

综述

*MEN1*基因突变和menin蛋白在乳腺癌中的作用

程璐¹, 任艳², 宋爱琳^{1,2*}(¹兰州大学第二临床医学院, 兰州 730000; ²兰州大学第二医院普外科, 兰州 730030)

摘要: 乳腺癌已成为全球女性患者最大的癌症负担。在中国, 近10%的女性乳腺癌患者发病与遗传相关, 受多个易感基因调控。乳腺癌患者存在多发性内分泌肿瘤1型(multiple endocrine neoplasia type 1, *MEN1*)基因显著突变, *MEN1*突变女性患乳腺癌风险显著增加, 发病年龄提前。关于*MEN1*影响乳腺癌发病与进展的系统研究仍然有限。因此, 本文将基于*MEN1*基因和*MEN1*编码的menin蛋白的结构、功能作一概述, 以探讨*MEN1*与menin在乳腺癌发生发展及内分泌治疗中的作用机制, 并介绍了基于menin的乳腺癌潜在治疗靶点, 旨在为乳腺癌的早期筛查及个体化防治提供理论支持和科学指导。

关键词: *MEN1*基因; menin蛋白; 乳腺癌

Role of *MEN1* gene mutation and menin protein in breast cancer

CHEN Lu¹, REN Yan², SONG Ailin^{1,2*}(¹The Second Clinical Medical College of Lanzhou University, Lanzhou 730000, China; ²General Surgery Department of Lanzhou University Second Hospital, Lanzhou 730030 China)

Abstract: Breast cancer has become the largest cancer burden among women worldwide. In China, nearly 10% of female breast cancer patients are genetically related and regulated by multiple susceptibility genes. Breast cancer patients have significant mutations in the multiple endocrine neoplasia type 1 (*MEN1*) gene, and women with *MEN1* mutations have a significantly increased risk of breast cancer and an earlier age of onset. Systematic studies on the effects of *MEN1* on the onset and progression of breast cancer remain limited. Therefore, the structure and function of *MEN1* gene and *MEN1*-encoded menin protein are summarized in this paper, so as to explore the mechanism of *MEN1* and menin in the occurrence and development of breast cancer and endocrine therapy, and introduce the potential therapeutic targets of breast cancer based on menin. The aim is to provide theoretical support and scientific guidance for the early screening and individual prevention of breast cancer.

Key Words: *MEN1* gene; menin protein; breast neoplasm

乳腺癌是全球女性发病率最高的恶性肿瘤^[1,2]。2020年, 中国女性乳腺癌新发病例数约占新发癌症总数的20%, 乳腺癌的发病越来越年轻化, 数据显示, 中国女性乳腺癌的中位发病年龄约为53岁^[3]。大约1/10的乳腺癌患者为遗传性乳腺

癌, 发病与多种易感基因突变相关, 如*BRCA1*、*BRCA2*、*TP53*、*PTEN*等^[4], 近年来, 基因组学分析发现, 乳腺癌原发灶和转移灶中多发性内分泌肿瘤1型(multiple endocrine neoplasia type 1, *MEN1*)基因显著突变^[5]。

收稿日期: 2023-07-28

基金项目: 甘肃省自然科学基金项目(20JR5RA342, 21JR11RA109)

第一作者: E-mail: chengl21@lzu.edu.cn

*通信作者: E-mail: songail@lzu.edu.cn

*MEN1*基因是MEN1综合征或Wermer综合征的主要致病基因^[6]。研究显示,与普通女性人群相比,MEN1综合征女性患者罹患乳腺癌的风险显著增加,且中位发病年龄提前为45岁^[5,7]。*menin*蛋白由*MEN1*编码,促进乳腺癌细胞的增殖,并使乳腺癌细胞对内分泌治疗产生耐受性,导致患者的生存时间缩短,大大降低了乳腺癌患者的生存率^[8]。目前,关于*MEN1*基因及其编码蛋白*menin*影响乳腺恶性肿瘤的细胞增殖、迁移及对药物反应性的研究较少。本文对*MEN1*/*menin*的结构、功能及二者对乳腺癌发生发展的作用进行综述,旨在为乳腺癌的早期筛查、精准诊断及个体化治疗提供理论基础和科学依据。

1 *MEN1*基因概述

1.1 *MEN1*基因结构及功能

*MEN1*基因位于人类11号染色体长臂(13q1.6),全长约9 kb,包含9个内含子和10个外显子,其编码的*menin*蛋白参与调控细胞增殖、迁移、凋亡,以及DNA损伤修复^[9]。*MEN1*是MEN1综合征的主要致病基因,在实体瘤中多发挥抑癌作用。在小鼠中,当*MEN1*纯合缺失(*Men1*^{-/-})时,会导致小鼠胚胎时期死亡;当其杂合性缺失(*Men1*^{+/-})时,小鼠表现为胰岛素瘤、催乳素瘤及甲状旁腺病理性增生^[6,10]。然而,近年来有研究发现,*MEN1*会促进肿瘤的发生,并导致肿瘤患者预后不良^[11]。在前列腺癌和肝癌患者中,*MEN1*过表达较*MEN1*低表达患者生存时间更短,生存率更低^[12]。2004年的一项研究提出,*MEN1*基因编码的*menin*蛋白与混合谱系淋巴瘤(mixed lineage leukemia, *MLL*)基因家族编码的蛋白*MLL*形成组蛋白甲基转移酶1(su enhancer of zeste and trithorax 1, *SET1*)结构域样的组蛋白甲基转移酶复合物,会上调同源异形盒(homeobox, *HOX*)基因的表达,促进淋巴瘤的发生^[13]。*MEN1*基因多作为抑癌基因在内分泌腺体中抑制细胞的生长,当其表达缺失时,常引发内分泌肿瘤的生长。而在非内分泌肿瘤中因缺少*MEN1*相关的靶点,*MEN1*会促进肿瘤进展。因此,*MEN1*在肿瘤发生发展中发挥促癌或抑癌的作用机制仍需要更多研究去探索。

*MEN1*基因突变表现为家族聚集性,会引发

*MEN1*基因表达水平的变化,影响多种肿瘤的发生发展。

1.2 *MEN1*基因突变与遗传、肿瘤表型的关系

*MEN1*基因突变常导致MEN1综合征的发生。MEN1综合征常表现为多种内分泌肿瘤,如甲状旁腺肿瘤、垂体瘤、胰腺神经内分泌肿瘤(pancreatic neuroendocrine tumors, pNETs)等,乳腺癌较为罕见。*MEN1*基因的突变有种系突变和体细胞突变。约有10%的*MEN1*基因突变属于种系突变,可遗传给后代^[9]。研究发现,MEN1综合征患者的*MEN1*突变遗传机率为50%^[9]。*MEN1*基因种系突变中超过40%的突变为移码插入和缺失,25%为错义突变,11%为剪接位点缺陷,10%为无义突变^[10]。其中,移码突变与错义突变常与胃肠胰腺神经内分泌肿瘤相关,多见于pNETs^[14]。然而在同一位点发生*MEN1*突变的同卵双胞胎在临床上也可表现为不同的肿瘤类型^[15]。由此可见,*MEN1*突变类型与肿瘤表型的关联尚不明确,无法通过*MEN1*突变类型预测肿瘤类型。

*MEN1*突变引发基因差异表达,从而影响*menin*蛋白的表达水平,而*menin*通过参与细胞增殖、细胞迁移、DNA损伤修复的调控影响肿瘤的发展。

2 *menin*蛋白概述

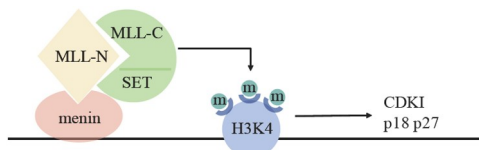
2.1 *menin*蛋白结构及功能

*menin*蛋白由615个氨基酸残基组成,主要位于细胞核^[9]。*menin*的3D结构形似一个“弯曲的左手”,包含4个结构域:长 β 发夹N末端结构域、谷氨酰胺转氨酶样“拇指”结构域、3个肽基序的螺旋“手掌”结构域和C末端“手指”结构域,其中由“拇指”和“手掌”形成的口袋或空腔样结构已被证实可以与其他蛋白结合并发挥作用^[9]。*menin*与染色体修饰蛋白、核受体、调控因子结合并相互作用,进而参与细胞生长、增殖与迁移、细胞信号转导、DNA修复、基因转录等过程的调控^[9]。

2.2 *menin*通过参与组蛋白修饰调节细胞增殖

*menin*蛋白主要位于细胞核,其作为一种支架蛋白,参与组蛋白修饰而调节细胞增殖。*menin*可与组蛋白H3第4赖氨酸甲基转移酶、组蛋白H3第4

赖氨酸去甲基化酶(histone H3 lysine 4 demethylases, HDMs)、组蛋白H3第27赖氨酸甲基转移酶(enhancer of zeste homolog 2, EZH2)和组蛋白脱乙酰酶(histone deacetylases, HDACs)相互作用,调控细胞增殖基因的转录。其中,menin与HDMs相互结合并对细胞增殖基因的转录起正向调控作用,menin促进HDMs的作用,使组蛋白H3第4赖氨酸(histone H3 lysine 4, H3K4)去甲基化,增加肿瘤细胞增殖基因的不稳定性,促进肿瘤细胞的增殖。Lin等^[16]的研究结果显示,在小鼠模型中,与*Men1*单独缺失相比,*Men1*与HDMs同时缺失时,menin与HDMs表达下降,胰岛肿瘤形成率降低,生存期延长。在pNETs中,menin与MLL结合形成menin-MLL复合物,催化H3K4三甲基化,上调细胞周期蛋白依赖性激酶抑制(cyclin-dependent kinase inhibitor, CDKI)基因转录,抑制肿瘤细胞增殖。然而,menin-MLL复合物同时可以维持*HOX*基因的表达,促使白血病发生与进展^[17](图1)。由此表明,menin与MLL结合在内分泌肿瘤中抑制细胞增殖,而在非内分泌实体瘤中起到促癌作用。menin可与肿瘤结合生长因子(pleiotrophin, *PTN*)的启动子结合,从而募集EZH2、多梳蛋白(suppressor of zeste 12, *SUZ12*)等表观遗传学调控因子形成的多梳家族蛋白复合物,介导组蛋白H3第27赖氨酸(histone H3 lysine 4, H3K27)三甲基化,抑制*PTN*转录及其调控的细胞增殖作用,最终抑制肺腺癌细胞的增殖^[18](图2)。同时,menin还可将HDACs招募到细胞周期蛋白B2(cyclin B2, *CCNB2*)的启动子位点,抑制*CCNB2*蛋白表达,从



注: MLL-N: MLL蛋白N末端; MLL-C: MLL蛋白C末端

图1 menin通过MLL调控基因转录

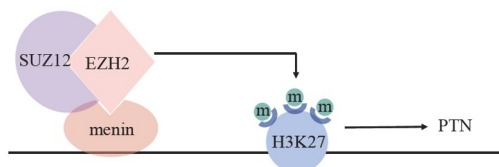


图2 menin通过EZH2调控基因转录

而使M期细胞数量减少,小鼠胚胎成纤维细胞增殖能力降低^[19]。

2.3 menin通过负向调控转录因子激活抑制细胞增殖

menin蛋白可与多种调节分子相互作用,如核转录因子 κ B(nuclear factor-kappa B, NF- κ B)、多功能激活剂蛋白-1家族的转录因子JunD等。其中,NF- κ B可调节细胞凋亡和原癌基因表达,通常以非活性形式定位在细胞质中,p65可激活NF- κ B相关位点的转录,而menin以剂量依赖性方式抑制p65介导的NF- κ B位点的转录激活。在甲状腺腺瘤中,menin表达与p65磷酸化水平呈负相关,menin的丢失导致NF- κ B过度活化,细胞周期蛋白D1(cyclin D1, *CCND1*)表达增加,促进细胞增殖和肿瘤发生^[20]。JunD可促进细胞增殖,menin通过同源转录调节蛋白mSin3A(histone deacetylase complex subunit sin 3A)募集HDACs,并通过HDAC依赖性机制抑制JunD激活的转录,进而抑制*CCNB2*蛋白表达,使细胞周期G₂/M停滞,发挥抑制细胞增殖的作用^[21]。此外,menin还可与其他蛋白质结合发挥作用(表1)。

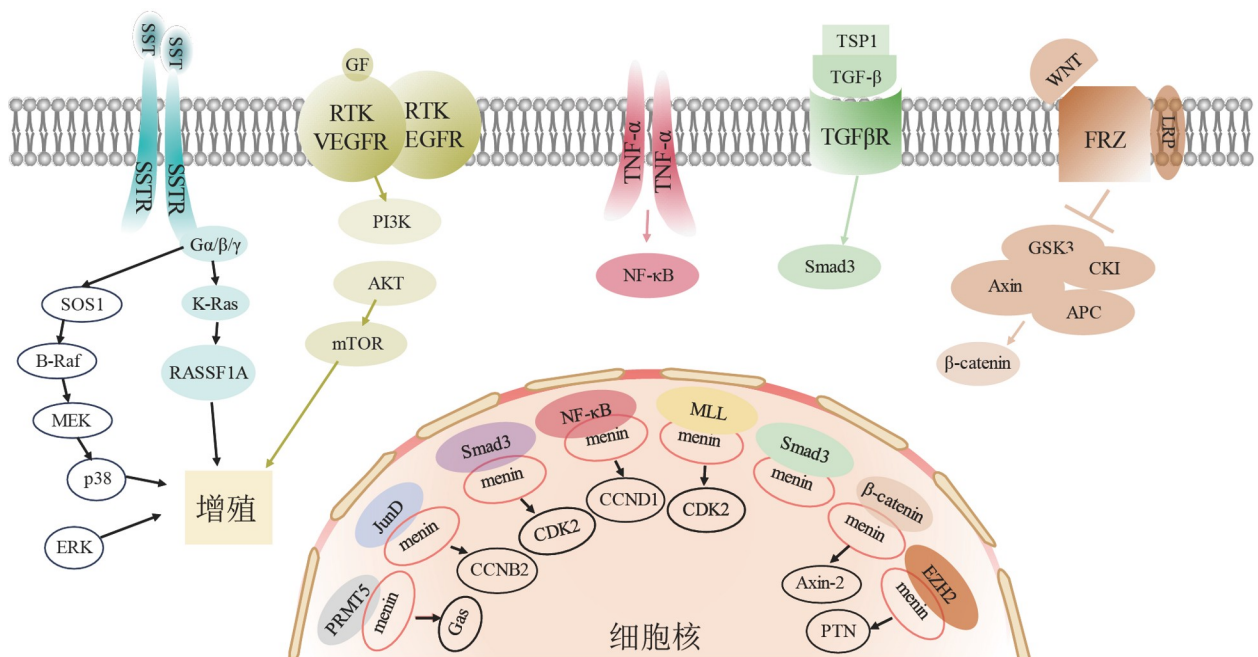
2.4 menin通过参与细胞信号转导抑制细胞增殖

menin蛋白可通过参与细胞信号转导从而抑制细胞增殖(图3)。Smad是转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)信号通路的关键组成部分。TGF- β 通过两种受体Smads(Smad2和Smad3)介导的磷酸化后与Smad4结合,使复合物异位到细胞核,发挥抑制增殖和转录活性的作用。研究显示,menin表达减少可中断Smad3与DNA的结合,从而阻断TGF- β 信号通路,促进细胞增殖^[22]。此外,menin还可抑制Wnt- β -catenin的信号转导及其靶基因的表达,从而抑制细胞增殖。menin的C末端直接与 β -catenin相互作用并激活其泛素介导的降解,menin的过度表达会减少 β -catenin的核积累并降低其转录活性,进而下调下游轴抑制蛋白2(axis-inhibition protein 2, Axin-2)靶基因的表达^[23]。磷脂酰肌醇3激酶-蛋白激酶B(phosphatidylinositol 3 kinase-protein kinase B, PI3K-AKT)信号通路是密切联系细胞增殖与凋亡的信号转导通路之一,其异常激活常促进肿瘤的进展。任峰等^[24]研究发现,在胃癌细胞中,menin高

表 1 与menin相互作用的蛋白质及其作用

蛋白质名称	参与作用
c-Myb、Runx2、MLL、Smad1,3,5、ERα、PPARγ、AR、ERα、LXRα、PPARα、RXR、VDR、HDM	转录激活
JunD、sin3A、HDAC、EZH2、PRMT5、NF-κB、Hlx9、Sirt1	转录抑制
AKT、SOS1/GEF、β-catenin、Smad1,3,5、NF-κB、ERα、PPARγ、VDR	介导细胞信号通路
RPA2、ASK	细胞周期调控
FANCD2、CHES1	DNA损伤
GFAP、Vimentin、NMMHCIIA、IQGAP1	细胞结构形成

c-Myb: 转录激活因子Myb(transcription activator Myb); Runx2: 矮小相关转录因子2(Runt-related transcription factor 2); Smad1,3,5: Smad家族蛋白(Smad protein); ERα: 雌激素受体α(estrogen receptor alpha); PPARγ: 过氧化物酶体增殖物激活受体γ(peroxisome proliferator-activated receptor γ); AR: 雄激素受体(androgen receptor); LXRα: 肝脏X受体α(liver X receptor alpha); PPARα: 过氧化物酶体增殖物激活受体α(peroxisome proliferator-activated receptor α); RXR: 视黄醛受体(retinoid X receptor); VDR: 维生素D受体(vitamin D receptor); PRMT5: 组蛋白精氨酸甲基转移酶5(protein arginine methyltransferase 5); Hlx9: 运动神经元及胰腺同源蛋白1(motor neuron and pancreas homeobox 1); Sirt1: 沉默信息调节因子1(silent information regulator 1); AKT: 蛋白激酶B(protein kinase B); SOS1: 七少子同源物(son of sevenless homologue); GEF: 鸟嘌呤核苷酸交换因子(guanine nucleotide exchange factor); RPA2: 复制蛋白A2(replication protein A2); ASK: 凋亡信号调节激酶(apoptosis signal regulating kinase); FANCD2: 范可尼贫血D2蛋白(Fanconi anemia complementation group D2); CHES1: 检查点抑制因子1(checkpoint suppressor 1); GFAP: 胶质纤维酸性蛋白(glial fibrillary acidic protein); Vimentin: 波形蛋白; NMMHC II A: 非肌肉肌球蛋白重链II A(non-muscle myosin heavy chain II A); IQGAP1: 支架蛋白(IQ motif containing GTPase activating



SST: 生长抑素(somatostatin); SSTR: 生长抑素受体(somatostatin receptor); B-Raf: *BRAF*基因编码的蛋白质; MEK: 丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase); p38: p38蛋白; ERK: 细胞外调节蛋白激酶(extracellular regulated protein kinases); Gα/β/γ: G蛋白的α/β/γ亚基; K-Ras: 原癌基因*K-ras*编码蛋白K-RAS; RASSF1A: Ras相关区域家族1亚型A(Ras association domain family 1 isoform A); GF: 生长因子(growth factors); RTK: 受体酪氨酸激酶(receptor tyrosine kinase); VEGFR: 血管表皮生长因子受体(vascular endothelial growth factor receptor); mTOR: 哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin); TNF-α: 肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor-α); TSP1: 血小板反应蛋白1(thrombospondins 1); FRZ: 卷曲蛋白(frizzled); LRP: 低密度脂蛋白受体相关蛋白(low density lipoprotein receptor-related protein); GSKS: 糖原合酶激酶(glycogen synthase kinase); CKI: 细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂(cell cyclin dependent kinase inhibitor); APC: 腺瘤性息肉病相关蛋白(adenomatous polyposis coli); β-catenin: β-连环蛋白; CDK2: 细胞周期蛋白依赖性激酶2(cyclin-dependent kinase 2)

图3 与menin相互作用的信号通路

表达会进一步降低细胞中AKT的磷酸化水平，从而抑制细胞的增殖。刺猬信号通路(hedgehog signaling pathway, Hedgehog, Hh)除调控细胞生长

分化外还可影响肿瘤的生长。Gurung等^[25]的研究证实，menin可直接与PRMT5作用，使组蛋白精氨酸二甲基化表达降低并将PRMT5招募至Hh下游基

因生长停滞特异基因1(growth arrest specific gene 1, *Gas1*)的启动子上,阻断Hh信号通路,抑制小鼠胰岛素瘤细胞的增殖(图4)。值得注意的是,menin还可通过直接阻断鼠类肉瘤病毒癌基因/促分裂素原活化蛋白激酶/细胞外调节蛋白激酶(ratsarcoma viral oncogene/mitogen-activated protein kinases/extracellular regulated protein kinases, RAS/MAPK/ERK)信号通路,降低下游信号分子表达水平,进而抑制细胞增殖^[26]。

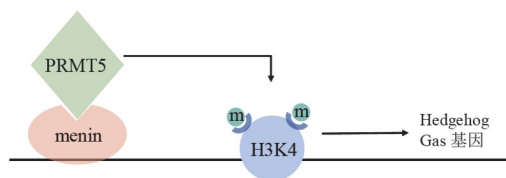


图4 menin通过PRMT5调控基因转录

2.5 menin促进细胞迁移

menin与细胞迁移密切相关。研究显示,menin过表达使CCAAT/增强子结合蛋白表达下调,促进上皮间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT),使细胞迁移增加^[27]。此外,缺乏menin可增加PTN表达,促进人pNETs的迁移和侵袭能力^[28]。在体外前列腺癌细胞培养中,menin能在雄激素受体非依赖性环境中促进肿瘤细胞迁移^[29]。

2.6 menin参与DNA损伤修复

近年来,多项研究表明,menin可能参与DNA损伤修复^[30-32]。研究显示,在 γ 射线照射时,menin与*FANCD2*基因的相互作用增强,进而促进细胞DNA双链修复^[30]。RPA是DNA复制和重组所需的异源三聚体蛋白,其在DNA复制、重组及修复中发挥重要作用。在HeLa细胞中,menin可与RPA结合并相互作用,当*MEN1*发生错义突变时,二者结合力减弱并影响DNA修复^[31,32]。与此同时,梁黎等^[33]研究发现,*MEN1*敲除能增强乳腺癌细胞对DNA损伤诱导剂的敏感性,*MEN1*功能丧失时,乳腺癌细胞更容易发生DNA损伤。从而表明*MEN1*/menin在DNA损伤修复过程中可能扮演重要角色。

由此可见,*MEN1*编码的menin蛋白参与多种肿瘤的发生发展^[34],而*MEN1*突变女性的乳腺癌发病风险增加,乳腺癌患者癌灶中*MEN1*基因显著突变,均提示*MEN1*及menin在乳腺恶性肿瘤的进展

中发挥重要作用。

3 *MEN1*/menin与乳腺癌

目前,乳腺癌根据肿瘤细胞表面ER、孕激素受体(progesterone receptor, PR)以及人表皮生长因子受体2(human epidermal growth factor receptor 2, HER2)表达的不同分为Luminal A、Luminal B、HER2+、三阴性乳腺癌(triple-negative breast cancer, TNBC)。乳腺癌原发灶和转移灶的基因组学分析显示,*MEN1*基因存在显著突变。此外,*MEN1*突变女性患乳腺癌风险提高,并且*MEN1*高表达通常与ER+乳腺癌患者的不良预后相关。各项研究结果提示,*MEN1*基因突变与乳腺癌发病和进展相关,其在乳腺癌中的作用机制有待进一步研究。

3.1 *MEN1*基因突变与乳腺癌患病风险

2004年, Honda^[34]等首次报告了一例女性乳腺癌患者的肿瘤原发灶中存在*MEN1*杂合性缺失。2014年,荷兰发布的一项研究报告了*MEN1*突变患者的乳腺癌发病率为6.3%^[35],且主要为单侧单灶浸润性导管癌,超过80%的*MEN1*突变乳腺癌患者为ER+^[36]。多项研究使人们开始关注*MEN1*基因突变与乳腺癌发病的关系。此后,癌症体细胞突变目录数据库也报告,在乳腺癌病例中发现了大量的*MEN1*突变^[37]。流行病学研究显示,*MEN1*基因突变增加了乳腺癌的患病风险^[35]。乳腺上皮内瘤变作为乳腺癌的癌前病变之一,影响乳腺癌的发生。基础研究发现,8.33%(3/36)敲低*Men1*(*Men1*^{+/-})的雌性小鼠发展为乳腺癌^[38],并且乳腺上皮内瘤变的频率明显升高^[38]。多项研究表明,*MEN1*突变不仅能增加乳腺癌的患病风险,也使乳腺癌的癌前病变发生率升高。因此,当下需要更多研究探索*MEN1*突变影响乳腺癌发病的作用机制。

3.2 *MEN1*突变影响乳腺癌进展及内分泌治疗疗效

*MEN1*在正常乳腺中充当抑癌因子,*MEN1*综合征女性患者的基因突变常表现为*MEN1*缺失或失活,进而增加患乳腺癌的风险^[39]。而在ER+乳腺癌中,*MEN1*过表达使menin表达水平升高,同时激活了menin参与的细胞增殖基因调控转录并导致乳腺癌细胞对内分泌治疗产生抗性,进一步推动乳

腺癌的进展。提示*MEN1*突变影响menin蛋白的表达水平,从而通过不同的机制在乳腺恶性肿瘤中发挥促癌和抑癌的双重作用。

3.2.1 *MEN1*突变影响乳腺癌进展及作用机制

*MEN1*突变影响乳腺癌的进展,但在不同亚型乳腺癌细胞及患者中发挥不同作用。在无激素环境下培养的ER+乳腺癌细胞中,*MEN1*编码的产物menin能够与MLL1、MLL2形成复合物,进而正向调控增殖基因的转录表达。然而在ER-乳腺癌细胞中,menin因缺少相应结合位点,无法调控增殖基因,使*MEN1*阳性表达在ER+乳腺癌中促进肿瘤细胞增殖,在ER-乳腺癌中*MEN1*作用尚不明确^[39]。在ER+乳腺癌中,*MEN1*的表达水平与乳腺癌临床特征相关。一项354例乳腺癌患者的队列研究中发现,menin可与*ESR1*基因的转录起始位点结合从而调控ER α 的表达,*MEN1*低表达后menin表达下调,ER α 表达水平也下降^[40]。*MEN1*低表达患者常表现为Luminal B亚型乳腺癌,且肿瘤体积更大、组织学分级更高、预后更差。在ER+/HER2-乳腺癌患者队列中,menin表达水平降低的患者总生存期及无远处转移生存期皆缩短,预后不良^[40]。

此外,*MEN1*差异表达可通过多种通路影响乳腺癌的进展。mTOR信号通路介导乳腺癌细胞增殖,并导致乳腺癌患者内分泌治疗及曲妥珠单抗耐药性。Abou Ziki等^[41]发现,在使用胰岛素激活mTOR信号通路的ER+乳腺癌细胞中,沉默*MEN1*表达会使下游调控蛋白核糖体S6蛋白激酶1(ribosomal protein S6 kinase 1, S6K1)及真核细胞起始因子4E结合蛋白1(eIF4E-binding protein 1, 4EBP1)磷酸化水平升高,低磷酸化的S6K1和4EBP1促进肿瘤细胞增殖,而二者磷酸化水平升高时会诱发细胞周期G₁期停滞,抑制mTOR信号转导,终止蛋白质翻译,阻止肿瘤进展。与此同时,研究发现,*MEN1*沉默表达后*MYC*的mRNA和蛋白质表达水平下降,而*MYC*作为一种原癌基因在乳腺癌的肿瘤进展、淋巴结转移和远处转移中起正向调控作用^[41]。同时,*MEN1*可通过menin与*MYC*近端启动子、*MYC*增强子结合,进而促进*MYC*的表达。*MEN1*敲低后不仅使*MYC*表达下降,也降低了细胞周期蛋白、细胞周期蛋白依赖性激酶、抑癌基因*p53* (tumor suppressor gene *p53*)和CKI

等受*MYC*调控的基因与蛋白质的表达水平,起到抑制肿瘤细胞增殖、促进细胞凋亡的作用^[41]。

3.2.2 *MEN1*突变导致乳腺癌内分泌治疗抗性

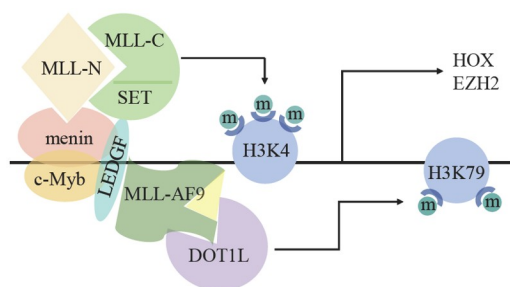
*MEN1*的编码产物menin蛋白是ER α 介导的转录激活剂,研究表明,menin通过与ER α 上激活功能-2(activation function 2, AF-2)结构域直接作用并增强ER α 转录活性^[8]。同时,他莫昔芬也与ER α 上AF-2结构域结合发挥抗雌激素作用,二者相互竞争,故menin的表达水平升高导致ER+乳腺癌对他莫昔芬产生耐药性。在包含65位乳腺癌患者的队列中,所有患者均接受他莫昔芬辅助治疗2~5年后,发现menin阳性患者的无复发生存率比menin阴性患者更低^[42]。由此可见,*MEN1*高表达使menin表达水平升高,促使ER+乳腺癌患者对内分泌治疗产生抵抗。在内分泌治疗耐受的乳腺癌人群中,*MEN1*/menin可作为潜在治疗靶点。

3.3 基于menin的乳腺癌潜在治疗靶点

menin可直接结合细胞增殖基因的转录起始位点促进肿瘤增殖,也可以通过与MLL1等融合蛋白相互作用调节基因表达,因此开发了阻断menin-MLL1相互作用的小分子抑制剂。menin-MLL1相互作用抑制剂不仅对白血病有治疗效力,在特定的实体肿瘤细胞中,如乳腺癌、前列腺癌、肝癌及肺癌等,均表现出较强的抑瘤能力。

肿瘤在进展过程中需要的大量能量,依靠糖酵解和氧化磷酸化供给。研究显示,ER+乳腺癌细胞系中,menin与MLL1相互作用调节肿瘤细胞中糖酵解和氧化磷酸化(oxidative phosphorylation, OXPHOS)基因的表达,敲低*MEN1*或使用menin-MLL的抑制剂MI-503均可以抑制OXPHOS基因转录,减少ATP生成,抑制乳腺癌细胞的增殖^[43]。

ER+乳腺癌患者常在内分泌治疗后出现治疗抗性。研究发现,在ER+乳腺癌细胞中类端粒沉默干扰体-1(disruptor of telomeric silencing 1-like, DOT1L)与menin结合,二者协同参与调节基因转录延伸、DNA修复和细胞周期^[44]。在乳腺癌细胞中,DOT1L和menin通过不同的转录因子与相应增强子和启动子结合(图5),调控雌激素靶基因转录。阻断DOT1L可减少体内和体外的激素应答以及乳腺癌细胞的增殖,导致细胞周期阻滞和细胞凋亡。使用特异性DOT1L和menin抑制剂可发挥协



LEDGF: 晶状体上皮源性生长因子(lens epithelium derived growth factor); MLL-AF9: 白血病融合基因编码蛋白

图5 menin通过DOT1L调控基因转录

同作用,抑制雌激素敏感性和抵抗性乳腺癌细胞增殖并诱导肿瘤细胞死亡,同时抑制ER α 表达^[44]。这一发现可能获益于内分泌治疗耐药的ER+乳腺癌患者。

磷脂酰肌醇-4,5-二磷酸3-激酶催化亚基 α 基因(phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase catalytic subunit alpha, *PIK3CA*)突变的乳腺癌患者在规律使用PI3K抑制剂后常出现耐药情况,预后不良。研究发现,PI3K下游的AKT可以磷酸化MLL4,MLL4与menin结合进一步促进H3K4甲基化,而高水平的H3K4甲基化与乳腺癌的不良预后有关^[45]。使用MI-503抑制menin-MLL4复合物的作用后,可降低H3K4三甲基化(H3K4me3)和靶基因的表达,抑制乳腺癌细胞增殖。由此可见,MLL抑制剂和PI3K抑制剂联合应用于*PIK3CA*突变的ER+晚期乳腺癌患者不仅可以增强PI3K抑制剂在激素受体阳性乳腺癌中的抗肿瘤作用,还可以改善PI3K抑制剂的临床耐药情况,或可成为ER+乳腺癌的潜在治疗策略^[45]。

menin除了与MLL相互作用影响乳腺癌进展外,还与多种蛋白质呈现协同作用。RPA参与维持基因组的稳定性。Kaur等^[32]研究发现,RPA在乳腺癌中广泛表达。menin与RPA共同作用抑制NF- κ B信号通路的激活,起到抑制DNA复制、重组、修复与转录的作用^[32],促进RPA与menin作用的药物或在乳腺癌中具备治疗潜力,但尚无研究报道。

TNBC患者的menin表达水平低,普遍对化疗反应不佳,预后较差。近年来有研究发现,反义寡核苷酸(antisense oligonucleotides, ASOs)通过人工合成的寡核苷酸与目的DNA或RNA特异结合,抑制目的基因转录或终端翻译^[46]。在TNBC细胞中,

使用ASOs特异性沉默表达menin,随之激活半胱天冬酶3-多腺苷二磷酸核糖聚合酶(poly ADP-ribose polymerase, PARP)凋亡途径,抑制TNBC细胞生长并促进肿瘤细胞凋亡。此外,menin沉默表达还与多西他赛在TNBC中呈现协同作用,调节DNA损伤修复。联合应用menin-ASO与化疗或PARP抑制剂,促进肿瘤细胞凋亡,成为menin低表达TNBC患者的潜在治疗方案^[46]。然而,此种治疗方案的剂量和治疗顺序仍待更多研究验证。

4 展望

随着对乳腺癌基因组学、蛋白质组学的不断深入分析,越来越多的乳腺癌易感基因被发现。*MEN1*基因在内分泌肿瘤中抑制肿瘤进展,在正常乳腺管腔细胞中抑制细胞增殖,但在乳腺恶性肿瘤中促进肿瘤生长、转移以及内分泌治疗耐受性,导致乳腺癌患者预后不良。在ER+乳腺癌中,*MEN1*为阳性表达,其表达水平与肿瘤进展和内分泌治疗耐药性正相关。但当*MEN1*表达下调时,常与乳腺癌Luminal B亚型相关且提示不良预后。menin通过参与细胞增殖、迁移、DNA损伤修复促进乳腺癌进展,并通过与他莫昔芬竞争靶点,使乳腺癌患者对内分泌治疗产生抗性。

现有关于*MEN1*、menin与乳腺癌发生发展的研究较少。在流行病学研究中,*MEN1*突变相关乳腺癌患者以散发性居多,需要大型研究探索*MEN1*是否与遗传性乳腺癌的发生相关。*MEN1*遗传率高但临床外显率低,因此,建议将其作为45岁以上女性患者早期筛查乳腺癌的检测基因之一。此外,基于menin的抑制剂不仅抑制ER+乳腺癌细胞的增殖,也极大地改善了内分泌治疗的耐药情况,因此,急需探索ER+乳腺癌menin靶向治疗的疗效和安全性。对于*MEN1*和menin在乳腺癌进展中的详细作用机制及menin作为靶点在乳腺癌中的治疗潜力,未来仍需大量研究,以期对乳腺癌的早期筛查和精准医疗提供临床证据。

参考文献

- [1] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(3): 209-249

- [2] Xia C, Dong X, Li H, et al. Cancer statistics in China and United States, 2022: profiles, trends, and determinants. *Chin Med J (Engl)*, 2022, 135(5): 584-590
- [3] Siegel RL, Miller KD, Wagle NS, Jemal A. Cancer statistics, 2023. *CA Cancer J Clin*, 2023, 73(1): 17-48
- [4] Zhang J, Pei R, Pang Z, et al. Prevalence and characterization of BRCA1 and BRCA2 germline mutations in Chinese women with familial breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*, 2012, 132(2): 421-428
- [5] Aftimos P, Oliveira M, Irrthum A, et al. Genomic and transcriptomic analyses of breast cancer primaries and matched metastases in AURORA, the breast international group (BIG) molecular screening initiative. *Cancer Discov*, 2021, 11(11): 2796-2811
- [6] Brandi ML, Agarwal SK, Perrier ND, et al. Multiple endocrine neoplasia type 1: latest insights. *Endocr Rev*, 2021, 42(2): 133-170
- [7] Kurian AW, Ward KC, Abrahamse P, et al. Time trends in receipt of germline genetic testing and results for women diagnosed with breast cancer or ovarian cancer, 2012-2019. *J Clin Oncol*, 2021, 39(15): 1631-1640
- [8] Massey S, Khan MA, Rab SO, et al. Evaluating the role of MEN1 gene expression and its clinical significance in breast cancer patients. *PLoS One*, 2023, 18(7): e0288482
- [9] Agarwal SK. The future: genetics advances in MEN1 therapeutic approaches and management strategies. *Endocr Relat Cancer*, 2017, 24(10): T119-T134
- [10] Crabtree JS, Scacheri PC, Ward JM, et al. A mouse model of multiple endocrine neoplasia, type 1, develops multiple endocrine tumors. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2001, 98(3): 1118-1123
- [11] Zindy PJ, L'Helgoualc'h A, Bonnier D, et al. Upregulation of the tumor suppressor gene menin in hepatocellular carcinomas and its significance in fibrogenesis. *Hepatology*, 2006, 44(5): 1296-1307
- [12] Cherif C, Nguyen DT, Paris C, et al. Menin inhibition suppresses castration-resistant prostate cancer and enhances chemosensitivity. *Oncogene*, 2022, 41(1): 125-137
- [13] Yokoyama A, Wang Z, Wysocka J, 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(13): 5639-5649
- [14] Marini F, Giusti F, Fossi C, et al. Multiple endocrine neoplasia type 1: analysis of germline MEN1 mutations in the Italian multicenter MEN1 patient database. *Endocrine*, 2018, 62(1): 215-233
- [15] Mele C, Mencarelli M, Caputo M, et al. Phenotypes associated with MEN1 syndrome: a focus on genotype-phenotype correlations. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2020, 11: 591501
- [16] Lin W, Watanabe H, Peng S, et al. Dynamic epigenetic regulation by menin during pancreatic islet tumor formation. *Mol Cancer Res*, 2015, 13(4): 689-698
- [17] Hughes CM, Rozenblatt-Rosen O, Milne TA, et al. Menin associates with a trithorax family histone methyltransferase complex and with the hoxc8 locus. *Mol Cell*, 2004, 13(4): 587-597
- [18] Gao SB, Feng ZJ, Xu B, et al. Suppression of lung adenocarcinoma through menin and polycomb gene-mediated repression of growth factor pleiotrophin. *Oncogene*, 2009, 28(46): 4095-4104
- [19] Wu T, Zhang X, Huang X, et al. Regulation of cyclin b2 expression and cell cycle G₂/M transition by menin. *J Biol Chem*, 2010, 285(24): 18291-18300
- [20] Corbetta S, Vicentini L, Ferrero S, et al. Activity and function of the nuclear factor kappaB pathway in human parathyroid tumors. *Endocr Relat Cancer*, 2005, 12(4): 929-937
- [21] Huang J, Gurung B, Wan B, et al. The same pocket in menin binds both MLL and JUND but has opposite effects on transcription. *Nature*, 2012, 482(7386): 542-546
- [22] Kaji H, Canaff L, Lebrun JJ, et al. Inactivation of menin, a Smad3-interacting protein, blocks transforming growth factor type β signaling. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2001, 98(7): 3837-3842
- [23] Kim B, Song TY, Jung KY, et al. Direct interaction of menin leads to ubiquitin-proteasomal degradation of β -catenin. *Biochem Biophys Res Commun*, 2017, 492(1): 128-134
- [24] 任峰, 胡瑜, 周桓, 等. Menin通过PI3K/Akt信号通路抑制胃癌AGS细胞的生长. *肿瘤*, 2015, 35(4): 390-397
- [25] Gurung B, Feng Z, Iwamoto DV, et al. Menin epigenetically represses Hedgehog signaling in MEN1 tumor syndrome. *Cancer Res*, 2013, 73(8): 2650-2658
- [26] Chamberlain CE, Scheel DW, McGlynn K, et al. Menin determines K-RAS proliferative outputs in endocrine cells. *J Clin Invest*, 2014, 124(9): 4093-4101
- [27] Cheng P, Chen Y, He T, et al. Menin coordinates C/EBP β -mediated TGF- β signaling for epithelial-mesenchymal transition and growth inhibition in pancreatic cancer. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2019, 18: 155-165
- [28] He L, Boulant S, Stanifer M, et al. The link between menin and pleiotrophin in the tumor biology of pancreatic neuroendocrine neoplasms. *Cancer Sci*, 2022, 113(5): 1575-1586
- [29] Kim T, Jeong K, Kim E, et al. Menin enhances androgen receptor-independent proliferation and migration of prostate cancer cells. *Mol Cells*, 2022, 45(4): 202-215
- [30] Jin S, Mao H, Schnepf RW, et al. Menin associates with FANCD2, a protein involved in repair of DNA damage.

- Cancer Res, 2003, 63(14): 4204-4210
- [31] Sukhodolets KE, Hickman AB, Agarwal SK, 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(2): 493-509
- [32] Kaur G, Prajapat M, Singh H, et al. Investigating the novel-binding site of RPA2 on menin and predicting the effect of point mutation of Menin through protein-rotein interactions. *Sci Rep*, 2023, 13(1): 9337
- [33] 梁黎, 杨云巧, 朱佳美, 等. MEN1缺失通过诱导DNA损伤累积抑制乳腺癌细胞的恶性表型. *中国病理生理杂志*, 2022, 38(4): 616-25
- [34] Honda M, Tsukada T, Horiuchi T, et al. Primary hyperparathyroidism associated with aldosterone-producing adrenocortical adenoma and breast cancer: relation to MEN1 gene. *Intern Med*, 2004, 43(4): 310-314
- [35] Dreijerink KM, Goudet P, Burgess JR, et al. Breast-cancer predisposition in multiple endocrine neoplasia type 1. *N Engl J Med*, 2014, 371(6): 583-584
- [36] Waguespack SG. Beyond the “3 Ps”: a critical appraisal of the non-endocrine manifestations of multiple endocrine neoplasia type 1. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2022, 13: 1029041
- [37] Nelakurti DD, Pappula AL, Rajasekaran S, et al. Comprehensive analysis of MEN1 mutations and their role in cancer. *Cancers (Basel)*, 2020, 12(9): 2616
- [38] Bertolino P, Tong WM, Galendo D, et al. Heterozygous men1 mutant mice develop a range of endocrine tumors mimicking multiple endocrine neoplasia type 1. *Mol Endocrinol*, 2003, 17(9): 1880-1892
- [39] Dreijerink KMA, Groner AC, Vos ESM, et al. Enhancer-mediated oncogenic function of the menin tumor suppressor in breast cancer. *Cell Rep*, 2017, 18(10): 2359-2372
- [40] Kim C, Jeong DE, Heo S, et al. Reduced expression of the RNA-binding protein HuD in pancreatic neuroendocrine tumors correlates with low p27^{Kip1} levels and poor prognosis. *J Pathol*, 2018, 246(2): 231-243
- [41] Abou Ziki R, Teinturier R, Luo Y, et al. MEN1 silencing triggers the dysregulation of mTORC1 and MYC pathways in ER+ breast cancer cells. *Endocr Relat Cancer*, 2022, 29(8): 451-465
- [42] Imachi H, Murao K, Dobashi H, et al. Menin, a product of the MEN1 gene, binds to estrogen receptor to enhance its activity in breast cancer cells: possibility of a novel predictive factor for tamoxifen resistance. *Breast Cancer Res Treat*, 2010, 122(2): 395-407
- [43] Chou CW, Tan X, Hung CN, et al. Menin and menin-associated proteins coregulate cancer energy metabolism. *Cancers (Basel)*, 2020, 12(9): 2715
- [44] Salvati A, Melone V, Sellitto A, et al. Combinatorial targeting of a chromatin complex comprising Dot1L, menin and the tyrosine kinase BAZ1B reveals a new therapeutic vulnerability of endocrine therapy-resistant breast cancer. *Breast Cancer Res*, 2022, 24(1): 52
- [45] Jones RB, Farhi J, Adams M, et al. Targeting MLL methyltransferases enhances the antitumor effects of PI3K inhibition in hormone receptor-positive breast cancer. *Cancer Res Commun*, 2022, 2(12): 1569-1578
- [46] Nguyen DT, Le TK, Paris C, et al. Antisense oligonucleotide-based therapeutic against menin for triple-negative breast cancer treatment. *Biomedicines*, 2021, 9(7): 795