論文

梅嫩蛋白在神經內分泌腫瘤扮演之角色

曾嶔元 [1,2,3]

[1] 國泰綜合醫院病理暨檢驗醫學部，台北，台灣

[2] 輔仁大學醫學系，台北，台灣

[3] 社團法人台灣分子醫學會，台北，台灣

摘要

胰臟神經內分泌腫瘤最常見的突變發生在 *MEN1* 基因上。人類 *MEN1* 基因位於染色體 11q13.1 上，轉譯出 610 個氨基 酸之「梅嫩蛋白 (menin)」。*MEN1* 是一種抑瘤基因 (tumor suppressor gene)，其梅嫩蛋白透過其它的蛋白質 分子來間接地表現其作用。在眾多與梅嫩蛋白交互作用的蛋白質中，MLL(mixed lineage leukemia) 蛋白是相 當特殊的一種，因為梅嫩蛋白透過它而執行表觀基因學之作用。藉由此機轉，梅嫩蛋白誘發 p27 和 p18 基因的表 現，但抑制週期素 (cyclin)D1 的表現。由於 p27 和 p18 會阻擾細胞週期的進行，而週期素 D1 卻可促進細胞週期 的進行。因此，*MEN1* 是一種抑制細胞生長的抑瘤基因。此可部分解釋，為什麼 *MEN1* 基因突變與胰臟神經內分泌 瘤的發生有關。

關鍵字：神經內分泌腫瘤、MEN1 基因、梅嫩蛋白 (menin)、抑瘤基因 (tumor suppressor gene)、表觀基因學

前言

胰臟的神經內分泌腫瘤約 44% 有 *MEN1* 基因的突 變 [1]。即便是偶發性的胰臟神經內分泌腫瘤，也有 22% 至 34% 的案例出現 *MEN1* 基因的突變 [2-3]。近年來有一 大型的研究，分析 100 例的偶發性的胰臟神經內分 泌瘤，再度肯定 *MEN1* 基因的突變並不罕見，因為 25% 的偶發性胰臟神經內分泌腫瘤有 *MEN1* 基因的突變 [4]。人類 *MEN1* 基因在染色體 11q13.1 上，*MEN1* 基因有 10 個外顯子，其轉錄之 mRNA 長 2.8 kb，而轉譯 出 610 個氨基酸之 67Kd 的蛋白 [5]。此蛋白名為「梅嫩 (menin)」，此名湊巧與某一不相干之比利時城市的法語名稱相同。

MEN1 為抑瘤基因

大約 95% 家族性「第一型多發性內分泌 瘤 (multiple endocrine neoplasia type 1 syndrome)」 的 病 人， 有 *MEN1* 基 因 之「異合 (heterozygous) 種系 突變 (germline mutation)」[6]。亦即這些病人的 *MEN1* 對偶基因之一有「種系突變」，另一對偶基因 則出現「體突變 (somatic mutation)」[5]。目前文獻上記載的 *MEN1* 基因突變已超過一千多種。

因為當 *MEN1* 兩個對偶都因突變而失去功能時 (biallelic inactivation) 病人就會罹患第一型多發性 內分泌瘤，所以 *MEN1* 基因為如假包換的「抑瘤基因 (tumor suppressor gene)」。梅嫩蛋白之抑瘤作用是 透過抑制細胞的增殖來達到的。實驗已證明過度表現 的梅嫩蛋白，可抑制被 RAS 轉形的 NIH3T3 細胞在軟膠 (soft agar) 內形成群落 (clonogenicity); 梅嫩蛋 白也可抑制此細胞在裸鼠內的生長 [7]。此外，以反義 (antisense)cDNA 來減少梅嫩蛋白的表現，就可以 增加老鼠十二指腸之「類隱窩 (crypt-like)」細胞的 增殖 [8]。

對於梅嫩蛋白是如何抑制細胞的增殖，此問題困 擾生物醫學專家多年。因為梅嫩蛋白序列極為特殊， 細胞內無類似結構之蛋白質 [5]。因此，無法從已知之 蛋白功能來推測梅嫩蛋白之功能。

從演化的角度來看，酵母菌和秀麗隱桿線蟲 (Caenorhabditis elegans; C. elegans) 都 沒有梅嫩蛋 白 [9-11]，所以梅嫩蛋白的功能並不是所有生命之基本 所需。然而，從果蠅到人類都有梅嫩蛋白，顯然梅嫩蛋白在較複雜的生物細胞中扮演重要的角色。果蠅的 梅嫩蛋白與人類的梅嫩蛋白有 47% 的相似性 ; 斑馬魚 (zebrafish) 和老鼠 (mice) 的梅嫩蛋白則和人類的 梅嫩蛋白分別有 75% 和 98% 的相似性 [11-15]。顯然，梅嫩蛋白在不同複雜度的生物中演化出特定的序列，這 表示它在不同的生物中可能扮演不同的功能。

不令人意外地，近年來的研究發現，梅嫩蛋白直 接或間接地影響某些生理現象，如胚胎的發育 [16]、細 胞的分化 [17]、細胞的增殖 [7]、凋亡 [18]、DNA 修復 [19-20] 和 荷爾蒙或代謝的機能 [21]。

梅嫩蛋白為細胞核內分子

雖然在正常情況下，有少量梅嫩蛋白出現在細 胞質和細胞膜上 [22-23]，但基本上，梅嫩蛋白所在的位置是細胞核。由梅嫩蛋白 C 端有「核向訊號 (nuclear localisation signal; NLSs)」的存在，我們就知道它就是核內蛋白。目前 *MEN1* 的無義突變 (missense mutation) 和框架內佚失突變 (in-frame deletions) 都未犯及 NLS 處 [2,24-32]，所以這類突變都不會影響梅嫩蛋 白移往細胞核。不過梅嫩蛋白之斷尾突變 (truncating mutation) 則全都犯及 NLS，所以斷尾之梅嫩蛋白則 會停留在細胞質。

梅嫩蛋白位於細胞核內，有機會影響基因的表 現。近年來，研究發現梅嫩蛋白似乎是透過與它交互 作用的蛋白質分子來間接地表現其作用。目前已知能 和梅嫩蛋白交互作用的分子包括 :JunD(和梅嫩蛋 白之密碼子 1-40、139-242 和 323-428 接 觸)、NF-kB (密 碼 子 305-381)、SMAD3(密 碼 子 40-277 和 477- 610)、RPA2(密碼子 1-40 和 286-448)、NM23H1 (密碼子 1-486)、Pem(密碼子 278-476)、ASK (密碼 子 396-610)、mSIN3A(密 碼 子 371-387) 和 FANCD2(密碼子 219-395)。以上有些是轉錄因子，如 JunD[33-35]、NF-κB[36] 和 Pem[37]。梅嫩蛋白可和 這些轉錄因子交互作用而影響其對基因轉錄的調節。以上有些分子和 DNA 修復或複製有關，如 FANCD2 [19] 和 RPA2[20]。

前者即為「范可尼貧血互補群 D2 (Fanconi

通訊作者：曾嶔元 教授
電話：886-2-2690-7965 ext 2518
傳真：886-2-2691-9800
地址：106 台北市仁愛路四段 280 號 病理暨檢驗醫學部
E-mail：jeffbucknell@gmail.com

anemia complementation group D2)」，後者則為「複製蛋白 A2(replication protein A2)」。

梅嫩蛋白也和核內受體交互作用，如 ERα[38]、 PPARγ[39] 和 VDR[40]，所以梅嫩蛋白也可調節核內受體介導的轉錄。此外，梅嫩蛋白還可與細胞骨 架 (cytoskeletal) 蛋白如「膠原原纖維酸性蛋白 (glial fibrillary acid protein; GFAP)」[23]、波形蛋白 (vimentin)[23] 和 IQGAP1[41] 等交互作用。

最令人注意的是，有些染色質修飾蛋白也可 與梅嫩蛋白交互作用。例如 MLL(mixed lineage leukemia)[42-48]、EZH2[49] 和組蛋白去乙醯酶 (histone deacetylases; HDACs) [33-34，50]。

近 年 來，晶 體 學 研 究 (crystallographic study) 發 現梅嫩蛋白的三度空間立體結構像手掌，能抓住 MLL 蛋白的 N 端 [51-52]。梅嫩蛋白和 MLL 的關係甚至可解釋其 抑制細胞增殖的機轉。

MLL 為梅嫩蛋白的鑰匙

前述指出梅嫩蛋白的三度空間立體結構像隻手掌，在其中央凹陷處可抓住 MLL 蛋白 N 端的 5-44 號氨 基酸殘基 [42]。因此，看起來像是手 (梅嫩蛋白) 拿著 鑰匙 (MLL 蛋白) 開啓細胞的功能。當梅嫩蛋白發生突變而不和 MLL 形成複合體時 [44]，即失去了正常該有的功能了。

MLL 是果蠅「三胸群 (trithorax group)」的同 源基因。MLL 蛋白的 C 端有 SET 區 (SET domain)， 亦即有「斑駁抑制 (suppressor of variegation)」[53]、「zeste 加 強 子 (enhancer of zeste)」[54] 和「 三 胸 (trithorax)」[55])。SET 區為許多與染色質有關的 蛋白所共有的結構，它具有組蛋白 H3K4 甲基轉移酶 (histone H3 lysine 4 methyltransferase; HMT) 之 活 性 [44，48，56-57]。HMT 的作用可產生單、雙或三甲基化。其中 三甲基化的 H3K4(trimethylated H3K4; H3K4m3) 常 出現於哺乳動物的起動子 [58]。通常 H3K4m3 被認為是 一種標誌，代表該處染色質之轉錄作用是活躍的。

梅嫩蛋白拿著 MLL 這根鑰匙要開或關那一扇門？近年來的研究指出，它們打開了 p27 和 p18，但關上 了週期素 (cyclin)D1。p27 和 p18 都是週期素依賴 性激酶 (cyclin-dependent kinase; CDK) 之抑制劑 [59]， p27 可阻擾細胞週期由 G1 進入 S，而 p18 則作用在 G1 晚 期。有研究發現，失去 p27 和 p18 的功能會導致多處內分泌組織的增生 [60]。

有觀察發現，胰 島 素 瘤 (insulinoma) 的 p27 表現量低 [45]; 而且 p27 的種系突變會導致內分泌瘤症候 群 [61]。至於 p18 ，亦有研究發現 p18 和 MEN1 双重剔除 之老鼠會長出胰島素瘤 [62]。在內分泌細胞裡，梅嫩蛋 白和 MLL 的複合體會落腳到 p27 和 p18 基因座而調控其 表現。當 *MEN1* 基因佚失或突變時 H3K4 甲基化程度就 會減少，因而 p27 及 p18 的表現也隨著下降 [63]。此外， 如同 ING2 一般 [64]，梅嫩蛋白也可能結合到 H3K4m3 而 抑制週期素 D1 的表現，的確有研究發現，減少梅嫩 蛋白的表現可導致週期素 D1 過度表現 [8]。

雖然梅嫩蛋白可影響 p27 和 p18 的表現，但是此 現象在骨髓細胞中卻不會發生 [47]。另外也有研究指出，失去 MEN1 基因的肝細胞，也不會造成肝細胞的腫瘤 [65]。顯然，梅嫩蛋白的抑瘤作用是有組織的侷限性。更進一步來看，以胰臟當例子，雖然梅嫩蛋白可在內分泌及外分泌細胞中表現，但是當 *MEN1* 基因出 問題而失去正常功能時，只有內分泌細胞會增殖 [66]。

結語

近年來，研究發現梅嫩蛋白是透過與它交互作用 的蛋白質分子來影響細胞的增殖。因此，當 *MEN1* 基 因突變而完全失去其功能時，梅嫩蛋白就會間接地造 成細胞增殖的失控。本文所述之神經內分泌腫瘤發生機轉相當簡單，足以讓我們對此疾病得到鳥瞰式的了解。但我們必須了解，所有的腫瘤 (包括神經內分泌 瘤)，其致病機轉都不可能如此單純的。2010 年的研 究報告即指出，98% 的胰臟神經內分泌腫瘤有染色體的異常 [67]。顯然除了 *MEN1* 外，神經內分泌腫瘤還有其它的 基因突變。這些基因在神經內分泌腫瘤的發生上扮演什 麼角色？是否與表觀基因學之作用有關？若是如此， 那麼表觀基因學異常所致之腫瘤在臨床上是否與其它的腫瘤不同，這值得我們進一步探討。

引用文獻

1. Jiao Y, Shi C, Edil BH, de Wilde RF, et al. DAXX/ ATRX, MEN1, and mTOR pathway genes are frequently altered in pancreatic neuroendocrine tumors. Science 2011;331:1199-1203.
2. Toliat MR, Berger W, Ropers HH, Neuhaus P, Wiedenmann B. Mutations in the MEN I gene in sporadic neuroendocrine tumours of gastroenteropancreatic system. Lancet 1997;350:1223.
3. Moore PS, Missiaglia E, Antonello D, Zamò A, et al. Role of disease-causing genes in sporadic pancreatic endocrine tumors: MEN1 and VHL. Genes Chromosomes Cancer 2001;32:177-181.
4. Corbo V, Dalai I, Scardoni M, Barbi S, et al. MEN1 in pancreatic endocrine tumors: analysis of gene and protein status in 169 sporadic neoplasms reveals alterations in the vast majority of cases. Endocr Relat Cancer 2010;17:771-783.
5. Chandrasekharappa SC, Guru SC, Manickam P, Olufemi SE, et al. Positional cloning of the gene for multiple endocrine neoplasia-type 1. Science 1997;276:404-407.
6. Lemos MC, Thakker RV. Multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1): analysis of 1336 mutations reported in the first decade following identification of the gene. Hum Mutat 2008;29:22-32.
7. Kim YS, Burns AL, Goldsmith PK, Heppner C, et al. Stable overexpression of MEN1 suppresses tumorigenicity of RAS. Oncogene 1999;18:5936-5942.
8. Ratineau C, Bernard C, Poncet G, Blanc M, et al. Reduction of menin expression enhances cell proliferation and is tumorigenic in intestinal epithelial cells. J Biol Chem 2004;279:24477-24484.
9. Stewart C, Parente F, Piehl F, Farnebo F, et al. Characterization of the mouse Men1 gene and its expression during development. Oncogene 1998;17:2485-2493.
10. Guru SC, Prasad NB, Shin EJ, Hemavathy K, et al. Characterization of a MEN1 ortholog from Drosophila melanogaster. Gene 2001;263:31-38.
11. Khodaei S, O'Brien KP, Dumanski J, Wong FK, Weber G. et al. Characterization of the MEN1 ortholog in zebrafish. Biochem Biophys Res Commun 1999;264:404-408.
12. Guru SC, Crabtree JS, Brown KD, Dunn KJ, et al. Isolation, genomic organization, and expression analysis of Men1, the murine homolog of the MEN1 gene. Mamm Genome 1999;10:592-596.
13. Karges W, Maier S, Wissmann A, Dralle H, et al. Primary structure, gene expression and chromosomal mapping of rodent homologs of the MEN1 tumor suppressor gene. Biochim Biophys Acta 1999;1446:286-294.
14. Manickam P, Vogel AM, Agarwal SK, Oda T, et al. Isolation, characterization, expression and functional analysis of the zebrafish ortholog of MEN1. Mamm Genome 2000;11:448-454.
15. Maruyama K, Tsukada T, Honda M, Nara-Ashizawa N, et al. Complementary DNA structure and genomic organization of Drosophila menin. Mol Cell Endocrinol 2000;168:135-140.
16. Bertolino P, Radovanovic I, Casse H, Aguzzi A, et al. Genetic ablation of the tumor suppressor menin causes lethality at mid-gestation with defects in multiple organs. Mech Dev 2003;120:549-560.
17. Sowa H, Kaji H, Hendy GN, Canaff L, et al. Menin is required for bone morphogenetic protein 2- and transforming growth factor beta-regulated osteoblastic differentiation through interaction with Smads and Runx2. J Biol Chem 2004;279:40267-40275.
18. La P, Yang Y, Karnik SK, Silva AC, et al. Menin-mediated caspase 8 expression in suppressing multiple endocrine neoplasia type 1. J Biol Chem 2007;282:31332-31340.
19. Jin S, Mao H, Schnepp RW, Sykes SM, et al. Menin associates with FANCD2, a protein involved in repair of DNA damage. Cancer Res 2003;63:4204-4210.
20. Sukhodolets KE, Hickman AB, Agarwal SK, Sukhodolets MV, et al. The 32-kilodalton subunit of replication protein A interacts with menin, the product of the MEN1 tumor suppressor gene. Mol Cell Biol 2003;23:493-509.
21. Sowa H, Kaji H, Kitazawa R, Kitazawa S, et al. Menin inactivation leads to loss of transforming growth factor beta inhibition of parathyroid cell proliferation and parathyroid hormone secretion. Cancer Res 2004;64:2222-2228.
22. Huang SC, Zhuang Z, Weil RJ, Pack S, et al. Nuclear/ cytoplasmic localization of the multiple endocrine neoplasia type 1 gene product, menin. Lab Invest 1999;79:301-310.
23. Lopez-Egido J, Cunningham J, Berg M, Oberg K, et al. Menin's interaction with glial fibrillary acidic protein and vimentin suggests a role for the intermediate filament network in regulating menin activity. Exp Cell Res 2002;278:175-183.

24. Debelenko LV, Brambilla E, Agarwal SK, Swalwell JI, et al. Identification of MEN1 gene mutations in sporadic carcinoid tumors of the lung. Hum Mol Genet 1997;6:2285-2290.
25. Bassett JH, Forbes SA, Pannett AA, Lloyd SE, et al. Characterization of mutations in patients with multiple endocrine neoplasia type 1. Am J Hum Genet 1998;62:232-244.
26. Agarwal SK, Kester MB, Debelenko LV, Heppner C, et al. Germline mutations of the MEN1 gene in familial multiple endocrine neoplasia type 1 and related states. Hum Mol Genet 1997;6:1169-1175.
27. Giraud S, Zhang CX, Serova-Sinilnikova O, Wautot V, et al. Germ-line mutation analysis in patients with multiple endocrine neoplasia type 1 and related disorders. Am J Hum Genet 1998;63:455-467.
28. Teh BT, Kytölä S, Farnebo F, Bergman L, et al. Mutation analysis of the MEN1 gene in multiple endocrine neoplasia type 1, familial acromegaly and familial isolated hyperparathyroidism. J Clin Endocrinol Metab 1998;83:2621-2626.
29. Poncin J, Abs R, Velkeniers B, Bonduelle M, et al. Mutation analysis of the MEN1 gene in Belgian patients with multiple endocrine neoplasia type 1 and related diseases. Hum Mutat 1999;13:54-60.
30. Mayr B, Apenberg S, Rothämel T, von zur Mühlen A, Brabant G. Menin mutations in patients with multiple endocrine neoplasia type 1. Eur J Endocrinol 1997;137:684-687.
31. Shimizu S, Tsukada T, Futami H, Ui K, et al. Germline mutations of the MEN1 gene in Japanese kindred with multiple endocrine neoplasia type 1. Jpn J Cancer Res 1997;88:1029-1032.
32. Sato M, Matsubara S, Miyauchi A, Ohye H, et al. Identification of five novel germline mutations of the MEN1 gene in Japanese multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1) families. J Med Genet 1998;35:915-919.
33. Gobl AE, Berg M, Lopez-Egido JR, Oberg K, et al. Menin represses JunD-activated transcription by a histone deacetylase-dependent mechanism. Biochim Biophys Acta 1999;1447:51-56.
34. Gobl AE, Berg M, Lopez-Egido JR, Youn HD. Menin, a tumor suppressor, represses JunD-mediated transcriptional activity by association with an mSin3A- histone deacetylase complex. Cancer Res 2003;63:6135- 6139.
35. Agarwal SK, Guru SC, Heppner C, Erdos MR, et al. Menin interacts with the AP1 transcription factor JunD and represses JunD-activated transcription. Cell 1999;96:143-152.
36. Heppner C, Bilimoria KY, Agarwal SK, Kester M, et al. The tumor suppressor protein menin interacts with NF- kappaB proteins and inhibits NF-kappaB-mediated transactivation. Oncogene 2001;20:4917-4925.
37. Lemmens IH, Forsberg L, Pannett AA, Meyen E, et al. Menin interacts directly with the homeobox- containing protein Pem. Biochem Biophys Res Commun 2001;286:426-431.
38. Dreijerink KM, Mulder KW, Winkler GS, Höppener JW, et al. Menin links estrogen receptor activation to histone H3K4 trimethylation. Cancer Res 2006;66:4929-4935.
39. Dreijerink KM, Varier RA, van Beekum O, Jeninga EH, et al. The multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1) tumor suppressor regulates peroxisome proliferator-activated receptor gamma-dependent adipocyte differentiation. Mol Cell Biol 2009;29:5060-5069.
40. Dreijerink KM, Varier RA, van Nuland R, Broekhuizen R, et al. Regulation of vitamin D receptor function in MEN1-related parathyroid adenomas. Mol Cell Endocrinol 2009;313:1-8.
41. Yan J, Yang Y, Zhang H, King C, et al. Menin interacts with IQGAP1 to enhance intercellular adhesion of beta- cells. Oncogene 2009;28:973-982.
42. Caslini C, Yang Z, El-Osta M, Milne TA, et al. Interaction of MLL amino terminal sequences with menin is required for transformation. Cancer Res 2007;67:7275-7283.
43. Chen YX, Yan J, Keeshan K, Tubbs AT, et al. The tumor suppressor menin regulates hematopoiesis and myeloid transformation by influencing Hox gene expression. Proc Natl Acad Sci USA 2006;103:1018-1023.
44. Hughes CM, Rozenblatt-Rosen O, Milne TA, Copeland TD, et al. Menin associates with a trithorax family histone methyltransferase complex and with the hoxc8 locus. Mol Cell 2004;13:587-597.
45. Milne TA, Hughes CM, Lloyd R, Yang Z, et al. Menin and MLL cooperatively regulate expression of cyclin- dependent kinase inhibitors. Proc Natl Acad Sci USA 2005;102:749-754.
46. Yokoyama A, Cleary ML. Menin critically links MLL proteins with LEDGF on cancer-associated target genes. Cancer Cell 2008;14:36-46.
47. Yokoyama A, Somervaille TC, Smith KS, Rozenblatt-Rosen O, et al. The menin tumor suppressor protein is an essential oncogenic cofactor for MLL-associated leukemogenesis. Cell 2005;123:207-218.
48. Yokoyama A, Wang Z, Wysocka J, Sanyal M, et al. Leukemia proto-oncoprotein MLL forms a SET1-like histone methyltransferase complex with menin to regulate Hox gene expression. Mol Cell Biol 2004;24:5639-5649.
49. Gao SB, Feng ZJ, Xu B, Wu Y, et al. Suppression of lung adenocarcinoma through menin and polycomb gene-mediated repression of growth factor pleiotrophin. Oncogene 2009;28:4095-4104.
50. Wu T, Zhang X, Huang X, Yang Y, Hua X. Regulation of cyclin B2 expression and cell cycle G2/m transition by menin. J Biol Chem 2010;285:18291-18300.
51. Huang J, Gurung B, Wan B, Matkar S, et al. The same pocket in menin binds both MLL and JUND but has opposite effects on transcription. Nature 2012;482:542-546.
52. Murai MJ, Chruszcz M, Reddy G, Grembecka J, Cierpicki T. Crystal structure of menin reveals binding site for mixed lineage leukemia (MLL) protein. J Biol Chem 2011;286:31742-31748.
53. Tschiersch B, Hofmann A, Krauss V, Dorn R, et al. The protein encoded by the Drosophila position-effect variegation suppressor gene Su(var)3-9 combines domains of antagonistic regulators of homeotic gene complexes. Embo J 1994;13:3822-3831.
54. Jones RS, Gelbart WM. The Drosophila Polycomb-group gene Enhancer of zeste contains a region with sequence similarity to trithorax. Mol Cell Biol 1993;13:6357-6366.
55. Stassen MJ, Bailey D, Nelson S, Chinwalla V, Harte PJ. The Drosophila trithorax proteins contain a novel variant of the nuclear receptor type DNA binding domain and an ancient conserved motif found in other chromosomal proteins. Mech Dev 1995;52:209-223.
56. Xiao B, Wilson JR, Gamblin SJ. SET domains and histone methylation. Curr Opin Struct Biol 2003;13:699-705.
57. Qian C, Zhou MM. SET domain protein lysine methyltransferases: Structure, specificity and catalysis. Cell Mol Life Sci 2006;63:2755-2763.
58. Heintzman ND, Stuart RK, Hon G, Fu Y, et al. Distinct and predictive chromatin signatures of transcriptional promoters and enhancers in the human genome. Nat Genet 2007;39:311-318.
59. Harper JW. Cyclin dependent kinase inhibitors. Cancer Surv 1997;29:91-107.
60. Franklin DS, Godfrey VL, O'Brien DA, Deng C, Xiong Y. Functional collaboration between different cyclin-dependent kinase inhibitors suppresses tumor growth with distinct tissue specificity. Mol Cell Biol 2000;20:6147-6158.
61. Pellegata NS, Quintanilla-Martinez L, Siggelkow H, Samson E, et al. Germ-line mutations in p27Kip1 cause a multiple endocrine neoplasia syndrome in rats and humans. Proc Natl Acad Sci USA 2006;103:15558-15563.
62. Bai F, Pei XH, Nishikawa T, Smith MD, Xiong Y. p18Ink4c, but not p27Kip1, collaborates with Men1 to suppress neuroendocrine organ tumors. Mol Cell Biol 2007;27:1495-1504.
63. Karnik SK, Hughes CM, Gu X, Rozenblatt-Rosen O, et al. Menin regulates pancreatic islet growth by promoting histone methylation and expression of genes encoding p27Kip1 and p18INK4c. Proc Natl Acad Sci USA 2005;102:14659-14664.
64. Shi X, Hong T, Walter KL, Ewalt M, et al. ING2 PHD domain links histone H3 lysine 4 methylation to active gene repression. Nature 2006;442:96-99.
65. Scacheri PC, Crabtree JS, Kennedy AL, Swain GP, et al. Homozygous loss of menin is well tolerated in liver, a tissue not affected in MEN1. Mamm Genome 2004;15:872-877.
66. Schnepp RW, Chen YX, Wang H, Cash T, et al. Mutation of tumor suppressor gene Men1 acutely enhances proliferation of pancreatic islet cells. Cancer Res 2006;66:5707-5715.
67. Hu W, Feng Z, Modica I, Klimstra DS, et al. Gene Amplifications in Well-Differentiated Pancreatic Neuroendocrine Tumors Inactivate the p53 Pathway. Genes Cancer 2010;1:360

BIOMEDICINE
基因與生物醫學