

Merlin; NF2 Tumor Suppressor and Regulator of Receptor Distribution/Signaling

Ju Hyoungh Lee

Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, Gil Medical Center, Gachon University of Medicine & Science, Incheon, Korea

Merlin; NF2 종양억제자와 수용체 분포 및 신호전달 조절자

이 주 형

가천의과대학교 길병원 이비인후과학교실

Received March 23, 2011

Accepted March 30, 2011

Address for correspondence

Ju Hyoungh Lee, MD

Department of Otolaryngology-

Head and Neck Surgery,

Gil Medical Center,

Gachon University

of Medicine & Science,

1198 Guwol-dong, Namdong-gu,

Incheon 405-760, Korea

Tel +82-32-460-3763

Fax +82-32-467-9044

E-mail febent@gilhospital.com

Acoustic tumor is the most common tumor originating from cerebellopontine angle. Acoustic tumor is benign and main origin of this tumor is vestibular nerve. This tumor arises in Schwann cell (SC) and is encapsulated. Recently, the tumor is called vestibular schwannoma (VS). VS is classified to two type by epidemiology, sporadic form and neurofibromatosis type 2 (NF2). NF2 is autosomal dominant inherent disorder. This tumor is characterized bilateral VS, brain tumors such as meningioma and ependymoma, and spinal or cranial nerve schwannoma. Genetic studies suggested that NF2 is caused by abnormality or mutation of NF2 gene in chromosome 22q12. Both of them are known to develop the tumor by mutation of NF2 gene. Merlin is the cytoskeletal protein product of the NF2 tumor suppressor gene that mediates cell to cell contact information to regulate SC proliferation and survival. And merlin is highly homologous to ERM proteins. Merlin function is regulated by its conformation, adopting an inactive, growth permissive state following serine 518 (S518) phosphorylation. In NF2 patients, the precise mechanisms of developing the VS are unclear. But, the abnormalities of merlin are confirmed by many studies. And now, a lot of research about merlin function is progressing. In this study, the author would introduce about merlin (structure, function, molecular pathway, tumorigenesis and regulation) which leads to VS and molecular studies about merlin, and suggest the future direction of research.

Korean J Otorhinolaryngol-Head Neck Surg 2011;54:379-85

Key Words Merin · Vestibular schwannoma · Neurofibromatosis 2.

서 론

청신경종양(acoustic tumor)은 소뇌교각(cerebellopontine angle, CP angle)에서 발생한 종양 중 가장 흔하며, 주로 전정신경에서 발생하는 양성 종양이며, 슈반세포(Schwann cell, SC)에서 기원하여 피막으로 싸여 있어 최근에는 전정신경초종(vestibular schwannoma, VS)으로 불린다. 주요 증상으로는 이명, 난청, 안면 감각 이상, 안면 마비, 평형 기능 장애 등이 있다. 전정신경초종은 발생 원인에 의해 두 가지의 유형으로 분류하는데, 산발형(sporadic form)과 유전에 의한 제2형 신경섬유종(neurofibromatosis type 2, NF2)이 있다.

두 가지 유형 모두 schwannomin 또는 merlin으로 알려진 NF2 유전자의 돌연변이에 의해 종양이 발생하는 것으로 알려져 있다.¹⁻³⁾ Merlin은 세포골격(cytoskeleton)을 이루는 단백질이며, NF2와 밀접한 관계가 있기에 schwannomin 또는 neurofibromin 2라고도 불린다. 인체에서는 NF2의 종양 억제 단백질로 작용하며 ERM 단백질(Ezrin, Radixin, Moesin)과 유사성이 많은 것으로 알려져 있다.^{2,4)} 1993년에는 종양 억제에 관련된 단백질이 처음으로 발견되었고, ERM 단백질과 유사하다고 하여 이름을 moesin-ezrin-radixin like protein이라 하였고, 이를 줄여서 merlin이라고 명명되었다.³⁾

제2형 신경섬유종은 인구 4만명당 1명의 비율로 발생하며,⁵⁾

상염색체 우성(autosomal dominant) 유전을 하며, 양측 전정신경초종이 특징적이다.⁶⁾ 이 경우 종양의 신경 압박에 의해 난청과 현훈이 초기 증상으로 나타날 수 있다. 전정신경초종 뿐만 아니라 뇌수막종(meningioma), 상의세포종(ependymoma)과 같은 뇌종양과 뇌신경 또는 척수신경의 초종도 유발한다.⁷⁾ NF2는 22번 염색체에 위치한 NF2 유전자의 이상에 의한 것으로 보고가 되어 있으며,⁸⁻¹¹⁾ 환자의 가족력을 분석한 연구에서 22번 염색체의 q12 band에 위치한 NF2 유전자 영역이 점진적으로 좁아진다는 결과가 보고된 바 있다.^{10,12)} 현재까지 NF2 환자에서 전정신경초종이 발생하는 정확한 기전은 아직 명확히 밝혀지지 않았지만, NF2 유전자의 불활성화가 종양의 형성에 관여한다는 연구가 발표되었고^{13,14)} 두가지 유형의 전정신경초종(산발형과 NF2) 모두 NF2 유전자의 이상으로 인해 종양의 발생과 성장이 이루어진다는 많은 보고가 있었다.^{2,15,16)} NF2가 merlin의 이상에 의해 발생한다는 사실은 확인되었고 지금도 수많은 연구가 진행 중이다. 본 논문에서는 전정신경초종의 유발에 관여하는 merlin에 대한 소개와 함께 이를 이용한 연구에 대해 설명하고자 한다.

Merlin의 구조

척추동물의 merlin은 595개의 아미노산으로 구성된 단백질로 분자량은 70 kDa이다. Merlin의 아이소형 중에서 주로 있는 것은 엑손(exon) 16이 결핍된 1형(isoform I)과 엑손 17이 결핍된 2형(isoform II)이다. 이로 인해 단백질의 C-말단(C-terminal)의 다양성이 결정된다.¹⁷⁾ Merlin은 크게 3개의 구역(domain)으로 나뉘며 N-말단(N-terminal) 부위는 FERM 구역(Four point one protein, Ezrin, Radixin, Moesin domain)과 중앙에 나선형 구역(helical domain) 그리고 C-말단 부위의(C-terminal domain) 친수성 미부(hydrophilic tail)로 구성되어 있다(Fig. 1).¹⁷⁾ Merlin은 ERM 단백질과 구조적 유사성이 있으며, ERM 단백질과 같이 세포막과 액틴미세섬유(actin filament)와 연결되어 미세융모(microvilli), 세포 부착 부위(cell adhesion site) 그리고 분할구(cleavage furrows)

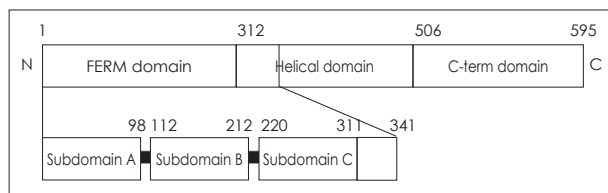


Fig. 1. Diagram of merlin domains. The N-terminal FERM domain is divided into three subdomains (A, B and C). The helical domain and C-terminal domain are also indicated. The three subdomains in the FERM domain are defined by this crystallographic analysis [From Shimizu et al. (2001)].¹⁷⁾

를 형성한다.¹⁸⁻²⁰⁾ ERM 단백질과 merlin의 구조는 유사하지만 차이점도 있는데 ERM 단백질의 C-말단에는 액틴과 결합한 구성단위(actin-binding module)가 있지만, merlin에는 존재하지 않는다.^{21,22)} Merlin의 N-말단 부위에는 액틴과 결합한 구성단위가 존재한다.²³⁻²⁵⁾

Merlin의 기능

Merlin은 액틴 미세섬유(actin filament)가 세포막 또는 세포막의 당단백질(glycoprotein)과 결합하여 세포골격을 이루는 골격 단백질(scaffolding protein)이다.²⁶⁾ 주요 기능으로는 세포막과 세포 골격 접촉면(membrane-cytoskeleton interface)을 안정화시키는 것과 세포막의 수용체(receptors)들의 분포와 신호를 형성하는 것이 있다. Merlin과 ERM 단백질은 구조적으로 유사하고, 기능적으로도 유사하며 겹친다고 알려져 있다.^{2,3)} ERM 단백질과 merlin은 세포막 표면에 같이 존재하여 세포 골격의 유지에 같은 역할을 담당하지만, 분포와 기능에 약간의 차이가 존재한다. ERM 단백질은 세포막과 세포골격간 접합 부위의 강화에 특히 중요하며 세포의 첨부막(apical membrane)에서 세포막 수용체들을 조절하는데 반해,²⁷⁾ merlin은 세포간 세포골격의 안정 유지에 더 큰 역할을 하며 세포간 접합 부위에서 수용체 조절을 하게 된다.²¹⁾ N-말단의 18개 아미노산은 ERM 단백질에는 존재하지 않고 merlin에만 있다. 이는 세포 피층의 세포골격의 안정된 형성과 merlin과 연관된 세포막 수용체의 분포와 기능 조절에 필수적이다.²⁸⁾ Merlin은 성장 억제제가 주기능인데 반해, ERM 단백질은 성장 촉진에 관여한다고 알려져 있다.²⁹⁾ Merlin과 ERM 단백질은 한쪽이 결핍되었을 때 보상작용이 없는 것으로 보고되었으며, 이는 각자 독립된 역할을 수행하는 것이라는 증거이기도 하다.³⁰⁾ 구조적 유사성은 있으나 세포 내의 분포가 서로 다르기 때문일 것으로 보인다.

Merlin의 종양 억제 기능은 접촉에 의한 성장 억제(contact mediated growth inhibition)에 의한 것으로 알려져 있다.³¹⁾ 인체의 세포막에 위치한 merlin에 대한 수용체로는 CD43, CD44, Layilin, paranodin, Na⁺/H⁺ exchanger regulatory factor(NHERF)-1, -2 등이 밝혀져 있다.³¹⁻³⁶⁾

Merlin의 기능 이상의 원인은 현재까지 두 가지 경우가 밝혀져 있다. NF2 유전자의 돌연변이와 serine 518의 인산화(phosphorylation)에 의해 발생한다고 알려져 있다.³⁷⁾

Merlin의 발현과 분포

인체 내에서 merlin은 주로 신경조직에서 발견된다. 신경

단하게 요약하면 다음과 같다(Fig. 2).⁶⁾

종양 억제 작용

지금까지 merlin의 종양 억제 기능에 대한 연구가 많이 진행되었지만, 인체에서의 확실한 기전은 아직 정립되지 않은 상태이다. 그렇지만 merlin이 세포 증식의 조절에 중요한 역할을 한다는 점은 잘 알려져 있다.⁴⁸⁾ 종양 억제 기전에 대한 대표적인 가설로는 merlin과 CD44 간의 상호 작용을 통한 세포 증식의 접촉 억제설(contact inhibition)³¹⁾과 Rac(Rho-family GTPase)의 억제설⁴³⁾이 있다. 접촉 억제설은 세포 밀도가 높은 곳에서 CD44는 merlin의 탈인산화를 유도하여 활성화시켜서 세포 증식을 억제한다는 것이다. Rac의 활성화는 세포의 운동성과 종양 전이의 가능성을 증가시키고 결과적으로 종양 형성에 관여하게 된다. 이 연구들을 종합해보면 merlin은 Rac 경로의 활성을 억제하고 세포막 단백질인 CD44를 조절함으로써 세포 증식을 억제하여 결과적으로 종양 형성을 억제할 것으로 추정된다. 다른 연구로는 세포막 단백질인 hepatocyte growth factor-regulated tyrosine substrate(HRS)와 merlin의 상호작용으로 또 다른 반응 경로를 조절한다는 것도 있다.⁴⁷⁾

세포 표면에서 Merlin의 조절

Merlin은 성장인자 수용체의 양 또는 세포 표면에서의 유용성에 의해 종양 성장을 조절하게 된다. 초파리(*Drosophila*)의 연구에서 merlin과 Expanded(FERM domain을 포함한 종양 억제 단백질)가 상호작용으로 세포내이입(endocytosis)과 분해(degradation)를 통하여 수용체 제거 및 재이용 억제를 통해 종양의 성장을 조절한다.^{49,50)} Merlin이 결핍된 초파리 개체에서는 상피성장인자(epidermal growth factor, EGFR) 수용체가 상향 조절(upregulation) 된다. 이렇게 되면 수용체의 세포내이입과 분해가 감소하게 되고, 세포 표면에 수용체가 축적되면 세포 성장의 신호가 증가해 과성장을 초래하게 된다(Fig. 3A).^{21,49)}

포유류의 최신 연구에서 merlin은 EGFR과 같은 세포막에 존재하는 EGFR과 같은 특정 수용체를 조절한다고 알려져 있다.⁵¹⁾ 이 연구에서 merlin은 배위자(ligand)와 결합된 EGFR (ligand-bound EGFR)의 세포 내재화(internalization)를 차단한다고 보고되었다. 포유류에서는 EGFR 신호반응에 EGFR의 세포내재화가 이루어져야 하는 것으로 밝혀져 있다.⁵²⁾ 정상 개체의 merlin이 발현한 세포에서는 세포 밀도가 높은 곳에서 EGFR의 신호가 하향 조절되고, merlin이 결핍된 돌연변이 개체에서 세포 접촉으로 인한 성장 억제가 되지 않

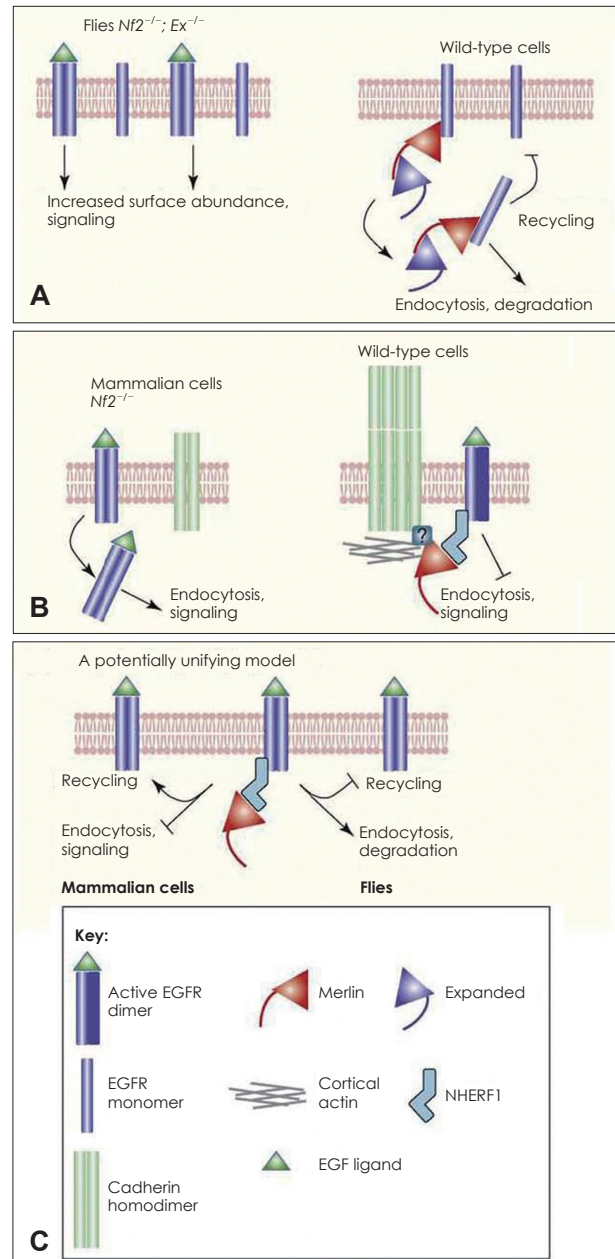


Fig. 3. Models of merlin-dependent membrane receptor distribution in flies and mammals. In flies, loss of merlin and the related tumor suppressor expanded yield increased surface abundance of and signaling from EGFR, suggesting that merlin might normally promote receptor clearance (endocytosis and degradation) or inhibit receptor recycling (A). In mammalian cells, loss of merlin yields persistent EGFR internalization and signaling at high cell density, which does not occur in confluent wild-type cells, indicating that Merlin normally prevents EGFR endocytosis and signaling upon cell to cell contact (B). NHERF-1 is required for merlin-EGFR interaction in mammalian cells. Merlin also complexes with both EGFR and E-cadherin upon cell to cell contact, which could facilitate the establishment of stable adherens junctions. We believe that the apparently contradictory conclusions of the fly and mammalian studies can be reconciled through the model shown in Fig. 3C. This model posits that the primary function of merlin is to direct EGFR to a specific membrane compartment from which it is poised to use a particular endocytic pathway [From McClatchey et al. (2009)].²¹⁾ EGFR: epidermal growth factor, NHERF-1: Na⁺/H⁺ exchange regulatory factor 1.

아 종양이 증식하게 된다.²¹⁾ Merlin이 결핍된 개체에서는 EGFR의 세포 내재화가 지속적으로 일어나게 되고 EGFR의 신호가 세포 밀도가 높은 곳에서 상향 조절되며, 정상 개체에서는 억제된다(Fig. 3B).²¹⁾ Merlin과 EGFR의 결합에는 Na⁺/H⁺ exchange regulatory factor 1(NHERF-1)이 필수적이다.⁵³⁾ 돌연변이 개체에서는 세포골격의 유지가 되지 않아 EGFR의 내재화를 억제하지 못하고 접촉에 의한 성장 억제 조절이 되지 않는다.²⁸⁾ 이상을 종합해 보면 초파리에서 merlin은 세포 표면으로부터 수용체 제거를 촉진시키는 데 반해, 포유류에서는 세포 표면에서 EGFR을 격리시켜서 세포 내로 진입을 차단시켜 세포 성장의 신호를 억제함으로써 종양의 성장을 억제하게 된다(Fig. 3C).²¹⁾

세포막 수용체 분포의 조절을 통한 merlin의 역할로 EGFR의 세포 내재화나 세포내 이입 전 단계에서 이루어지는 것은 앞선 연구에서 일관되게 보고 있다. 그러나 세포 내재화 이후 merlin의 역할(예, 수용체의 재생)은 아직 밝혀져 있지 않다. Merlin은 초파리와 인체에서 모두 세포내 이입 소포(endocytic vesicle)에 국한되어 존재하고,^{54,55)} 스테롤이 풍부한 막(sterol-rich membrane, SRM)부분과 연관이 큰 것으로 알려져 있다.⁵⁶⁾ EGF와 전환성장인자-β(transforming growth factor-β, TGF-β)에 대한 연구에서 SRM은 세포막에서 수용체를 제거하는 데 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다.^{57,58)}

Merlin에 대한 지금까지의 동물 실험 연구

지금까지의 merlin에 대한 연구들을 종합해보면, merlin의 구조와 기능, 발현 그리고 종양 억제의 기전에 대한 것이 대부분이다. Merlin의 종양 억제 기전을 밝히기 위해서 주로 동물 실험이 행해지는데, 대표적인 동물 실험은 초파리(*Drosophila*)^{49,50)}와 쥐를 이용한 연구들이다.^{51,52)} Merlin의 연구를 위하여 NF2 동물 모델에 대한 연구는 지속되어 왔다. 동질성의 유전자 제거 쥐(homogenous knockout mouse)의 배아는 발생 초기에 모두 사망하였으나⁵⁹⁾ 이질형의 유전자 제거 쥐는 조기 사망 없이 생명을 유지하였다. 그러나 NF2 유전자 돌연변이 쥐에서 슈반세포종 대신에 골육종, 섬유육종, 간세포종 같은 다양한 종류의 종양에 생기는 경향이 높았다.⁶⁰⁾ 이런 결과는 NF2 유전자의 돌연변이가 많은 종류의 종양 형성에 작용하고, 세포골격 기능의 변화에 의해 세포의 접합이나 운동성에 변화를 초래할 수 있다는 점을 보여준다. 쥐에 NF2 유전자 돌연변이가 있음에도 NF2의 유병률이 떨어지는데, 쥐에서는 CRE/LOXP 체계를 이용하여 슈반세포를 불활성화시키기 때문인 것으로 알려져 있다.⁶¹⁾ 그리고 merlin은 쥐에서

신경아교세포(glial cell)의 일종인 별아교세포(astrocyte)를 불활성화시켜 뇌수막종을 억제하는 것으로 보고되었다.⁶²⁾ 그러므로 쥐에서 merlin의 기능은 잘 보존되어 있으며, 쥐는 NF2 관련 질환의 연구에 있어 유용하게 이용할 수 있다. 즉 NF2에 대한 동물실험은 위의 기술과 같이 merlin의 기능을 밝히는데 중요한 역할을 했고, 향후 치료부분의 연구에서도 중요한 역할을 할 것이다.

앞으로의 연구 과제

현재까지 진행된 연구는 merlin의 존재와 기본적인 역할에 대한 기초적인 것에 그치고 있다. 즉 merlin은 ERM 단백질과 더불어 세포 골격을 형성하고 있다는 점과 세포막 수용체의 조절을 통해 종양의 성장을 억제하고, 결핍되거나 불활성화 될 경우 슈반세포의 종양을 유발한다는 점을 본 연구에서 제시하였다. 종양 발생 경로에 대한 억제제가 일부 밝혀져 있으며, 동물 모델을 이용하여 생체 내 실험을 한다면 종양 치료에 대한 연구가 활성화 될 것이다.⁶³⁾ 그러나 세포 표면에서의 극성, 세포골격의 형성, 세포 내 이동 그리고 종양 억제 등의 자세한 기전과 경로에 대한 이해와 연구가 부족하고 생체내의 실제 생물학적 작용과 결과가 불분명한 상태이다. 그리고 merlin의 작용 및 역할에 대한 연구에 비해 merlin의 조절에 대한 연구는 아직 시작 단계에 불과하고 거의 밝혀져 있지 않다. 그리고 세포 표면 수용체의 분포와 조절에 대한 보다 많은 연구를 하게되면, 세포막 수용체의 변화가 청신경 종양뿐만 아니라 다양한 질환에 대해 어떤 연관이 있는지도 알 수 있을 것이다. 전정신경 초종에 대한 유전자 요법(gene therapy)을 실제로 임상에서 이용하려고 하면 앞에서 제시되었던 해결되지 않은 많은 문제에 대한 연구가 선행되어야 할 것이다.

결론

전정신경초종과 NF2는 merlin의 이상이나 돌연변이에 의해 발생되며, merlin은 이런 종양을 억제하는 것으로 알려져 있고 분자생물학적으로 그 기전이 상당히 이해되었다. 또한 merlin은 세포막 표면에서 수용체의 분포와 신호를 조절해 세포골격을 유지하는 역할을 담당한다. 지금까지 merlin의 기능과 이에 관련된 분자생물학적 기전이 발견되었으나 아직도 해결되지 않거나 밝혀져 있지 않은 기능과 기전이 존재한다. 그러므로 향후 이런 문제를 밝혀내고 merlin의 조절에 대한 연구를 진행한다면, 전정신경초종이나 NF2 등의 종양의 원인을 밝히고 치료법을 개발하는 데 도움이 될 것이다.

REFERENCES

- Welling DB. Clinical manifestations of mutations in the neurofibromatosis type 2 gene in vestibular schwannomas (acoustic neuromas). *Laryngoscope* 1998;108(2):178-89.
- Rouleau GA, Merel P, Lutchman M, Sanson M, Zucman J, Marineau C, et al. Alteration in a new gene encoding a putative membrane-organizing protein causes neuro-fibromatosis type 2. *Nature* 1993;363(6429):515-21.
- Trofatter JA, MacCollin MM, Rutter JL, Murrell JR, Durayo MP, Parry DM, et al. A novel moesin-, ezrin-, radixin-like gene is a candidate for the neurofibromatosis 2 tumor suppressor. *Cell* 1993;72(5):791-800.
- Haase VH, Trofatter JA, MacCollin M, Tarttlin E, Gusella JF, Ramesh V. The murine NF2 homologue encodes a highly conserved merlin protein with alternative forms. *Hum Mol Genet* 1994;3(3):407-11.
- Evans DGR, Huson SM, Donnai D, Neary W, Blair V, Teare D, et al. A genetic study of type 2 neurofibromatosis in the United Kingdom. Prevalence, mutation rate, fitness and confirmation of maternal transmission effect on severity. *J Med Genet* 1992;29(12):841-6.
- Welling DB, Packer MD, Chang LS. Molecular studies of vestibular schwannomas: a review. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2007;15(5):3410-6.
- Martuza RL, Eldridge R. Neurofibromatosis 2 (bilateral acoustic neurofibromatosis). *N Engl J Med* 1988;318(11):684-8.
- Rouleau GA, Wertelecki W, Haines JL, Hobbs WJ, Trofatter JA, Seizinger BR, et al. Genetic linkage of bilateral acoustic neurofibromatosis to a DNA marker on chromosome 22. *Nature* 1987;329(6136):246-8.
- Wertelecki W, Rouleau GA, Superneau DW, Forehand LW, Williams JP, Haines JL, et al. Neurofibromatosis 2: clinical and DNA linkage studies of a large kindred. *N Engl J Med* 1988;319(5):276-83.
- Rouleau GA, Seizinger BR, Wertelecki W, Haines JL, Superneau DW, Martuza RL, et al. Flanking markers bracket the neurofibromatosis type 2 (NF2) gene on chromosome 22. *Am J Hum Genet* 1990;46(2):323-8.
- Narod SA, Parry DM, Parboosingh J, Lenoir GM, Ruttledge M, Fischer G, et al. Neurofibromatosis type 2 appears to be a genetically homogeneous disease. *Am J Hum Genet* 1992;51(3):486-96.
- Wolff RK, Frazer KA, Jackler RK, Lanser MJ, Pitts LH, Cox DR. Analysis of chromosome 22 deletions in neurofibromatosis type 2-related tumors. *Am J Hum Genet* 1992;51(3):478-85.
- Seizinger BR, Martuza RL, Gusella JF. Loss of genes on chromosome 22 in tumorigenesis of human acoustic neuroma. *Nature* 1986;322(6080):644-7.
- Seizinger BR, Rouleau GA, Ozelius LJ, Lane AH, St George-Hyslop P, Huson S, et al. Common pathogenetic mechanism for three tumor types in bilateral acoustic neurofibromatosis. *Science* 1987;236(4799):317-9.
- Couturier J, Delattre O, Kujas M, Philippon J, Peter M, Rouleau G, et al. Assessment of chromosome 22 anomalies in neurinomas by combined karyotype and RFLP analyses. *Cancer Genet Cytogenet* 1990;45(1):55-62.
- Fiedler W, Claussen U, Ludecke HJ, Senger G, Horsthemke B, Geurts Van Kessel A, et al. New markers for the neurofibromatosis-2 region generated by microdissection of chromosome 22. *Genomics* 1991;10(3):786-91.
- Shimizu T, Seto A, Maita N, Hamada K, Tsukita S, Tsukita S, et al. Structural basis for neurofibromatosis type 2. Crystal structure of the merlin FERM domain. *J Biol Chem* 2002;277(12):10332-6.
- Tsukita S, Yonemura S. Cortical actin organization: lessons from ERM (ezrin/radixin/moesin) proteins. *J Biol Chem* 1999;274(49):34507-10.
- Mangeat P, Roy C, Martin M. ERM proteins in cell adhesion and membrane dynamics. *Trends Cell Biol* 1999;9(5):187-92.
- Bretscher A, Chambers D, Nguyen R, Reczek D. ERM-Merlin and EBP50 protein families in plasma membrane organization and function. *Annu Rev Cell Dev Biol* 2000;16:113-43.
- McClatchey AI, Fehon RG. Merlin and the ERM proteins - regulators of receptor distribution and signaling at the cell cortex. *Trends Cell Biol* 2009;19(5):198-206.
- James MF, Manchanda N, Gonzalez-Agosti C, Hartwig JH, Ramesh V. The neurofibromatosis 2 protein product merlin selectively binds F-actin but not G-actin, and stabilizes the filaments through a lateral association. *Biochem J* 2001;356(Pt 2):377-86.
- Roy C, Martin M, Mangeat P. A dual involvement of the amino-terminal domain of ezrin in F- and G-actin binding. *J Biol Chem* 1997;272(32):20088-95.
- Xu HM, Gutmann DH. Merlin differentially associates with the microtubule and actin cytoskeleton. *J Neurosci Res* 1998;51(3):403-15.
- Braut E, Gautreau A, Lamarine M, Callebaut I, Thomas G, Goutebroze L. Normal membrane localization and actin association of the NF2 tumor suppressor protein are dependent on foldings of its N-terminal domain. *J Cell Sci* 2001;114(Pt 10):1901-12.
- McClatchey AI, Giovannini M. Membrane organization and tumorigenesis--the NF2 tumor suppressor, Merlin. *Genes Dev* 2005;19(19):2265-77.
- Fiévet B, Louvard D, Arpin M. ERM proteins in epithelial cell organization and functions. *Biochim Biophys Acta* 2007;1773(5):653-60.
- Cole BK, Curto M, Chan AW, McClatchey AI. Localization to the cortical cytoskeleton is necessary for Nf2/merlin-dependent epidermal growth factor receptor silencing. *Mol Cell Biol* 2007;28(4):1274-84.
- Neff BA, Welling DB, Akhrametyeva E, Chang LS. The molecular biology of vestibular schwannomas: dissecting the pathogenic process at the molecular level. *Otol Neurotol* 2006;27(2):197-208.
- Curto M, McClatchey AI. Nf2/Merlin: a coordinator of receptor signalling and intercellular contact. *Brit J Cancer* 2008;98(2):256-62.
- Morrison H, Sherman LS, Legg J, Banine F, Isacke C, Haipek CA, et al. The NF2 tumor suppressor gene product, merlin, mediates contact inhibition of growth through interactions with CD44. *Genes Dev* 2001;15(8):968-80.
- Murthy A, Gonzalez-Agosti C, Cordero E, Pinney D, Candia C, Solomon F, et al. NHE-RF, a regulatory cofactor for Na(+)-H+ exchange, is a common interactor for merlin and ERM (MERM) proteins. *J Biol Chem* 1998;273(3):1273-6.
- Reczek D, Berryman M, Bretscher A. Identification of EBP50: A PDZ-containing phosphoprotein that associates with members of the ezrin-radixin-moesin family. *J Cell Biol* 1997;139(1):169-79.
- Tsukita S, Oishi K, Sato N, Sagara J, Kawai A, Tsukita S. ERM family members as molecular linkers between the cell surface glycoprotein CD44 and actin-based cytoskeletons. *J Cell Biol* 1994;126(2):391-401.
- Yonemura S, Hirao M, Doi Y, Takahashi N, Kondo T, Tsukita S, et al. Ezrin/radixin/moesin (ERM) proteins bind to a positively charged amino acid cluster in the juxta-membrane cytoplasmic domain of CD44, CD43, and ICAM-2. *J Cell Biol* 1998;140(4):885-95.
- Bono P, Cordero E, Johnson K, Borowsky M, Ramesh V, Jacks T, et al. Layilin, a cell surface hyaluronan receptor, interacts with merlin and radixin. *Exp Cell Res* 2005;308(1):177-87.
- Alfthan K, Heiska L, Grönholm M, Renkema GH, Carpen O. Cyclic AMP-dependent protein kinase phosphorylates merlin at serine 518 independently of p21-activated kinase and promotes merlin-ezrin heterodimerization. *J Biol Chem* 2004;279(18):18559-66.
- den Bakker MA, Vissers KJ, Molijn AC, Kros JM, Zwarthoff EC, van der Kwast TH. Expression of the neurofibromatosis type 2 gene in human tissues. *J Histochem Cytochem* 1999;47(11):1471-80.
- Akhrametyeva EM, Mihaylova MM, Luo H, Kharzai S, Welling

- DB, Chang LS. Regulation of the neurofibromatosis 2 gene promoter expression during embryonic development. *Dev Dyn* 2006;235(10):2771-85.
- 40) McLaughlin ME, Kruger GM, Slocum KL, Crowley D, Michaud NA, Huang J, et al. The Nf2 tumor suppressor regulates cell-cell adhesion during tissue fusion. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007;104(9):3261-6.
 - 41) Thaxton C, Lopera J, Bott M, Baldwin ME, Kalidas P, Fernandez-Valle C. Phosphorylation of the NF2 tumor suppressor in Schwann cells is mediated by Cdc42-Pak and requires paxillin binding. *Mol Cell Neurosci* 2007;34(2):231-42.
 - 42) Chadee DN, Xu D, Hung G, Andalibi A, Lim DJ, Luo Z, et al. Mixed-lineage kinase 3 regulates B-Raf through maintenance of the B-Raf/Raf-1 complex and inhibition by the NF2 tumor suppressor protein. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006;103(12):4463-8.
 - 43) Shaw RJ, Paez JG, Curto M, Yaktine A, Pruitt WM, Saotome I, et al. The Nf2 tumor suppressor, merlin, functions in Rac-dependent signaling. *Dev Cell* 2001;1(1):63-72.
 - 44) Bai Y, Liu YJ, Wang H, Xu Y, Stamenkovic I, Yu Q. Inhibition of the hyaluronan-CD44 interaction by merlin contributes to the tumor-suppressor activity of merlin. *Oncogene* 2007;26(6):836-50.
 - 45) Jin H, Sperka T, Herrlich P, Morrison H. Tumorigenic transformation by CPI-17 through inhibition of a merlin phosphatase. *Nature* 2006;442(7102):576-9.
 - 46) Nakai Y, Zheng Y, MacCollin M, Ratner N. Temporal control of Rac in Schwann cell-axon interaction is disrupted in NF2-mutant schwannoma cells. *J Neurosci* 2006;26(13):3390-5.
 - 47) Gutmann DH, Haipke CA, Burke SP, Sun CX, Scoles DR, Pulst SM. The NF2 interactor, hepatocyte growth factor-regulated tyrosine kinase substrate (HRS), associates with merlin in the open conformation and suppresses cell growth and motility. *Hum Mol Genet* 2001;10(8):825-34.
 - 48) Bretscher A, Edwards K, Fehon RG. ERM proteins and merlin: integrators at the cell cortex. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2002;3(8):586-99.
 - 49) Maitra S, Kulikaukas RM, Gavilan H, Fehon RG. The tumor suppressors Merlin and Expanded function cooperatively to modulate receptor endocytosis and signaling. *Curr Biol* 2006;16(7):702-9.
 - 50) McCartney BM, Kulikaukas RM, LaJeunesse DR, Fehon RG. The neurofibromatosis-2 homologue, Merlin, and the tumor suppressor expanded function together in *Drosophila* to regulate cell proliferation and differentiation. *Development* 2000;127(6):1315-24.
 - 51) Takahashi K, Sasaki T, Mammoto A, Takaishi K, Kameyama T, Tsukita S, et al. Direct interaction of the Rho GDP dissociation inhibitor with ezrin/radixin/moesin initiates the activation of the Rho small G protein. *J Biol Chem* 1997;272(37):23371-5.
 - 52) von Zastrow M, Sorkin A. Signaling on the endocytic pathway. *Curr Opin Cell Biol* 2007;19(4):436-45.
 - 53) Lazar CS, Cresson CM, Lauffenburger DA, Gill GN. The Na⁺/H⁺ exchanger regulatory factor stabilizes epidermal growth factor receptors at the cell surface. *Mol Biol Cell* 2004;15(12):5470-80.
 - 54) McCartney BM, Fehon RG. Distinct cellular and subcellular patterns of expression imply distinct functions for the *Drosophila* homologues of moesin and the neurofibromatosis 2 tumor suppressor, merlin. *J Cell Biol* 1996;133(4):843-52.
 - 55) Scoles DR, Nguyen VD, Qin Y, Sun CX, Morrison H, Gutmann DH, et al. Neurofibromatosis 2 (NF2) tumor suppressor schwannomin and its interacting protein HRS regulate STAT signaling. *Hum Mol Genet* 2002;11(25):3179-89.
 - 56) Stickney JT, Bacon WC, Rojas M, Ratner N, Ip W. Activation of the tumor suppressor merlin modulates its interaction with lipid rafts. *Cancer Res* 2004;64(8):2717-24.
 - 57) Sigismund S, Argenzio E, Tosoni D, Cavallaro E, Polo S, Di Fiore PP. Clathrin-mediated internalization is essential for sustained EGFR signaling but dispensable for degradation. *Dev Cell* 2008;15(2):209-19.
 - 58) Di Guglielmo GM, Le Roy C, Goodfellow AF, Wrana JL. Distinct endocytic pathways regulate TGF-beta receptor signalling and turnover. *Nat Cell Biol* 2003;5(5):410-21.
 - 59) McClatchey AI, Saotome I, Ramesh V, Gusella JF, Jacks T. The Nf2 tumor suppressor gene product is essential for extraembryonic development immediately prior to gastrulation. *Genes Dev* 1997;11(10):1253-65.
 - 60) McClatchey AI, Saotome I, Mercer K, Crowley D, Gusella JF, Bronson RT, et al. Mice heterozygous for a mutation at the Nf2 tumor suppressor locus develop a range of highly metastatic tumors. *Genes Dev* 1998;12(8):1121-33.
 - 61) Giovannini M, Robanus-Maandag E, Niwa-Kawakita M, van der Valk M, Woodruff JM, Goutebroze L, et al. Schwann cell hyperplasia and tumors in transgenic mice expressing a naturally occurring mutant NF2 protein. *Genes Dev* 1999;13(8):978-86.
 - 62) Kalamirides M, Niwa-Kawakita M, Leblois H, Abramowski V, Perricaudet M, Janin A, et al. Nf2 gene inactivation in arachnoid cells is rate-limiting for meningioma development in the mouse. *Genes Dev* 2002;16(9):1060-5.
 - 63) Stamenkovic I, Yu Q. Merlin, a "magic" linker between extracellular cues and intracellular signaling pathways that regulate cell motility, proliferation, and survival. *Curr Protein Pept Sci* 2010;11(6):471-84.