

# Neoplasias Endócrinas Múltiplas: papel da genética na gênese das proliferações celulares

## (Multiple Endocrine Neoplasia: role of genetics in the genesis of cellular proliferations)

Patricia Taschner Goldenstein<sup>1</sup>, Guilherme Tommasi Kappaz<sup>1</sup>, Renata Alves Pachota Chaves Silva<sup>1</sup>, Sabrina Bortolin Nery<sup>1</sup>, Sônia Hix<sup>2</sup>

### **Resumo**

As síndromes de Neoplasias Endócrinas Múltiplas (NEM) são desordens de padrão autossômico dominante, caracterizadas pela ocorrência concomitante de múltiplas neoplasias comprometendo o sistema endócrino. A NEM tipo 1 se caracteriza por um fenótipo clínico que inclui comprometimento das paratireóides, pâncreas e hipófise. A alteração genética relacionada a esta síndrome foi mapeada no cromossomo 11q13 e o gene identificado como MEN1. A proteína codificada pelo gene MEN1 é denominada *menin* e, ligando-se ao fator de transcrição JunD, apresenta função de supressão tumoral. Mutações no gene MEN1 resultam na perda da função da proteína *menin*, levando à perda de controle da proliferação de células neuro-endócrinas.

A NEM tipo 2 é subdividida em NEM 2A e NEM 2B. A NEM 2A é caracterizada pela presença de carcinoma medular de tireóide (CMT), hiperparatireoidismo e feocromocitoma. Indivíduos com NEM 2B apresentam carcinoma medular de tireóide e feocromocitoma, acompanhados por neuromas ou ganglioneuromas evidentes. O mecanismo de desenvolvimento das neoplasias na NEM 2 difere da maioria dos outros mecanismos de carcinogênese, já que está relacionado a diferentes mutações no proto-oncogene RET. O proto-oncogene RET é um importante controlador da mitose e apoptose, e quando ativado, desencadeia uma cascata de sinalizações que culmina na tumorigênese.

Unitermos: Neoplasias Endócrinas Múltiplas; câncer; *menin*; hiperparatireoidismo; carcinoma medular de tireóide; proto-oncogene RET.

### **Abstract**

Multiple Endocrine Neoplasia (MEN) is an autosomal dominant disorder characterized by concomitant multiple neoplasias in the endocrine system, occurring either inheritedly or sporadically. MEN 1 is clinically characterized by lesions in the parathyroids, pancreas and pituitary glands. The genetic alteration related to this syndrome was mapped on the 11q13 chromosome, and the gene has been named as MEN1. The protein coded by the MEN1 gene is called *menin*, and by interacting with the transcription factor JunD, presents a tumoural suppression activity. Mutations in the MEN1 gene result in a loss of function of the *menin* protein.

MEN 2 is subdivided into MEN 2A and MEN 2B. MEN 2A is characterized by the presence of medullary thyroid carcinoma, hyperparathyroidism and pheochromocytoma. Individuals with MEN 2B presents medullary thyroid carcinoma and pheochromocytoma, accompanied by other alterations. The mechanism of development of the neoplasias in MEN 2 is different from most of the

<sup>1</sup> Acadêmicos do 3º ano de Medicina da Faculdade de Medicina do ABC

<sup>2</sup> Professora da Disciplina de Bioquímica da Faculdade de Medicina do ABC

Autor para correspondência: Guilherme Tommasi Kappaz

R. Teixeira da Silva 407 apto. 151 – São Paulo, SP / Tel: 3266-2407 - 9269-6324

Trabalho realizado na Disciplina de Bioquímica da Faculdade de Medicina do ABC

*other carcinogenesis' mechanisms, since MEN 2 is related to different mutations in the RET proto-oncogene. RET Proto-oncogene is an important controller of mitosis and apoptosis, and when activated, leads to a cascade of signals that ends up with the tumorigenesis.*

*Keywords: Multiple Endocrine Neoplasia, cancer, menin, hyperparathyroidism, medullary thyroid carcinoma, RET proto-oncogene*

## **1. Introdução**

As síndromes de Neoplasias Endócrinas Múltiplas (NEM) são desordens caracterizadas pela ocorrência concomitante de múltiplas neoplasias comprometendo o sistema endócrino, podendo ocorrer de forma hereditária ou esporádica<sup>1,2</sup>. Em 1903, Erdheim<sup>3</sup> relatou pela primeira vez a ocorrência de uma síndrome composta por neoplasias endócrinas múltiplas, com a descrição do surgimento simultâneo de hiperplasia de paratireóide e adenoma hipofisário. Wermer<sup>4</sup>, em 1954, observou que os aspectos genéticos encontrados nos casos de NEM eram compatíveis com um padrão autossômico dominante. Posteriormente, a síndrome foi dividida em duas classes: NEM 1 (Síndrome de Wermer) e NEM 2, sendo a última subdividida em NEM 2A (Síndrome de Sipple) e NEM 2B<sup>5</sup>.

A prevalência da NEM 1, a mais estudada entre essas síndromes, é estimada entre 1/30000 e 1/50000<sup>6</sup>. Porém, acredita-se que estes valores possam estar subestimados devido à ocorrência de erros diagnósticos. Assim, a NEM 1 pode ser melhor definida como uma doença pouco detectada do que como uma doença rara<sup>7</sup>.

Nos últimos anos, numerosas descobertas de anormalidades genéticas em células cancerígenas vêm elucidando a importância de alterações genéticas na origem e desenvolvimento do câncer. Muitos desses defeitos podem ser herdados, resultando em síndromes de susceptibilidade às neoplasias<sup>5</sup>. As novas descobertas genéticas relacionadas à etiologia das neoplasias endócrinas múltiplas são fundamentais para o reconhecimento de indivíduos com maior chance de desenvolver a desordem, aumentando assim a detecção ultra-precoce da mesma, possibilitando a melhora do prognóstico desses indivíduos<sup>8</sup>.

## **2. Apresentação clínica**

### **2.1 Neoplasia Endócrina Múltipla tipo 1**

A Síndrome de Wermer caracteriza-se primeiramente pelo acometimento das paratireóides em 87 a 97% dos casos, predominantemente sob a forma de hiperplasias ou de adenomas múltiplos<sup>9</sup>; acomete o pâncreas em 75% dos casos, quase sempre na forma de

neoplasias, e a hipófise, como tumores ou hiperplasia, em 40% dos casos<sup>2,10</sup>. A lesão hipofisária pode ser produtora de prolactina (60 a 70%, com maior incidência no sexo feminino), de hormônio de crescimento (20 a 27%) e de ACTH (3,6%)<sup>9,11</sup>. A maior parte dos portadores de NEM 1 apresenta hipercalcemia, doença péptica ulcerosa, hipoglicemia e galactorrêia-amenorréia. Outras lesões menos frequentemente observadas incluem tumores de adrenal, nódulos da tireóide, lipomas viscerais ou subcutâneos, tumores carcinóides (usualmente localizados em brônquios, timo e duodeno) e feocromocitomas<sup>8,12,13</sup>.

A hipercalcemia, causada pelo hiperparatireoidismo, é o sintoma mais comumente presente na NEM 1. A alteração das paratireóides geralmente afeta todas as quatro glândulas, podendo apresentar-se assintomática por vários anos. A hipercalcemia prolongada não diagnosticada pode levar à litíase e insuficiência renal<sup>14</sup>.

### **2.2 Neoplasia Endócrina Múltipla tipo 2A**

A Síndrome de Sipple é caracterizada pela presença de carcinoma medular de tireóide (CMT) em 100% dos casos, hiperparatireoidismo e feocromocitoma, sendo o último em menor frequência<sup>5,15</sup>.

O primeiro achado histológico do carcinoma medular de tireóide, na sua forma hereditária, é a hiperplasia de células C, que precede o microcarcinoma. A ocorrência do CMT é classicamente multifocal e bilateral, sendo a causa mais comum de morte nesses pacientes<sup>16</sup>. As metástases para linfonodos estão presentes em 43 a 63% dos pacientes quando o CMT é detectado clinicamente, mas podem também ocorrer na presença do microcarcinoma. É precocemente detectado por meio de níveis anormalmente elevados de calcitonina sérica, apesar de mais de 30% dos pacientes apresentarem esses níveis normais<sup>17</sup>. O CMT pode produzir prolactina, ACTH, serotonina e polipeptídeo intestinal vasoativo, assim como outros produtos bioativos<sup>18</sup>.

Em estudo prospectivo recente encontrou-se uma prevalência de 16% em relação à ocorrência de feocromocitomas em pacientes portadores de NEM 2A, sendo a maioria bilateral<sup>19</sup>.

### **2.3 Neoplasia Endócrina Múltipla tipo 2B**

Na NEM 2B ocorre uma forma mais agressiva de carcinoma medular de tireóide multifocal, que geralmente surge na primeira década de vida e ocorre em todos os indivíduos afetados<sup>20</sup>. Esse carcinoma pode produzir uma variedade de produtos bioativos, gerando diversas manifestações clínicas. Cerca de 50% dos pacientes desenvolvem feocromocitoma,

na maior parte bilateral<sup>21</sup>. Estas neoplasias são acompanhadas por neuromas ou ganglioneuromas evidentes, principalmente na mucosa do trato digestivo, conjuntiva, lábios e língua<sup>22</sup>.

Os neuromas chamam a atenção geralmente nas primeiras décadas de vida, sendo responsáveis por uma sobrevida média de aproximadamente três a quatro décadas, em contraste com as seis ou sete décadas de sobrevida da NEM 2A<sup>23</sup>. Raramente pode ocorrer hiperplasia de paratireóide e megacólon. Outros aspectos adicionais e inconstantes são um hábito corporal marfanóide com características esqueléticas axiais longas, hipergnatismo da face, articulações hiperflexíveis e aumento dos nervos periféricos<sup>15</sup> (tabela 1).

### **3. Aspectos genéticos das proliferações celulares**

#### ***3.1 Neoplasia Endócrina Múltipla tipo 1***

*A neoplasia endócrina múltipla do tipo 1 é uma desordem autossômica dominante com um grau de penetrância maior que 90%<sup>9,24</sup>. Estudos recentes têm correlacionado as mutações do gene MEN1, um gene de supressão tumoral, com a etiologia dessa síndrome de neoplasias endócrinas.*

*O gene MEN1 foi localizado inicialmente em 1988, no braço longo do cromossomo 11 (11q13)<sup>1</sup>. Em 1997, Chandrasekharappa et al<sup>25</sup> identificaram e clonaram este gene, que é responsável pela codificação de uma proteína denominada menin.*

*A análise genética dos tumores na NEM 1, em comparação aos genótipos constitucionais normais, mostrou perda de heterozigose (LOH), sugerindo que o desenvolvimento dos tumores associados ao gene MEN1 caracteriza-se por ser um processo bifásico. A primeira fase afeta o primeiro alelo do gene MEN1, ocorrendo uma mutação germinativa. Já na segunda fase há uma inativação somática do alelo não afetado através da perda da heterozigose<sup>1,26</sup>. Esse processo bifásico confirma a hipótese da perda de função de um gene supressor de tumor, proposta por Knudson, na tumorigênese das neoplasias endócrinas múltiplas do tipo 1<sup>27,28</sup>.*

*A hipótese de Knudson foi confirmada em estudo recente em ratos, no qual se desenvolveu um modelo animal que apresentou a mesma doença dos*

*seres humanos. Os tumores que se formaram nesses animais foram examinados, e todos apresentavam a perda do alelo não afetado (segunda fase da tumorigênese)<sup>29</sup>.*

##### ***3.1.1 Presença de mutações no gene MEN1***

*Diversos autores pesquisaram a presença de mutações no gene MEN1 em pacientes que desenvolveram a sintomatologia da desordem (tabela 2).*

*Nos principais estudos analisados, a ocorrência de mutações nesses pacientes variou de 60% a 94%.*

*Mais de trezentas mutações germinativas diferentes do gene MEN1 foram identificadas em estudos baseados em uma extensa série de pacientes com a síndrome NEM 1<sup>30,31</sup>. Aproximadamente 70% dessas mutações germinativas do gene MEN1 foram nonsense (mutação pontual que leva a parada de codificação) e mutações frameshift truncadas (originam-se por inserção ou deleção de nucleotídeos isolados levando ao término precoce da codificação ou inativação da proteína). Cerca de 20 a 25% das mutações foram por substituições missense (ocorrem por mutação em um único nucleotídeo resultando na alteração de um aminoácido codificado) e deleções ou inserções in-frame (mutações que não alteram a sequência de leitura da proteína). Mutações em íntrons e splice-junction (alterações nos locais de junção exon-intron) foram reportadas em poucas famílias sendo que algumas dessas mutações resultaram em alterações da transcrição, por retenção de um íntron ou não codificação de um éxon<sup>32,33</sup>.*

*Apesar da existência de diversos estudos, ainda não foi esclarecida a relação entre o tipo e a localização das mutações do gene MEN1 com os aspectos clínicos da síndrome em famílias<sup>30,31</sup>. Entretanto, a maioria dos pacientes que apresentaram fenótipo mais agressivo sofreram mutação truncada<sup>34,35</sup>.*

*Os resultados encontrados pelos autores na tabela 2 mostram que apesar da grande importância dessas mutações no gene MEN1, outros fatores também podem estar relacionados com a gênese dos tumores. Morelli et al<sup>36</sup> citam, entre esses outros fatores, possíveis regiões desconhecidas do gene MEN1 que podem estar envolvidas, além da participação de outros genes na etiologia dessa desordem.*

##### ***3.1.2 A proteína menin***

*Foi demonstrado que o gene MEN1 contém 10 éxons que codificam a proteína menin, de 610 aminoácidos, sendo que o primeiro éxon e a parte 3' 832-bp do décimo éxon não são traduzidos<sup>25</sup>.*

*Evidências sugerem que a menin é uma proteína nuclear cuja função exata ainda não é conhecida, e que apresenta dois sinais de localização nuclear nos códons 479-497 e 588-608<sup>7,37</sup>. Teorias atuais afirmam que a menin é responsável pelo mecanismo de supressão tumoral atribuído ao gene MEN1.*

*Recentemente demonstrou-se que a proteína menin interage com o JunD, um fator de transcrição participante da proliferação de células tumorais<sup>7</sup>. Essa interação resulta na inibição da oncogênese através do bloqueio da transcrição ativada pelo JunD<sup>38</sup>.*

Três grandes domínios da proteína menin são cruciais para a interação menin-JunD: os quarenta aminoácidos da região N terminal e duas regiões centrais, nas posições 139 a 242 e 323 a 428. Além disso, quatro resíduos de aminoácidos, nas posições 139, 160, 176 e 428, devem ser conservados para que ocorra a interação fisiológica entre a menin e o JunD<sup>38</sup>. A menin, juntamente com o JunD, age no interior do complexo AP1, o qual está envolvido em muitas respostas celulares em condições de normalidade ou estresse<sup>39</sup>.

Baseando-se nos dados das mutações dos pacientes com a síndrome NEM 1 pode-se sugerir dois mecanismos distintos inibidores da função do gene MEN1. No primeiro, a deleção dos sinais de localização nuclear (NLSs) poderia afetar a localização nuclear da menin e/ou induzir uma rápida degradação da proteína truncada<sup>40</sup>. O segundo mecanismo poderia afetar as propriedades funcionais localizadas nos domínios internos da proteína menin<sup>41,42</sup>. Portanto, a tumorigênese da NEM 1 envolve perda da função da proteína menin<sup>27</sup>. Não obstante, a observação de muitos achados clínicos e patológicos sugere que a primeira mutação possa induzir um estado celular anormal, aumentando o risco de anormalidades cromossômicas e perda da heterozigose<sup>43</sup>. Isso sugere que uma alteração na função da proteína menin aumentaria os riscos relativos ou a susceptibilidade a vários cânceres. Pode-se ainda propor uma relação entre a inativação do gene MEN1 e o aumento de fatores mutagênicos ambientais<sup>44</sup>.

### 3.1.3 Relação entre os genes MEN1 e RAS

Em 1999, Kim et al estudaram uma possível relação do gene MEN1 com o gene RAS. O RAS é um oncogene originalmente identificado em um vírus de rato<sup>45</sup>. Mutações no gene RAS são comumente detectadas em vários tumores localizados em diferentes órgãos e tecidos, sendo geralmente acompanhadas por mutações somáticas em genes de supressão tumoral<sup>46</sup>. No estudo realizado por Kim et al<sup>47</sup>, células com mutações no RAS foram desenvolvidas e cultivadas em laboratório. Nas placas de ágar, essas células apresentaram tendência de formação de colônias. No entanto, nas células que apresentaram uma grande expressão da proteína menin, a eficiência na formação de colônias foi significativamente reduzida. O mesmo resultado foi obtido in vivo, ao se injetar essas células em camundongos.

## 3.2 Neoplasia Endócrina Múltipla tipo 2

O mecanismo de desenvolvimento das neoplasias na NEM 2 difere da maioria dos outros mecanismos de carcinogênese, que normalmente são por mutações hereditárias que inativam o gene de supressão tumoral. A NEM 2 está relacionada com alterações no proto-

oncogene RET. Os proto-oncogenes são genes envolvidos no controle do crescimento e desenvolvimento celular normal. Alterações na estrutura desses proto-oncogenes podem convertê-los à oncogenes, que contribuem para o crescimento celular descontrolado, característico do câncer<sup>48</sup>.

### 3.2.1 O proto-oncogene RET

O proto-oncogene RET, localizado no cromossomo 10q11-2, codifica uma proteína quinase transmembrana que apresenta um domínio extra-celular rico em cisteínas e um domínio intracelular catalítico. A porção extracelular atua como receptor de quatro ligantes relacionados entre si: o fator neutrofilico derivado da glia (GDNF), a neurturina, a artemina e a persefrina, sendo que cada ligante atua através de ligação concomitante a um correceptor específico, a saber: GFRa1, 2, 3 e 4 respectivamente<sup>49</sup>. Os correceptores interagem com os ligantes e induzem homodimerização da proteína quinase através da região rica em cisteína, culminando em uma ativação catalítica dos domínios da proteína quinase. Esta ativação envolve fosforilações cruzadas e um complexo sistema de transdução de sinais com subsequente ativação da via Ras-MAP-quinase. Esta via é responsável pela fosforilação dos fatores de transcrição Fos, Jun e Myc, que estimulam a síntese de RNA mensageiro de genes alvo<sup>50,51</sup>.

O gene RET contém 21 éxons<sup>52</sup> e é expresso normalmente em vários tecidos incluindo a tireóide, adrenal, tecidos neuro-endócrinos e rins em desenvolvimento<sup>53,54,55,56,57</sup>.

### 3.2.2 NEM 2A e o proto-oncogene RET

Em geral, a desordem denominada NEM 2A é caracterizada por predisposição genética relacionada ao oncogene RET, e a invasibilidade do tumor é geralmente maior nesta forma herdada<sup>28</sup>. Acredita-se que mutações no proto-oncogene RET possam resultar em alterações em uma das cinco cisteínas do domínio extra-citoplasmático da tirosina quinase, ocorrendo trocas por outros aminoácidos. As mutações no proto-oncogene RET induzem ativação da proteína quinase independentemente da presença de seus ligantes fazendo com que ocorra transmissão constante de sinais de crescimento e diferenciação, estimulando a mitose indiscriminada<sup>58</sup>. Estudos recentes, porém, estão pesquisando possíveis mutações em códons que codificam o domínio intracitoplasmático da tirosina quinase em casos raros de NEM 2A<sup>59,60</sup>.

Estudos em ratos transgênicos com mutação do NEM 2A demonstraram que a expressão alterada do proto-oncogene RET ocorre na presença de uma

proteína promotora que ativa a produção de calcitonina, através do desenvolvimento de hiperplasia de células C e CMT<sup>61</sup>.

O proto-oncogene RET, no caso do NEM 2A, é afetado por uma mutação germinativa e por uma deleção somática adicional no alelo selvagem.

A mutação germinativa no RET é do tipo missense, ocorrendo nos códons 609, 610, 611, 618, 620 ou 634, que codificam o domínio extracelular da cisteína, em 98% dos casos<sup>62</sup>. A alteração mais comum está relacionada ao códon 634, na qual há substituição de cisteína (Cys) por arginina (Arg), tirosina (Tyr) ou glicina (Gly) em 80 a 90% dos casos. Estudos vêm associando mutações no códon 634 a um maior risco de feocromocitoma, e especificamente a alteração de cisteína para arginina tem sido relacionada ao hiperparatireoidismo e carcinoma medular de tireóide bilateral e multifocal<sup>63,64,61</sup>. Apesar do feocromocitoma aparentemente estar com maior frequência associado a mutações específicas na sequência do RET, um estudo retrospectivo com 274 casos de NEM 2A mostrou que o feocromocitoma ocorreu de 2 a 11 anos após o CMT em mais de 40% dos pacientes, sugerindo que pacientes com apenas CMT devem ser considerados como potenciais portadores de MEN 2A, e o diagnóstico de feocromocitoma deve ser verificado<sup>65</sup>.

A deleção somática ocorre geralmente entre os éxons 4 e o 16 e afeta o alelo normal causando perda da heterozigose do protooncogene RET.

Também foram descritas mutações no exon 10 (códons 609, 611, 618 e 620) em 10 a 15% dos casos<sup>66</sup>. Estudos recentes têm demonstrado novos "hot spots" no exon 13, nos códons 790 e 791,

que codificam o domínio intracitoplasmático da tirosina quinase<sup>59</sup>.

### 3.2.3 NEM 2B e o proto-oncogene RET

Mutações germinativas no proto-oncogene RET também foram descritas em pacientes portadores de NEM 2B<sup>67</sup>. Em mais de 98% dos casos a mutação é missense e ocorre conversão da metionina em treonina (ATG para ACG) no éxon 16 do códon 918, cuja localização fenotípica são os domínios catalíticos citoplasmáticos da proteína tirosina quinase<sup>58</sup>. Tal mutação altera a especificidade do domínio intracelular da tirosina quinase codificada pelo proto-oncogene RET, induzindo sinais intracelulares anormais. Além disso, essa mutação tem sido associada a uma piora no prognóstico do CMT. Recentemente foram encontradas famílias portadoras de NEM 2B que apresentavam uma mutação missense no códon 883, que também está localizado nos domínios da tirosina quinase<sup>5</sup>.

## 4. Conclusão

Nos últimos anos o papel da genética no desenvolvimento das Neoplasias Endócrinas Múltiplas vem sendo delineado. A ativação de diferentes sinais de proliferação celular, através de mutações em proto-oncogenes e genes de supressão tumoral, tem sido o principal foco de estudo dos diversos autores. A perspectiva de detecção precoce dessas alterações genéticas pode levar a uma diminuição significativa da morbi-mortalidade dessas doenças. São necessários, no entanto, estudos mais detalhados nessa área para que se obtenha total compreensão dos mecanismos genéticos que envolvem estas síndromes.

**Tabela 1 – Apresentação clínica mais freqüente das neoplasias endócrinas múltiplas**

Frequência	MEN 1	MEN 2A	MEN 2B
+++	Hiperplasia ou adenoma de paratireóide	Carcinoma medular de tireóide	Carcinoma medular de tireóide  Neuromas ou ganglioneuromas do trato gastrointestinal
++	Neoplasia de pâncreas	Hiperplasia ou adenoma de paratireóide	Feocromocitoma
+	Neoplasia ou hiperplasia de hipófise	Feocromocitoma	_____

**Tabela 2 – Mutações no gene MEN1 em pacientes com MEN 1 – análise dos principais estudos**

<i>Autor</i>	<i>Ano de Publicação</i>	<i>Número de pacientes analisados</i>	<i>Número de pacientes com mutações identificadas no gene MEN1 (%)</i>
Morelli et al	2000	32	19 (60)
Poncin et al	1999	10	09 (90)
Giraud et al	1998	54	47 (87)
Agarwal et al	1997	50	47 (94)
Bassett et al	1992	63	47 (75)

## Referências Bibliográficas

- LARSSON C.; SKÖGSEIG B.; NAKAMURA Y.; NORDENSKIÖLD M.: Multiple Endocrine Neoplasia type 1 gene maps to chromosome 11 and is lost in insulinomas. *Nature*; 332: 85-87, 1988
- SAMAANNA.; OUAISS.; ORDONEZN., CHOKSIUA.; SELLIN R.V.; HICKEY R.C.: Multiple Endocrine Syndrome type 1. *Cancer*; 64: 741-752, 1989
- ERDHEIM J.: Normalem and Pathologischen Histologie der Glandula Thyroidea, Parathyreoidea and Hypophysis. *Beitr Pathol Anat allg Pathol*; 33:258-236, 1903
- WERMER P.: Endocrine adenomatosis and peptic ulcer in a large kindred. *Am J Med*; 35:205-210, 1963
- PHAY J.E.; MOLEY J.F.; LAIRMORE T.C.: Multiple endocrine neoplasias. *Semin Surg Oncol*; 18: 324-332, 2000
- METZ D.C.; JENSEN R.T.; BALE A. E.; SKARULIS M.C.; EASTMAN R.C.; NIEMAN L.; NORTON J.A. et al: Multiple Endocrine Neoplasia type 1: clinical features and management. In: *The Parathyroids*, pp 591-645. Eds J-P Bilezikian, M-A Levine & R Marcus, New York: Raven Press, 1994
- SHEPHERD J.J.: The natural history of Multiple Endocrine Neoplasia type 1: highly uncommon or highly unrecognized. *Arch Surg*; 126:935-952, 1991
- WATERLOT C.; PORCHET N.; BAUTERS C.; DECOULX M.; WÉMEAU J.L.; PROYE C.; DEGAND P.M.; AUBERT J.P.; CORDET C.; DEWAILLY D.: Type 1 Multiple Endocrine Neoplasia (MEN1): contribution of genetic analysis to the screening and follow-up of a large French kindred. *Clin Endocrinol*; 51:101-107, 1999
- BRANDI M.L.; MARX S.J.; AURBACH G.D.; FITZPATRICK L.A.: Familial Multiple Endocrine Neoplasia type 1: a new look at pathophysiology. *Endocr Rev*; 8:391-405, 1987
- VASEN H.F.A.; LAMERS C.B.H.W.; LIPS C.J.M.: Screening for Multiple Endocrine Syndrome type 1. *Arch Intern Med*; 149: 2717-2722, 1989
- SHERWOOD L.M.: Multiple Endocrine Neoplasia. In: DeGroot et al: *Endocrinology*, pp 2599-2611. Ed W.B. Saunders, Philadelphia, 1989
- SCHIMKE R.N.: Multiple Endocrine Neoplasia: How many syndromes? *Amer J Med Gen*; 37:375-383, 1990
- DACKIW A.P.B.; COTE G.J.; FLEMING J.B.; SCHULTZ P.N.; STANFORD P.; VASSILOPOULOU-SELLIN R.; EVANS D.B.; GAGEL R.F.; LEE J.E.: Screening for MEN 1 mutation in patients with atypical endocrine neoplasia. *Surgery*; 126: 1097-1104, 1999
- Harvard University – Department of Neurosurgery. Disponível em <http://neurosurgery.mgh.harvard.edu/men-1.htm>. Última consulta em: 4/07/2001
- VASEN H.F.; VAN DER FELTZ M.; RAUE F.; KRUSEMAN A.N.; KOPPESHAAR H.P.; PIETERS G.; SEIF F.J.; BLUM W.F.; LIPS C.J.M.: The natural course of multiple endocrine neoplasia type IIb. A study of 118 cases. *Arch Intern Med*; 152: 1250-1252, 1992
- WELLS S.A.JR.; CHI D.D.; TOSHIMA K. et al: Predictive DNA testing and prophylactic thyroidectomy in patients at risk for multiple endocrine neoplasia type 2A. *Ann Surg*; 220: 237-250, 1994
- WELLS S.A.JR.; BAYLIN S.B.; LINEHAN W.M. et al: Provocative agents and the diagnosis of medullary carcinoma of the thyroid gland. *Ann Surg*; 188: 139-141, 1978
- COTRAN R.S.; KUMAR V.; ROBBINS S.L.; SCHOEN: O sistema endócrino. In: *Patologia estrutural e funcional*. 5ªed, Philadelphia: W.B. Saunders Company; 1994, pp1055-1056.

19. NGUYEN L.; NICCOLI-SIRE P.; CARON P.; BASTIE D.; MAES B.; CHABRIER G.; CHABRE O.; ROHMER V.; LECOMTE P.; HENRY J.F.; CONTE-DEVOLX B.: Pheochromocytoma in multiple endocrine neoplasia type 2: a prospective study. *Eur J Endocrinol*; 144 (1): 37-44, 2001
20. VAN HEURN L.W.; SCHAAP C.; SIE G.; HAAGEN A.A.; GERVER W.J.; FRELING G.; VAN AMSTEL H.K.; HEINEMAN E.: Predictive DNA testing for multiple endocrine neoplasia 2: A therapeutic challenge of prophylactic thyroidectomy in very young children. *J Pediatr Surg*; 34: 568-571, 1999
21. TOLEDO S.P.A.; EZABELLA M.C.L.; ABELIN N.; HAYASHIDA C.Y.; DAHIA P.L.M.: Perda do sítio de restrição fok-I no códon 918 do proto-oncogene RET na Neoplasia Endócrina Múltipla tipo 2B. *Arq Bras Endocrinol Metab*; 41(1): 14-17, 1997
22. IWASHITA T.; MURAKAMI H.; KUROKAWA K.; MIYAUCHI A.; FUTAMI H.; QIAO S.; ICHIHARA M.; TAKAHASHI M.: A two-hit model for development of Multiple Endocrine Neoplasia type 2B by RET mutations. *Biochem Biophys Res Commun*; 268: 804-808, 2000
23. DAWSON D.B.; JIALAL I.: Multiple Endocrine Neoplasia. *Diagn Endocrinol Metabol*; 14: 281, 1996
24. TRUMP D.; FARREN B.; WOODING C.; PANG J.T.; BESSER G.M.; BUCHANAN K.D. et al: Clinical studies of Multiple Endocrine Neoplasia type 1. *J Clin Endocrinol Metab*; 89: 653-669, 1996
25. CHANDRASEKHARAPPA S.C.; GURU S.C.; MANICKAM P.; OLUFEMI S.E.; COLLINS F.S.; EMMERT-BUCK M.R.; DEBELENKOL V.; ZHUANG Z.P.; LUBENSKYLA.; LIOTTA L.A.; CRABTREE J.S.; WANG Y. et al: Positional cloning of the gene for multiple endocrine neoplasia type 1. *Science*; 276: 404-407, 1997
26. BYSTROM C.; LARSSON C.; BLOMBERG C.; SANDELIN K.; FALKMER U.; SKOGSEID B.; OBERG K.; WERNER S.; NORDENSKJOLD M.: Localization of the MEN 1 gene to a small region within chromosome 11q13 by deletion mapping in tumors. *Proc Acad Sci USA*; 87: 1968-1972, 1990
27. KNUDSON A.G.JR.: Mutation and Cancer: Statistical study of retinoblastoma. *Proc Natl Acad Sci USA*; 68: 820-823, 1971
28. CALENDER A.: Molecular Genetics of Neuroendocrine Tumors. *Digestion*; 62(suppl): 3-18, 2000
29. CRABTREE J.S.; SCACHERI P.C.; WARD J.M.; GARRETT-BEALL.; EMMERT-BUCK M.R.; EDGEMON K.A.; LORANG D.; LIBUTTI S.K.; CHANDRASEKHARAPPA S.C.; MARX S.J.; SPIEGEL A.M.; COLLINS F.S.: A mouse model of multiple endocrine neoplasia, type 1, develops multiple endocrine tumors. *Proc Natl Acad Sci USA*; 98(3): 1118-1123, 2001
30. AGARWALS.; KESTER M.B.; DEBELENKOL V.; HEPPNER C.; EMMERT-BUCK M.R.; SKARULIS M.; DOPPMAN J.; KIM Y.; LUBENSKYLA.; ZHUANG Z.P.; BOGUSKIMS.; WEISEMANN J.; GREEN J. et al: Germiline mutations of the MEN1 gene in familial MEN1 and related states. *Hum Mol Genet*; 6: 1169-1175, 1997
31. PONCIN J.; ABS R.; VELKENIERS B.; BONDUELLE M.; ABRAMOWICZ M.; LEGROS J.J.; VERLOES A.; MEURISSE M.; VANGAAL L.; VERELLEN C.; KOULISCHER L.; BECKERS A.: Mutation analysis of the MEN1 gene in Belgian patients with multiple endocrine neoplasia type 1 and related diseases. *Hum Mutat*; 13: 54-60, 1999
32. MUTCHING.; DILLEY W.G.; SANJURJO.; DEBENEDETTI M.K.; DOHERTY G.M.; WELLS S.A.JR.; GOODFELLOW P.J.; LAIRMORE T.C.: Germline mutations in the multiple endocrine neoplasia type 1 gene: Evidence for frequent splicing defects. *Hum Mutat*; 13: 175-185, 1999
33. KISHI M.; TSUKADA T.; SHIMIZU S.; HOSONO K.; OHKUBO T.; KOSUGE T.; SUGANO K.; KANBEM.; OBARA T.; YAMAGUCHI K.: A novel splicing (894-9 G>A) of the MEN 1 gene responsible for multiple endocrine neoplasia type 1. *Cancer Lett*; 142: 105-110, 1998
34. OLUFEMI S.E.; GREEN J.S.; MANNICKAM P. ET AL: Common ancestral mutation in the MEN1 gene is likely responsible for the prolactinoma variant of MEN1 (MEN1) in four kindreds from Newfoundland. *Hum Mutat*; 11: 264-269, 1998
35. KASEM M.; KRUSE T.A.; WONG F.K.; LARSSON C.; TEH B.T.: Familial isolated hyperparathyroidism a variant of multiple endocrine neoplasia type 1 in a Danish pedigree. *J Clin Endocrinol Metab*; 85: 165-167, 2000
36. MORELLI A.; FALCHETTI A.; MARTINETTI V.; BECHERINI L.; MARK M.; FRIEDMAN E.; BRANDIM L.: MEN1 gene mutation analysis in Italian patients with multiple endocrine neoplasia type 1. *Eur J Endocrinol*; 142: 131-137, 2000
37. DARLINGTON.; SKARULIS M.C.; STEINBERG S.M.; MARX S.J.; SPIEGEL A.M.; TURNER M.: Multiple facial angiofibromas and collagenomas in patients with multiple endocrine neoplasia type 1. *Arch Dermatol*; 133: 853-857, 1997
38. GOBLAE.; BERGM.; LOPEZ-EGIDO J.R.; OBERG K.; SKOGSEID B.; WESTING G.: Menin represses JunD-activated transcription by a histone deacetylase-dependent mechanism. *Biochim Biophys Acta*; 1447: 51-56, 1999
39. AGARWAL S.K.; GURU S.C.; HEPPNER C.; ERDOS M.R.; COLLINS R.M.; PARKS Y.; SAGGARS.; CHANDRASEKHARAPPA S.C.; COLLINS F.S.; SPIEGEL A.M.; MARX S.J.; BURNS A.L.: Menin interacts with the AP1 transcription factor JunD and represses JunD-activated transcription. *Cell*; 96: 143-152, 1999
40. WAUTOT V.; KHODAEIS.; FRAPPART L.; BUISSON N.; BAROE.; LENOIR G.M.; CALENDER A.; ZHANG C.X.; WEBER G.: Expression analysis of endogenous menin, the product of the multiple endocrine neoplasia type 1 gene, in cell lines and human tissues. *Int J Cancer*; 85: 877-881, 2000
41. TEH B.T.; MCARDLE J.; PARAMESWARAN V.; DAVID R.; LARSSON S.; SHEPHERD J.J.: Sporadic primary hyperparathyroidism in the setting of multiple endocrine neoplasia type 1. *Arch Surg*; 131: 1230-1232, 1996
42. STOCK J.L.; WARTH M.R.; TEH B.T.; CODERRE J.A.; OVERDORF J.H.; BAUMANN G.; HINTZ R.L.; HARTMAN M.L.; SEIZINGER B.R.; LARSSON C.; ARONIN N.: A kindred with a variant of multiple endocrine neoplasia type 1 demonstrating frequent expression of pituitary tumors but not linked to the multiple endocrine type 1 locus at chromosome region 11q13. *J Clin*

43. FRIEDMANE.; SAKAGUCHI K.; BALE A.E.; FALCHETTI A.; STREETEN E.; ZIMERING M.B.; WEINSTEIN L.S.; MCBRIDE W.O.; NAKAMURA Y.; BRANDI M.L.: Clonality of parathyroid tumors in familial multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1). *N Engl J Med* 321: 213-218, 1989

44. KARIM M.; LIU Z.; ZANDIE.: AP1 function and regulation. *Curr Opin Cell Biol*; 9: 240-246, 1997

45. SATOH T.; NAKAFUKU M.; KAZIRO Y. *J Biol Chem*; 267: 24149-24152, 1992

46. VOGELSTEIN B.; KINZLER K.W. *Trends Genetics*; 9: 138-141, 1993

47. KIM Y.S.; BURNS A.L.; GOLDSMITH P.K.; HEPPNER C.; PARKS Y.; CHANDRASEKHARAPPA S.C.; COLLINS F.S.; SPIEGEL A.M.; MARX S.J.: Stable overexpression of MEN1 suppresses tumorigenicity of RAS. *Oncogene*; 18: 5936-5942, 1999

48. TAKAHASHI M.; BUMA Y.; IWAMOTO T.; INAGUMA Y.; IKEDA H.; HIAI H.: Cloning and expression of the RET proto-oncogene encoding a tyrosine Kinase with two potential transmembrane domains. *Oncogene*; 3: 571-578, 1988

49. AIRAKSEIN M.S.; TITIEVSKY A.; SAARMA M.: GDNF family neurotrophic factors signalling: Four masters, one servant? *Mol Cell Neurosci*; 13: 313-325, 1999

50. TARAVIRASS.; MARCOS-GUTIERREZ C.V.; DURBECP.; JANI H.; GRIGORIOU M.; SUKUMARAN M.; WANG L.C.; HYNES M.; RAISMANG.; PACHNIS V.: Signalling by the RET receptor tyrosine kinase and its role in the development of the mammalian enteric nervous system. *Development*; 126: 2785-2797, 1999

51. OHIWA M.; MURAKAMI H.; IWASHITA T.; ASAI N.; IWATA Y.; IMAI T.; FUNAHASHI H.; TAKAGI H.; TAKAHASHI M.: Characterization of Ret-Shc-Grb2 complex induced by GDNF, MEN2A and MEN2B mutations. *Biochem Biophys Res Commun*; 237: 747-751, 1997

52. NAKAMURA T.; ISHIZAKA Y.; NAGAO M.; HARA M.; ISHIKAWA T.: Expression of the RET proto-oncogene product in human normal and neoplastic tissues of neural crest origin. *J Pathol*; 172: 255-260, 1994

53. AVANTAGGIATO V.; DATHANNA.; GRIECOM.; FABIEN N.; LAZZARO D.; FUSCO A.; SIMEONE A.; SANTORO M.: Developmental expression of the RET proto-oncogene. *Cell Growth Differ*; 5: 305-311, 1994

54. KWOK J.B.; GARDNER E.; WARNER J.P.; PONDER B.A.; MULLIGAN L.M.: Structural analysis of the human RET proto-oncogene using exon trapping. *Oncogene*; 8: 2575-2582, 1993

55. SCHUCHARDT A.; D'AGATI V.; LARSSON-BLOMBERG L.; CONSTANTINI F.; PACHNIS V.: Defects in the kidney and enteric nervous system of mice lacking the tyrosine kinase receptor RET. *Nature*; 367: 380-383, 1994

56. SANCHEZ M.P.; SILOS-SANTIAGO I.; FRISEN J.; HEB.; LIRA S.A.; BARBACID M.: Renal agenesis and the absence of enteric neurons in mice lacking GDNF. *Nature*; 382: 70-73, 1996

57. ENOMOTO H.; ARAKIT.; JACKMAN A.; HEUCKEROOTH R.O.; SNIDER W.D.; JOHNSON E.M.JR.; MILBRANT J.: GFR alpha 1-deficient mice have deficits in the enteric nervous system and kidneys. *Neuron*; 21: 317-324, 1998

58. SANTORO M.; CARLOMAGNO F.; ROMANO A.; BOTTAROD P.; DATHANNA.; GRIECOM.; FUSCO A.; VECCHIO G.; MATOSKOVA B.; KRAUS M.H.: Activation of RET as a dominant transforming gene by germ-line mutations of MEN2A and MEN2B. *Science*; 267: 381-383, 1995

59. BERNDT L.; REUTER M.; SALLER B.; FRANK-RAUE K.; GROTH P.; GRUSSENDORF M.; RITTER M.M.; HOPPNER W.: A new hot spot for mutations in the RET proto-oncogene causing familial medullary thyroid carcinoma and multiple endocrine neoplasia type 2A. *J Clin Endocrinol Metab*; 83: 770-774, 1998

60. ENG C.: RET proto-oncogene in the development of human cancer. *J Clin Oncol*; 17: 380-393, 1999

61. MICHIELS F.M.; CHAPPUIS S.; CAILLOUB.; PASINI A.; TALBOT M.; MONIERR.; LENOIR G.M.; FEUNTEUN J.; BILLAUD M.: Development of medullary thyroid carcinoma in transgenic mice expressing the RET proto-oncogene altered by a multiple endocrine neoplasia type 2A mutation. *Proc Natl Acad Sci USA*; 94: 3330-3335, 1997

62. ENG C.; CLAYTON D.; SCHUFFENECKER I.; LENOIR G.; COTE G.; GAGEL R.F.; VAN AMSTEL H.K.; LIPS C.J.; NISHISHO I.; TAKAI S.I.; MARSH D.J.; ROBINSON B.G.; FRANK-RAUE K.; RAUE F.; XUE F. et al: The relationship between specific RET proto-oncogene mutations and disease phenotype in multiple endocrine neoplasia type 2. International RET mutation consortium analysis. *JAMA*; 276: 1575-1579, 1996

63. FRANK-RAUE K.; KRATT T.; HOPPNER W.; BUHR H.; ZIEGLER R.; RAUE F.: Diagnosis and management of pheochromocytoma in patients with multiple endocrine neoplasia, type 2: Relevance of specific mutations in the RET proto-oncogene. *Eur J Endocrinol*; 135: 222-225, 1996

64. SCHUFFENECKER I.; VIRALLY-MONOD M.; BROHET R.; GOLDGARD.; CONTE-DEVOLX B.; LECLERCL.; CHABRE O.; BONEU A.; CARON J.; HOUDENT C.; MODIGLIANI E.; ROHMER V. et al: Risk and penetrance of primary hyperparathyroidism in multiple endocrine neoplasia type 2A families with mutations at codon 634 of the RET proto-oncogene. *Groupe d'Etude des Tumeurs a Calcitonine. J Clin Endocrinol Metab*; 83: 487-491, 1998

65. MODIGLIANI E.; VASEN H.M.; RAUE K.; DRALLE H.; FRILLINGA.; GHERIR G.; BRANDI M.L.; LIMBERTE.; NIEDERLE B.; FORGAS L.; GETC: Pheochromocytoma in multiple endocrine neoplasia type 2: European study. The Euromen Study Group. *J Intern Med*; 238: 363-367, 1995

66. HOPPNER W.; DRALLE H.; BRABANT G.: Duplication of 9 base pairs in the critical cysteine-rich domain of the RET proto-oncogene causes multiple endocrine neoplasia type 2A. *Hum Mutat*; suppl 1: 128-130, 1998

67. HOFSTRAR M.; LANDSVATER R.M.; CECCHERINI I. et al: A mutation in the RET proto-oncogene associated with multiple endocrine neoplasia type 2B and sporadic medullary thyroid carcinoma. *Nature*; 367 (6461): 375-376, 1994