комплексов триторакс осуществляет метилирование гистонов и регуляцию транскрипции ингибиторов циклин-зависимых киназ (CDK), которые контролируют рост и пролиферацию клеток. Менин также опосредует гиперметилирование промоторных областей онкосупрессоров RB1, P14ARF, P16, P73, TIMP3, MGMT, DAPK1, THBS1 и CASP8	[38]
Сайленсинг генов	Реализует сайленсинг генов на транскрипционном уровне, взаимодействуя с метилтрансферазой гистона 3 SUV39H1 (suppressor of variegation 3–9 homolog protein 1) и усиливая триметилирование гистона 3 по лизину в положении 4	[39]
Трансдифференцировка альфа-клеток островков Лангерганса в бета-клетки	Препятствует трансдифференцировке альфа-клеток островков Лангерганса в бета-клетки по неизвестному в настоящий момент механизму	[40]

MLL3 мог привести к ускоренному переходу G1-S и росту опухолевых клеток вследствие дисрегуляции транскрипционной активности *CDKN2C* и *CDKN1B*. Однако в другом исследовании мутации *MLL3* были характерны прежде всего для группы НЭО G3: частота мутаций в высокодифференцированных опухолевых образцах низкой степени злокачественности составляла 0%, в образцах средней степени злокачественности – 5%, тогда как в образцах высокой степени злокачественности – 43% (табл. 3) [21].

MUTYH. Ген *MUTYH* локализован на хромосоме 1 (1p34.1) и кодирует *MUTYH*-гликозилазу, которая участвует в эксцизионной репарации оснований, репликации ДНК, репарации ошибочно спаренных нуклеотидов и регуляции клеточного цикла. Известно, что *MUTYH*-гликозилаза осуществляет репарацию ошибочно спаренного 8-оксогуанина с

аденином (8-оксо-G:A) и, таким образом, предотвращает возникновение мутации в репликационных циклах [44]. Обычно инактивирующие мутации этого гена связывали с развитием *MUTYH*-ассоциированного колоректального полипоза, наследуемого по аутосомно-рецессивному типу [45]. Более того, были выделены две миссенс-мутации (с.536A>G, р.Y179C; с.1187G>A, р.G396D) – наиболее распространенные патологические вариации этого гена у представителей европейской популяции [26, 46]. В упоминавшемся выше полногеномном исследовании описаны новые мутационные профили, включающие G:C>T:A-полиморфизм *MUTYH*, который приводит к инактивации данного гена преимущественно в НЭО G1 и G2 поджелудочной железы [26].

CHEK2. Ген *CHEK2* (check point kinase 2) локализован на 22 хромосоме (22q12.1) и кодирует се-

Таблица 3. Частота мутаций в генах-кандидатах, ассоциированных с различными типами нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы

Ген	Частота, %				Ссылка
	НЭО G1	НЭО G2	НЭО G3	НЭР	
<i>ATRX</i>	35	0	–/–*	0	[22]
	8	12	–/–	0	[26]
	19	16	33	–/–	[21]
<i>DAXX</i>	16	14	–/–	0	[22]
	11	32	–/–	0	[26]
	3	17	0	–/–	[30]
	44	50	50	–/–	[21]
<i>VHL</i>	26	0	–/–	0	[22]
	3	2	–/–	0	[26]
	3	8	0	–/–	[30]
	7	2	4	–/–	[21]
<i>MEN1</i>	26	29	–/–	50	[22]
	36	47	–/–	20	[26]
	59	61	48	–/–	[21]
<i>MLL3</i>	0	4	–/–	20	[26]
	0	5	43	–/–	[21]
<i>MUTYH</i>	3	7	–/–	0	[26]
<i>CHEK2</i>	3	5	–/–	0	[26]
<i>NF1</i>	19	0	–/–	0	[22]
	3	0	8	–/–	[21]
<i>TSC1</i>	6	0	–/–	0	[22]
	3	2	–/–	0	[26]
	0	0	17	–/–	[21]
<i>TSC2</i>	13	13	–/–	0	[22]
	0	7	–/–	0	[26]
	8	0	0	–/–	[30]
	13	20	29	–/–	[21]
<i>PTEN</i>	3	14	–/–	50	[22]
	0	12	–/–	0	[26]
	17	12	13	–/–	[21]
<i>AKT1</i>	10	0	–/–	0	[22]
<i>AKT2</i>	0	5	4	–/–	[21]
<i>SETD2</i>	3	12	–/–	0	[26]
	3	28	25	–	[21]
<i>TP53</i>	23	0	–/–	50	[22]
	0	2	–/–	40	[26]
	–/–	–/–	0	67	[81]
	10	12	26	–/–	[21]
<i>RB1</i>	0	0	–/–	40	[26]
	0	0	–/–	71	[80]

Примечание. –/– группу не исследовали.

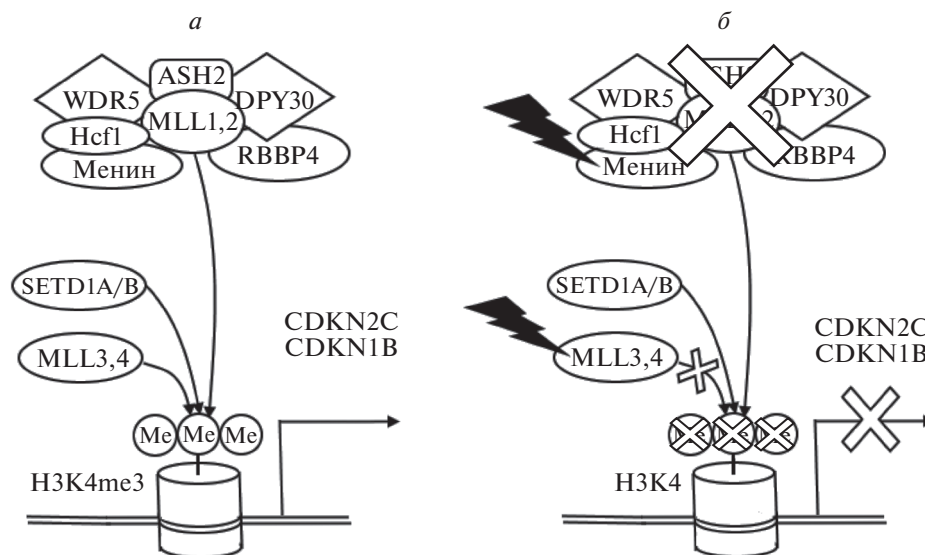


Рис. 3. *а* – комплекс триторакс в нормальных условиях при участии SETD1A, SETD1B, MLL3 и MLL4 катализирует триметилирование гистона H3. *б* – при наличии мутаций MEN1 и/или MLL3 комплекс не образуется и метилтрансфераза MLL3 не катализирует метилирование гистона H3, что в конечном итоге блокирует транскрипцию ингибиторов циклин-зависимых киназ CDKN2C и CDKN1B и способствует бесконтрольному росту и пролиферации клеток. Комплексы триторакс содержат гистонные метилтрансферазы MLL1 (KMT2A) и MLL2 (KMT2D), белки WDR5, RBBP4, ASH2 и DPY-30, MLL3 (KMT2C), MLL4 (KMT2B), SETD1A и SETD1B.

рин-треониновую киназу CHK2, которая участвует в репарации ДНК, остановке клеточного цикла и запуске апоптоза в ответ на повреждения ДНК [47], что характеризуют CHK2 как важнейший опухолевый супрессор. Репарационная функция CHK2 реализуется через катализ фосфорилирования белков BRCA1 и BRCA2 на ранних этапах репарации двунитевых разрывов, что в дальнейшем инициирует гомологичную рекомбинацию. Данный фермент также фосфорилирует и активирует FoxM1 (fork head box protein M1), который индуцирует транскрипцию фактора эксцизионной репарации оснований XRCC1 [48].

После повреждения ДНК CHK2 через фосфорилирование маркирует Cdc25A-фосфатазу, что необходимо для протеосомной деградации последней. Данное событие предотвращает дефосфорилирование и активацию циклин-зависимой киназы Cdk2. В итоге клеточный цикл останавливается в контрольной точке G1/S [49]. Напротив, CHK2-опосредованное фосфорилирование стабилизирует транскрипционный фактор E2F-1, который активирует транскрипцию проапоптотических генов. Кроме того, CHK2 фосфорилирует Nu-антиген R (NuR)-белок, участвующий в связывании и стабилизации мРНК [50]. Два описанных механизма способны индуцировать апоптоз. Инактивирующие мутации в гене *CHK2* связывают с широким перечнем онкологических заболеваний, в том числе с опухолевым наследственным синдромом молочной железы, синдромом Ли-Фраумени. При полногеномном исследовании

НЭО поджелудочной железы была обнаружена ассоциация герминальных мутаций *CHK2* с высококодифференцированными опухолями низкой и средней степени злокачественности [26].

Высокодифференцированные НЭО G3

Согласно последним данным, соматические мутации в описанных выше генах *DAXX*, *ATRX*, *VHL*, *MEN1*, *MLL3* и *SETD2* обнаруживаются также в образцах НЭО G3 [21]. Кроме того, в опухолях G3 обнаруживают aberrантные изменения гена *TP53*, которые принято считать маркерами для нейроэндокринных карцином [21, 51]. Можно предположить, что развитие высококодифференцированных опухолей высокой степени злокачественности будет иметь признаки, характерные как для НЭО G1 и G2, так и для карцином. Тем не менее особую роль в реализации онкогеназа НЭО G3, по-видимому, играют сигнальный путь mTOR и опухолевый супрессор нейрофибромин (*NF1*).

mTOR. mTOR (мишень рапамицина млекопитающих, mammalian target of rapamycin) представляет собой эволюционно консервативную серин-треонин-киназу, принадлежащую к семейству PI3K-киназ, которые регулируют такие клеточные процессы как рост клеток, ангиогенез, ремоделирование цитоскелета и метаболизм. Кодированный ее ген *MTOR* локализован на 1 хромосоме (1p36.22) [52]. Как центральный каталитический компонент mTOR образует два мультипротеиновых комплекса mTORC1 и mTORC2 [53], в которых mLST8,

DEPTOR, Tti1 и Tel2 поддерживают стабильность сборки. Различия в составе каждого комплекса определяют субстратную специфичность и субклеточную локализацию (рис. 4). Целями mTORC1 являются белки, участвующие в трансляции мРНК, в том числе p70S6K1 и 4EBP-1. В итоге mTORC1 регулирует процессы роста клеток и метаболизма, участвует в биогенезе рибосом, белковой трансляции и аутофагии. Активность mTORC1 зависит от различных положительных сигналов, инцилируемых уровнем энергии, кислорода, аминокислот, факторов роста. mTORC2 осуществляет фосфорилирование гидрофобного мотива протеинкиназы В (АКТ), индуцируемой сывороткой или глюкокортикоидами (SGK), и протеинкиназы С (ПКС). mTORC2 является эффектором сигнального пути инсулин/инсулиноподобного фактора роста 1 (IGF-1). Он участвует в регуляции пролиферации, выживания, миграции клеток и ремоделировании цитоскелета [54].

Запуск mTOR-сигнального каскада происходит через PI3K/АКТ-сигнальный механизм (рис. 4). Причем PI3K также выступает в роли модулятора mTORC2, обеспечивая его присоединение к рибосоме. PI3K активируется рецепторными тирозинкиназами, рецепторами, ассоциированными с G-белками и RAS, после чего катализирует превращение вторичного мессенджера фосфатидилинозитол-4,5-дифосфат (PIP2) в фосфатидилинозитол-3,4,5-трифосфат (PIP3), который рекрутирует 3-фосфоинозитол-зависимую протеинкиназу-1 (PDK1) и АКТ к плазматической мембране. Поскольку сигнальный путь PI3K-АКТ-mTOR регулирует фундаментальные биологические процессы, дисрегуляция отдельных его стадий тесно связана с развитием и прогрессированием онкологических процессов [52].

В нейроэндокринных опухолях почти все участники сигнального пути PI3K-АКТ-mTOR от начальных индукторов до конечных эффекторов могут нести генетические нарушения. Мутации генов, ассоциированных с развитием наследственных синдромов таких как синдром множественной наследственной неоплазии 1 типа (*MEN1*), нейрофиброматоз 1 типа (*NFI*), туберозный склероз (*TSC1/2*), синдром Гиппеля–Линдау (*VHL*) и синдром Коудена (*PTEN*), вызывают дисрегуляцию сигнального пути mTOR, что может стать предпосылкой развития НЭО [55].

Несмотря на то, что активация самой серинтреониновой киназы mTOR является одним из центральных механизмов онкогенеза нейроэндокринных опухолей, частота мутаций его гена крайне невысока. Гораздо чаще встречаются мутации генов киназ, расположенных выше в сигнальном каскаде. Тем не менее *MTOR* является протоонкогеном, генетические изменения которого опосредует прогрессирование НЭО [22, 55].

NFI. Ген *NFI* локализован на 17 хромосоме (17q11.2) и кодирует белок нейрофибромин, обладающий ГТФазной активностью, что обеспечивает переход ГДФ, связанного с RAS, в ГТФ [56]. Потеря гетерозиготности в гене *NFI* сопряжена с постоянной активацией RAS и запуском MEK-ERK и PI3K-АКТ-mTOR сигнальных путей [54, 57]. Как опухолевый супрессор, нейрофибромин экспрессируется в различных типах клеток, а мутации в гене *NFI* приводят к развитию нейрофиброматоза 1 типа (синдром Реклингхаузена) – мультисистемного заболевания с аутомно-доминантным типом наследования, выраженного в виде множественных пигментированных пятен на коже, доброкачественных новообразований (нейрофибром, глиомы зрительных нервов, астроцитомы, эпендимомы), костных изменений, узелков Лиша на радужке глаза.

В одном из NGS-исследований геномов онкологических больных идентифицировали два новых герминальных полиморфизма *NFI*, характерных для НЭО [26]. Мутации данного гена встречаются в 1–2% спорадических НЭО [55]. Сведения о том, с какой степенью злокачественности НЭО ассоциированы соматические изменения гена *NFI*, разнятся. Так в работе Чоу и соавт. [22] все обнаруженные мутации *NFI* были типичны для пациентов с НЭО G1 (табл. 3). В исследовании Raj и соавт. соматические полиморфизмы *NFI* были найдены исключительно у пациентов с НЭО G3 [21].

TSC1/TSC2. Гены *TSC1* и *TSC2*, локализованные соответственно на хромосоме 9 (9q34.13) и хромосоме 16 (16p13.3), кодируют гамартин и туберин, которые вместе с TBC1D7 (TBC1 domain family member 7) образуют гетеротримерный комплекс TSC (tuberous sclerosis complex), эндогенно ингибирующий mTORC1 (рис. 4). Комплекс TSC непосредственно ингибирует ГТФ-связывающий белок Rheb (Ras homolog enriched in brain) – активатор mTORC1. АКТ-киназа способна фосфорилировать TSC, предотвращая его взаимодействие с Rheb-ГТФ. Кроме того, киназы ERK1/2 (регулируемая внеклеточным сигналом киназа 1/2, extracellular signal-regulated kinase 1/2) и IKK β (ингибитор киназы β ядерного фактора κ B, inhibitor of NF- κ B [nuclear factor κ B] kinase β) также приводят к ингибированию комплекса TSC в ответ на факторы роста [58].

Инактивирующие мутации в генах *TSC1* и *TSC2* препятствуют образованию TSC-комплекса, способствуя сверхактивации mTORC1, нарушению ряда клеточных процессов (трансляция белков, рост клеток и аутофагия), что является причиной развития туберозного склероза [59]. Туберозный склероз – заболевание с аутомно-доминантным типом наследования, характеризующееся развитием доброкачественных опухолей в различных органах, в том числе и в поджелудоч-

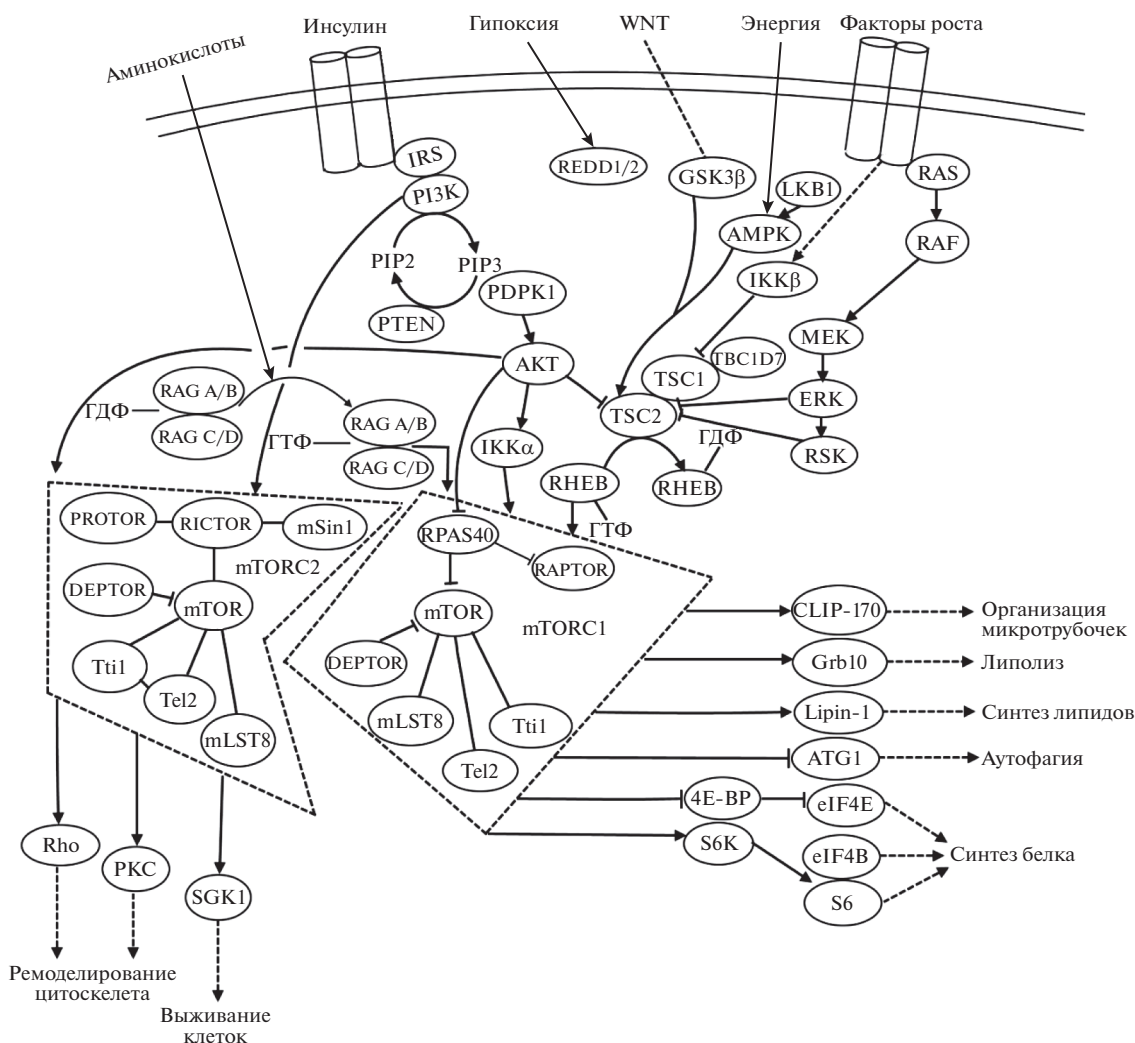


Рис. 4. Сигнальный путь mTOR. Пунктиром выделены два мультипротеиновых комплекса mTORC1 (справа) и mTORC2 (слева). mTORC1: mTOR, белокрегулирующий mTOR (regulatory-associated protein of TOR, raptor), PRAS (proline-rich AKT substrate 40), DEPTOR (DEP domain-containing mTOR interacting protein), mLST8 (mammalian lethal with sec13 protein 8), Rac1, Tti1 (Tel2-interacting protein 1), Tel2 (telomere maintenance 2). mTORC2: рапамицин-нечувствительный спутник mTOR (RPTOR independent companion of mTOR complex 2, rictor), белок 1 млекопитающих, взаимодействующий со стресс-активируемой протеинкиназой (mammalian stress-activated protein kinase interacting protein 1, mSIN1), Protor 1/2 (protein observed with rictor), PRR5 (proline-rich protein 5), белок теплового шока 70 (heat shock protein 70, Hsp70), а также mTOR, DEPTOR, mLST8, Rac1, GRp58, Tti1 и Tel2.

ной железе. В 1% случаев туберозный склероз становится предпосылкой развития НЭО [36]. В одном из скрининговых исследований герминальные мутации *TSC1* и *TSC2*, ассоциированные с развитием туберозного склероза, были обнаружены у пациентов с НЭО G1 и G2 [60]. Однако нередки случаи, когда наличие вариантов *TSC1* и *TSC2* может провоцировать развитие НЭО без клинических проявлений туберозного склероза. Герминальные изменения гена *TSC2* были обнаружены у восьми из 93 пациентов с НЭО разных степеней злокачественности без сопутствующего диагноза туберозный склероз [61]. Группа исследователей выявила герминальную мутацию *TSC2*

(с.3598C>T; p.R1200W) у больного с НЭО G2, у которого также не был диагностирован туберозный синдром [21].

У пациентов с НЭО идентифицируют и соматические мутации в генах *TSC1* и *TSC2*, частоты и распределение их по подтипам существенно различаются. В азиатской выборке соматические мутации *TSC1* были характерны только для пациентов с НЭО G1 (6%), а мутации *TSC2* встречались, как у пациентов с НЭО G1 (13%), так и у пациентов с НЭО G2 (43%) (табл. 3) [22]. В австралийской выборке наличие соматических мутаций *TSC1* было описано в опухолях НЭО G1 и G2, мутаций *TSC2* – только в группе НЭО G2 [26]. Ис-

следованная выборка американских пациентов отличалась наличием соматических мутации *TSC1* только у пациентов с НЭО высокой степени злокачественности, тогда как мутации *TSC2* отмечали у пациентов с НЭО всех степеней злокачественности [21].

PTEN. *PTEN* (phosphatase and tensin homolog on chromosome 10) представляет собой классический опухолевый супрессор и дефосфорилирует PIP3 до PIP2, тем самым он предотвращает передачу сигнала по пути PI3K-АКТ-mTOR [62]. Ген *PTEN* локализован на 10 хромосоме (10q23.31). Герминальные инактивирующие мутации гена *PTEN* могут быть причиной синдрома Коудена – наследственного заболевания с аутосомно-доминантным типом наследования, характеризующегося образованием множественных гамартом в различных органах [63]. Neuchev и соавт. описали клинический случай синдрома Коудена, сопровождавшийся прогрессирующим НЭО G1, и ассоциированный с герминальной мутацией *PTEN* с.697C>T (р.R233*), обуславливающей появление стоп-кодона в седьмом экзоне [64].

Соматические мутации *PTEN* могут быть не ассоциированы с синдромом Коудена, но обладать патогенным эффектом при онкогенезе НЭО. Так в азиатской популяции соматические мутации *PTEN* были выявлены у больных с НЭО всех стадий злокачественности [22]. Martin и соавт. обнаружили патогенный SNP *PTEN* (с.48T>A; р.Tyr16Ter) у пациента с НЭО высокой степени злокачественности [65]. Однако данные о частоте соматических мутаций *PTEN* разнятся от работы к работе: в одном случае регистрируют незначительность различий между разными типами НЭО (G1 – 17, G2 – 12 и G3 – 13%) [21]; в другом случае – мутации *PTEN* были характерны только для больных с НЭО средней степени злокачественности (табл. 3) [26].

PIK3CA, PIK3CB, PIK3CG. Для онкогенеза НЭО поджелудочной железы также характерны соматические мутации в генах, кодирующих ключевые звенья PI3K-сигнального пути. Гены *PIK3CA* и *PIK3CB* локализованы на 3 хромосоме (3q26.32 и 3q22.3), а ген *PIK3CG* – на 7 хромосоме (7q22.3). Они кодируют каталитические субъединицы PI3K киназ p110 α , p110 β и p110 γ . Генетические полиморфизмы, приводящие к модификациям каталитических субъединиц PI3K киназ, увеличивают выживаемость опухолевых клеток [66]. По результатам исследований уже цитированных выше были идентифицированы мутации *PIK3CA*, характерные для пациентов с НЭО G1 [22]; миссенс-мутация *PIK3CB* (с.138417933 C>T) – у больного с НЭО высокой степени злокачественности, мутаций *PIK3CG* у 13% пациентов с НЭО G3 и у 2% пациентов с НЭО G2 [21]; соматический SNP

PIK3CG (с.2767C>T) – у больного с НЭО низкой степени злокачественности [26].

AKT1/2. АКТ1 и АКТ2 – тесно связанные серин-треониновые киназы, имеющие общее название АКТ-киназа. Они кодируются одноименными генами, локализованными на 14 (14q32.33) и 19 (19q13.2) хромосомах соответственно.

АКТ1, также называемая протеинкиназой В, – известный онкоген. Мутации в “горячей точке” E17 наиболее характерны для *AKT1*, они приводят к активации белка, а следовательно повышают рост и выживаемость опухолевых клеток [67]. АКТ2 играет ключевую роль в передаче сигнала в ответ на инсулин в ткани-мишени. Активация данной киназы в нормальных условиях строго регулируется стимуляцией рецептора инсулина и сопровождается рекрутированием фосфотидилинозитол-3,4,5-фосфата в плазматическую мембрану (рис. 4). Активирующие мутации *AKT2* снижают контроль со стороны инсулинового рецептора. Сверхэкспрессия *AKT2* способствует формированию злокачественного фенотипа при онкологических заболеваниях поджелудочной железы. Соматические мутации гена *AKT1* были идентифицированы у пациентов с НЭО G1 (табл. 3) [22], наличие мутаций *AKT2* отмечены в 5% случаев НЭО G2 и в 4% случаев НЭО G3 [21].

SETD2. Метилтрансфераза SETD2, кодируется одноименным геном, локализованным на коротком плече 3 хромосомы (3p21). SETD2 осуществляет триметилирование гистона H3 специфично по лизину в положении 36 (H3K36me3), что в норме маскирует фактор роста эпителия хрусталика (lens epithelium derived growth factor, LEDGF) при образовании двухнитевых разрывов в ходе гомологичной рекомбинации [68, 69]. В случае инактивирующей мутации в гене *SETD2* H3K36me3 не образуется, и LEDGF не способен выполнить свои функции, в результате происходящих нарушений формируются микромогологичные соединения концов нитей ДНК, поэтому развивается геномная нестабильность [70]. В наиболее представительных скрининговых работах сообщалось о наличии инактивирующих мутаций *SETD2* (табл. 3), в одном случае – у пациентов ($n = 80$) с НЭО G1 (3%) и НЭО G2 (12%) [26], в другом исследовании ($n = 102$) частота мутаций *SETD2* в высококодифференцированных опухолевых образцах низкой степени злокачественности составляла также 3%, в образцах средней степени злокачественности – 30%, в образцах высокой степени злокачественности – 26% [21].

Таким образом, несмотря на сходство путей развития высококодифференцированных опухолей поджелудочной железы и ошутимый недостаток информации, уже сегодня можно выделить молекулярные механизмы, более характерные для НЭО высокой степени злокачественности.

*Нейроэндокринные карциномы
(низкодифференцированные НЭР G3)*

Молекулярные механизмы онкогенеза НЭР до сих пор не ясны. Существует гипотеза, согласно которой либо мультипотентные стволовые клетки являются источником НЭР (а также аденокарцином ненейроэндокринного типа), либо высокодифференцированные НЭО прогрессируют до карциномы в результате дедифференцировки [71]. Считается, что развитие НЭР сопряжено преимущественно с нарушением сигнального пути p53, который является центральным в регуляции клеточного цикла и апоптоза.

TP53. Ген *TP53* локализован на хромосоме 17 (17p13.1) и кодирует белок p53, биологическая роль которого заключается в обеспечении стабильности генома и генетической однородности соматических клеток. Один из механизмов запуска сигнального пути p53 – двунитевые разрывы ДНК, которые инициируют активацию АТМ, катализирующую фосфорилирование СНК2-киназы (рис. 5). Другой вариант индукции сигнального пути – рекрутинг АТР остановленными коллапсированными репликативными вилками и фосфорилирование СНК1. p53 является субстратом для АТМ, АТР-киназ, СНК1 и СНК2, которые за счет фосфорилирования обеспечивают его стабилизацию. Инактивирующие мутации *TP53* чаще затрагивают ДНК-связывающий домен, описаны и многочисленные укороченные изоформы p53, накапливающиеся в онкотрансформированных клетках, и также дефектные по основным функциям [72, 73]. Возможна также потеря гетерозиготности *TP53*, ассоциированная с сегментарной делецией [74].

Мутации *TP53* часто сопровождаются полиморфными вариантами в генах, кодирующих регуляторы p53-пути. Кроме того, для карцином с мутациями *TP53* характерна анеуплоидия и изменение числа хромосом, что связывают с другой функцией p53 – регуляцией G2/M-перехода. Описано, что повышение экспрессии аберантного p53 вызывает дисрегуляцию контрольной точки веретена деления за счет активации Mad2, нарушение разделения хромосом и тетраплоидизацию [75]. p53 способен также подавлять одномоментное разрушение и перестройку хромосом, называемое хромотрипсисом. Мутации *TP53* и *RB1* вызывают дисрегуляцию контрольной точки клеточного цикла, что вкупе с дисфункцией теломер инициирует цикл “разрыв-слияние-мостик”, который может служить предпосылкой возникновения хромотрипсиса (рис. 5). Несмотря на то, что остается открытым вопрос о роли хромотрипсиса в онкогенезе, данное

явление наиболее распространено в опухолях с мутированным *TP53*.

Через механизм эпигенетического “замолкания” p53 участвует в подавлении мобилизации ретротранспозонов, вызывающей мутагенез за счет их повторного включения в геном [76]. Мобилизация ретротранспозонов распространена при различных онкологических заболеваниях [77] и отражает имеющую место геномную нестабильность, в том числе обусловленную потерей функций p53, что ускоряет трансформацию клеток, вносит вклад в метастазирование и резистентность к химиотерапии. Многолетние исследования белка p53 показали, что приблизительно половина всех онкологических заболеваний сопряжена с аберрантными изменениями *TP53*, но их частота и распределение могут сильно варьировать в зависимости от типа опухоли.

С помощью иммуногистохимических методов показано, что развитие НЭР сопровождается повышением экспрессии аберантного p53 [17, 78, 79]. Частота мутаций *TP53* при НЭР поджелудочной железы согласно различным источникам варьирует в диапазоне от 18 до 100% [80, 81]. Тем не менее генетические аберрации *TP53* могут встречаться также в высокодифференцированных НЭО. Например в работе Lawrence и соавт. описана сплайсинговая мутация *TP53* у пациента с НЭО G1 [30]. В работе тайваньских исследователей соматические мутации *TP53* были идентифицированы только в опухолевых образцах НЭО G1 и НЭР G3 (табл. 3) [22]. В итальянской выборке пациентов были обнаружены SNP в одном образце НЭО G2 и в двух НЭР G3 [26]. В работе 2018 года, не включавшей пациентов с НЭР поджелудочной железы, сообщали о следующей частоте соматических мутаций *TP53*: 10% в НЭО G1, 12% в НЭО G2 и 26% в НЭО G3 [21], что демонстрирует прогрессирующую динамику накопления аберраций данного гена в ряду высокодифференцированных опухолей.

RB1. Ген *RB1* локализован на 13 хромосоме (13q14.2) и кодирует опухолевый супрессор pRB (белок ретинобластомы, retinoblastoma protein). Основная функция pRB – регуляция клеточного цикла (рис. 5), реализуется через образование комплекса с белками семейства E2F, что предотвращает рекрутирование транскрипционных коактиваторов и косупрессоров в промоторных областях, и тем самым подавляет экспрессию генов, ответственных за прогрессирование S-фазы и пролиферацию клеток. В итоге ингибируется G1/S-переход. При стимуляции митогеном активируются циклин-зависимые киназы (CDK4, CDK6 и CDK2), которые фосфорилируют pRB,

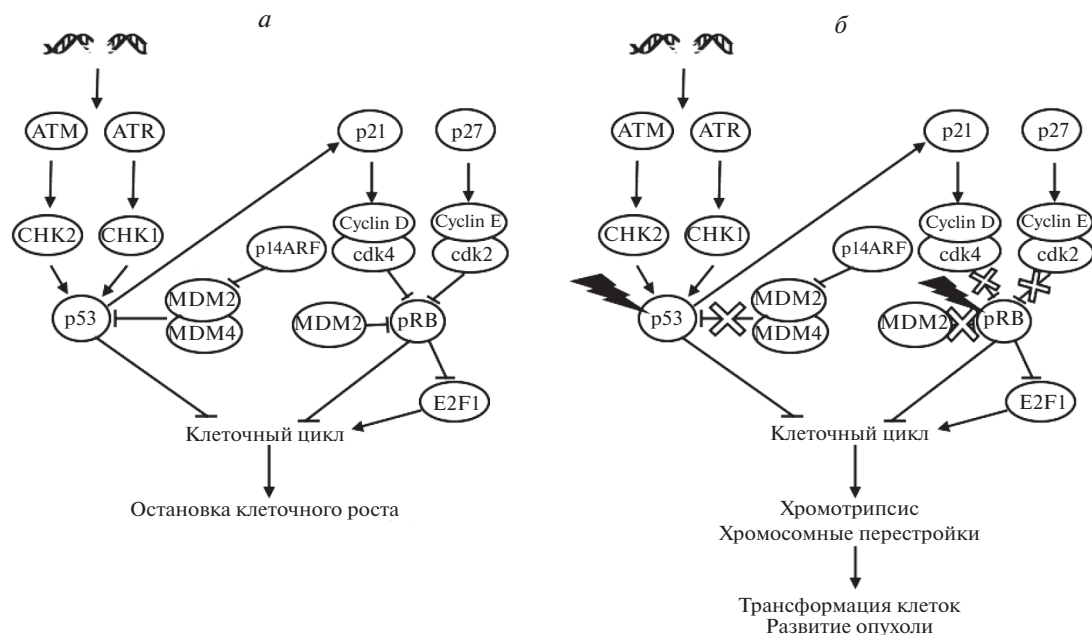


Рис. 5. *a* – активация сигнального пути p53 в ответ на двунитевые разрывы ДНК при участии pRB опосредует регуляцию клеточного цикла и остановку клеточного роста. Обратную связь осуществляют отрицательные регуляторы p53 – MDM2 (mouse double minute protein 2) и MDM4 (mouse double minute protein 4). *б* – при наличии мутаций TP53 и RB1 соответствующие aberrантные белки не способны взаимодействовать друг с другом и связывать ДНК, что в конечном итоге вызывает дисрегуляцию клеточного цикла, дефекты центромер, нарушения разделения хромосом и, как следствие, интенсификацию онкогенеза.

высвобождая его из комплекса с E2F, что позволяет рекрутировать транскрипционные коактиваторы в промоторные области, усиливать экспрессию соответствующих генов и возобновлять клеточный цикл [82]. Кроме того, pRB участвует в восстановлении ДНК после двунитевых разрывов посредством гомологичной рекомбинации. ТопBP1-E2F1-pRB – комплекс, локализованный в районе двунитевого разрыва, рекрутирует BRG1, который уменьшает нуклеосомную плотность в месте разрыва и стимулирует резекцию концов ДНК. В отсутствие pRB нуклеосомная плотность не снижается, что существенно затрудняет резекцию концов ДНК и способствует развитию геномной нестабильности [82]. Во многих работах подчеркивают связь pRB со структурой центромер и хромосомной нестабильностью (рис. 5) [83–85]. Manning и соавт. провели исследование функции центромер в клетках RPE-1 с “нокаутным” *RB1*. В данной работе было показано, что отсутствие pRB вызывало нарушение разделения хромосом. Такой фенотип был обусловлен нарушением взаимодействия комплекса конденсина II с хроматином, что приводило к дефекту в структуре центромер и снижению их жесткости, и как следствие затрудняло прикрепление кинетохорных микротрубочек [86].

Результаты многочисленных исследований указывают на связь pRB с биологией теломер [87–89]. Так было показано, что генетическая инактивация белков семейства rocket protein family p107 и p130 (двойной “нокаут”) или инактивация pRB, p107 и p130 (тройной “нокаут”) послужила причиной удлинения теломер. Клетки с тройным “нокаутом” имели дефект на уровне гетерохроматина (теломеры и центромеры) и дефект структуры центромер. Авторы продемонстрировали снижение уровней H4K20me3 и ДНК-метилирования в таких клетках [82, 90]. Благодаря полногеномному исследованию НЭО было описано два новых соматических полиморфизма *RB1*: сплайсинговая мутация (с.49047489T>G) и мутация сдвига рамки считывания (с.1892delA) [26].

Согласно различным источникам частота мутаций *RB1* при НЭР поджелудочной железы варьирует в диапазоне от 55 до 89% [80, 81]. Tang и соавт. обнаружили, что пять из семи образцов НЭР несли мутации *RB1*, в то время как в высокодифференцированных опухолях вариации данного гена отсутствовали [80]. Позднее группа В. Коппикевича продемонстрировала, что в отличие от НЭР генетические изменения *RB1* не характерны для НЭО G3 [81].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Онкогенез нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы представляет собой многофакторный процесс, который включает в себя хромосомную нестабильность, DAXX/ATRХ-опосредованное альтернативное удлинение теломер, нарушение репарации ДНК, аберрантное метилирование промоторных областей различных регуляторных генов, изменение профилей экспрессии эффекторных генов, дисрегуляцию сигнальных путей HIF1 α -pVHL, MEN1, mTOR и p53 и многие другие патологические события. Согласно имеющимся данным, полученным, в том числе в результате полногеномных исследований, можно выделить гены-кандидаты, мутации в которых характерны для высокодифференцированных НЭО: *DAXX*, *ATRХ*, *VHL*, *MEN1*, *MLL3*, *SETD2*, *MUTYH*, *CHEK2*, *TSC1*, *TSC2*, *PTEN*, *NF1*, *PIK3CA*, *PIK3CB*, *PIK3CG*, *AKT1*, *AKT2*; и для низкодифференцированных карцином – *TP53* и *RBI*. Частоты мутаций в упомянутых генах-кандидатах могут различаться в зависимости от типа опухоли (табл. 3). Например, НЭО G1 характеризуются высокой частотой полиморфных вариантов в генах *ATRХ*, *DAXX*, *VHL*; НЭО G2 – *ATRХ*, *DAXX*, *MEN1*, *SETD2*, *MUTYH*, *CHEK2*; НЭР – *TP53* и *RBI*. Развитие высокодифференцированных опухолей высокой степени злокачественности, по-видимому, сопровождается дисрегуляцией сигнальных путей и наличием мутаций генов, которые также типичны для опухолей низкой и средней злокачественности (*ATRХ*, *DAXX*, *MEN1*, *MLL3*, гены, ответственные за регуляцию сигнального пути mTOR). Отличительной характеристикой НЭО является высокая частота (16–17%) случаев идентификации герминальных патогенных и/или вероятно патогенных генетических вариантов [21, 26], включая мутации в генах онко-предрасположенности с высокой пенетрантностью (*MEN1*, *TSC2* и *VHL*). Интересно, что в нейроэндокринных опухолях поджелудочной железы с достаточной частотой регистрируются соматические мутации в генах, ассоциированных с наследственными опухолевыми синдромами.

Имеющиеся данные о генетических профилях позволили выделить существенные различия между пациентами разных рас. Так, описано меньшее количество мутаций с преобладанием аберрантного изменения mTOR-сигнального пути у азиатских пациентов по сравнению с европеоидами [22, 25]. Отмечено разное распределение частот мутационных событий в подтипах высокодифференцированных НЭО и карциноме у пациентов европеоидного типа, но австралийского или американского происхождения [21, 26]. Данные первых скрининговых

и последующих исследований очевидно должны учитываться при разработке стратегий терапии НЭО в национальных масштабах.

Необходимо отметить, что на данном этапе классифицировать НЭО поджелудочной железы на основании молекулярно-генетического профиля не представляется возможным. Сравнение данных скрининговых исследований (табл. 3) обнаруживает их противоречивость, и в настоящий момент не существует валидированных генетических маркеров, способных с высокой точностью дифференцировать подтипы НЭО. Ситуация осложняется выделением нового подтипа НЭО G3. Кроме того, в связи с внесением изменений в референсные значения Ki-67 результаты работ, посвященных исследованию генетических профилей различных типов НЭО поджелудочной железы и основывающихся на классификации ВОЗ 2010 г., могут содержать ошибку.

Тем не менее выбор терапевтической стратегии в отношении НЭО зависит от типа опухоли, соответствующего современной классификации ВОЗ (2017), что уже нашло отражение в официально принятых документах. В 2017 г. были опубликованы рекомендации Европейского сообщества по изучению нейроэндокринных опухолей для выбора оптимальной терапевтической стратегии в зависимости от степени злокачественности, гистологических, морфологических и молекулярно-генетических особенностей НЭО поджелудочной железы [91–93].

В целом результаты молекулярно-генетических исследований существенно расширяют арсенал терапевтических методов и позволят разработать персонализированные подходы в лечении больных с нейроэндокринными новообразованиями поджелудочной железы. Вполне вероятно, что обнаружение высокоинформативных генетических маркеров для различных типов НЭО поджелудочной железы дело ближайшего будущего.

Финансовая поддержка при подготовке статьи не осуществлялась.

Настоящая статья не содержит каких-либо исследований с использованием в качестве объекта животных.

Настоящая статья не содержит каких-либо исследований с участием в качестве объекта людей.

Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Ohmoto A., Rokutan H., Yachida S.* Pancreatic neuroendocrine neoplasms: basic biology, current treatment

- strategies and prospects for the future // *Int. J. Mol. Sci.* 2017. V. 18. № 1. P. 1–16.
<https://doi.org/10.3390/ijms18010143>
2. *Sun J.* Pancreatic neuroendocrine tumors // *Intractable & Rare Diseases Res.* 2017. V. 6. № 1. P. 21–28.
<https://doi.org/10.5582/irdr.2017.01007>
 3. *Zhang J., Francois R., Iyer R. et al.* Current understanding of the molecular biology of pancreatic neuroendocrine tumors // *J. Natl. Cancer Inst.* 2013. V. 105. № 14. P. 1005–1017.
<https://doi.org/10.1093/jnci/djt135>
 4. *Falconi M., Eriksson B., Kaltsas G. et al.* Consensus guidelines update for the management of functional p-NETs (F-p-NETs) and non-functional p-NETs (NF-p-NETs) // *Neuroendocrinology.* 2016. V. 103. № 2. P. 153–171.
<https://doi.org/10.1159/000443171>
 5. *Chai S.M., Brown I.S., Kumarasinghe M.P.* Gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms: selected pathology review and molecular updates // *Histopathology.* 2018. V. 72. № 1. P. 153–167.
<https://doi.org/10.1111/his.13367>
 6. *Klöppel G., Klimstra D.S., Hruban R.H. et al.* Pancreatic neuroendocrine tumors: update on the new World Health Organization classification // *AJSP: Reviews & Reports.* 2017. V. 22. № 5. P. 233–239.
<https://doi.org/10.1097/PCR.0000000000000211>
 7. *Larghi A., Capurso G., Carnuccio A. et al.* Ki-67 grading of nonfunctioning pancreatic neuroendocrine tumors on histologic samples obtained by EUS-guided fine-needle tissue acquisition: a prospective study // *Gastrointest Endosc.* 2012. V. 76. № 3. P. 570–577.
<https://doi.org/10.1016/j.gie.2012.04.477>
 8. *McCall C.M., Shi C., Cornish T.C. et al.* Grading of well-differentiated pancreatic neuroendocrine tumors is improved by the inclusion of both Ki67 proliferative index and mitotic rate // *Am. J. Surg. Pathol.* 2013. V. 37. P. 1671–1677.
<https://doi.org/10.1097/PAS.0000000000000089>
 9. *Uccella S., Sessa F., La Rosa S.* Diagnostic approach to neuroendocrine neoplasms of the gastrointestinal tract and pancreas // *Turk. Patoloji. Derg.* 2015. V. 31. P. 113–127.
<https://doi.org/10.5146/tjpath.2015.01319>
 10. *Amorim J.P., Santos G., Vinagre J., Soares P.* The role of ATRX in the alternative lengthening of telomeres (ALT) phenotype // *Genes (Basel).* 2016. V. 7. № 9. P. 1–20.
<https://doi.org/10.3390/genes7090066>
 11. *He J., Mansouri A., Das S.* Alpha thalassemia/mental retardation syndrome X-linked, the alternative lengthening of telomere phenotype, and gliomagenesis: current understandings and future potential // *Front. Oncol.* 2017. V. 7. P. 1–6.
<https://doi.org/10.3389/fonc.2017.00322>
 12. *Han B., Cai J., Gao W. et al.* Loss of ATRX suppresses ATM dependent DNA damage repair by modulating H3K9me3 to enhance temozolomide sensitivity in glioma // *Cancer Lett.* 2018. V. 419. P. 280–290.
<https://doi.org/10.1016/j.canlet.2018.01.056>
 13. *Brazina J., Svadlenka J., Macurek L. et al.* DNA damage-induced regulatory interplay between DAXX, p53, ATM kinase and Wip1 phosphatase // *Cell Cycle.* 2015. V. 14. № 3. P. 375–387.
<https://doi.org/10.4161/15384101.2014.988019>
 14. *Udugama M., Sanij E., Voon H.P.J. et al.* Ribosomal DNA copy loss and repeat instability in ATRX-mutated cancers // *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* 2018. V. 115. № 18. P. 4737–4742.
<https://doi.org/10.1073/pnas.1720391115>
 15. *Liu H., Xie Y., Zhang Z. et al.* Telomeric recombination induced by DNA damage results in telomere extension and length heterogeneity // *Neoplasia.* 2018. V. 20. № 9. P. 905–916.
<https://doi.org/10.1016/j.neo.2018.07.004>
 16. *Kramara J., Osia B., Malkova A.* Break-induced replication: The where, the why, and the how // *Trends Genet.* 2018. V. 34. № 7. P. 518–531.
<https://doi.org/10.1016/j.tig.2018.04.002>
 17. *Singhi A.D., Klimstra D.S.* Well-differentiated pancreatic neuroendocrine tumours (PanNETs) and poorly differentiated pancreatic neuroendocrine carcinomas (PanNECs): concepts, issues and a practical diagnostic approach to high-grade (G3) cases // *Histopathology.* 2018. V. 72. № 1. P. 168–177.
<https://doi.org/10.1111/his.13408>
 18. *Kim J.Y., Brosnan-Cashman J.A., An S. et al.* Alternative lengthening of telomeres in primary pancreatic neuroendocrine tumors is associated with aggressive clinical behavior and poor survival // *Clin. Cancer Res.* 2017. V. 23. № 6. P. 1598–1606.
<https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-16-1147>
 19. *Yadav R., Kakkar A., Sharma A. et al.* Study of clinicopathological features, hormone immunoreactivity, and loss of ATRX and DAXX expression in pancreatic neuroendocrine tumors // *Scand. J. Gastroenterol.* 2016. V. 51. № 8. P. 994–999.
<https://doi.org/10.3109/00365521.2016.1170195>
 20. *Pipinikas C.P., Dibra H., Karpathakis A. et al.* Epigenetic dysregulation and poorer prognosis in DAXX-deficient pancreatic neuroendocrine tumours // *Endocr. Relat. Cancer.* 2015. V. 22. № 3. P. L13–L18.
<https://doi.org/10.1530/ERC-15-0108>
 21. *Raj N., Shah R., Stadler Z. et al.* Real-time genomic characterization of metastatic pancreatic neuroendocrine tumors has prognostic implications and identifies potential germline actionability // *JCO Precision Oncology.* 2018. V. 2. P. 1–18.
<https://doi.org/10.1200/PO.17.00267>
 22. *Chou W.-C., Lin P.-H., Yeh Y.-C. et al.* Genes involved in angiogenesis and mTOR pathways are frequently mutated in Asian patients with pancreatic neuroendocrine tumors // *Int. J. Biol. Sci.* 2016. V. 12. № 12. P. 1523–1532.
<https://doi.org/10.7150/ijbs.16233>

23. Wong H.L., Yang K.C., Shen Y. et al. Molecular characterization of metastatic pancreatic neuroendocrine tumors (PNETs) using whole-genome and transcriptome sequencing // Cold Spring Harb. Mol. Case Stud. 2018. V. 4. № 1. P. 1–16.
<https://doi.org/10.7150/ijbs.16233>
24. Finnerty B.M., Gray K.D., Moore M.D. et al. Epigenetics of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: A clinicopathologic perspective // World J. Gastrointest Oncol. 2017. V. 9. № 9. P. 341–353.
<https://doi.org/10.4251/wjgo.v9.i9.341>
25. Ji S., Yang W., Liu J. et al. High throughput gene sequencing reveals altered landscape in DNA damage responses and chromatin remodeling in sporadic pancreatic neuroendocrine tumors // Pancreatology. 2018. V. 18. № 3. P. 318–327.
<https://doi.org/10.1016/j.pan.2018.01.006>
26. Scarpa A., Chang D.K., Nones K. et al. Whole-genome landscape of pancreatic neuroendocrine tumours // Nature. 2017. V. 543. № 7643. P. 65–71.
<https://doi.org/10.1038/nature21063>
27. Cassol C., Mete O. Endocrine manifestations of von Hippel–Lindau disease // Arch. Pathol. Lab. Med. 2015. V. 139. № 2. P. 263–268.
<https://doi.org/10.5858/arpa.2013-0520-RS>
28. Zhang J., Zhang Q. VHL and hypoxia signaling: beyond HIF in cancer // Biomedicines. 2018. V. 6. № 1. P. 1–13.
<https://doi.org/10.3390/biomedicines6010035>
29. Quaglia F., Minervini G., Tabaro F., Tosatto S.C.E. Insights into the molecular features of the von Hippel–Lindau like protein // BioRxiv. 2018. P. 1–16.
<https://doi.org/10.1101/407353>
30. Lawrence B., Blenkinsop C., Parker K. et al. Recurrent loss of heterozygosity correlates with clinical outcome in pancreatic neuroendocrine cancer // NPJ Genom Med. 2018. V. 3. № 18. P. 1–12.
<https://doi.org/10.1038/s41525-018-0058-3>
31. Ganguly S., Jacob L.A., Biswas S., Lakshmaiah K.C. Pancreatic neuroendocrine tumor in an individual with von Hippel–Lindau syndrome. A case report and review literature // Int. J. Cancer Theor. Oncol. 2015. V. 3. № 4. P. 1–4.
<https://doi.org/10.14319/ijcto.34.10>
32. Jochmanová I., Zelinka T., Widimský J., Jr., Pacak K. HIF signaling pathway in pheochromocytoma and other neuroendocrine tumors // Physiol. Res. 2014. V. 63. P. 251–262.
33. Razmara M., Monazzam A., Skogseid B. Reduced menin expression impairs rapamycin effects as evidenced by an increase in mTORC2 signaling and cell migration // Cell Commun. Signal. 2018. V. 16. № 1. P. 1–12.
<https://doi.org/10.1186/s12964-018-0278-2>
34. Khatami F., Tavangar S.M. Multiple endocrine neoplasia syndromes from genetic and epigenetic perspectives // Biomark. Insights. 2018. V. 13. P. 1–9.
<https://doi.org/10.1177/1177271918785129>
35. Birla S., Malik E., Jyotsna V.P., Sharma A. Novel multiple endocrine neoplasia type 1 variations in patients with sporadic primary hyperparathyroidism // Indian J. Endocrinol. Metab. 2016. V. 20. № 4. P. 432–436.
<https://doi.org/10.4103/2230-8210.183467>
36. Pea A., Hruban R.H., Wood L.D. Genetics of pancreatic neuroendocrine tumors: implications for the clinic // Expert. Rev. Gastroenterol. Hepatol. 2015. V. 9. № 11. P. 1407–1419.
<https://doi.org/10.1586/17474124.2015.1092383>
37. Shi K., Liu X., Li H. et al. Menin modulates mammary epithelial cell numbers in bovine mammary glands through cyclin D1 // J. Mammary Gland Biol. Neoplasia. 2017. V. 22. № 4. P. 221–233.
<https://doi.org/10.1007/s10911-017-9385-8>
38. Lin W., Watanabe H., Peng S. et al. Dynamic epigenetic regulation by menin during pancreatic islet tumor formation // Mol. Cancer Res. 2015. V. 13. № 4. P. 689–698.
<https://doi.org/10.1158/1541-7786.MCR-14-0457>
39. Feng Z., Ma J., Hua X. Epigenetic regulation by the menin pathway // Endocr. Relat. Cancer. 2017. V. 24. № 10. T147–T159.
<https://doi.org/10.1530/ERC-17-0298>
40. Jiang Z., Shi D., Tu Y. et al. Human proislet peptide promotes pancreatic progenitor cells to ameliorate diabetes through FOXO1/menin-mediated epigenetic regulation // Diabetes. 2018. V. 67. № 7. P. 1345–1355.
<https://doi.org/10.2337/db17-0885>
41. Helm M., Joseph S. The genetics of neuroendocrine tumors: A brief overview // J. Clin. Epigenet. 2017. V. 3. № 2. P. 1–3.
<https://doi.org/10.21767/2472-1158.100067>
42. Falchetti A. Genetics of multiple endocrine neoplasia type 1 syndrome: What's new and what's old // F1000Res. 2017. V. 6. P. 1–10.
<https://doi.org/10.12688/f1000research.7230.1>
43. Тевосян Л.Х., Древаль А.В., Крюкова И.В., Барсуков И.А. Синдром множественной эндокринной неоплазии 1-го типа: клинический случай // Русск. мед. журн. 2017. № 1. С. 61–63.
44. de Oliveira A.H., da Silva A.E., de Oliveira I.M. et al. MutY-glycosylase: an overview on mutagenesis and activities beyond the GO system // Oncotarget. 2016. V. 7. № 31. P. 50719–50734.
<https://doi.org/10.1016/j.mrfmmm.2014.08.002>
45. Hamzehloei T., Dehsorkhi M.D. Colorectal carcinomas, a consideration on MUTYH-associated polyposis // Shiraz. E-Med. J. 2014. V. 15. № 3. P. 1–6.
<https://doi.org/10.17795/semj21868>
46. Aretz S., Tricarico R., Papi L. et al. MUTYH-associated polyposis (MAP): Evidence for the origin of the common European mutations p.Tyr179Cys and p.Gly396Asp by founder events // Eur. J. Hum. Genet. 2014. V. 22. № 7. P. 923–929.
<https://doi.org/10.1038/ejhg.2012.309>

47. Ronco C., Martin A.R., Demangeabc L., Benhida R. ATM, ATR, CHK1, CHK2 and WEE1 inhibitors in cancer and cancer stem cells // *Med. Chem. Commun.* 2016. V. 8. P. 295–319.
<https://doi.org/10.1039/C6MD00439C>
48. Helena J.M., Joubert A.M., Grobbelaar S. et al. Deoxyribonucleic acid damage and repair: capitalizing on our understanding of the mechanisms of maintaining genomic integrity for therapeutic purposes // *Int. J. Mol. Sci.* 2018. V. 19. № 4. P. 1–23.
<https://doi.org/10.3390/ijms19041148>
49. Shen T., Zhou H., Shang C. et al. Ciclopirox activates ATR-Chk1 signaling pathway leading to Cdc25A protein degradation // *Genes Cancer.* 2018. V. 9. № 1–2. P. 39–52.
<https://doi.org/10.18632/genesandcancer.166>
50. Zannini L., Delia D., Buscemi G. CHK2 kinase in the DNA damage response and beyond // *J. Mol. Cell. Biol.* 2014. V. 6. № 6. P. 442–457.
<https://doi.org/10.1093/jmcb/mju045>
51. Coriat R., Walter T., Terris B. et al. Gastroenteropancreatic well-differentiated Grade 3 neuroendocrine tumors: Review and position statement // *Oncologist.* 2016. V. 21. № 10. P. 1191–1199.
<https://doi.org/10.1634/theoncologist.2015-0476>
52. Conciatori F., Ciuffreda L., Bazzichetto C. et al. mTOR cross-talk in cancer and potential for combination therapy // *Cancers (Basel).* 2018. V. 10. № 1. P. 1–30.
<https://doi.org/10.3390/cancers10010023>
53. Ersahin T., Tuncbaga N., Cetin-Atalay R. The PI3K/AKT/mTOR interactive pathway // *Mol. Bio-Syst.* 2015. V. 11. P. 1946–1954.
<https://doi.org/10.1039/c5mb00101c>
54. Saxton R.A., Sabatini D.M. mTOR signaling in growth, metabolism, and disease // *Cell.* 2017. V. 168. № 6. P. 960–976.
<https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.02.004>
55. Lamberti G., Brighi N., Maggio I. et al. The role of mTOR in neuroendocrine tumors: Future cornerstone of a winning strategy? // *Int. J. Mol. Sci.* 2018. V. 19. № 3. P. 1–17.
<https://doi.org/10.3390/ijms19030747>
56. Allaway R.J., Gosline S.J.C., La Rosa S. et al. Cutaneous neurofibromas in the genomics era: current understanding and open questions // *British J. Cancer.* 2018. V. 118. P. 1539–1548.
<https://doi.org/10.1038/s41416-018-0073-2>
57. Mafficini A., Scarpa A. Genomic landscape of pancreatic neuroendocrine tumours: the International Cancer Genome Consortium // *J. Endocrinol.* 2018. V. 236. № 3. R161–R167.
<https://doi.org/10.1530/JOE-17-0560>
58. Sciarretta S., Forte M., Frati G., Sadoshima J. New insights into the role of mTOR signaling in the cardiovascular system // *Circ. Res.* 2018. V. 122. № 3. P. 489–505.
<https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.117.311147>
59. Polchi A., Magini A., Meo D.D. et al. mTOR signaling and neural stem cells: The tuberous sclerosis complex model // *Int. J. Mol. Sci.* 2018. V. 19. № 5. P. 1–22.
<https://doi.org/10.3390/ijms19051474>
60. Larson A.M., Hedgire S.S., Deshpande V. et al. Pancreatic neuroendocrine tumors in patients with tuberous sclerosis complex // *Clin. Genet.* 2012. V. 82. № 6. P. 558–563.
<https://doi.org/10.1111/j.1399-0004.2011.01805.x>
61. Asprino P.F., Linck R.D.M., Cesar J. et al. TSC2 rare germline variants in non-tuberous sclerosis patients with neuroendocrine neoplasias // *Endocr. Relat. Cancer.* 2018. V. 25. № 2. L1–L5.
<https://doi.org/10.1530/ERC-17-0286>
62. Serej F.A., Pourhassan-Moghaddam M., Kalan M.E. et al. Targeting the PI3K/Akt/mTOR signaling pathway: Applications of nanotechnology // *Crescent. J. Med. Biol. Sci.* 2018. V. 5. № 1. P. 7–13.
<https://doi.org/10.1530/ERC-17-0286>
63. Gammon A., Jaspersen K., Champine M. Genetic basis of Cowden syndrome and its implications for clinical practice and risk management // *Appl. Clin. Genet.* 2016. V. 9. P. 83–92.
<https://doi.org/10.2147/TACG.S41947>
64. Neychev V., Sadowski S.M., Zhu J. et al. Neuroendocrine tumor of the pancreas as a manifestation of cowden syndrome: A case report // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2016. V. 101. № 2. P. 353–358.
<https://doi.org/10.1210/jc.2015-3684>
65. Martin D.R., LaBauve E., Pomo J.M. et al. Site-specific genomic alterations in a well-differentiated pancreatic neuroendocrine tumor with high-grade progression // *Pancreas.* 2018. V. 47. № 4. P. 502–510.
<https://doi.org/10.1097/MPA.0000000000001030>
66. Janku F. Phosphoinositide 3-kinase (PI3K) pathway inhibitors in solid tumors: From laboratory to patients // *Cancer Treat. Rev.* 2017. V. 59. P. 93–101.
<https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2017.07.005>
67. Yi K.H., Lauring J. Recurrent AKT mutations in human cancers: functional consequences and effects on drug sensitivity // *Oncotarget.* 2016. V. 7. № 4. P. 4241–4251.
<https://doi.org/10.18632/oncotarget.6648>
68. Li J., Duns G., Westers H. et al. SETD2: An epigenetic modifier with tumor suppressor functionality // *Oncotarget.* 2016. V. 7. № 31. P. 50719–50734.
<https://doi.org/10.18632/oncotarget.9368>
69. Wei S., Li C., Yin Z. et al. Histone methylation in DNA repair and clinical practice: new findings during the past 5-years // *J. Cancer.* 2018. V. 9. № 12. P. 2072–2081.
<https://doi.org/10.7150/jca.23427>
70. Fahey C.C., Davis I.J. SETting the stage for cancer development: SETD2 and the consequences of lost methylation // *Cold Spring Harb. Perspect Med.* 2017. V. 7. № 5. P. 1–15.
<https://doi.org/10.1101/cshperspect.a026468>

71. *Nasir A., Coppola D.* Neuroendocrine tumors: Review of pathology, molecular and therapeutic advances. New York, Springer, 2016. 543 p.
<https://doi.org/10.1007/978-1-4939-3426-3>
72. *Shirole N.H., Pal D., Kastenhuber E.R. et al.* TP53 exon-6 truncating mutations produce separation of function isoforms with pro-tumorigenic functions // *Elife*. 2016. V. 5. P. 1–25.
<https://doi.org/10.7554/eLife.17929>
73. *Vieler M., Sanyal S.* p53 isoforms and their implications in cancer // *Cancers (Basel)*. 2018. V. 10. № 9. P. 1–19.
<https://doi.org/10.3390/cancers10090288>
74. *Liu Y., Chen C., Xu Z., Scuoppo C. et al.* Deletions linked to TP53 loss drive cancer through p53-independent mechanisms // *Nature*. 2016. V. 531. № 7595. P. 471–475.
<https://doi.org/10.1038/nature17157>
75. *Kastenhuber E.R., Lowe S.W.* Putting p53 in context // *Cell*. 2017. V. 170. № 6. P. 1062–1078.
<https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.08.028>
76. *Levine A.J., Ting D.T., Greenbaum B.D.* P53 and the defenses against genome instability caused by transposons and repetitive elements // *Bioessays*. 2016. V. 38. № 6. P. 508–513.
<https://doi.org/10.1002/bies.201600031>
77. *Henssen A.G., Kentsis A.* Emerging functions of DNA transposases and oncogenic mutators in childhood cancer development // *JCI Insight*. 2018. V. 3. № 20. P. 1–9.
<https://doi.org/10.1172/jci.insight.123172>
78. *Kimiloğlu Şahan E., Erdoğan N., Ulusoy İ. et al.* P53, KI-67, CD117 expression in gastrointestinal and pancreatic neuroendocrine tumours and evaluation of their correlation with clinicopathological and prognostic parameters // *Turk. J. Gastroenterol.* 2015. V. 26. № 2. P. 104–111.
<https://doi.org/10.5152/tjg.2015.1965>
79. *Hackeng W.M., Hruban R.H., Offerhaus G.J., Brosens L.A.* Surgical and molecular pathology of pancreatic neoplasms // *Diagn. Pathol.* 2016. V. 11. № 1. P. 1–17.
<https://doi.org/10.1186/s13000-016-0497-z>
80. *Tang L.H., Untch B.R., Reidy D.L. et al.* Well-differentiated neuroendocrine tumors with a morphologically apparent high-grade component: A pathway distinct from poorly differentiated neuroendocrine carcinomas // *Clin. Cancer Res.* 2016. V. 22. № 4. P. 1011–1017.
<https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-15-0548>
81. *Konukiewitz B., Schlitter A.M., Jesinghaus M. et al.* Somatostatin receptor expression related to TP53 and RB1 alterations in pancreatic and extrapancreatic neuroendocrine neoplasms with a Ki67-index above 20 // *Mod. Pathol.* 2017. V. 30. № 4. P. 587–598.
<https://doi.org/10.1038/modpathol.2016.217>
82. *Vélez-Cruz R., Johnson D.G.* The retinoblastoma (RB) tumor suppressor: Pushing back against genome instability on multiple fronts // *Int. J. Mol. Sci.* 2017. V. 18. № 8. P. 1–16.
<https://doi.org/10.3390/ijms18081776>
83. *Worrall J.T., Tamura N., Mazzagatti A. et al.* Non-random mis-segregation of human chromosomes // *Cell Rep.* 2018. V. 23. № 11. P. 3366–3380.
<https://doi.org/10.1016/j.celrep.2018.05.047>
84. *Levine M.S., Holland A.J.* The impact of mitotic errors on cell proliferation and tumorigenesis // *Genes Dev.* 2018. V. 32. № 9–10. P. 620–638.
<https://doi.org/10.1101/gad.314351.118>
85. *Barra V., Fachinetti D.* The dark side of centromeres: types, causes and consequences of structural abnormalities implicating centromeric DNA // *Nat. Commun.* 2018. V. 9. № 1. P. 1–17.
<https://doi.org/10.1038/s41467-018-06545-y>
86. *Manning A.L., Benes C., Dyson N.J.* Whole chromosome instability resulting from the synergistic effects of pRB and p53 inactivation // *Oncogene*. 2014. V. 33. № 19. P. 2487–2494.
<https://doi.org/10.1038/onc.2013.201>
87. *Gonzalez-Vasconcellos I., Schneider R., Anastasov N. et al.* The Rb1 tumour suppressor gene modifies telomeric chromatin architecture by regulating TERRA expression // *Sci. Rep.* 2017. V. 7. P. 1–9.
<https://doi.org/10.1038/srep42056>
88. *Lang P.F., Fröhlich K.-U.* The influence of physical exercise and sports on telomere length // *Peer. J. Preprints*. V. 4. P. 1–34.
<https://doi.org/10.7287/peerj.preprints.1965v1>
89. *Bernal A., Tusell L.* Telomeres: Implications for cancer development // *Int. J. Mol. Sci.* 2018. V. 19. № 1. P. 1–21.
<https://doi.org/10.3390/ijms19010294>
90. *Uchida C.* Roles of pRB in the regulation of nucleosome and chromatin structures // *BioMed Res. International*. 2016. V. 2016. P. 1–11.
<https://doi.org/10.1155/2016/5959721>
91. *Perren A., Couvelard A., Scoazec J.Y. et al.* ENETS consensus guidelines for the standards of care in neuroendocrine tumors: Pathology: diagnosis and prognostic stratification // *Neuroendocrinology*. 2017. V. 105. № 3. P. 196–200.
<https://doi.org/10.1159/000457956>
92. *Kaltsas G., Caplin M., Davies P. et al.* ENETS consensus guidelines for the standards of care in neuroendocrine tumors: Pre- and perioperative therapy in patients with neuroendocrine tumors // *Neuroendocrinology*. 2017. V. 105. № 3. P. 245–254.
<https://doi.org/10.1159/000461583>
93. *Pavel M., Valle J.W., Eriksson B. et al.* ENETS consensus guidelines for the standards of care in neuroendocrine neoplasms: Systemic therapy—biotherapy and novel targeted agents // *Neuroendocrinology*. 2017. V. 105. № 3. P. 266–280.
<https://doi.org/10.1159/000471880>

Molecular-Genetic Features of Pancreatic Neuroendocrine Tumors

O. I. Kit^a, D. Yu. Gvaldin^{a, *}, V. S. Trifanov^a, E. N. Kolesnikov^a, and N. N. Timoshkina^a

^a*Rostov Research Institute of Oncology, Rostov-on-Don, 344037 Russia*

**e-mail: 89dmitry@mail.ru*

Neuroendocrine tumors (NETs) account for less than 3% of primary neoplasias of the pancreas. Despite success of the classification, the discovery of new methods of treatment and innovations in the field of visualization, non-aeroendocrine neoplasms remain a clinically complex object, which is associated, among other, with the lack of effective biomarkers for early diagnosis and monitoring of the disease course. This review is devoted to the analysis of current data on the molecular genetic features of pancreatic neuroendocrine tumors, taking into account the current WHO classification. The signaling pathways and individual markers that are being developed for the typing of NETs, the prognosis of disease course, and the identification of potential targets for targeted therapy are discussed. The molecular bases of hereditary syndromes, which are associated with the development of NETs, are considered.

Keywords: neuroendocrine tumors, signaling pathways, hereditary syndromes, alternative telomere lengthening, genomic instability.