

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ КАНЦЕРОГЕНЕЗА, АССОЦИИРОВАННОГО С МУТАЦИЕЙ В ГЕНЕ *MEN1*

© 2019 г. Д. В. Голиусова¹, *, Н. В. Клементьева², **, Н. Г. Мокрышева², С. Л. Киселев^{1,3}

¹Институт общей генетики им. Н.И. Вавилова Российской академии наук, Москва, 119991 Россия

²Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, 117036 Россия

³Медико-генетический научный центр, Москва, 115522 Россия

*e-mail: daria.goliusova@mail.ru

**e-mail: nvklementieva@gmail.com

Поступила в редакцию 06.02.2019 г.

После доработки 20.02.2019 г.

Принята к публикации 13.03.2019 г.

Несмотря на последние достижения в области геномики и обнаружение целого ряда генов, вовлеченных в процесс канцерогенеза, в большинстве случаев механизмы опухолевой трансформации той или иной ткани остаются малоизученными. В обзоре представлена характеристика гена *MEN1* и его белкового продукта менина, вовлеченных в развитие множественной эндокринной неоплазии 1-го типа (МЭН1), или синдрома Вермера. Рассматриваются предполагаемые молекулярно-генетические механизмы канцерогенеза, ассоциированного с мутацией в гене *MEN1*, а также существующие и перспективные *in vivo* и *in vitro* модели для изучения молекулярных основ патологии. Отсутствие однозначных данных о роли гена *MEN1* в инициации и прогрессии опухолевого фенотипа при синдроме МЭН1 позволяет предложить две модели возникновения опухолевой трансформации эндокринных тканей.

Ключевые слова: ген *MEN1*, канцерогенез, гены-супрессоры опухолей, менин, множественная эндокринная неоплазия 1-го типа.

DOI: 10.1134/S0016675819080058

Диагностика, профилактика и лечение злокачественных новообразований во многом зависят от понимания молекулярных механизмов развития патологии. В большинстве случаев формированию опухоли на клеточном уровне предшествует возникновение спонтанных или унаследованных мутаций различных генов (генов-супрессоров опухоли, онкогенов и др.). Однако не всегда удается установить четкую корреляцию между наличием определенной мутации и возникновением клона трансформированной клетки, поскольку образование опухоли представляет собой сложный многоэтапный процесс, сопровождающийся комплексным взаимозависимым нарушением структуры генетического и эпигенетического материала клетки. В связи с этим детальное изучение молекулярных основ взаимодействия генов и их продуктов, а также исследование эффектов данного взаимодействия на клеточном и тканевом уровнях необходимо для понимания патогенеза опухолевой прогрессии. Такие подходы в области изучения онкологических заболеваний позволяют сформировать системный подход к выявлению опухолей на ранней стадии, а также их профилактике.

Крайне интересным с точки зрения молекулярных механизмов канцерогенеза является синдром Вермера, или множественная эндокринная неоплазия 1-го типа (МЭН1), обусловленная наличием мутаций в гене *MEN1* [1]. МЭН1 представляет собой наследственный синдром с высокой пенетрантностью, характеризующийся образованием опухолей в эндокринных железах и других органах. С наибольшей частотой заболевание обнаруживаются в возрасте 20–40 лет, а к 50 годам риск возникновения опухолей достигает почти 100% [2]. Распространенность заболевания колеблется в пределах 1 : 10000–1 : 30000 индивидуумов с равным соотношением полов [3]. В большинстве случаев пациенты с МЭН1 предрасположены к развитию опухолей в двух и более эндокринных органах, таких как паращитовидные железы, гипофиз, островки Лангерганса. Реже наблюдается развитие опухолей надпочечников, двенадцатиперстной кишки, желудка, тимуса, бронхов, легких, а также липом, лейомиом, менингиом, коллагеном и рака молочной железы [4, 5]. Наиболее распространенной эндокринопатией при МЭН1 является первичный гиперпаратиреоз [6]. МЭН1

имеет аутосомно-доминантное наследование, соответственно риск развития патологии у потомства составляет 50%. Как правило, у пациентов с МЭН1 наблюдается семейная форма заболевания, а в 8–14% случаев диагностируются *de novo* мутации, возникающие спонтанно на протяжении всей жизни и увеличивающие риск возникновения sporadических опухолей [7, 8]. Описано более 1300 наследуемых и 200 соматических мутаций гена *MEN1* [9]. В целом мутации *MEN1* могут быть идентифицированы у 70–95% всех пациентов с синдромом Вермера [10].

ГЕН *MEN1*: ЭКСПРЕССИЯ И ФУНКЦИЯ БЕЛКОВОГО ПРОДУКТА

Ген множественной эндокринной неоплазии 1-го типа – *MEN1* – был клонирован в 1997 г. [1, 8]. *MEN1* расположен на длинном плече 11-й хромосомы (11q13), состоит из десяти экзонов и кодирует небольшой белок менин (60 кДа), состоящий из 610 аминокислот. Менин является высококонсервативным белком среди различных организмов от нематод до людей, с высоким процентом гомологичности между человеком и мышью (98%). Анализ аминокислотной последовательности не выявил очевидного молекулярного сходства менина с известными консенсусными мотивами, но было обнаружено 28 предполагаемых сайтов фосфорилирования, два из которых подвержены миссенс-мутациям, вызывающим синдром МЭН1 [8]. Поскольку изучение аминокислотной последовательности менина оказалось не очень информативным, основные сведения о функции белка получены из исследований *in vitro*.

Менин имеет преимущественно ядерную локализацию, но обнаруживается также в цитоплазме и клеточной мембране [11, 12]. Экспрессия белка наблюдается как в эндокринных, так и неэндокринных тканях, включая кору головного мозга, почки, гипофиз, яички, тимус и др. [13]. Менин вовлечен во множество молекулярных взаимодействий в клетке, он участвует в различных сигнальных путях, может оказывать влияние на активность транскрипционных факторов, участвовать в поддержании стабильности генома, ингибировать пролиферацию клеток, а также регулировать экспрессию генов через эпигенетические механизмы, такие как метилирование или ацетилирование гистонов [14]. В настоящее время предполагается, что менин связывает ген-специфические факторы транскрипции с модификаторами хроматина в специфичном для клетки контексте [15]. Было показано, что менин может взаимодействовать с несколькими классами транскрипционных факторов, такими как JunD, Smad, Foxa2, Мус, β -катенин и др. Кроме того, менин способен связывать транскрипционные факторы с гистон-модифицирующими белковыми комплексами из группы

Trithorax, регулируя уровень экспрессии генов. Так, в составе MLL1- и MLL2-содержащих комплексов с активностью H3K4me3 метилтрансферазы или HDAC-, PRMT5-, SUV39H1-содержащих комплексов с деацетилирующей активностью менин может активировать или подавлять транскрипцию генов-мишеней [16]. Первыми описанными генами-мишенями менина были гены, кодирующие ингибиторы циклин-зависимых киназ, *CDKN2C* и *CDKN1B*. Эти белки являются отрицательными регуляторами клеточного цикла, поэтому менин-опосредованная активация их экспрессии отражает роль менина как супрессора опухоли [17]. Позже было показано, что действие менина в качестве опухолевого супрессора может быть тканеспецифичным. Так, было обнаружено, что мишенью менина также является ген *HLXB9*. Его продукт Hlx9 – транскрипционный фактор, который участвует в дифференцировке бета-клеток поджелудочной железы [18]. На мышинных моделях инсулиномы были исследованы эффекты оверэкспрессии и нокаута менина на регуляцию работы Hlx9, демонстрирующие менин-опосредованную регуляцию пролиферации бета-клеток и выработку инсулина в инсулиномах [19]. Ряд других исследований подтверждает, что экспрессия различных транскрипционных факторов поджелудочной железы, в том числе Hlx9, Foxa2, MafA, MafB и Pdx1, является *MEN1*-зависимой [20–22].

ВОЗМОЖНЫЕ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ МЭН1

В связи с наличием множества разнообразных белков-партнеров менина функция этого белка в онкогенезе остается неясной. На сегодняшний день большинство данных о возможных генетических механизмах развития патологии получено на мышинных моделях [23]. Показано, что частота развития опухолей эндокринных желез у мышей, гетерозиготных по гену *MEN1*, значительно выше по сравнению с животными дикого типа [24]. У мышей с генотипом *Men1⁺/Men1⁻* развиваются эндокринные опухоли аналогично тем, что наблюдаются у пациентов с синдромом Вермера [24, 25]. Было показано, что нокаут обеих аллелей гена *MEN1* во время эмбрионального развития мыши является летальным и приводит к множественным дефектам развития нервной трубки, сердца и печени [26], однако это не свидетельствует о процессах неоплазии. При этом нокаут обеих аллелей в бета-клетках поджелудочной железы или в клетках парашитовидной железы приводит к развитию инсулиномы или аденомы парашитовидной железы соответственно. Тем не менее нокаут *MEN1* в гепатоцитах не дает подобного эффекта, что подчеркивает тканеспецифич-

ность экспрессии *MEN1* при неопластических процессах.

Интересен тот факт, что в большинстве семейных форм злокачественных новообразований при синдроме Вермера, а также в спорадических опухолях с одним мутантным аллелем *MEN1* достоверно обнаруживается потеря гетерозиготности на хромосоме 11q13 [27]. Так, исследования на гетерозиготных линиях мышей с нокаутом гена *MEN1* выявили потерю аллеля дикого типа в опухолях животных [26]. Эти данные находят отражение в гипотезе “двойного удара” Альфреда Д. Кнудсона, когда выключение обеих копий гена-супрессора (биаллельная инактивация) приводит к образованию опухоли [28]. Согласно этой теории, мутантный аллель гена *MEN1* наследуется от пораженного родителя или возникает *de novo* на эмбриональном уровне, либо в соматической клетке в случае спорадических опухолей (первый удар). Затем происходит потеря второго аллеля дикого типа уже в соматической клетке (второй удар). В результате, с получением гомозиготного рецессивного состояния в определенной ткани запускается процесс опухолеобразования. С таким подходом логично соотносится высокая частота встречаемости наследственных раков при синдроме Вермера и низкая – спорадических, так как возникновение сразу двух мутаций в одной и той же соматической клетке мало вероятно.

Несмотря на то, что потеря гетерозиготности на хромосоме 11q13 типична для опухолей при синдроме МЭН1 и согласуется с теорией Кнудсона, необходимо учитывать особенности локализации этих опухолей. На сегодняшний день сложно объяснить эндокринную избирательность онкогенеза у пациентов с МЭН1 в условиях убиквитарной экспрессии менина. Кроме того, даже среди эндокринных опухолей наблюдаются сильные различия в генетической природе онкогенеза. Например, для спорадических форм аденомы гипофиза частота обнаружения потери гетерозиготности на хромосоме 11q13 достоверно ниже, чем в случае спорадических опухолей парашитовидной или поджелудочной железы, как было показано в работе Такаки и коллег. При этом данные молекулярно-генетического исследования исключили наличие точечных мутаций или делеций в гене *MEN1*, что не укладывалось в теорию “двойного удара” [29]. По всей видимости, различные генетические и/или эпигенетические механизмы (например, трисомия 11-й хромосомы или aberrантная экспрессия других генов, помимо *MEN1*) могут быть задействованы в развитии эндокринных опухолей у пациентов с синдромом Вермера. Данные *in silico* анализа также демонстрируют альтернативный путь канцерогенеза, ассоциированного с мутацией в гене *MEN1*. Так, было предсказано и экспериментально подтверждено, что микроРНК miR-24-1 способна связываться с 3'-нетранслиру-

емой областью мРНК гена *MEN1*. Обнаруженная отрицательная обратная связь между менином и микроРНК, посттранскрипционно регулирующей его активность, может имитировать “второй удар”, скрывая реальные эффекты воздействия различных внешних или внутренних сигналов (например, гормонального фона или факторов окружающей среды) [30].

Несмотря на большое количество исследований, нет данных, подтверждающих прямую корреляцию между генотипом и фенотипом у пациентов с синдромом Вермера [31]. По всей видимости, эпигенетическая регуляция работы гена *MEN1* приводит к тканеспецифичной функции менина и его двойственной роли в формировании опухолевого фенотипа. Так, например, при эстроген-зависимых спорадических формах рака молочной железы менин контролирует пролиферацию именно неопластических клеток, хотя в предшественниках нормальных протоковых клеток менин играет роль супрессора опухолей [32].

Хотя “второй удар” может быть стабильно детектирован в опухоли, зачастую трудно определить, что инициировало процесс трансформации соматической клетки. Стохастические факторы, вероятно, влияют на частоту и время возникновения опухолей у пациентов с МЭН1. Разнообразие клинических проявлений мутантного фенотипа как у членов одной и той же семьи, так и между пациентами с одинаковыми мутациями *MEN1* [33] заставляет предположить, что в развитие опухолей вносят свой вклад другие генетические и эпигенетические механизмы, не связанные напрямую с геном *MEN1*. Таким образом, конечный триггер МЭН1-ассоциированного канцерогенеза остается до конца не изученным.

МОДЕЛИ ДЛЯ ИЗУЧЕНИЯ МОЛЕКУЛЯРНЫХ ОСНОВ ПАТОЛОГИИ

Среди исследователей популярны модели мышей с нокаутом гена *MEN1*. Наиболее распространенными опухолями у таких мутантных мышей являются пролактинома, инсулинома и аденома околощитовидной железы, обычно наблюдаемые и у пациентов с синдромом Вермера. Несмотря на значительную степень сходства, модели онкогенеза у мышей с МЭН1 не могут полностью воспроизвести ни молекулярно-генетическую, ни клиническую картину, обнаруживаемую у человека. Так, линии мышей с дефектным геном *MEN1* были получены путем удаления целых экзонов данного гена, тогда как у пациентов большинство мутаций *MEN1* являются точечными [34]. Кроме того, частота различных типов опухолей варьирует: у человека первым и наиболее частым проявлением злокачественной трансформации является первичный гиперпаратиреоз, связанный с новообразованиями в парашитовидной железе, в то время

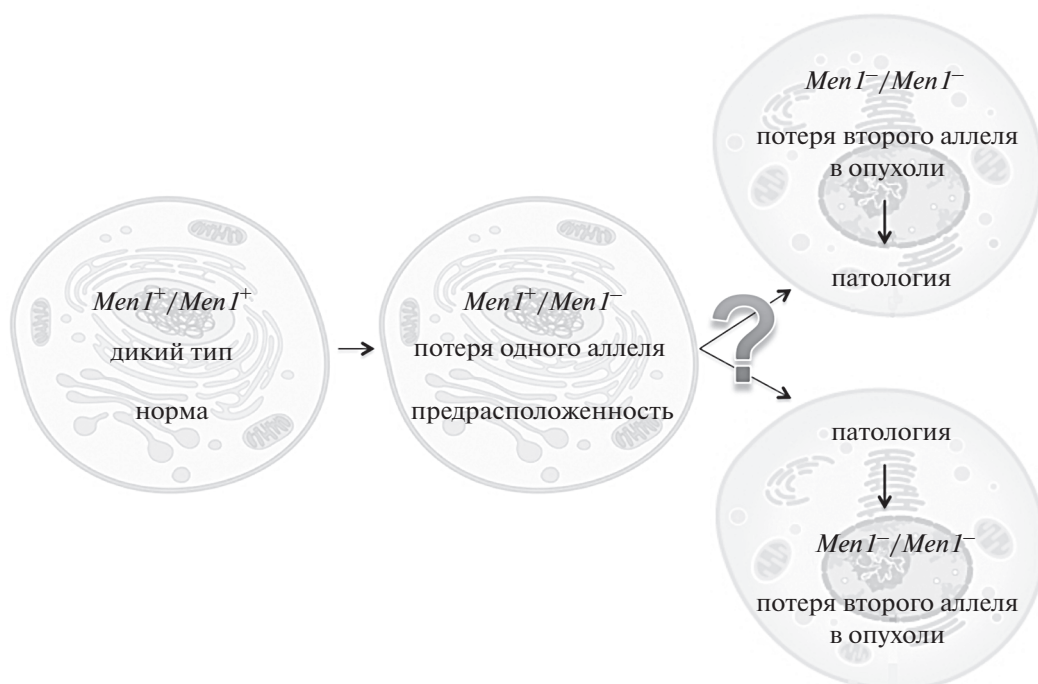


Рис. 1. Две гипотезы канцерогенеза, ассоциированного с мутациями в гене *MEN1*. Слева направо: первая мутация в гене *MEN1* возникает *de novo* или наследуется, что означает наличие генетической предрасположенности к развитию синдрома множественной эндокринной неоплазии 1-го типа. Далее показано два потенциальных варианта развития событий – потеря второй, нормальной, копии гена и запуск неопластического процесса либо первичная злокачественная трансформация клетки с последующей инактивацией второго аллеля. Вопрос о причинно-следственных связях в канцерогенезе при синдроме МЭН1 до сих пор остается открытым.

как у мышей – это гиперплазия и опухоли поджелудочной железы [35]. В отличие от пациентов с МЭН1, у мышей с данным заболеванием не развиваются нефункциональные панкреатические нейроэндокринные опухоли [16]. Тем не менее *in vivo* модели мышей, нокаутных по гену *MEN1*, используются для поиска и тестирования потенциальных лекарственных препаратов, замедляющих прогрессию МЭН1-ассоциированных опухолей [36].

В качестве другой, более доступной модели выступают опухолевые клеточные линии нейроэндокринного происхождения. Широко используются линии клеток, полученные от пациентов с опухолями поджелудочной железы, такие как BON-1 и QGP-1. Недостатками таких моделей является то, что клетки либо не содержат мутации гена *MEN1*, либо в исследованиях проводится сравнение гетерогенного материала, полученного от различных пациентов, поэтому неясен вклад индивидуального генома и/или эпигенетической компоненты [37]. Большинство работ, направленных на изучение функции менина и поиск белков-партнеров в условиях *in vitro*, выполняется на клеточных линиях неэндокринного происхождения, не содержащих мутации гена *MEN1*, таких как HEK293T или HeLa [38]. При этом убиквитар-

ный характер экспрессии менина не способствует пониманию тканевой избирательности возникновения опухолей у пациентов с МЭН1.

Таким образом, на сегодняшний день нет четких доказательств того, что первично – утрата второго аллеля гена *MEN1* и возникновение опухоли по предложенной схеме “двойного удара” именно в эндокринных тканях либо возникновение трансформированного клона, сопряженное с особенностями генетического и эпигенетического состояния ткани, и затем “второй удар” (потеря второго аллеля *MEN1*), фиксирующий это состояние (рис. 1). Генетические, эпигенетические и экологические факторы, участвующие в проявлении фенотипа синдрома Вермера, остаются неясными в значительной степени именно из-за отсутствия соответствующих клеточных модельных систем заболевания. Современные методы клеточной биологии, в частности, получение изогенных клеточных линий различной специализации, а также возможность целенаправленно инактивировать один или оба аллеля гена в тех или иных соматических клетках, предрасположенных к развитию патологии, позволяют более полно и глубоко изучить вопрос о роли *MEN1* в развитии синдрома Вермера, а также разработать модельные системы для поиска средств терапии.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 19-015-00209-А и в рамках темы государственного задания № 0112-2019-0002.

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

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

Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Chandrasekharappa S.C., Guru S.C., Manickam P. et al. Positional cloning of the gene for multiple endocrine neoplasia-type 1 // *Science*. 1997. № 5311 (276). P. 404–407.
<https://doi.org/10.1126/science.276.5311.404>
2. Dreijerink K.M.A., Beek A.P. van, Lentjes E.G.W.M. et al. Acromegaly in a multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1) family with low penetrance of the disease // *Europ. J. Endocrinol.* 2005. № 6 (153). P. 741–746.
<https://doi.org/10.1530/eje.1.02022>
3. White M.L., Doherty G.M. Multiple endocrine neoplasia // *Surgical Oncol. Clinics North Amer.* 2008. № 2 (17). P. 439–459.
<https://doi.org/10.1016/j.soc.2007.12.002>
4. Brandi M.L., Gagel R.F., Angeli A. et al. Guidelines for diagnosis and therapy of MEN type 1 and type 2 // *J. Clinical Endocrinol. Metabolism*. 2001. № 12 (86). P. 5658–5671.
<https://doi.org/10.1210/jcem.86.12.8070>
5. Asgharian B., Chen Y.-J., Patronas N.J. et al. Meningiomas may be a component tumor of multiple endocrine neoplasia type 1 // *Clinical Cancer Res.: An Official J. Amer. Assoc. Cancer Res.* 2004. № 3 (10). P. 869–880.
<https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-0938-3>
6. Thakker R.V., Newey P.J., Walls G.V. et al. Clinical practice guidelines for multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1) // *J. Clinical Endocrinol. Metabolism*. 2012. № 9 (97). P. 2990–3011.
<https://doi.org/10.1210/jc.2012-1230>
7. Larsson C., Weber G., Kvanta E. et al. Isolation and mapping of polymorphic cosmid clones used for sublocalization of the multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1) locus // *Human Genet.* 1992. № 2 (89). P. 187–193.
8. Guo S.S., Sawicki M.P. Molecular and genetic mechanisms of tumorigenesis in multiple endocrine neoplasia type-1 // *Mol. Endocrinol.* 2001. № 10 (15). P. 1653–1664.
<https://doi.org/10.1210/mend.15.10.0717>
9. Lemos M.C., Thakker R.V. Multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1): analysis of 1336 mutations reported in the first decade following identification of the gene // *Human Mutat.* 2008. № 1 (29). P. 22–32.
<https://doi.org/10.1002/humu.20605>
10. Marini F., Falchetti A., Luzi E. et al. Multiple Endocrine Neoplasia Type 1 (MEN1) Syndrome // *Cancer Syndromes / Eds Riegert-Johnson D.L., Boardman L.A., Hefferon T. et al. Bethesda (MD): National Center Biotechnol. Inform. (US)*, 2008.
11. Ikeo Y., Sakurai A., Suzuki R. et al. Proliferation-associated expression of the MEN1 gene as revealed by *in situ* hybridization: possible role of the menin as a negative regulator of cell proliferation under DNA damage // *Laboratory Investigat.* 2000. № 6 (80). P. 797–804.
12. Stewart C., Parente F., Piehl F. et al. Characterization of the mouse *Men1* gene and its expression during development // *Oncogene*. 1998. № 19 (17). P. 2485–2493.
<https://doi.org/10.1038/sj.onc.1202164>
13. Lemmens J., Merregaert J., Van de Ven W.J. et al. Construction of a 1.2-Mb sequence-ready contig of chromosome 11q13 encompassing the multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1) gene. The European Consortium on MEN1 // *Genomics*. 1997. № 1 (44). P. 94–100.
14. Lecoq A.-L., Kamenický P., Guiochon-Mantel A. et al. Genetic mutations in sporadic pituitary adenomas—what to screen for? // *Nature Rev. Endocrinology*. 2015. № 1 (11). P. 43–54.
<https://doi.org/10.1038/nrendo.2014.181>
15. Matkar S., Thiel A., Hua X. Menin: a scaffold protein that controls gene expression and cell signaling // *Trends in Biochem. Sci.* 2013. № 8 (38). P. 394–402.
<https://doi.org/10.1016/j.tibs.2013.05.005>
16. Dreijerink K.M.A., Timmers H.T.M., Brown M. Twenty years of menin: Emerging opportunities for restoration of transcriptional regulation in MEN1 // *Endocrine-related Cancer*. 2017. № 10 (24). P. T135–T145.
<https://doi.org/10.1530/ERC-17-0281>
17. Milne T.A., Hughes C.M., Lloyd R. et al. Menin and MLL cooperatively regulate expression of cyclin-dependent kinase inhibitors // *Proc. Natl Acad. Sci. USA*. 2005. № 3 (102). P. 749–754.
<https://doi.org/10.1073/pnas.0408836102>
18. Scacheri P.C., Davis S., Odom D.T. et al. Genome-wide analysis of menin binding provides insights into MEN1 tumorigenesis // *PLoS Genet.* 2006. № 4 (2). P. e51.
<https://doi.org/10.1371/journal.pgen.0020051>
19. Shi K., Parekh V.I., Roy S. et al. The embryonic transcription factor Hlx9 is a menin interacting partner that controls pancreatic β -cell proliferation and the expression of insulin regulators // *Endocrine-related Cancer*. 2013. № 1 (20). P. 111–122.
<https://doi.org/10.1530/erc-12-0077>
20. Zhang H.-L., Li W.-Y., Zhang C.-P. et al. Differentially expressed genes in Men1 knockout and wild-type embryoid bodies for pancreatic islet development // *Mol. Med. Rep.* 2011. № 2 (4). P. 301–305.
<https://doi.org/10.3892/mmr.2011.409>
21. Lu J., Hamze Z., Bonnavion R. et al. Reexpression of oncoprotein MafB in proliferative β -cells and Men1 insulinomas in mouse // *Oncogene*. 2011. № 31 (31). P. 3647–3654.
<https://doi.org/10.1038/onc.2011.538>
22. Fontanière S., Tost J., Wierinckx A. et al. Gene expression profiling in insulinomas of Men1 beta-cell mutant mice reveals early genetic and epigenetic events involved in pancreatic beta-cell tumorigenesis // *Endocrine-related Cancer*. 2006. № 4 (13). P. 1223–1236.
<https://doi.org/10.1677/erc.1.01294>
23. Agarwal S.K. The future: genetics advances in MEN1 therapeutic approaches and management strategies // *Endocrine-related Cancer*. 2017. № 10 (24). P. T119–

- T134.
<https://doi.org/10.1530/ERC-17-0199>
24. Bertolino P., Tong W.-M., Galendo D. et al. Heterozygous Men1 mutant mice develop a range of endocrine tumors mimicking multiple endocrine neoplasia type 1 // *Mol. Endocrinol.* 2003. № 9 (17). P. 1880–1892.
<https://doi.org/10.1210/me.2003-0154>
 25. Crabtree J.S., Scacheri P.C., Ward J.M. et al. A mouse model of multiple endocrine neoplasia, type 1, develops multiple endocrine tumors // *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* 2001. № 3 (98). P. 1118–1123.
<https://doi.org/10.1073/pnas.98.3.1118>
 26. Harding B., Lemos M.C., Reed A.A.C. et al. Multiple endocrine neoplasia type 1 knockout mice develop parathyroid, pancreatic, pituitary and adrenal tumours with hypercalcaemia, hypophosphataemia and hypercortico-steronaemia // *Endocrine-related Cancer.* 2009. № 4 (16). P. 1313–1327.
<https://doi.org/10.1677/ERC-09-0082>
 27. Marx S.J. Correction: Molecular genetics of multiple endocrine neoplasia types 1 and 2 // *Nature Rev. Cancer.* 2005. № 8 (5). P. 663–663.
<https://doi.org/10.1038/nrc1690>
 28. Marx S., Spiegel A.M., Skarulis M.C. et al. Multiple endocrine neoplasia type 1: clinical and genetic topics // *Ann. Internal Med.* 1998. № 6 (129). P. 484–494.
 29. Tanaka C., Kimura T., Yang P. et al. Analysis of loss of heterozygosity on chromosome 11 and infrequent inactivation of the *MEN1* gene in sporadic pituitary adenomas // *J. Clinical Endocrinol. Metab.* 1998. № 8 (83). P. 2631–2634.
<https://doi.org/10.1210/jcem.83.8.4888>
 30. Luzi E., Marini F., Giusti F. et al. The negative feedback-loop between the oncomir Mir-24-1 and menin modulates the Men1 tumorigenesis by mimicking the “Knudson’s second hit” // *PLoS One.* 2012. № 6 (7). P. e39767.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0039767>
 31. Christakis I., Qiu W., Hyde S.M. et al. Genotype-phenotype pancreatic neuroendocrine tumor relationship in multiple endocrine neoplasia type 1 patients: A 23-year experience at a single institution // *Surgery.* 2018. № 163(1). P. 212–217.
<https://doi.org/10.1016/j.surg.2017.04.044>
 32. Dreijerink K.M.A., Groner A.C., Vos E.S.M. et al. Enhancer-mediated oncogenic function of the menin tumor suppressor in breast cancer // *Cell Rep.* 2017. № 10 (18). P. 2359–2372.
<https://doi.org/10.1016/j.celrep.2017.02.025>
 33. Falchetti A. Genetics of multiple endocrine neoplasia type 1 syndrome: what’s new and what’s old // *F1000Res.* 2017. № 6. P. 73.
<https://doi.org/10.12688/f1000research.7230.1>
 34. Mohr H., Pellegata N.S. Animal models of MEN1 // *Endocrine-related Cancer.* 2017. № 10 (24). P. T161–T177.
<https://doi.org/10.1530/ERC-17-0249>
 35. Wiedemann T., Pellegata N.S. Animal models of multiple endocrine neoplasia // *Mol. Cell. Endocrinol.* 2016. (421). P. 49–59.
<https://doi.org/10.1016/j.mce.2015.07.004>
 36. Lopez C.L., Joos B., Bartsch D.K. et al. Chemoprevention with Somatuline© Delays the Progression of Pancreatic Neuroendocrine Neoplasms in a Mouse Model of Multiple Endocrine Neoplasia Type 1 (MEN1) // *World J. Surgery.* 2019. № 3 (43). P. 831–838.
<https://doi.org/10.1007/s00268-018-4839-8>
 37. Boora G.K., Kanwar R., Kulkarni A.A. et al. Exome-level comparison of primary well-differentiated neuroendocrine tumors and their cell lines // *Cancer Genetics.* 2015. № 7–8 (208). P. 374–381.
<https://doi.org/10.1016/j.cancergen.2015.04.002>
 38. Pieterman C.R.C., Conemans E.B., Dreijerink K.M.A. et al. Thoracic and duodenopancreatic neuroendocrine tumors in multiple endocrine neoplasia type 1: natural history and function of menin in tumorigenesis // *Endocrine-related Cancer.* 2014. № 3 (21). P. R121–R142.
<https://doi.org/10.1530/ERC-13-0482>

Molecular Mechanisms of Carcinogenesis Associated with *MEN1* Mutation

D. V. Goliusova^{a, *}, N. V. Klementieva^{b, **}, N. G. Mokrysheva^b, and S. L. Kiselev^{a, c}

^aVavilov Institute of General Genetics, Russian Academy of Sciences, Moscow, 119991 Russia

^bEndocrinology Research Centre, Moscow, 117036 Russia

^cResearch Centre of Medical Genetics, Moscow, 115522 Russia

*e-mail: daria.goliusova@mail.ru

**e-mail: nvklementieva@gmail.com

Despite recent advances in genomics and the discovery of numerous genes involved in carcinogenesis, the mechanisms of malignant transformation of different tissues remain poorly understood in most cases. This review presents the current knowledge on the role of the *MEN1* gene and its protein product menin in the development of multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1), or Wermer’s syndrome. Here, we discuss the putative molecular and genetic mechanisms of carcinogenesis associated with the *MEN1* gene mutation, as well as available and promising *in vivo* and *in vitro* models for studying the molecular basis of the disease. The lack of clear data on the role of the *MEN1* gene in tumor initiation and progression in patients with MEN1 syndrome allows us to suggest two models for occurrence of malignant transformation in endocrine tissues.

Keywords: the *MEN1* gene, carcinogenesis, tumor suppressor genes, menin, multiple endocrine neoplasia type 1.