ACTUALIDAD MÉDICA

EDICIONES Universidad Valladolid

# VARIANTES GENÉTICAS EN GASTRINOMA ESPORÁDICO VS GASTRINOMA MEN1. UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA

# GENETIC VARIANTS IN SPORADIC GASTRINOMA VS MEN1 GASTRINOMA. A SYSTEMATIC REVIEW

Rodrigo Zapata García[1], Alejandro Ramón Hernández[2], Ginesa García-Rostán[2,3], Sara Gil-Bernabé[2,3]

[1]: Academia de Alumnos Internos, Universidad de Valladolid, 47005 Valladolid, Spain.

[2]: Instituto de Biología y Genética Molecular (IBGM), UVa-CSIC, 47003 Valladolid, Spain.

[3]: Área Anatomía Patológica, Universidad de Valladolid, 47003 Valladolid, Spain.

Aceptado: 08/11/2026
Recibido: 11/05/2026

Correspondencia: rodrigo.zapata23@estudiantes.uva.es

DOI: 10.24197/17jjwd60

**RESUMEN.**

**Introducción:** El gastrinoma es un tumor neuroendocrino compuesto por células G productoras de gastrina, y, aunque la mayoría de casos aparecen en un contexto de gastrinoma esporádico, también supone una de las principales manifestaciones clínicas del síndrome de cáncer familiar MEN1. Hasta ahora, ningún otro estudio ha comparado el tipo y localización de las variantes que aparecen en gastrinomas esporádicos y MEN1.

**Métodos:** Se llevó a cabo una revisión sistemática con metaanálisis siguiendo la normativa PRISMA 2020. Se comparó el tipo y localización de las variantes genéticas entre pacientes con gastrinoma esporádico y gastrinoma familiar, obtenidas mediante búsqueda en PubMed y Scopus. Se utilizó SPSS para el análisis estadístico. El test binomial se usó para comparar el tipo de variantes, y se usó un test de Fisher de dos colas para comparar los exones de *MEN1* afectados.

**Resultados:** Se observó que los pacientes con gastrinoma familiar presentan una mayor proporción de variantes frameshift (n=68. $H_0$ P (FS)=0.5. P $(FS)_{observado}$=0.75 p<0.001). También se observó que, al comparar las dos cohortes, las variantes se distribuyen de forma diferente a lo largo de los exones de MEN1 (n=90 p<0.001), con las variantes concentrándose en los exones 2 y 3 en gastrinomas esporádicos y en los exones 8, 9 y 10 en los familiares.

**Conclusión:** Si bien el tipo y la localización más frecuentes de las variantes coinciden con hallazgos encontrados en trabajos previos, destaca que en el contexto de un gastrinoma aparece una mayor frecuencia de variantes frameshift, especialmente en los pacientes con gastrinoma familiar (p<0.001). Además, aparece una distribución de las variantes a lo largo de *MEN1* que no se había descrito previamente, aunque es cierto que la distribución en los gastrinomas familiares coincidía con los hallazgos en otros pacientes MEN1. También se localizaron 5 pacientes con variantes localizadas en los dominios de interacción de MEN1 con FOXN3/CHES1 y Smad3. Ambas proteínas son supresores tumorales y, en estos pacientes, las variantes podrían haber afectado la función de la Menina, desencadenando la carcinogénesis. Aunque es necesario profundizar en estos hallazgos, parece que la presencia o ausencia de variantes germinales en *MEN1* puede ayudar a predecir el tipo y la localización de variantes genéticas en pacientes con gastrinoma.

**Palabras clave:** Gastrinoma, Esporádico, MEN1, Genética

**ABSTRACT.**

**Background:** gastrinoma is a neuroendocrine tumour composed of gastrin secreting G-cells. Although the majority of cases are sporadic, gastrinoma is one of the main clinical manifestations of familiar MEN1 syndrome. Up to date, no study has compared the distribution and type of variants in the *MEN1* gene that appear in sporadic and MEN1 gastrinomas

**Methods:** A systematic review and metaanalysis was performed following PRISMA 2020 guidelines. We compared the type and localisation of genetic variants between patients with sporadic and MEN1 gastrinoma, obtained by searching in PubMed and Scopus (n=97). SPSS was used for statistical analysis. Binomial test was performed to compare the type of variants and two-tailed Fisher´s test was used to compare the affected exons of *MEN1*.

**Results:** Results showed that patients with familial gastrinoma had a higher proportion of frameshift variants (n=68. $H_0$: P (FS)=0.5. P $(FS)_{observed}$=0.75 p<0.001). Moreover, those variants distributed differently along the MEN1 gene in sporadic and familial patients (n=90 p<0.001), with a higher proportion of sporadic gastrinomas having variants in exons 2 and 3 and a higher proportion of MEN1 gastrinomas having variants in exons 8, 9 and 10.

**Conclusion:** Although the most frequent type and localisation of genetic variants match the findings of previous authors, it seems that in gastrinoma patients, frameshift variants appear with a higher frequency, especially in patients with familiar gastrinoma (p<0.001). Moreover, the distribution of variants along the *MEN1* gene hasn´t been described in previous articles, although familial gastrinomas had a distribution of variants that matched previous findings in other MEN1 patients. Furthermore, we localised variants in 5 patients in the FOXN3/CHES1 and Smad3 interacting domains of Menin. Both proteins are tumour supressors and, in these patients, the variants could have interfered with Menin function, unleashing tumorigenesis. Despite further work is needed to verify these findings, it seems that presence or absence of germline variants in *MEN1* can help predict the type or localisation of genetic variants in gastrinoma patients.

**Keywords:** Gastrinoma, Sporadic, MEN1, Genetics

# 1. INTRODUCCIÓN

El gastrinoma es un tipo de tumor neuroendocrino bien diferenciado compuesto por células G productoras de gastrina, que origina una secreción descontrolada de esta hormona cuya manifestación clínica más importante es el síndrome de Zollinger-Ellison, entidad clínica que cursa con úlceras pépticas, reflujo gastroesofágico, diarrea, náuseas, vómitos y dolor abdominal (1). Este cuadro está causado por la hipergastrinemia asociada al tumor.

Este tumor se caracteriza por ser una de las principales manifestaciones del síndrome de neoplasia endocrina múltiple MEN1, un síndrome de cáncer familiar con herencia autosómica dominante causado por variantes en el gen *MEN1* (cromosoma 11q13). Clínicamente, los pacientes con síndrome MEN1 presentan multitud de tumores epiteliales neuroendocrinos a nivel de paratiroides, hipófisis, estómago-duodeno-páncreas (también llamados GEPNETs (18) o, si afectan al páncreas, PanNETs (1)) y tracto respiratorio, entre otros. Manifestaciones a nivel de piel y partes blandas, como angiofibromas, colagenomas, máculas tipo "café con leche" o lipomas múltiples también pueden aparecer (2). El gastrinoma es el GEPNET que aparece con mayor frecuencia en pacientes con síndrome MEN1, pudiendo aparecer en aproximadamente el 40% de los pacientes, siendo superado solo por la hiperplasia/adenoma paratiroideo (90-100% de pacientes). El diagnóstico de síndrome MEN1 está basado en la detección de variantes germinales en *MEN1*, junto con una historia familiar de tumores asociados al síndrome MEN1 (3). Sin embargo, la mayoría de los gastrinomas son esporádicos y aparecen en pacientes sin predisposición genética (1).

En lo que respecta a la localización tumoral, más del 80% de los gastrinomas se localizan en el llamado triángulo del gastrinoma, un área anatómica que incluye parte del páncreas, del duodeno y de las vías biliares; sin embargo, en los pacientes con síndrome MEN1, entre un 60 y un 90% de los gastrinomas se localizan en el duodeno (1). Además, un estudio determinó que, en comparación con el gastrinoma esporádico, el gastrinoma asociado a síndrome MEN1 presentaba un mayor retraso diagnóstico, un tamaño más pequeño, un menor grado tumoral y un menor riesgo de metástasis hepáticas (siendo todos ellos factores pronósticos); sin embargo, mostraron una mayor frecuencia de complicaciones por tumores gástricos, pero no observaron diferencias en la supervivencia entre ambos grupos (4).

Es importante tener en cuenta que otras enfermedades genéticas, como la neurofibromatosis de tipos 1 y 2 y la esclerosis tuberosa también pueden manifestarse con gastrinomas (1). En este artículo nos centraremos en el gastrinoma asociado a síndrome MEN1.

El gen *MEN1* (OMIM: 613733) se describió originalmente en 1997 (5) como gen asociado al síndrome familiar homónimo (6). Contiene 10 exones y una región codificante de 1830 pb (comprendida entre los exones 2 y 10, ya que el 1 no es codificante), que se traduce en una proteína de 610 aminoácidos denominada menina (7).

La menina es una proteína "*scaffold*" que se interrelaciona con multitud de proteínas, interacciones cuyos efectos varían en función del tejido y el contexto, pero que, de forma general, regulan el remodelado de la cromatina. La menina se localiza principalmente en el núcleo celular (6), pero en la mitosis puede aparecer en el citoplasma celular (8). En su estructura terciaria, esta proteína tiene un bolsillo central mediante el que puede interactuar con más de 50 proteínas diferentes, lo que explica su diversidad de funciones. En relación con el cáncer, se ha descrito que la menina puede jugar un rol de supresor tumoral en diversos tumores, mientras que en otros puede actuar como promotor tumoral. Incluso, en la mama y la próstata, el rol de la menina puede cambiar en función del perfil de receptores hormonales individual, mientras que juega un papel indeterminado en la carcinogénesis hepática (6).

Aunque ya se han descrito cientos de variantes genéticas en el gen *MEN1* (8), pocos estudios se han centrado en las variantes localizadas específicamente en pacientes con gastrinoma. En este trabajo, el primero que aborda las variantes genéticas en el gastrinoma mediante este abordaje, recopilamos y analizamos variantes en *MEN1* que aparecen en 95 pacientes con este tumor, además de describir sus posibles repercusiones funcionales.

## 2. OBJETIVO

Este estudio tiene como **objetivo general** estudiar los distintos tipos de variantes genéticas que aparecen en pacientes con gastrinoma asociado o no a síndrome familiar MEN1. Dentro de este objetivo, se incluyen tres **objetivos específicos**:

**1. Estudiar los tipos de variantes genéticas identificadas:** comparar la frecuencia de sustituciones y variantes frameshift, incluyendo deleciones e inserciones,en el gen *MEN1* y sus transcritos entre pacientes con gastrinoma esporádico y familiar.

**2. Estudiar la localización de las variantes:** analizar la distribución de las variantes en los distintos exones del gen *MEN1* para determinar si existen diferencias entre los casos esporádicos y familiares.

**3. Describir posibles repercusiones funcionales:** valorar, cuando sea posible, las posibles consecuencias funcionales de las variantes identificadas sobre la Menina.

## 3. MATERIALES Y MÉTODOS

### 3. 1. DISEÑO

Este artículo es una **revisión sistemática con metaanálisis** en el que se analizan datos estadísticos obtenidos mediante búsqueda en bases de datos de interés, siguiendo la normativa PRISMA 2020.

### 3. 2. BÚSQUEDA DE ARTÍCULOS

Los artículos de los que se obtuvieron los datos a analizar se obtuvieron principalmente mediante búsqueda en **PubMed y Scopus**. La búsqueda se hizo entre febrero y mayo de 2026, y se utilizaron los términos de búsqueda “Gastrinoma”, “Mutation”, “MEN1”, “Sporadic”, “Familiar” y “Genetics”, y se combinaron usando el operador booleano “AND”. No se aplicaron filtros según fecha de publicación, pero en Scopus se aplicó el filtro “Subscribed Journals”, debido a los recursos del ambiente académico, y teniendo en cuenta el posible sesgo derivado.

Una vez se encontraron los primeros artículos elegibles, se revisó su apartado bibliográfico para encontrar más artículos elegibles mediante el efecto “bola de nieve”.

### 3.3. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

Para ser **incluido**, un artículo debía describir uno o varios casos clínicos de pacientes con Gastrinoma o síndrome de Zollinger-Ellison, e incluir un análisis genético del tumor, en el que se debían mencionar el gen (*MEN1*), el exón en el que se encontraron variantes y el tipo de variante reportado.

En ausencia de mención explícita del diagnóstico de gastrinoma o síndrome de Zollinger-Ellison, se aceptaron artículos que describiesen pacientes con hipergastrinemia y hubieran caracterizado un

tumor neuroendocrino con positividad inmunohistoquímica para citoqueratinas, de acuerdo con los criterios de la OMS para el diagnóstico de gastrinoma (1).

Se procuró que los artículos incluyesen información sobre la técnica de secuenciación utilizada y que se nombrase la variante de acuerdo con la normativa de la HGSV (última versión; 21.1.3 del 13/06/2025).

No se aplicaron restricciones de edad, sexo, localización del tumor u otras comorbilidades a la hora de seleccionar artículos, pero sí se revisó la población de cada estudio incluido para evitar pacientes duplicados.

### 3. 3. EXTRACCIÓN DE VARIABLES

En todos los artículos seleccionados (Tabla 1), se extrajeron los siguientes **datos**: número de pacientes que se incluyen en el análisis estadístico, cohorte a la que pertenece el paciente (gastrinoma esporádico o en un contexto de síndrome familiar MEN1), gen en el que se encuentra la variante, tipo de variante y localización de la variante (exón afectado dentro de *MEN1*).

Todos los datos extraídos se almacenaron en una base de datos de nueva creación, usando como soporte para dicha base IBM SPSS ver. 29.0.2.0.

#### 3. 3. 1. NOMBRAMIENTO DE LAS VARIANTES

Para describir las posibles implicaciones funcionales de las variantes descritas, era necesario unificar bajo un único transcrito variantes que habían sido recopiladas a lo largo de décadas por grupos de investigación de todo el mundo.

Para lograr este objetivo, se utilizó la aplicación web *Mutalyzer 3,* un software que aplica las últimas reglas de la HGSV para actualizar la nomenclatura de variantes genéticas, siempre que se aporte el transcrito de referencia que se usó para nombrar originalmente la variante.

En los artículos en los que se pudo obtener dicho transcrito de referencia, se usó *Mutalyzer 3* para renombrar las variantes tomando como **transcritos de referencia** NG_008929.1(NM_130799.2) para el cDNA de *MEN1* y NG_008929.1(NP_570711.1) para la secuencia de aminoácidos de la Menina.

### 3. 4. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para el análisis estadístico, se usó IBM SPSS 29.0.2.0. Todos los datos de la base de datos eran variables cuantitativas discretas, y se usaron números absolutos para distinguir todas las posibles categorías de cada variable. A la hora de comparar las diferentes proporciones de cada tipo de variante, se utilizaron el **test de Fisher de dos colas y el test Binomial**, mientras que, para comparar las diferencias en las localizaciones de las variantes, se utilizó el **test de Fisher de dos colas**. En ambos casos, se fijó un valor **$p<0.05$** como estadísticamente significativo.

## 4. RESULTADOS

### 4. 1. SELECCIÓN DE ARTÍCULOS

Se seleccionaron 16 artículos para la revisión sistemática y el análisis estadístico, a partir de un pool inicial de 2612 artículos, obtenido al introducir los descriptores mencionados en el subepígrafe 3.2 en las bases de datos PubMed y Scopus. Se eliminaron los duplicados y se cribaron los artículos primero por título y abstract, y finalmente por el contenido del texto completo. También se añadieron

a esta selección 4 artículos recopilados mediante identificación manual en los apartados bibliográficos de otros artículos, obteniendo un total de **20 artículos** que se incorporaron en la revisión sistemática y el análisis estadístico (**Figura 1**)

Los títulos, autores y otros datos relevantes de los artículos incluidos se pueden consultar en la **Tabla 1.**

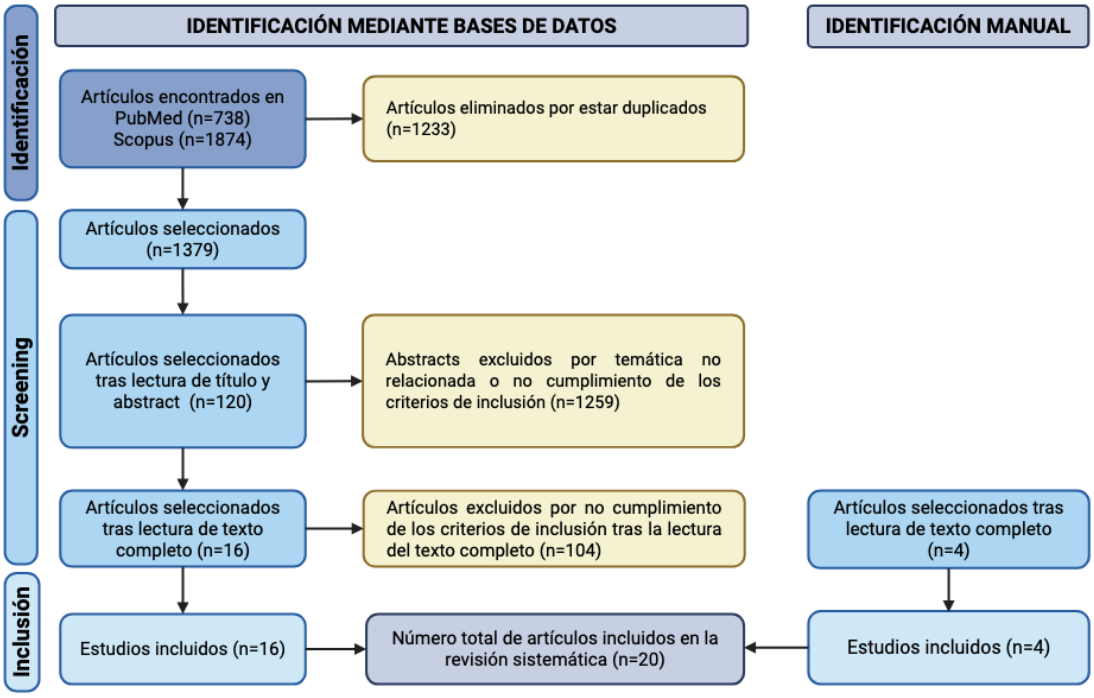



**Figura 1:** diagrama de flujo que ilustra el proceso de selección de los artículos. Fuente: elaboración propia.

**Tabla 1:** Artículos incluidos para el análisis estadístico

| REFERENCIA | AUTORES | AÑO | N ESPORÁDICOS | N FAMILIARES | NP_570711.1 | NM_130799.2 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| (2) | Noriko Kimura et al | 2023 | 0 | 3 | p.Ser572Glufs*24 | c.1714-1715delTC |
| (3) | S. Birla et al | 2015 | 1 | 0 | | |
| (5) | Z. Zhuang et al | 1997 | 10 | 0 | | |
| (7) | B. M. Cavaco et al | 2001 | 0 | 4 | | |
| (9) | Stephan U. Goebel et al | 2000 | 16 | 0 | | |
| (10) | Yoon Young Cho et al | 2021 | 0 | 1 | p.Arg516ProfsTer15 | - |
| (11) | Andrea Palermo et al | 2018 | 0 | 1 | p.Thr521HisfsTer6 | c.1561_1571del |
| (12) | L Bergman et al | 2000 | 0 | 24 | | |
| (13) | A. Cosme et al | 2008 | 0 | 2 | | |
| (14) | H. Ohye et al | 1999 | 0 | 1 | | |
| (15) | M. Radman et al | 2020 | 1 | 0 | | |
| (16) | T. Murakami et al | 2016 | 0 | 1 | | |
| (17) | A. Naruoka et al | 2017 | 0 | 1 | | |
| (18) | D. Bartsch et al | 1998 | 0 | 5 | | |
| (19) | O Vierimaa et al | 2007 | 0 | 19 | | |
| (20) | G. Zhou et al | 2010 | 0 | 1 | | |
| (21) | H. Zheng et al | 2020 | 0 | 1 | | |
| (22) | H. Zhou et al | 2006 | 0 | 1 | | |
| (23) | S. Gurzu et al | 2020 | 1 | 0 | | |
| (24) | del Pozo et al | 2011 | 0 | 1 | | |

### 4.1.1 CLASIFICACIÓN DE LOS PACIENTES

Entre los 20 artículos incluidos, se recopilaron un total de 95 pacientes, de los cuales 29 pertenecían a la cohorte de pacientes con gastrinoma esporádico y 66 a la cohorte de gastrinoma en un contexto familiar MEN1.

Para clasificar a los pacientes en una cohorte u otra, se priorizó el criterio de los autores originales, pero, en el caso en el que el tipo de tumor no se mencionase en el artículo original, la evidencia de que la variante descrita se encontrase en la línea germinal se consideró suficiente para incluir a un paciente en la cohorte de síndrome familiar MEN1. En la **Tabla 2** se puede ver la justificación de pertenencia de cada artículo en una cohorte u otra.

A la hora de definir el tipo de variante, se clasificaron las variantes en sustitución y frameshift (la categoría frameshift incluye tanto deleciones como inserciones). Por otro lado, para localizar una variante dentro de los exones de *MEN1*, se utilizó la localización que aportaron los autores originales.

**Tabla 2:** Justificación de inclusión de los pacientes de los 20 artículos analizados dentro de las cohortes de gastrinoma familiar o esporádico.

| ARTÍCULO | MOTIVO DE PERTENENCIA EN LA COHORTE DE GASTRINOMA FAMILIAR |
|---|---|
| Y. Young Cho et al (2021) | Se asume síndrome familiar porque la mujer X y su hija tienen la misma variante en *MEN1*, y el padre de X falleció de cáncer de páncreas (aunque no se pudo estudiar su perfil de variantes en *MEN1*). |
| A. Palermo et al (2018) | El artículo habla de una familia con síndrome familiar MEN1. |
| N. Kimura et al (2023) | Los pacientes son un padre y tres hijos con múltiples NETs y una variante germinal en *MEN1* que es igual en los tres. |
| L. Bergman et al (2000) | Todos los pacientes incluidos en el análisis estadístico que se extrajeron de este estudio pertenecen a familias con síndrome MEN1. |
| A. Cosme et al (2008) | El estudio es de una familia en la que todos los miembros que presentan variantes genéticas tienen las mismas deleciones en los exones 1 y 2. |
| B. M. Cavaco et al (2001) | El artículo habla de varias familias con síndrome MEN1. |
| H. Ohye et al (1999) | La madre y la hija tienen la misma variante genética. |
| T. Murakami et al (2016) | La madre y la paciente tienen la misma variante, encontrada a partir de DNA de leucocitos. |
| E. Naruoka et al (2017) | En el artículo, la variante observada en *MEN1* se identificó como germinal. |
| D. Bartsch et al (1998) | El artículo habla de varias familias con síndrome MEN1. |
| O. Vieirimaa et al (2007) | El artículo habla de varias familias con síndrome MEN1. |
| G. Zhou et al (2010) | La paciente y su hija tienen la misma variante. |
| H. Zheng et al (2020) | El padre de la paciente tiene la misma variante. |
| H. Zhou et al (2006) | La paciente de la que habla el artículo presenta múltiples tumores, su hermana tiene síndrome MEN1 y la variante se encuentra en línea germinal. |
| C. del Pozo et al (2011) | La variante que presenta el paciente descrito por el artículo también se encontró en su hija. |

**Tabla 2 (cont.)**

| ARTÍCULO | MOTIVOS DE PERTENENCIA EN LA COHORTE DE GASTRINOMA ESPORÁDICO |
|---|---|
| S. Goebel et al (2000) | Los pacientes con historia familiar o evidencia de laboratorio de otras endocrinopatías se excluyeron de este estudio. |
| S. Birla et al (2015) | Los padres, hermanos e hijos de la paciente se estudiaron con resultado negativo para la variante que describe el artículo. |
| Z. Zhuang et al (1997) | Se determinó un diagnóstico de gastrinoma o insulinoma esporádicos debido a la ausencia de antecedentes familiares de endocrinopatías relacionadas con MEN1 junto con calcio y albúmina en suero en niveles normales. |
| M. Radman et al (2020) | Los autores lo consideraron esporádico al no conocer la historia familiar del paciente. |
| S. Gurzu et al (2020) | Los autores no encontraron ninguna variante en línea germinal. |

## 4. 2. ESTUDIO DE TIPOS DE VARIANTES

Al estudiar el tipo de variantes (Frameshift/Sustitución) mediante el test de Fisher, inicialmente se obtuvieron resultados no significativos (n=95; p=0.226), pero al estudiar exclusivamente a los **pacientes familiares** (n=66) mediante un test binomial (Frecuencia Test=0.5) se observó un **mayor porcentaje de variantes frameshift (75%; p<0.001) en comparación con las sustituciones.** El mismo

análisis en pacientes esporádicos (n=29) no obtuvo resultados estadísticamente significativos, con las variantes Frameshift representando un 62% de las variantes observadas (p=0.265) (**Tabla 3**).

**Tabla 3** Números de tipos de variantes encontradas y sus frecuencias dentro de cada cohorte. En cada celda la representación sigue el esquema n (%). En la columna cuatro se encuentran los resultados de los test binomiales que se hicieron a las cohortes de pacientes esporádicos y familiares.

| | FRAMESHIFT | SUSTITUCIÓN | TOTAL | p valor Binomial $H_0$ : P (FS)=0.5 |
|---|---|---|---|---|
| **ESPORÁDICOS** | 18 (62%) | 11 (38%) | 29 (100%) | 0.265 |
| **FAMILIARES** | 49 (74%) | 17 (26%) | 66 (100%) | <0.001 |
| **TOTAL** | 67 (71.2%) | 28 (28.8%) | 95 (100%) | |

## 4. 3. ESTUDIO DE LOCALIZACIÓN DE LAS VARIANTES

Al estudiar el exón afectado en cada paciente (**Figura 2**), se compararon las proporciones de variantes que se reportaron en los exones 2, 3, 5, 8, 9 y 10 (n=90; p<0.001). Los otros exones no se incluyeron porque en alguno de los grupos de pacientes no se habían encontrado variantes que afectaran a esos exones.

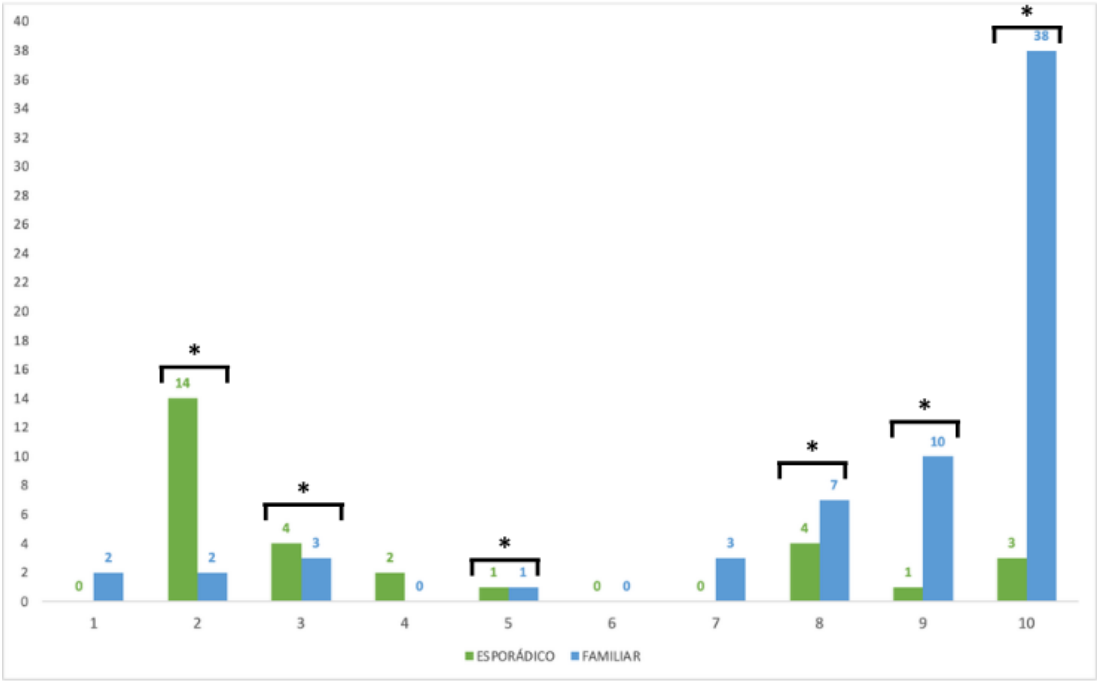



**Figura 2:** Representación de las diferentes localizaciones de las variantes en los 10 exones de *MEN1* (eje X) según la cohorte en la que se encontró la variante. En el análisis estadístico se incluyeron solo las variantes los exones 2, 3, 5, 8, 9 y 10, puesto que eran las únicas en las que había variantes tanto en la cohorte de pacientes esporádicos como en la de familiares. * indica un valor p<0.05. Fuente: elaboración propia.

# 5. DISCUSIÓN

## 5. 1. ESTUDIO DE TIPOS DE VARIANTES

En este estudio se observó que, tanto los pacientes con gastrinoma esporádico como en aquellos con gastrinoma de síndrome familiar tienen una mayor frecuencia de variantes frameshift, aunque la diferencia al compararlas con la frecuencia de sustituciones solo es estadísticamente significativa en pacientes con gastrinomas familiares (Tabla 3).

Estos hallazgos son compatibles con investigaciones previas, donde también se describió que las variantes que aparecen con más frecuencia en *MEN1* son frameshift, suponiendo un 47.5% (25), y un 48% (26) del total, respectivamente.

Sin embargo, estos artículos reportan un menor porcentaje global de variantes frameshift comparado con los resultados de este análisis, hallazgo que podría explicarse por varias razones:

Por un lado, esta diferencia puede deberse a que las variantes frameshift en *MEN1* se relacionan más con la aparición de gastrinomas, al producir en muchos casos una proteína malfuncionante (25).

Sin embargo, también podría deberse a que los otros estudios analizan de forma global variantes en *MEN1*, que aparecen tanto en el síndrome MEN1 como en otros trastornos endocrinos. Al no estar centrado en el síndrome familiar, las variantes presentes en otros trastornos podrían haber contaminado los porcentajes de variantes frameshift que aparecen en MEN1.

Aunque estos hallazgos son esclarecedores, son necesarios más estudios comparando tipos de variantes en pacientes con síndrome MEN1 con y sin gastrinoma para determinar si la presencia de variantes frameshift predispone a la aparición de gastrinomas.

## 5. 2. ESTUDIO DE LOCALIZACIÓN DE VARIANTES

En el análisis estadístico se encontró que los pacientes esporádicos localizan sus variantes en los exones 2 y 3 de *MEN1*, mientras que los pacientes familiares las localizan en los exones 8, 9 y 10 ($p<0.001$; Figura 2). Sin embargo, en algunos exones la diferencia de variantes encontradas entre pacientes esporádicos y familiares es mayor que en otros: Probablemente los exones 2, 9 y 10 contribuyan en mayor grado a la diferencia de localizaciones observada entre pacientes, mientras que los exones 3, 5 y 8 representan una parte mucho más modesta del efecto.

Los resultados evidencian una diferencia clara en la localización de las variantes al comparar ambas cohortes (con la mayoría de las variantes en esporádicos concentradas en el exón 2, y la mayoría de las variantes en pacientes familiares concentradas en los exones 9 y 10). Sin embargo, el número de pacientes estudiados es demasiado pequeño como para determinar estadísticamente si hay diferencia entre casos esporádicos y familiares.

Los hallazgos de este trabajo se corresponden con los descritos previamente en la literatura, donde se observó que, en una muestra de 613 variantes en el gen *MEN1*, los exones que concentraban más mutaciones eran 2, 9 y 10 (25). Cabe destacar que estos tres exones ocupan una gran cantidad del gen, suponiendo entre los tres 363 codones de los 610 que contiene el gen (Figura 3); de esos 363, 308 pertenecen a los exones 2 y 10.

A pesar del pequeño tamaño muestral, y teniendo en cuenta que el gran tamaño de los exones podría explicar los hallazgos, parece que las variantes genéticas en gastrinoma familiar siguen una distribución similar a la que aparece en la mayoría de los pacientes con síndrome familiar MEN1. Además, la diferencia de localización de variantes entre las cohortes que se ha observado podría ser relevante, pero habría que confirmarla con estudios en más pacientes.

## 5. 3. POSIBLES REPERCUSIONES FUNCIONALES

En los cinco pacientes en los que se pudo renombrar las variantes a NG_008929.1(NP_570711.1) mediante Mutalyzer 3 (Tabla 1), las variantes se localizaron dentro de la parte de la estructura primaria de la Menina que está codificada por el exón 10 (Figura 3).

Dentro de la estructura primaria de la Menina, se han identificado partes de la secuencia de aminoácidos que permiten a la Menina interactuar con distintas proteínas en función del tejido y el contexto (6)(8)(26)(27). En este estudio, hemos localizado las variantes dentro de la parte de la cadena de aminoácidos de la Menina que interactúa con FOXN3/CHES1 y Smad3 (Figura 3).

FOXN3/CHES1 es una proteína que forma parte de un complejo represor de la transcripción que actúa en la respuesta celular al daño en el DNA durante el checkpoint de la fase S (8). Se identificó originalmente la función de FOXN3/CHES1 en humanos por su capacidad de reanudar el ciclo celular en levaduras *S. cerevisiae* transfectadas que tenían su ciclo celular detenido en el checkpoint de la fase S. Además, mediante estudios en *Drosophila* se ha especulado que FOXN3/CHES1 actúa posteriormente a la Menina dentro de la misma vía (28). En cuanto a su papel en la tumorigénesis humana, se ha descrito que la Menina tiene la capacidad, mediante interacciones con FOXN3/CHES1 y otras proteínas, de suprimir la formación de tumores en el páncreas endocrino (6), habiéndose descrito en un estudio que los pacientes con variantes genéticas localizadas dentro del dominio de interacción con FOXN3/CHES1 presentan una mayor proporción de PanNETs funcionantes, malignos y metastásicos, junto con una mayor mortalidad asociada a PanNETs, en comparación con variantes que afectan a otros dominios (27).

Por otro lado, Smad3 es una proteína que participa en la cascada de señalización que permite la correcta expresión de TGFβ, una citoquina con actividad citostática que permite limitar la progresión del ciclo celular en la fase G1 y la proliferación celular. Este efecto juega un papel importante en la prevención de la génesis tumoral en la hipófisis anterior, donde se observó que la inactivación de la Menina bloquea, entre otras, la actividad de TGFβ, limitando su actividad antiproliferativa (8). En conclusión, la correcta interacción Menina-Smad3 es crucial para mediar los efectos citostáticos de TGFβ.

También se ha descrito que Smad3, junto con Smad4, puede unirse directamente a JunD, una proteína que, en modelos murinos, tiene la capacidad de regular la expresión de IL-6 (29). Además, las variantes genéticas que afectan a la interacción de la Menina con JunD aparecen en pacientes con un mayor riesgo de PanNETs malignos, metástasis y muerte (6), aunque otro artículo no pudo demostrar una mayor mortalidad (mortalidad asociada a tumores propios del síndrome MEN1) en pacientes cuya menina no podía interactuar con JunD (27). Aunque dentro de las variantes que hemos podido nombrar, ninguna afecta al dominio de interacción de la Menina con JunD, y las interacciones entre JunD, Smad3 y la Menina no están claras, las variantes genéticas que afectan a JunD juegan un papel relevante en la tumorigénesis de PanNETs.

Además, dentro de los dominios de interacción con FOXN3/CHES1 y Smad3 se encuentran las tres NLS (señales de localización nuclear) de la menina; NLS1, NLSa y NLS2 (26). Aunque no podemos asegurar que los NLS estén afectados en estos cinco pacientes, dado que la bibliografía no aporta la localización exacta de estas estructuras dentro de la estructura primaria de la menina, algunos autores han teorizado que variantes puntuales en los NLS pueden afectar tanto a la capacidad de la menina para acceder al núcleo celular como a la capacidad de esta proteína de reprimir la expresión del gen IGFBP-2 y a la capacidad de inducir la expresión de la caspasa 8 (30).

En resumen, las variantes encontradas en los cinco pacientes podrían haber afectado a la interacción de la Menina con FOXN3/CHES1 y Smad3, lo que habría podido contribuir a la génesis de los tumores que presentan, esto tendría que comprobarse en futuras investigaciones.

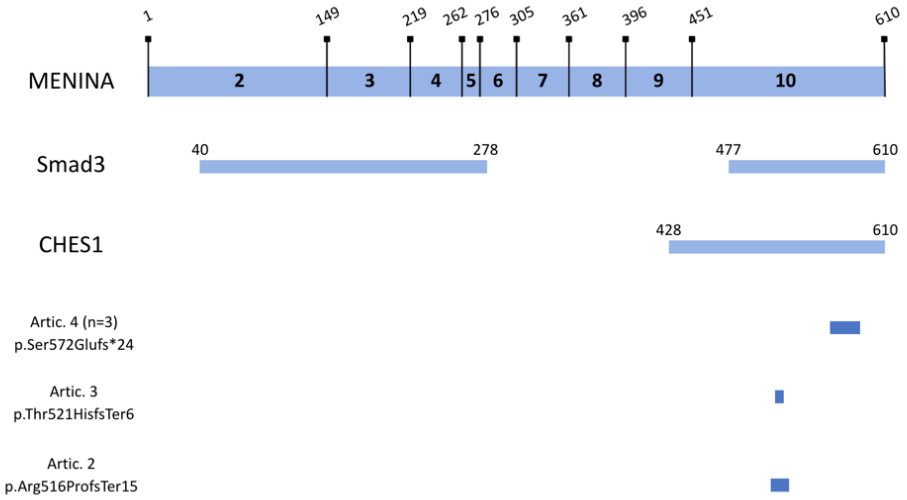



**Figura 3:** La figura representa, en su mitad superior, una relación entre los exones de *MEN1* y la secuencia de aminoácidos de la Menina, junto con una representación esquemática de los dominios de interacción de la Menina con Smad3 y CHES1 (imagen modificada, original de D. Bartsch et al (27)). En la mitad inferior de la imagen, aparecen las tres variantes que se pudieron describir en base a NG_008929.1(NP_570711.1) (La numeración y autoría de los artículos originales se puede consultar en la Tabla 1). Como se puede observar, las tres variantes, descritas en 5 pacientes Familiares, afectan a los dominios de interacción de la Menina con Smad3 y CHES1.Fuente: elaboración propia.

### 5. 4. FORTALEZAS Y LIMITACIONES DEL TRABAJO

Este trabajo destaca por ser la primera revisión sistemática centrada en las variantes genéticas que aparecen en el gastrinoma con un número tan grande de pacientes, lo que lo diferencia de la mayoría de los trabajos, que suelen analizar conjuntamente las variantes en *MEN1*, sin tener en cuenta la presencia de un tumor específico.

A pesar de ser el estudio con una mayor cohorte de pacientes hasta la fecha, su relativamente pequeño tamaño muestral y la gran diferencia entre los orígenes geográficos de los pacientes, la fecha de publicación de los distintos artículos y las técnicas de análisis genético utilizadas por cada artículo (datos no mostrados) hace que haya limitaciones al analizar los resultados.

Además, no se debe olvidar el sesgo a la hora de seleccionar los artículos, incluyendo solo artículos en los que existe acceso institucional, y que la recopilación de variantes tiene un carácter retrospectivo. Es necesario confirmar estos hallazgos con un mayor número de pacientes, y realizando una caracterización genética completa y homogénea.

## 6. CONCLUSIONES

Aunque hacen falta más estudios para confirmar estos resultados, parece que, mientras que los pacientes con gastrinoma esporádico y asociado a síndrome familiar MEN1 manifiestan con una mayor probabilidad variantes frameshift, la localización de las variantes difiere entre ambos grupos, con los pacientes esporádicos concentrando sus variantes principalmente en el exón 2, mientras que los pacientes con síndrome MEN1 presentan más variantes principalmente en los exones 9 y 10.

Además, es posible que algunas de las variantes hayan podido interferir con la interacción entre la menina y las proteínas FOXN3/CHES1 y Smad3, lo que puede promover la carcinogénesis.

## 7. ÉTICA. CONFLICTO DE INTERESES.

El primer autor declara formar parte del equipo editorial de la 31º ed. de la Revista "*Clínica"*, pero el proceso de revisión por pares fue llevado a cabo por otros miembros del equipo editorial, y se garantizó lo máximo posible el mantenimiento del doble ciego.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Board WC of TE. 4 [Internet]. [citado 2/5/2026]. Disponible en: https://publications.iarc.who.int/Book-And-Report-Series/Who-Classification-Of-Tumours/Endocrine-And-Neuroendocrine-Tumours-2025

2. Kimura N, Hirata Y, Iwashiro N, Kijima H, Takayasu S, Yamagata S, et al. 10. Front Endocrinol. 6/10/2023;14. doi:10.3389/fendo.2023.1221514

3. Birla S, P Jyotsna V, Singla R, Tripathi M, Sharma A. 12. Endocrinol Diabetes Metab Case Rep. 2015;2015:150011. doi:10.1530/EDM-15-0011 PubMed PMID: 26191410; PubMed Central PMCID: PMC4482156.

4. Guo Y, Chen LH, Liu M, Zhang YX, Zhang N, Chen J. 1. Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi Chin J Gastrointest Surg. 25/10/2021;24(10):875-82. doi:10.3760/cma.j.cn.441530-20210719-00291 PubMed PMID: 34674462.

5. Zhuang Z, Vortmeyer AO, Pack S, Huang S, Pham TA, Wang C, et al. 14. Cancer Res. 1 de noviembre de 1997;57(21):4682-6. PubMed PMID: 9354421.

6. Majer AD, Hua X, Katona BW. 30. Genes. 9/2024;15(9):1231. doi:10.3390/genes15091231

7. Cavaco BM, Domingues R, Bacelar MC, Cardoso H, Barros L, Gomes L, et al. 15. Clin Endocrinol (Oxf). 4/2002;56(4):465-73. doi:10.1046/j.1365-2265.2002.01505.x PubMed PMID: 11966739.

8. Balogh K, Patocs A, editores. 29 [Internet]. Vol. 668. New York, NY: Springer; 2010 [citado 2/5/2026]. (Back N, Cohen IR, Lajtha A, Lambris JD, Paoletti R, eds. Advances in Experimental Medicine and Biology). Disponible en: http://link.springer.com/10.1007/978-1-4419-1664-8 doi:10.1007/978-1-4419-1664-8

9. Goebel SU, Heppner C, Burns AL, Marx SJ, Spiegel AM, Zhuang Z, et al. 7. J Clin Endocrinol Metab. enero de 2000;85(1):116-23. doi:10.1210/jcem.85.1.6260 PubMed PMID: 10634374.

10. Cho YY, Chung YJ. 8. Medicine (Baltimore). 25/6/2021;100(25):e26382. doi:10.1097/MD.0000000000026382 PubMed PMID: 34160414; PubMed Central PMCID: PMC8238345.

11. Palermo A, Capoluongo E, Del Toro R, Manfrini S, Pozzilli P, Maggi D, et al. 9. Hormones. 9/2018;17(3):427-35. doi:10.1007/s42000-018-0044-2 PubMed PMID: 30083881.

12. Bergman L, Teh B, Cardinal J, Palmer J, Walters M, Shepherd J, et al. 11. Br J Cancer. 10/2000;83(8):1009-14. doi:10.1054/bjoc.2000.1380 PubMed PMID: 10993647; PubMed Central PMCID: PMC2363562.

13. Cosme Á, Álvarez M, Beguiristain A, María Cobo A, Robledo M, Jesús Aranzadi M, et al. 13. Gastroenterol Hepatol. 1/12/2008;31(10):637-42. doi:10.1016/S0210-5705(08)75811-4

14. Ohye H, Sato M, Matsubara S, Miyauchi A, Kishi-Imai K, Murao K, et al. 16. Endocr J. abril de 1999;46(2):325-9. doi:10.1507/endocrj.46.325 PubMed PMID: 10460018.

15. Radman M, Milicevic T. 17. BMC Med Genet. 29/9/2020;21(1):190. doi:10.1186/s12881-020-01129-4 PubMed PMID: 32993530; PubMed Central PMCID: PMC7526371.

16. Murakami T, Usui T, Nakamoto Y, Nakajima A, Mochida Y, Saito S, et al. 18. Intern Med. 2017;56(11):1375-81. doi:10.2169/internalmedicine.56.7230 PubMed PMID: 28566601; PubMed Central PMCID: PMC5498202.

17. Naruoka A, Ohnami S, Nagashima T, Serizawa M, Ohshima K, Ohnami S, et al. 19. Hum Genome Var. 2017;4:17013. doi:10.1038/hgv.2017.13 PubMed PMID: 28503312; PubMed Central PMCID: PMC5406389.

18. Bartsch D, Kopp I, Bergenfelz A, Rieder H, Münch K, Jäger K, et al. 20. Eur J Endocrinol.10/1998;139(4):416-20. doi:10.1530/eje.0.1390416 PubMed PMID: 9820618.

19. Vierimaa O, Ebeling TML, Kytölä S, Bloigu R, Eloranta E, Salmi J, et al. 21. Eur J Endocrinol. 9/2007;157(3):285-94. doi:10.1530/EJE-07-0195 PubMed PMID: 17766710.

20. Zhou G, Wei Y, Chen X, Jiang X, Gu W, Li X, et al. 22. Pancreas.7/2010;39(5):680-3. doi:10.1097/MPA.0b013e3181d36341 PubMed PMID: 20562579.

21. Zheng H, Zhou S, Tang W, Wang Q, Zhang X, Jin X, et al. 23. BMC Neurol. 4/3/ 2020;20(1):76. doi:10.1186/s12883-020-01659-7 PubMed PMID: 32126984; PubMed Central PMCID: PMC7055077.

22. Zhou H, Schweikert HU, Wolff M, Fischer HP. 24. J Hepatobiliary Pancreat Surg. 2006;13(5):477-81. doi:10.1007/s00534-006-1111-7 PubMed PMID: 17013727.

23. Gurzu S, Jung I, Borz C, Patrichi A, Yamada H, Sugimura H. 25. J Gastrointest Cancer. 1/3/2021;52(1):351-4. doi:10.1007/s12029-020-00461-5

24. del Pozo C, García-Pascual L, Balsells M, Barahona MJ, Veloso E, González C, et al. 26. Hormones. 2011;10(4):326-31. doi:10.14310/horm.2002.1325 PubMed PMID: 22281890.

25. Concolino P, Costella A, Capoluongo E. 2. Cancer Genet. 1/1/2016;209(1):36-41. doi:10.1016/j.cancergen.2015.12.002

26. Lemos MC, Thakker RV. 3. Hum Mutat. 2008. doi:10.1002/humu.20605

27. Bartsch DK, Slater EP, Albers M, Knoop R, Chaloupka B, Lopez CL, et al. 27. J Clin Endocrinol Metab. 1/11/2014;99(11):E2387-91. doi:10.1210/jc.2013-4432

28. Busygina V, Kottemann MC, Scott KL, Plon SE, Bale AE. 28. Cancer Res. 1/9/2006;66(17):8397-403. doi:10.1158/0008-5472.CAN-06-0061 PubMed PMID: 16951149.

29. H. Kaji, L. Canaff, J. Lebrun, D. Goltzman & G.N. Hendy, Inactivation of menin, a Smad3-interacting protein, blocks transforming growth factor type β signaling, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 98 (7) 3837-3842, https://doi.org/10.1073/pnas.061358098 (2001).

30. La P, Desmond A, Hou Z, Silva AC, Schnepp RW, Hua X. 6. Oncogene. 6/2006;25(25):3537-46. doi:10.1038/sj.onc.120940