

ГЕНЕТИЧЕСКИЙ ПРОФИЛЬ ОБРАЗОВАНИЙ ОКОЛОЩИТОВИДНЫХ ЖЕЛЕЗ: ПРИОТКРЫВАЯ ЗАВЕСУ ТАЙНЫ

© Х.В. Багирова*, Спасская О.Ю., Е.И. Ким, А.А. Лавренюк, А.К. Еремкина, Н.Г. Мокрышева

Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

Первичный гиперпаратиреоз (ПГПТ) — частое эндокринное нарушение, характеризующееся автономной секрецией паратормона измененными околощитовидными железами (ОЩЖ). В большинстве случаев ПГПТ является спорадическим заболеванием, 5–10% наблюдений приходится на долю генетически детерминированных синдромальных и несиндромальных форм. Изучение семей с наследственными формами ПГПТ привело к открытию основных генов-онкосупрессоров и протоонкогенов, соматические мутации которых лежат в основе развития многих спорадических опухолей ОЩЖ. Отдельный интерес в контексте патогенеза первичного гиперпаратиреоза уделяется изучению механизмов эпигенетической регуляции в ткани опухоли. В первой части обзора будут рассмотрены вопросы классификации, морфологии и этиологии ПГПТ. Во второй мы представим резюме основных исследований с применением генетического анализа, разделив их в зависимости от применяемого метода.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: первичный гиперпаратиреоз; образования околощитовидных желез; генетические методы исследования; сравнительная геномная гибридизация; полноэкзомное секвенирование; полногеномное секвенирование; РНК-секвенирование; эпигенетика.

GENETIC PROFILING OF PARATHYROID TUMOURS: LIFTING THE VEIL OF MYSTERY

© Hanum V. Bagirova*, Olga Yu. Spasskaya, Ekaterina I. Kim, Anastasiia A. Lavreniuk, Anna K. Eremkina, Natalia G. Mokrysheva.

Endocrinology research centre, Moscow, Russia

Primary hyperparathyroidism (PHPT) is a common endocrine disorder characterized by autonomous secretion of parathyroid hormone by altered parathyroid glands. In most cases PHPT is a sporadic disease, 5–10% of observations are genetically determined syndromal and non-syndromal forms. Studies of families with hereditary forms of PHPT have led to the discovery of key oncosuppressor genes and proto-oncogenes whose somatic mutations underlie the development of many sporadic parathyroid tumors. Another interest in the pathogenesis of primary hyperparathyroidism is studying mechanisms of epigenetic regulation in tumor tissue. In the first part of this review, we will discuss the classification, morphology, and etiology of PHPT. In the second part, we will present a summary of the most important studies using genetic analysis, classified according to the method used.

KEYWORDS: primary hyperparathyroidism; parathyroid tumours; genetic research methods; comparative genomic hybridisation; whole exome sequencing; whole genome sequencing; RNA sequencing; epigenetics.

ВВЕДЕНИЕ

Первичный гиперпаратиреоз (ПГПТ) — частое эндокринное заболевание с распространенностью 0,4–82 случаев на 100 000 человек. [1]. ПГПТ характеризуется автономной секрецией паратиреоидного гормона (ПТГ) измененными околощитовидными железами (ОЩЖ), а также верхне-нормальным или повышенным уровнем кальция крови [2]. В большинстве случаев ПГПТ является спорадическим заболеванием, 5–10% наблюдений приходится на долю наследственных синдромальных и несиндромальных форм [3, 4]. Как правило, ПГПТ диагностируется на 5–6 декадах жизни, однако для наследственных форм характерна более ранняя манифестация заболевания [5].

Клиническая картина ПГПТ варьирует от неспецифических симптомов, таких как слабость, повышен-

ная утомляемость, снижение эмоционального фона, до ярких проявлений, связанных с поражением ключевых «органов-мишеней». К ним относятся нефролитиаз/нефрокальциноз, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, генерализованные боли и деформация скелета, остеопороз, кистозно-фиброзный остеоит [6]. Вопрос о «неклассических» проявлениях ПГПТ остается актуальным, в ряде исследований отмечена ассоциация ПГПТ с развитием патологии сердечно-сосудистой системы и когнитивными нарушениями [7].

В настоящее время основным методом лечения ПГПТ остается хирургический. Объем операции зависит от количества пораженных ОЩЖ, злокачественного потенциала опухоли. Для большинства пациентов с ПГПТ и солитарной аденомой операцией выбора является селективная паратиреоидэктомия (ПТЭ). При мультигланулярном поражении чаще проводится субтотальная или тотальная

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ПТЭ. В случае карциномы ОЩЖ оптимальным объемом считается удаление опухоли с ипсилатеральной долей ЩЖ (резекция *en bloc*). Однако методы топической диагностики при множественном поражении имеют достаточно низкую чувствительность и специфичность и не всегда позволяют достоверно визуализировать все измененные ОЩЖ на дооперационном этапе [8, 9], надежные критерии предоперационной диагностики карциномы отсутствуют [10, 11], эти факторы сопряжены с высоким риском персистенции/рецидива при мультигландулярном и злокачественном поражении ОЩЖ. Таким образом, существует потребность в изучении молекулярных механизмов патогенеза и поиске специфических биомаркеров, на основании которых можно планировать оптимальную тактику в каждом конкретном случае. Кроме того, анализ молекулярно-биологического профиля карциномы ОЩЖ может способствовать выявлению потенциальных мишеней для таргетной терапии.

В первой части обзора будут рассмотрены вопросы классификации, морфологии и этиологии ПГПТ, как при спорадических, так и наследственных формах. Во второй мы представим резюме основных исследований с применением генетического анализа, разделив их в зависимости от применяемого метода.

КЛАССИФИКАЦИЯ ОПУХОЛЕЙ ОКОЛОЩИТОВИДНЫХ ЖЕЛЕЗ

Классификация опухолей эндокринных органов Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) 2022 г. (5-е издание) включает 4 основных типа образований ОЩЖ: аденома, атипическая опухоль (АО), карцинома и множественные неоплазии [12]. Эксперты ВОЗ предложили отойти от ранее используемого термина «гиперплазия» в контексте ПГПТ и оставить его только для вторичного гиперпаратиреоза вследствие хронической болезни почек (ХБП). Данные изменения в классификации аргументированы тем, что при полигландулярном поражении у пациентов с ПГПТ наблюдаются множественные «клональные» неопластические процессы, поэтому более правильным является термин «множественные аденомы/множественные неоплазии ОЩЖ». Стоит также отметить, что в новом издании «атипическая аденома» была заменена на «атипическую опухоль», что подчеркивает ее неопределенный злокачественный потенциал [13]. Новая классификация ВОЗ 2022 г. также вводит понятие опухолей ОЩЖ со сниженной экспрессией парафибрина, тем самым подчеркивая необходимость проведения молекулярно-генетического исследования для выявления герминальной мутации *CDC73*.

ПГПТ в 85–90% случаев обусловлен солитарной аденомой ОЩЖ, примерно в 5–10% случаев — множественными неоплазиями ОЩЖ; в 1% — раком ОЩЖ. Частота АО ОЩЖ варьирует от 0,5 до 4,4% случаев, однако истинная распространенность неизвестна.

Солитарные аденомы чаще встречаются у женщин, чем у мужчин, в соотношении 3:1 [14]. Большинство из них — инкапсулированные новообразования, состоящие из главных клеток, находящихся в разных стадиях секреторного цикла. До 20% аденом могут быть эктопированы, в основном в средостение, щитовидную железу, трахеопищеводную борозду и ретроэзофагеальные ткани.

При АО соотношение женщин и мужчин составляет 1,5:1 [15]. Диагноз устанавливается в ходе морфологического исследования при наличии подозрительных в отношении злокачественного потенциала признаков: фиброзные тяжи, некрозы, высокая митотическая активность (>5/50 полей зрения при большом увеличении), ядерная атипия, солидный или трабекулярный тип строения, сращение с соседними структурами (без прорастания), наличие опухолевых клеток в окружающей капсуле, но при отсутствии достоверных признаков инвазии. В случае возникновения регионарных или отдаленных метастазов за время наблюдения диагноз АО может быть пересмотрен [16].

Карцинома ОЩЖ встречается в равной степени у мужчин и женщин [17]. Морфологические критерии карциномы включают истинные признаки инвазивного роста (сосудистую и/или лимфатическую, и/или периневральную, и/или инвазию в соседние структуры), а также наличие документированных метастазов [12].

Множественное (полигландулярное) поражение подразумевает вовлечение в патологический процесс синхронно или метакронно двух и более ОЩЖ, может развиваться как в рамках наследственных синдромов, и быть спорадическим. По данным литературы, частота множественного поражения при спорадическом ПГПТ варьирует от 8 до 33% [18,19]. Насколько морфологическая картина при наследственных формах ПГПТ сопоставима со спорадическим первично множественным поражением ОЩЖ, остается неясным [12,20].

ЭТИОЛОГИЯ ПГПТ

Ранее пожилой возраст, женский пол, дефицит эстрогенов, облучение шеи в анамнезе рассматривались в качестве ключевых факторов развития ПГПТ, но на сегодняшний день их главенствующая роль представляется сомнительной [21]. Развитие генетических методов исследования стало новым шагом в понимании туморогенеза ОЩЖ.

В настоящее время выделяют 2 ключевых гена, ассоциированных с развитием спорадических аденом ОЩЖ при ПГПТ, — *MEN1* и *CCND1*, что также было подтверждено в экспериментальных работах на мышиных моделях. Оба гена расположены на 11-ой хромосоме (11q13), как и ген, кодирующий синтез паратиреоидного гормона (*PTH*, 11p15) [22, 23].

Биаллельные инактивирующие соматические мутации в *MEN1* наблюдаются в 25–40% случаев спорадических опухолей ОЩЖ, что является наиболее частым генетическим соматическим нарушением [24, 25]. Интересно, что началом поиска соматических мутаций в этом гене при спорадических новообразованиях послужила первоначальная его идентификация в 1997 году с помощью позиционного клонирования у членов семьи с синдромом МЭН-1 [26].

Менин, продукт гена *MEN1*, представляет собой повсеместно экспрессируемый, преимущественно ядерный белок с молекулярной массой 67 кДа, без собственной ферментативной активности. Ранее менин рассматривался только в качестве опухолевого супрессора, в настоящее время воспринимается скорее как молекулярный адаптер. С помощью рецепторного «кармана» менин

связывается и с транскрипционным фактором JunD (относящийся к семейству белка-активатора 1 и участвующий в подавлении пролиферативной активности клетки), и с гистон-модифицирующей метилтрансферазой (MLL1), однако эффекты от этих взаимодействий диаметрально противоположны. В первом случае запускается онкопрессия, во втором — наоборот рост опухоли [27].

Перицентрические инверсии 11-й хромосомы с участием промотора генов *PTH* и *CCND1* обнаруживаются примерно в 8% спорадических образований ОЩЖ, при этом гиперэкспрессия *CCND1* наблюдается значительно чаще — в 20–40% аденом и примерно в 90% карцином ОЩЖ [28]. Циклин D1, кодируемый *CCND1*, регулирует переход G1/S в клеточном цикле. Циклин D1 способствует фосфорилированию белка ретинобластомы (Rb) и других субстратов путем связывания с циклин-зависимой киназой 4/6 (CDK4/6 — cyclin-dependent kinase 4/6), что приводит к быстрому делению клеток. Инверсия 11 хромосомы вблизи центромеры ассоциирована со смещением промоторной последовательности гена *PTH* непосредственно перед *CCND1*, что приводит к усилению экспрессии циклина D1 и активации CDK [29].

В патогенезе спорадических аденом изучается роль генов, кодирующих ингибиторы циклин-зависимых киназ (*CDKN1A*, *CDKN1B*, *CDKN1C*, *CDKN2A*, *CDKN2C*, *CDKN2*). Ингибиторы циклин-зависимой киназы — белки, блокирующие активность CDK отдельно или в комплексе с циклином в фазе G1 клеточного цикла. Также описаны мутации в генах кальций чувствительного рецептора (*CASR*), бета-катенина (*CTNNB1*), метилтрансферазы, катализирующей триметилирование гистона H3 по лизину 27 (*EZH2*), X-связанного белка цинкового пальца (*ZFX*). Однако их вклад в развитие заболевания все еще неопределенный [30].

Карцинома ОЩЖ в большей степени ассоциирована с мутациями в гене *CDC73*, расположенном на длинном плече 1-й хромосомы (1q31.2). Он состоит из 17 экзонов и кодирует белок парафибромин. Более 75% спорадических карцином ОЩЖ имеют двувалентную соматическую инактивацию/потерю гена *CDC73*, а отсутствие экспрессии парафибромина наблюдается в 33–62% случаев. Парафибромин — компонент полимераза-ассоциированного фактора 1 (PAF1), взаимодействующего с РНК-полимеразой II типа в процессе транскрипции ДНК. В зависимости от типа клетки парафибромин может функционировать как онкосупрессор или онкоген. В опухолях ОЩЖ потеря гетерозиготности в локусе 1q31.2 у пациентов с герминальными мутациями гена *CDC73* указывает на биаллельную инактивацию гена, что подтверждает роль парафибромина как онкосупрессора. Соматические мутации в гене *CDC73* в спорадических аденомах могут выявляться в 4% случаев [31, 32].

Работы, посвященные генетическому профилированию при АО ОЩЖ, лимитированы. В отличие от аденом и карцином, при АО мутации в генах *MEN1* и *CDC73* определяются редко [15]. Имеются данные о потенциальной роли генов *CDKN1A*, *CDKN2A*, *RB*, а также гена фермента липидной фосфатазы *PTEN*. Ген *PTEN* кодирует фосфатазу с двойной субстратной специфичностью, негативно регулирующей PI3K/AKT/mTOR-сигнальный путь, что делает ее онкосупрессором [33].

Этиология генетически детерминированных форм ПГПТ представляет собой более изученный вопрос. Несмотря на идентифицированные мутации, «избирательность» поражения органов эндокринной системы до сих пор не имеет четкого молекулярно-генетического обоснования. При наследственных синдромах герминальная мутация в генах-онкосупрессорах сопровождается соматической мутацией в ткани опухоли, что и приводит к потере гетерозиготности. Эта генетическая модель неоплазии, включающая две рецессивные мутации в развитии опухолей, известна как гипотеза двух ударов Альфреда Кнудсона [34, 35]. Основные наследственные формы ПГПТ и их генетические причины представлены в таблице 1.

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ГЕНОМНАЯ ГИБРИДИЗАЦИЯ

Возможность анализировать хромосомные aberrации появилась благодаря методу сравнительной геномной гибридизации (CGH), опыт применения которого для исследования ткани опухолей впервые был описан Kallioniemi A. и соавт. [36]. CGH оказалась мощным инструментом в изучении генетических механизмов развития опухолей ОЩЖ на уровне хромосомных изменений, а также основой для дальнейших исследований с применением передовых геномных технологий.

В 1998 г., Agarwal S.K. и соавт. провели сравнительный анализ 10 аденом и 10 карцином ОЩЖ с использованием CGH. При аденомах хромосомные aberrации наблюдались практически во всех хромосомах, за исключением 8, в то время как в карциномах хромосомы 2, 9, 10 и 21 не претерпевали никаких изменений. В аденомах чаще наблюдались делеции 11, 17 и 22-ой хромосомы, а в карциномах — делеции 1p и 17-й, а также дупликации 5-й хромосомы. В 40% случаев карцином была выявлена потеря аллеля на хромосомном плече 1p. В 2/10 случаев аденом наблюдалась полная утрата 11-й хромосомы, а в двух других — утрата ее длинного плеча 11q [37].

Позднее, в 1999 г., Farnebo F. и соавт. провели CGH анализ 44 солитарных аденом ОЩЖ. Было установлено, что в спорадических аденомах делеции чаще происходят в хромосомах 11 (38%), 15q (27%) и 1p (19%), в то время как амплификации преимущественно выявляются в 19p (15%) и 7p (12%). Также были обнаружены множественные aberrации в спорадических опухолях с соматической мутацией и/или потерей гетерозиготности *MEN1* [38].

Kytölä S. и соавт. проанализировали 29 образцов карцином ОЩЖ. Хромосомные aberrации определялись в 86% опухолей, при этом дупликации и потери/делеции обнаруживались с одинаковой частотой. Чаще всего были выявлены потери 1p и 13q — более чем в 40% случаев. При сравнении с ранее опубликованными данными было установлено, что для карцином ОЩЖ в отличие от доброкачественных образований более характерна потеря 1p, 4q и 13q, а также дупликация 1q, 9q, 16p, 19p и Xc. Потеря локуса 11q13, была частой в спорадических аденомах и не была обнаружена в карциномах [39], что согласуется с вышеописанными работами.

Dwight T. и соавт. применили CGH для изучения мультигландулярного поражения ОЩЖ [40]. Изучено

Таблица 1. Наследственные синдромальные и несиндромальные формы ПГПТ

Заболевание	Генетическая причина	Тип наследования	Основные клинические проявления
МЭН1	<i>MEN1</i> (продукт — менин, преимущественно онкосупрессор)	Аутосомно-доминантный	ПГПТ Опухоли аденогипофиза Нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы
МЭН2А	<i>RET</i> (продукт — рецепторная тирозинкиназа, протоонкоген)	Аутосомно-доминантный	Медуллярный рак щитовидной железы Феохромоцитома ПГПТ
МЭН4	<i>CDKN1B</i> (продукт — ингибитор циклин-зависимой киназы 1В, р27, онкосупрессор)	Аутосомно-доминантный	ПГПТ Опухоли аденогипофиза, Нейроэндокринные опухоли ЖКТ и легких Образования надпочечников
НРТ-ЖТ	<i>CDC73</i> (продукт — парафибромин, преимущественно онкосупрессор)	Аутосомно-доминантный	ПГПТ Оссифицирующие фибромы нижней челюсти Опухоли почек и матки
NSPHT	<i>CASR</i> (продукт — белок кальций-чувствительного рецептора) Инактивирующие мутации	Аутосомно-рецессивный или аутосомно-доминантный	ПГПТ с рождения или в течение шести первых месяцев жизни
FHH	1 тип: <i>CASR</i> (инактивирующие мутации) 2 тип: <i>GNA11</i> (продукт — альфа-субъединица гетеротримерного белка Gα11) 3 тип: <i>AP2S1</i> (продукт — белок-адаптер 2 σ-субъединицы)	Аутосомно-доминантный	СССР < 0,01 Гипокальциурия Повышение ПТГ в 20% случаев
FIHP	<i>CASR</i> , <i>MEN1</i> , или <i>CDC73</i> в 30% случаев Ген <i>GCM2</i> — в 20% семей с FIHP (продукт — транскрипционный фактор, участвующий в развитии ОЩЖ)	Различные варианты наследования	Изолированный ПГПТ

Сокращения: МЭН1 — синдром множественных эндокринных неоплазий 1 типа; МЭН2А — синдром множественных эндокринных неоплазий 2А типа; МЭН4 — синдром множественных эндокринных неоплазий 4 типа; НРТ-ЖТ — синдром гиперпаратиреоза с опухолью челюсти; NSPHT — неонатальный тяжелый гиперпаратиреоз; FHH — семейная гипокальциурическая гиперкальциемия; FIHP — семейный изолированный гиперпаратиреоз.

10 образований ОЩЖ, полученных от пяти пациентов, прооперированных по поводу спорадического ПГПТ (установленного клинически, генетического анализа не проводилось). Наиболее частыми изменениями были потери 11 (22%) и 13q (22%) хромосом. Ни в одной из парных опухолей, полученных от одного и того же пациента, не было обнаружено одинаковых изменений числа копий последовательности ДНК. В 30% опухолей с потерей гетерозиготности в 11q13, наблюдалась соматическая мутация гена *MEN1*. Интересно, что мутация выявлялась только в одной из парных опухолей пациента.

Полноэкзомное секвенирование

Более глубокое изучение молекулярных механизмов развития опухолей ОЩЖ стало возможным благодаря технологиям высокопроизводительного секвенирова-

ния (next-generation sequencing, NGS), таким как полноэкзомное секвенирование (whole exome sequencing, WES) и секвенирование тотальной РНК (bulk RNA sequencing, RNA-seq). Именно с помощью высокопроизводительного секвенирования удалось обнаружить новые предполагаемые драйверные гены, включая гены *EZH2*, *ZFX*, *CTNNB1*, *CDKN1B* в случае аденом, и *PIK3CA/MTOR*, *ADCK1*, *PRUNE2*, *ZEB1* для карцином.

В исследовании Newey P.J. и соавт. 2012 г. представлен анализ экзому 16 аденом ОЩЖ [41]. Авторы исключили герминальные мутации в генах *MEN1*, *CDC73*, *RET*, *CDKN1B* и *CASR*, ассоциированных с наследственными случаями ПГПТ. В ткани опухолей суммарно было идентифицировано 255 опухолеспецифических (соматических) мутаций, из них 212 подтверждены дидезоксинуклеотидным секвенированием. Из 212 вариантов однонуклеотидные замены составили 93% (n=197),

а инсерции или делеции — 7% (n=15). Большая часть таких вариантов (52%) обнаружена в опухоли #6, полученной от пациента с клинически «агрессивным» ПППТ. Хотя при гистологическом исследовании опухоль не демонстрировала признаков атипии. Этот образец анализировался отдельно. Была выявлена новая мутация *c.G546C* в гене *POT1*, являющегося ключевым регулятором целостности теломер и стабильности генома. Интересно, что потеря гетерозиготности, затрагивающая 11 хромосому, где расположен ген *MEN1*, наблюдалась более чем в 45% (7/15) опухолей, среди них в 85% (6/7) определялась также соматическая мутация гена *MEN1*. В то же время все опухоли, несущие соматические мутации *MEN1*, имели дополнительные соматические мутации (~7,6 дополнительных мутаций на опухоль) в генах, которые вовлечены в туморогенез, контроль клеточного цикла и регуляцию стабильности генома. Возможно, для развития опухоли недостаточно лишь соматической мутации *MEN1*, что соответствует многоступенчатой парадигме опухолевого генеза.

Наиболее крупное исследование с применением WES проведено в китайской популяции: проанализировано 73 аденомы ОЩЖ. Наиболее часто выявлялись соматические мутации гена *KMT2D* (15/73 образцов). Ген *KMT2D* расположен на 12q13.12 и содержит 56 экзонов. Продукт гена — специфическая гистон-метилтрансфераза 2D, метилирует остаток лизина в положении 4 гистона H3, необходима для эмбриогенеза и функционирует как усилитель экспрессии других генов [42]. У 5 пациентов с аденомами ОЩЖ выявлены соматические мутации в гене *CDC73*. Данные пациенты характеризовались более высокими дооперационными значениями ПТГ и кальция, более молодым возрастом, а также сниженной экспрессией парафибромнина по данным иммуногистохимического анализа [43].

Yu W. и соавт. провели сравнительный анализ 9 образцов рака и 40 аденом ОЩЖ [44]. Были обнаружены как герминальные, так и соматические мутации гена *CDC73* в 7/9 образцов карцином ОЩЖ. В двух образцах опухолей была обнаружена только гетерозиготная мутация гена *CDC73*, помимо которой были выявлены только 3–4 синонимичные соматические мутации. В 4 случаях выявлено около 3–5 копий мутантных аллелей *CDC73*, в 3 образцах — потеря аллеля дикого типа за счет делеций или потери плеча хромосомы. Интересно, что феномен усиления мутированных аллелей ранее также был описан при папиллярном раке почки для протоонкогена *Met* [45]. В 18% случаев карцином были выявлены мутации гена *PRUNE2*, в том числе герминальная миссенс мутация у пациента с диким типом *CDC73*. *PRUNE2* расположен на 9-й хромосоме и кодирует белок, регулирующий дифференцировку и выживаемость клеток путем подавления активности RhoA киназы. Сообщалось, что *PRUNE2* функционирует как ген-онкосупрессор при раке предстательной железы.

Исследование было продолжено Panday C. и соавт., которые дополнили его полноэкзомным секвенированием еще 10 образцов рака ОЩЖ (суммарно 17 образцов) [46]. В 47% (8/17) опухолей определялись соматические мутации в гене *CDC73*, при этом у 4/8 пациентов были обнаружены герминальные варианты. Амплификация гена *CCND1* выявлена в 29% наблюдений. Впервые опи-

сана повторяющаяся замена аминокислоты p.Ile482Met в гене *ADCK1*, кодирующем белок AarF Domain-Containing Kinase 1 (*ADCK1*) в 2/17 случаев (11,8%). Белок, кодируемый *ADCK1*, преимущественно расположен во внутренней мембране митохондрий и необходим для адекватной работы органеллы. Мутации *ADCK1* были описаны при раке толстого кишечника, в качестве основного механизма рассматривается активация пути Wnt/ β -катенина. Также была выявлена повторяющаяся мутация в гене *AKAP9* (17,6%), кодирующем белок семейства белков-якорей протеинкиназы A. В трех случаях были обнаружены две замены аминокислот и одна нонсенс-мутация, приводящая к биаллельной инактивации гена, что указывает на онкосупрессивную функцию гена *AKAP9* в ОЩЖ. В ряде образцов выявлены соматические мутации в известных онкогенах, таких как *PIK3CA* (3 образца) и *MTOR* (2 образца). Другие исследования также выдвигают предположения о роли пути *PIK3CA*/*AKT*/*mTOR* в канцерогенезе при спорадическом раке ОЩЖ [47].

Полногеномное секвенирование

Hu Y. и соавт. использовали полногеномное секвенирование (whole-genome sequencing, WGS) для анализа образцов ткани рака ОЩЖ, полученных от 23 пациентов [48]. Потеря *PIK3CA* была обнаружена в 1 образце, который также имел мутацию в *CDC73*. При этом мутации генов пути *PI3K*/*AKT*/*mTOR* были обнаружены в 78,3% (18/23) опухолей. Опухолевая мутационная нагрузка оказалась выше у пациентов с раком ОЩЖ и мутацией *CDC73* в сравнении с пациентами с *CDC73* дикого типа (1,64 против 0,69 на миллион, $P=0,026$) и была ассоциирована с высоким риском рецидива. Помимо мутаций в гене *CDC73* (50%), также определялись мутации в генах филаггрина 2 — *FLG2* (21,4%) и гистосовместимости *HLA-A* (21,4%), и *HLA-B*. Количество вариантов этих соматических мутаций не коррелировало с рецидивом/метастазированием.

Интересные результаты были получены Kasaian K. и соавт., которые с помощью метода WGS изучили первичную карциному ОЩЖ, а также вторичные очаги при последующих рецидивах [49]. Такое молекулярное профилирование позволило выявить однонуклеотидные точечные мутации в генах *mTOR*, *MLL2*, *CDKN2C* и *PIK3CA*. Сравнение выявленных мутаций в первичных и рецидивных опухолях выявило потерю активирующей мутации *PIK3CA* при прогрессии опухоли, это может указывать на то, что *PIK3CA* играет роль в запуске онкогенеза, но не в его поддержании. *PIK3CA* кодирует каталитическую субъединицу p110 α *PI3K*, липидную киназу, играющую важную роль в сигнальных путях и, следовательно, в регуляции роста и пролиферации клеток [50]. Потеря этой мутации из доминирующего клона при рецидиве подчеркивает необходимость мониторинга опухоли на молекулярном уровне, поскольку изменения в ее мутационном профиле могут влиять на возможности таргетной терапии [49].

РНК-секвенирование

Транскриптомное профилирование является основой трансляционных исследований рака и все чаще находит применение в фундаментальной и клинической медицине, в том числе оценке потенциальной чувствительности

опухоли к лекарственным препаратам [51]. Однако стоит отметить ряд ограничений: в первую очередь, сложность выявления межклеточных взаимодействий между опухолевыми клетками и клетками иммунной системы. При транскриптомных исследованиях также поступает информация от клеток микроокружения, что осложняет выявление истинных причин резистентности. Развитие методов, нацеленных на секвенирование генетического материала единичных клеток, может преодолевать данные ограничения, так как исключает масштабную примесь клеток микроокружения.

В 2023 г. исследователи из Кореи Jo S.Y. и соавт. проанализировали транскриптом 28 аденом, 11 карцином и 10 неизмененных ОЩЖ [52]. Мутации в гене *CDC73* были ассоциированы со сверхэкспрессией WT1 (опухолевого белка Вильямса), что подтверждалось как на уровне РНК, так и на уровне самого пептида (при ИГХ окрашивании). Таким образом, авторы выделили его как перспективный биомаркер карцином ОЩЖ с мутацией *CDC73*. WT1 — белковый продукт одноименного гена-онкосупрессора, локализованного в 11-й хромосоме, участвующий в развитии тканей, происходящих из мезодермы. Дополнительно было показано, что в 36% случаев карцином (4/11) отмечаются мутации зародышевой линии в гене *OGDHL*, кодирующем изофермент 2-оксоглутаратдегидрогеназа-подобного белка. Данный белок участвует в цикле трикарбоновых кислот — ключевом этапе дыхания всех клеток. Считается, что данный ген ингибирует рост и миграцию клеток за счет подавления сигнала протеинкиназы в пути PI3K/AKT/mTOR. Также при исследовании китайской популяции было показано, что некоторые варианты мутаций в *OGDHL* значимо коррелируют с раком молочной железы [53]. Помимо этого продемонстрировано повышение экспрессии продуктов генов ангиопозитин-подобного белка 4 (*ANGPTL4*), трансформирующего кислотного спиральсодержащего белка 3 (*TACC3*) и тромбоспондина 1 (*THBS1*). Результаты экспериментальных работ предполагают взаимосвязь между активацией данных генов и инвазией/миграцией опухолевых клеток: *ANGPTL4* путем регулирования сосудистой проницаемости и стимуляции ангиогенеза [54], *TACC3* — за счет активации перехода G1/S и пути Wnt [55], а *THBS1* — через взаимодействие с поверхностным клеточным гликопротеином CD47, препятствующим фагоцитозу опухолевых клеток [56].

Haven C.J. и соавт. на основании анализа профиля экспрессии РНК в 53 образцах опухолей ОЩЖ выяснили, что гистон H1, белок-предшественник бета-амилоида и Е-кадгерин также могут быть использованы как маркеры карцином ОЩЖ. Наличие герминальной или соматической мутации *CDC73* оказывает сильное влияние на паттерн экспрессии этих белков [57]. Гистон H1 взаимодействует с линкерной ДНК между нуклеосомами и участвует в уплотнении хроматина в структуры более высокого порядка. Также белок связан с подавлением экспрессии генов и часто сверхэкспрессируется при злокачественных опухолевых процессах [58].

Forsberg L. и соавт. для формирования представления о генетической этиологии развития опухолей ОЩЖ использовали анализ микрочипов и ПЦР в реальном времени для сравнения экспрессии генов в аденомах

(n=8) и в здоровых тканях (n=2): была отмечена сверхэкспрессия таких предполагаемых онкогенов, как ген *CCND1* и протоонкоген *c-Jun*, участвующих в регуляции клеточного цикла и матричных процессах [59].

Ученые из Кореи провели сравнительный транскриптомный анализ аденом (n=10) и неизмененных ОЩЖ (n=5). В совокупности было выделено 247 генов, экспрессирующихся при аденомах, некоторые из них, в частности *MED12*, *KMT5A*, *BMP2K* и *ATAD2* могут играть важную роль в туморогенезе. Так, белок MED12, кодируемый геном *MED12*, необходим для активации киназы CDK8, регулирующей процессы транскрипции. Продукт гена *KMT5A* представляет собой лизин-специфическую N-метилтрансферазу, которая монометирует лизин 20 в гистоне H4. Известно, что метилирование гистоновых лизинов может быть ассоциировано как с активацией, так и с подавлением экспрессии генов, в зависимости от типа гистона и положения модифицированного аминокислотного остатка в нем [60]. Повышение экспрессии гена *KMT5A* описано также при папиллярном раке щитовидной железы, раке поджелудочной железы, раке мочевого пузыря, немелкоклеточной и мелкоклеточной карциноме легких, при хроническом миелоидном лейкозе, гепатоцеллюлярной карциноме. *BMP2K* и *ATAD2* участвуют в клеточной пролиферации и регуляции транскрипции, что позволяет предположить их потенциальный вклад в онкогенез [61].

Эпигенетические факторы

В последнее время большее внимание уделяется роли эпигенетических факторов, а именно метилированию ДНК, модификации гистонов и нарушении регуляции микроРНК, которые влияют на активность гена без изменений в его кодирующей последовательности. Метилирование ДНК заключается в ковалентном присоединении метильной группы к цитозину в 5'-положении, за которым обычно следует гуанин (динуклеотид CpG). Большая часть CpG-динуклеотидов распределена по геному в виде одиночных динуклеотидов, оставшаяся формирует зоны скопления CpG — CpG-островки, присутствующие в промоторных областях 70% генов. Гиперметилирование CpG-островков является обратимым механизмом сайленсинга — тканеспецифичного подавления экспрессии генов [32, 62]. В отличие от большинства опухолей, где основным эпигенетическим механизмом туморогенеза выступает гипометилирование протоонкогенов, образования ОЩЖ характеризуются преимущественно гиперметилированием генов-онкосупрессоров, таких как *APC*, *CTNNB1*, *RASSF1A* и *SFRP1* [63]. Starker и соавт. выявили гиперметилирование генов — регуляторов клеточного цикла и транскрипции (*CDKN2B*, *CDKN2A*, *WT1*, *RASSF1A* и *PRDM2*), а также компонентов сигнального пути Wnt/ β -катенин (*APC*, *SFRP1*, *SFRP2* и *SFRP4*) [64].

Накопление β -катенина в клетках вследствие дисрегуляции WNT сигнального пути играет одну из ключевых ролей в развитии злокачественных образований желудка, поджелудочной железы, печени, толстой кишки, эндометрия, а также опухолей ОЩЖ у пациентов с ПГПТ и вторичным гиперпаратиреозом [65, 66, 67, 68, 69].

Основные эпигенетические механизмы туморогенеза опухолей ОЩЖ представлены в таблице 2.

Таблица 2. Гиперметирированные гены опухолей ОЩЖ и их роль в туморогенезе

Ген	Функция кодируемого белка	Молекулярные и клеточные эффекты гиперметирирования промотора
<i>RASSF1A</i> [70]	Онкосупрессор, регулирующий клеточную пролиферацию и апоптоз	Сайленсинг гена <i>RASSF1A</i> приводит к накоплению активной формы β -катенина и к последующей активации канонической передачи сигналов Wnt, что запускает транскрипцию TCF/LEF-чувствительных генов-мишеней, включая <i>CCND1</i>
<i>APC</i> [63]	Онкосупрессор, негативный регулятор сигнального пути Wnt, способствует деградации β -катенина	Подавление экспрессии гена <i>APC</i> ведет к дисрегуляции в системе компонентов канонического пути Wnt/ β -катенин и усилению роста клеток опухоли
<i>PAX1</i> [71]	Транскрипционный фактор с предполагаемой опухоль-супрессорной активностью	Снижение экспрессии <i>PAX1</i> нивелирует супрессорную активность транскрипционного фактора
<i>CTNNB1</i> [63]	β -катенин — ключевой компонент сигнального пути Wnt	Дисрегуляция в системе компонентов канонического пути Wnt/ β -катенин и усилению роста клеток опухоли
<i>SFRP1, SFRP2, SFRP4</i> [72]	Ингибиторы пути Wnt/ β -катенин	Эпигенетический сайленсинг генов <i>SFRP</i> ведет к дисрегуляции сигнального пути Wnt/ β -катенин, связанного с развитием злокачественных опухолей
<i>CDKN2A, CDKN2B</i> [72]	Ингибиторы циклинзависимой киназы, негативные регуляторы роста клеток путем ингибирования клеточного цикла	Подавление экспрессии генов <i>CDKN2A, CDKN2B</i> ведет к пролиферации опухолевых клеток
<i>PRDM2/RIZ1</i> [73]	<i>PRDM2</i> — белок цинкового пальца, участвует в транскрипционной регуляции	Предполагается, что сайленсинг гена <i>PRDM2/RIZ1</i> устраняет его супрессорную активность
<i>WT1</i> [64]	<i>WT1</i> — транскрипционный фактор, определяет экспрессию множества генов, участвующих в онкогенезе	Подавление экспрессии гена <i>WT1</i> устраняет его супрессорную активность

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В представленном обзоре рассмотрены современные аспекты классификации, морфологии образований ОЩЖ и этиологии ПГПТ, а также обобщены генетические нарушения, имеющие значение в патогенезе заболевания. Для спорадических аденом ключевыми генами, ассоциированными с их развитием, остаются *MEN1* и *CCND1*, для карцином — *CDC73* и *CCND1*. В отношении хромосомных aberrаций при аденомах ОЩЖ наиболее часто изменения касаются 11-й хромосомы, в то время как для рака чаще выявлялись потери 1p и 13q. Выявлено и описано большое количество других потенциальных генов-кандидатов, однако их роль в онкогенезе ОЩЖ остается не до конца понятной. Можно предположить, что многообразие генов, вариантов и типов мутаций, а также различий в эпигенетических механизмах регуляции, выявляемые как при доброкачественном, так и злокачественном поражении ОЩЖ, в каждом отдельном случае создают уникальную комбинацию событий, приводящих к де-

стабилизации генетического аппарата клетки и ее последующей опухолевой трансформации. Доступные на сегодняшний день литературные данные ставят перед исследователями все новые вопросы, ответы на которые, возможно будут получены при появлении новых методов генетического анализа.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Исследование выполнено за счет средств гранта РНФ. Название проекта “Геномный, транскриптомный и иммуногистохимический профиль при первично множественном поражении околощитовидных желез”. Номер проекта: 24-15-00269.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных или потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Участие авторов. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Mokrysheva NG, Eremkina AK, Elfimova AR, et al. The Russian registry of primary hyperparathyroidism, latest update. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023;14:1203437. doi: <https://doi.org/10.3389/FENDO.2023.1203437/BIBTEX>
- Fraser WD. Hyperparathyroidism. *The Lancet*. 2009;374(9684):145-158. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60507-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60507-9)
- Silverberg SJ. Primary Hyperparathyroidism. In: *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism*. Wiley; 2013:543-552. doi: <https://doi.org/10.1002/9781118453926.ch68>
- Mamedova E, Mokrysheva N, Vasilyev E, et al. Primary hyperparathyroidism in young patients in Russia: high frequency of hyperparathyroidism-jaw tumor syndrome. *Endocr Connect*. 2017;6(8):557-565. doi: <https://doi.org/10.1530/EC-17-0126>
- Chandran M. Primary Hyperparathyroidism. *Evidence-Based Endocrine Surgery*. Published online 2018:217-233. doi: https://doi.org/10.1007/978-981-10-1124-5_18
- Barakat MT, Ashrafian H, Todd JF, Meeran K, Williams GR. Severe hypercalcaemia from secretion of parathyroid hormone-related peptide. *Lancet Oncol*. 2004;5(10):633-635. doi: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(04\)01599-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(04)01599-2)
- Pepe J, Cipriani C, Sonato C, Raimo O, Biamonte F, Minisola S. Cardiovascular manifestations of primary hyperparathyroidism: a narrative review. *Eur J Endocrinol*. 2017;177(6):R297-R308. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-17-0485>
- Chai Y, Chae H, Kim K, et al. Comparative Gene Expression Profiles in Parathyroid Adenoma and Normal Parathyroid Tissue. *J Clin Med*. 2019;8(3):297. doi: <https://doi.org/10.3390/jcm8030297>
- Newey PJ, Nesbit MA, Rimmer AJ, et al. Whole-Exome Sequencing Studies of Nonhereditary (Sporadic) Parathyroid Adenomas. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(10):E1995-E2005. doi: <https://doi.org/10.1210/JC.2012-2303>
- Evangelista L. FDG-PET/CT and parathyroid carcinoma: Review of literature and illustrative case series. *World J Clin Oncol*. 2011;2(10):348. doi: <https://doi.org/10.5306/wjco.v2.i10.348>
- Severskaya NV, Ilyin AA, Chebotareva IV, et al. Parathyroid carcinoma. The experience of treatment of 15 patients and a review. *Opuholi Golovy i Sei*. 2020;10(3):19-26. doi: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2020-10-3-19-26>
- Erickson LA, Mete O, Juhlin CC, Perren A, Gill AJ. Overview of the 2022 WHO Classification of Parathyroid Tumors. *Endocr Pathol*. 2022;33(1):64-89. doi: <https://doi.org/10.1007/S12022-022-09709-1>
- Venkatachala S, Kumar Sr, Premkumar S. Double adenoma of the parathyroid: Reinforcing the existence of this entity. *Indian J Pathol Microbiol*. 2013;56(3):328. doi: <https://doi.org/10.4103/0377-4929.120420>
- Gunasekaran S, Wallace H, Snowden C, Mikl D, England RJA. Parathyroid ectopia: development of a surgical algorithm based on operative findings. *J Laryngol Otol*. 2015;129(11):1115-1120. doi: <https://doi.org/10.1017/S0022215115002273>
- Cetani F, Marocchi C, Torregrossa L, Pardi E. Atypical parathyroid adenomas: challenging lesions in the differential diagnosis of endocrine tumors. *Endocr Relat Cancer*. 2019;26(7):R441-R464. doi: <https://doi.org/10.1530/ERC-19-0135>
- Sandelin K, Tullgren O, Farnebo LO. Clinical course of metastatic parathyroid cancer. *World J Surg*. 1994;18(4):594-598. doi: <https://doi.org/10.1007/BF00353773>
- Wassif WS, Moniz CF, Friedman E, et al. Familial isolated hyperparathyroidism: a distinct genetic entity with an increased risk of parathyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab*. 1993;77(6):1485-1489. doi: <https://doi.org/10.1210/JCEM.77.6.7903311>
- Barczyński M, Bränström R, Dionigi G, Mihai R. Sporadic multiple parathyroid gland disease—a consensus report of the European Society of Endocrine Surgeons (ESES). *Langenbeck's Archives of Surgery* 2015 400:8. 2015;400(8):887-905. doi: <https://doi.org/10.1007/S00423-015-1348-1>
- Baloch ZW, LiVolsi VA. Double Adenoma of the Parathyroid Gland. *Arch Pathol Lab Med*. 2001;125(2):178-179. doi: <https://doi.org/10.5858/2001-125-0178-DAOTPG>
- DeLellis RA, Mangray S. Heritable forms of primary hyperparathyroidism: a current perspective. *Histopathology*. 2018;72(1):117-132. doi: <https://doi.org/10.1111/HIS.13306>
- Brook I. Late side effects of radiation treatment for head and neck cancer. *Radiat Oncol J*. 2020;38(2):84-92. doi: <https://doi.org/10.3857/ROJ.2020.00213>
- Imanishi Y, Hosokawa Y, Yoshimoto K, et al. Primary hyperparathyroidism caused by parathyroid-targeted overexpression of cyclin D1 in transgenic mice. *J Clin Invest*. 2001;107(9):1093-1102. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI10523>
- Bertolino P, Tong WM, Galendo D, Wang ZQ, Zhang CX. Heterozygous Men1 Mutant Mice Develop a Range of Endocrine Tumors Mimicking Multiple Endocrine Neoplasia Type 1. *Molecular Endocrinology*. 2003;17(9):1880-1892. doi: <https://doi.org/10.1210/ME.2003-0154>
- Miedlich S, Krohn K, Lamesch P, Müller A, Paschke R. Frequency of somatic MEN1 gene mutations in monoclonal parathyroid tumours of patients with primary hyperparathyroidism. *Eur J Endocrinol*. 2000;143(1):47-54. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE.0.1430047>
- Heppner C, Kester MB, Agarwal SK, et al. Somatic mutation of the MEN1 gene in parathyroid tumours. *Nat Genet*. 1997;16(4):375-378. doi: <https://doi.org/10.1038/NG0897-375>
- Chandrasekharappa SC, Guru SC, Manickam P, et al. Positional cloning of the gene for multiple endocrine neoplasia-type 1. *Science*. 1997;276(5311):404-406. doi: <https://doi.org/10.1126/SCIENCE.276.5311.404>
- Iacobone M, Carnaille B, Palazzo FF, Vriens M. Hereditary hyperparathyroidism—a consensus report of the European Society of Endocrine Surgeons (ESES). *Langenbecks Arch Surg*. 2015;400(8):867-886. doi: <https://doi.org/10.1007/S00423-015-1342-7>
- Yi Y, Nowak NJ, Pacchia AL, Morrison C. Chromosome 11 genomic changes in parathyroid adenoma and hyperplasia: array CGH, FISH, and tissue microarrays. *Genes Chromosomes Cancer*. 2008;47(8):639-648. doi: <https://doi.org/10.1002/GCC.20565>
- Mallya SM, Arnold A. Cyclin D1 in parathyroid disease. *Front Biosci*. 2000;5. doi: <https://doi.org/10.2741/MALLYA>
- Marini F, Cianferotti L, Giusti F, Brandi ML. Molecular genetics in primary hyperparathyroidism: the role of genetic tests in differential diagnosis, disease prevention strategy, and therapeutic planning. A 2017 update. *Clin Cases Miner Bone Metab*. 2017;14(1):60-70. doi: <https://doi.org/10.11138/CCMBM.2017.14.1.060>
- Newey PJ, Bowl MR, Cranston T, Thakker R V. Cell division cycle protein 73 homolog (CDC73) mutations in the hyperparathyroidism-jaw tumor syndrome (HPT-JT) and parathyroid tumors. *Hum Mutat*. 2010;31(3):295-307. doi: <https://doi.org/10.1002/HUMU.21188>
- Marini F, Giusti F, Palmieri G, Perigli G, Santoro R, Brandi ML. Genetics and Epigenetics of Parathyroid Carcinoma. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:834362. doi: <https://doi.org/10.3389/FENDO.2022.834362/BIBTEX>
- McCoy KL, Seethala RR, Armstrong MJ, et al. The clinical importance of parathyroid atypia: is long-term surveillance necessary? *Surgery*. 2015;158(4):929-936. doi: <https://doi.org/10.1016/J.SURG.2015.06.022>
- Cardoso L, Stevenson M, Thakker R V. Molecular genetics of syndromic and non-syndromic forms of parathyroid carcinoma. *Hum Mutat*. 2017;38(12):1621-1648. doi: <https://doi.org/10.1002/HUMU.23337>
- Knudson AG. Mutation and Cancer: Statistical Study of Retinoblastoma. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1971;68(4):820-823. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.68.4.820>
- Kallioniemi A, Kallioniemi OP, Sudar D, et al. Comparative genomic hybridization for molecular cytogenetic analysis of solid tumors. *Science*. 1992;258(5083):818-821. doi: <https://doi.org/10.1126/SCIENCE.1359641>
- Agarwal SK, Schröck E, Kester MB, et al. Comparative Genomic Hybridization Analysis of Human Parathyroid Tumors. *Cancer Genet Cytogenet*. 1998;106(1):30-36. doi: [https://doi.org/10.1016/S0165-4608\(98\)00049-1](https://doi.org/10.1016/S0165-4608(98)00049-1)
- Farnebo F, Kytölä S, Teh BT, et al. Alternative genetic pathways in parathyroid tumorigenesis. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84(10):3775-3780. doi: <https://doi.org/10.1210/JCEM.84.10.6057>
- Kytölä S, Farnebo F, Obara T, et al. Patterns of Chromosomal Imbalances in Parathyroid Carcinomas. *Am J Pathol*. 2000;157(2):579-586. doi: [https://doi.org/10.1016/S0002-9440\(10\)64568-3](https://doi.org/10.1016/S0002-9440(10)64568-3)
- Dwight T, Nelson AE, Theodosopoulos G, et al. Independent genetic events associated with the development of multiple parathyroid tumors in patients with primary hyperparathyroidism. *Am J Pathol*. 2002;161(4):1299-1306. doi: [https://doi.org/10.1016/S0002-9440\(10\)64406-9](https://doi.org/10.1016/S0002-9440(10)64406-9)

41. Newey PJ, Nesbit MA, Rimmer AJ, et al. Whole-exome sequencing studies of nonhereditary (sporadic) parathyroid adenomas. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(10). doi: <https://doi.org/10.1210/JC.2012-2303>
42. Toska E, Osmanbeyoglu HU, Castel P, et al. PI3K pathway regulates ER-dependent transcription in breast cancer through the epigenetic regulator KMT2D. *Science.* 2017;355(6331):1324-1330. doi: <https://doi.org/10.1126/SCIENCE.AAH6893>
43. Tao X, Xu T, Lin X, et al. Genomic Profiling Reveals the Variant Landscape of Sporadic Parathyroid Adenomas in Chinese Population. *J Clin Endocrinol Metab.* 2023;108(7):1768-1775. doi: <https://doi.org/10.1210/CLINEM/DGAD002>
44. Yu W, McPherson JR, Stevenson M, et al. Whole-exome sequencing studies of parathyroid carcinomas reveal novel PRUNE2 mutations, distinctive mutational spectra related to APOBEC-catalyzed DNA mutagenesis and mutational enrichment in kinases associated with cell migration and invasion. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(2):E360-E364. doi: <https://doi.org/10.1210/JC.2014-3238>
45. Fischer J, Palmedo G, Von Knobloch R, et al. Duplication and overexpression of the mutant allele of the MET proto-oncogene in multiple hereditary papillary renal cell tumours. *Oncogene.* 1998;17(6):733-739. doi: <https://doi.org/10.1038/SJ.ONC.1201983>
46. Pandya C, Uzilov A V, Bellizzi J, et al. Genomic profiling reveals mutational landscape in parathyroid carcinomas. *JCI Insight.* 2017;2(6). doi: <https://doi.org/10.1172/JCI.INSIGHT.92061>
47. Clarke CN, Katsonis P, Hsu TK, et al. Comprehensive Genomic Characterization of Parathyroid Cancer Identifies Novel Candidate Driver Mutations and Core Pathways. *J Endocr Soc.* 2019;3(3):544-559. doi: <https://doi.org/10.1210/JS.2018-00043>
48. Hu Y, Zhang X, Wang O, et al. The genomic profile of parathyroid carcinoma based on whole-genome sequencing. *Int J Cancer.* 2020;147(9):2446-2457. doi: <https://doi.org/10.1002/IJC.33166>
49. Kasaian K, Wiseman SM, Thiessen N, et al. Complete genomic landscape of a recurring sporadic parathyroid carcinoma. *J Pathol.* 2013;230(3):249-260. doi: <https://doi.org/10.1002/PATH.4203>
50. Vivanco I, Sawyers CL. The phosphatidylinositol 3-Kinase-AKT pathway in human cancer. *Nat Rev Cancer.* 2002;2(7):489-501. doi: <https://doi.org/10.1038/nrc839>
51. Cieřlik M, Chinnaiyan AM. Cancer transcriptome profiling at the juncture of clinical translation. *Nat Rev Genet.* 2018;19(2):93-109. doi: <https://doi.org/10.1038/NGR.2017.96>
52. Jo SY, Hong N, Lee S, et al. Genomic and transcriptomic profiling reveal molecular characteristics of parathyroid carcinoma. *Exp Mol Med.* 2023;55(5):886-897. doi: <https://doi.org/10.1038/S12276-023-00968-4>
53. Guo X, Long J, Chen Z, et al. Discovery of rare coding variants in OGDHL and BRCA2 in relation to breast cancer risk in Chinese women. *Int J Cancer.* 2020;146(8):2175-2181. doi: <https://doi.org/10.1002/IJC.32825>
54. Tan MJ, Teo Z, Sng MK, Zhu P, Tan NS. Emerging roles of angiopoietin-like 4 in human cancer. *Mol Cancer Res.* 2012;10(6):677-688. doi: <https://doi.org/10.1158/1541-7786.MCR-11-0519>
55. Lin ZR, Wang MY, He SY, Cai ZM, Huang WR. TACC3 transcriptionally upregulates E2F1 to promote cell growth and confer sensitivity to cisplatin in bladder cancer. *Cell Death Dis.* 2018;9(2). doi: <https://doi.org/10.1038/S41419-017-0112-6>
56. Daubon T, Léon C, Clarke K, et al. Deciphering the complex role of thrombospondin-1 in glioblastoma development. *Nat Commun.* 2019;10(1). doi: <https://doi.org/10.1038/S41467-019-08480-Y>
57. Haven CJ, Howell VM, Eilers PHC, et al. Gene expression of parathyroid tumors: Molecular subclassification and identification of the potential malignant phenotype. *Cancer Res.* 2004;64(20):7405-7411. doi: <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-04-2063>
58. Kim JM, Kim K, Punj V, et al. Linker histone H1.2 establishes chromatin compaction and gene silencing through recognition of H3K27me3. *Sci Rep.* 2015;5. doi: <https://doi.org/10.1038/SREP16714>
59. Forsberg L, Björck E, Hashemi J, et al. Distinction in gene expression profiles demonstrated in parathyroid adenomas by high-density oligoarray technology. *Eur J Endocrinol.* 2005;152(3):459-470. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE.1.01864>
60. Guenther MG, Levine SS, Boyer LA, Jaenisch R, Young RA. A chromatin landmark and transcription initiation at most promoters in human cells. *Cell.* 2007;130(1):77-88. doi: <https://doi.org/10.1016/J.CELL.2007.05.042>
61. Chai YJ, Chae H, Kim K, et al. Comparative Gene Expression Profiles in Parathyroid Adenoma and Normal Parathyroid Tissue. *Journal of Clinical Medicine.* 2019;8(3):297. doi: <https://doi.org/10.3390/JCM8030297>
62. Weber M, Hellmann I, Stadler MB, et al. Distribution, silencing potential and evolutionary impact of promoter DNA methylation in the human genome. *Nat Genet.* 2007;39(4):457-466. doi: <https://doi.org/10.1038/NG1990>
63. Sulaiman L, Juhlin CC, Nilsson IL, Fotouhi O, Larsson C, Hashemi J. Global and gene-specific promoter methylation analysis in primary hyperparathyroidism. *Epigenetics.* 2013;8(6):646-655. doi: <https://doi.org/10.4161/EPI.24823>
64. Starker LF, Svedlund J, Udelsman R, et al. The DNA methylome of benign and malignant parathyroid tumors. *Genes Chromosomes Cancer.* 2011;50(9):735-745. doi: <https://doi.org/10.1002/gcc.20895>
65. Bajekal N, Li TC. Fibroids, infertility and pregnancy wastage. *Hum Reprod Update.* 2000;6(6):614-620. doi: <https://doi.org/10.1093/HUMUPD/6.6.614>
66. Khalil H, Tazi M, Caution K, et al. Aging is associated with hypermethylation of autophagy genes in macrophages. *Epigenetics.* 2016;11(5):381-388. doi: <https://doi.org/10.1080/15592294.2016.1144007>
67. Björklund P, Åkerström G, Westin G. Accumulation of nonphosphorylated beta-catenin and c-myc in primary and uremic secondary hyperparathyroid tumors. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(1):338-344. doi: <https://doi.org/10.1210/JC.2006-1197>
68. Björklund P, Lindberg D, Åkerström G, Westin G. Stabilizing mutation of CTNNB1/beta-catenin and protein accumulation analyzed in a large series of parathyroid tumors of Swedish patients. *Mol Cancer.* 2008;7. doi: <https://doi.org/10.1186/1476-4598-7-53>
69. Westin G. Molecular genetics and epigenetics of nonfamilial (sporadic) parathyroid tumours. *J Intern Med.* 2016;280(6):551-558. doi: <https://doi.org/10.1111/JOIM.12458>
70. Juhlin CC, Kiss NB, Villablanca A, et al. Frequent Promoter Hypermethylation of the APC and RASSF1A Tumour Suppressors in Parathyroid Tumours. *PLoS One.* 2010;5(3):e9472. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0009472>
71. Singh P, Bhadada SK, Arya AK, et al. Aberrant Epigenetic Alteration of PAX1 Expression Contributes to Parathyroid Tumorigenesis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2022;107(2):e783-e792. doi: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgab626>
72. Starker LF, Svedlund J, Udelsman R, et al. The DNA methylome of benign and malignant parathyroid tumors. *Genes Chromosomes Cancer.* 2011;50(9):735-745. doi: <https://doi.org/10.1002/GCC.20895>
73. Carling T, Du Y, Fang W, et al. Intragenic allelic loss and promoter hypermethylation of the RIZ1 tumor suppressor gene in parathyroid tumors and pheochromocytomas. *Surgery.* 2003;134(6):932-939. doi: [https://doi.org/10.1016/S0039-6060\(03\)00422-7](https://doi.org/10.1016/S0039-6060(03)00422-7)

Рукопись получена: 25.11.2024. Одобрена к публикации: 05.12.2024. Опубликовано online: 31.12.2024.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Багирова Ханум Вугаровна [Hanum V. Bagirova];** адрес: 117036, г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm.Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-0383-5583>; e-mail: hb1998@mail.ru
 Спасская Ольга Юрьевна [Olga Yu. Spasskaya]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-6630-5871>; e-mail: ospasskaa@gmail.com

Ким Екатерина Игоревна [Ekaterina I. Kim, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7879-8495>; SPIN-код: 1628-2139; e-mail: kat-alex2007@mail.ru

Лавренюк Анастасия Андреевна [Anastasiia A. Lavreniuk, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7285-6874>;

SPIN-код: 3864-2217; e-mail: lavrenyuk.anastasiya@endocrincentr.ru

Еремкина Анна Константиновна, к.м.н. [Anna K. Eremkina, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6667-062X>;

SPIN-код: 8848-2660; e-mail: eremkina.anna@endocrincentr.ru

Мокрышева Наталья Георгиевна, д.м.н., профессор [Natalia G. Mokrysheva, MD, PhD,

Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9717-9742>; SPIN-код: 5624-3875; e-mail: parathyroid.enc@gmail.com

ЦИТИРОВАТЬ:

Багирова Х.В., Спасская О.Ю., Ким Е.И., Лавренюк А.А., Еремкина А.К., Мокрышева Н.Г. Генетический профиль образований околощитовидных желез: приоткрывая завесу тайны // *Проблемы эндокринологии*. — 2025. — Т. 71. — №2. — С. XXX-XXX. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13543>

TO CITE THIS ARTICLE:

Bagirova HV, Spasskaya OYu, Kim EI, Lavreniuk AA, Eremkina AK, Mokrysheva NG. Genetic profiling of parathyroid tumours: lifting the veil of mystery. *Problems of Endocrinology*. 2025;71(2):XXX-XXX. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13543>