

Revisión: Mecanismos moleculares de la neurofibromatosis tipo 2

Review:
The molecular mechanisms of neurofibromatosis type 2

JORGE ANÍBAL SIERRA-FONSECA^{1,2}, JAVIER VARGAS-MEDRANO^{1,3}
Y LUIS FERNANDO PLENGE-TELLECHEA^{1,4}

Recibido: Junio 3, 2011

Aceptado: Noviembre 4, 2011

Resumen

En este trabajo presentamos una revisión sobre hallazgos más relevantes de la neurofibromatosis tipo 2 (NF2), la cual se conoce por ser un desorden autosómico dominante caracterizado por la presencia de schwannomas vestibulares bilaterales, aunque pueden presentarse otros tumores como meningiomas y ependimomas. Esta enfermedad es causada por diversas mutaciones en el gen *NF2*, mismo que codifica una proteína conocida como merlina o schwannomina. Merlina está relacionada estructuralmente con la familia de proteínas ERM (Ezrina-Radixina-Moesina), encargadas de acoplar las señales provenientes de las glucoproteínas de la membrana plasmática con el citoesqueleto de actina. El gen *NF2* es considerado como un supresor de tumores, y las evidencias indican que merlina funciona regulando la proliferación y el crecimiento celular. Sin embargo, los mecanismos específicos por medio de los cuales merlina cumple con su función siguen siendo un enigma. Se han identificado diversas moléculas que interactúan con merlina, lo que ha proporcionado indicios acerca de los diversos procesos celulares en los cuales esta molécula participa. Entre las proteínas que interactúan con merlina se incluyen proteínas de función estructural, receptores de membrana plasmática, proteínas citosólicas, GTPasas y adaptadores citoesqueléticos. Las mutaciones en el gen *NF2* afectan la funcionalidad de merlina, lo que produce alteraciones en los mecanismos de acción de merlina dando como origen a la NF2. Son necesarios más estudios para determinar con certeza el papel de merlina en el control de la proliferación celular.

Palabras clave: neurofibromatosis tipo 2, merlina, citoesqueleto, membrana plasmática.

Abstract

In this work, we present a review over the most relevant information of the neurofibromatosis type 2 (NF2), which is known as an autosomal dominant disorder characterized by the presence of bilateral vestibular schwannomas. Other tumors such as meningiomas and ependymomas may be present. The disease is caused by mutations in the *NF2* gene, which encodes a protein known as merlin or schwannomin. Merlin is structurally related to the ERM (Ezrina-Radixina-Moesina) family of proteins, a group of molecules responsible for linking the signals coming from the plasma membrane glycoproteins to the actin cytoskeleton. The *NF2* gene is considered as a tumor suppressor gene, and the evidence indicates that merlin functions by regulating the cell growth and proliferation. However, the specific mechanisms through which merlin fulfill its functions as a tumor suppressor remains enigmatic. Several molecules that interact with merlin have been identified. This has provided clues to determine the cellular processes in which merlin participates. These molecules include structural proteins, plasma membrane receptors, cytosolic proteins, GTPases, and cytoskeletal adapters. Mutations in the *NF2* gene affect the functionality of merlin, altering the mechanisms of action of merlin, giving rise to NF2. Further studies are needed to determine the precise role of merlin on the control of cell proliferation.

Keywords: neurofibromatosis type 2, merlin, cytoskeleton, plasma membrane.

¹ Departamento de Ciencias Químico-Biológicas. Universidad Autónoma de Ciudad Juárez. Av. Plutarco Elías Calles Núm. 1210 Fovissste Chamizal. Cd. Juárez, Chih., México. C. P. 32300. Tel/Fax: 656 688 1800 al 09.

² Department of Biological Sciences, University of Texas at El Paso, El Paso, TX, U.S.A. 79968

³ Center of Excellence for Infectious Diseases, Biomedical Sciences Department, Texas Tech University Health Science Center and Paul L. Foster School of Medicine, El Paso, TX, U.S.A. 79905

⁴ Dirección electrónica del autor de correspondencia: fplenge@uacj.mx.

^{2,3} Dirección actual de permanencia.

Introducción

La neurofibromatosis tipo 2 (NF2) es un desorden autosómico dominante con una prevalencia (que inicialmente fue estimada en 1:200,000) de alrededor de 1:60,000, gracias a la disposición de técnicas modernas y de detección oportuna (Evans, 2009); la mitad de los casos surgidos fue a partir de mutaciones espontáneas (Evans, 2009; Evans *et al.*, 2011). La penetrancia de la enfermedad es de alrededor del 95%.

Fue en 1822 cuando el cirujano escocés Wishart describió por primera vez un caso de NF2 (Friedman *et al.*, 1999; Evans *et al.*, 2000). El rasgo clínico característico del padecimiento es la presencia de schwannomas vestibulares bilaterales, que son tumores de la rama vestibular del octavo par craneal de nervios. También pueden presentarse meningiomas,ependimomas, gliomas y cataratas. Este padecimiento por lo general es grave y puede haber pérdida del oído. La cirugía para extirpar tumores con frecuencia trae como consecuencia la parálisis facial. Es posible encontrar neurofibromas en pacientes con NF2, aunque los neurofibromas plexiformes no son parte de las manifestaciones de esta enfermedad. Los tumores del sistema nervioso central de pacientes con NF2 pueden malignizarse, aunque esto sólo sucede en el 0.5% de los casos (Xiao *et al.*, 2003; Hirsch *et al.*, 2004). La NF2 pertenece a un grupo de enfermedades conocidas como facomatosis (Korf, 2004; Korf, 2005), caracterizadas por el desarrollo de tumores benignos y malignos que afectan predominantemente al sistema nervioso. El concepto de facomatosis fue formulado a principios del siglo veinte por el oftalmólogo Van der Hoeve (1932) [*Trans Ophthalmol Soc U. L.* 1932;52:380-401], donde incluyó tres desórdenes crónicos en los que aparece a través del tiempo un incremento de patologías, debido a la mutación de distintos genes. Estos desórdenes ocasionan tumores como neurofibromas (neurofibromatosis tipo 1, [NF1]), schwannomas (NF2), angiomiopatías (complejo de esclerosis tuberosa, [TSC]) y hemangio-blastomas (síndrome de Von Hippel-Lindau [VHL]). El desarrollo tumoral en NF2 se

ajusta al modelo del doble impacto propuesto por Knudson para los genes supresores de tumores en su estudio estadístico del retinoblastoma (Knudson, 1971). Él apoyó sus observaciones basadas en casos clínicos y de reportes publicados, desarrollando la hipótesis de que el retinoblastoma es un cáncer causado por dos eventos mutacionales. En la forma hereditaria dominante, la mutación es heredada a través de las células germinales (unilateral) y la segunda ocurre en células somáticas. Esta última mutación no fue adquirida de forma heredable, puede ser adquirida por el ambiente (sola, sin combinarse con la germinal podría considerarse unilateral). La suma de estas mutaciones heredadas de tipo germinal y la somática producen una mutación bilateral. La segunda mutación (somática), produce un promedio de tres retinoblastomas por individuo, que a su vez heredó la mutación de alguno de sus progenitores (mutación bilateral). Los cálculos se basaron en estimaciones indirectas a través de un análisis estadístico de distribución de Poisson. Con estos datos se pueden obtener tres cálculos diferentes: se puede explicar el portador ocasional del gen que no presenta tumor, los que desarrollan solamente tumores unilaterales o bilaterales, así como explicar los casos de tumores múltiples en un ojo. Este valor promedio para el número de tumores que ocurren en los portadores genéticos puede ser de utilidad con el fin de estimar la tasa de mutación para cada tipo de mutación.

La finalidad de esta revisión es recopilar la información relevante sobre las bases y mecanismos moleculares que caracterizan a la neurofibromatosis tipo 2.

El gen *NF2*

La *NF2* es provocada por mutaciones en el gen *NF2*, mismo que codifica a una proteína llamada merlina, o en ocasiones también llamada schwannomina (Rouleau, *et al.*, 1993). La posición cromosómica del gen *NF2* es 22q12 (Scoles, 2008). Este gen es de aproximadamente 100 kb de ADN genómico, contiene 17 exones y se le considera como un gen supresor de tumores (Rouleau *et al.*, 1993; Bianchi *et al.*, 1994; Zucman-Rossi *et al.*, 1998). La tasa de mutación de este gen se calcula en 6.5×10^{-6} (Kimura *et al.*, 2000). Se han descrito dos principales ARNm transcritos a partir del gen *NF2*, con tamaños de 2.6 kb y 7 kb, aunque también se ha detectado un transcrito débil de 4.4 kb (Shang *et al.*, 2002). Actualmente se conocen más de 100 mutaciones para este gen (Zucman-Rossi *et al.*, 1998). Estas alteraciones son principalmente mutaciones sin sentido, mutaciones por cambio de marco, variaciones en el empalme (*splicing*) y deleciones. Este tipo de mutaciones dan origen a una proteína truncada con una funcionalidad reducida. Además, la pérdida del cromosoma 22 o de su brazo largo es el evento más común en schwannomas, y se han encontrado mutaciones del gen *NF2* en diversos tumores malignos como mesoteliomas, tumores perineurales, carcinomas esporádicos de la tiroides y carcinomas hepatocelulares, aunque estos tumores no son parte de la sintomatología de la enfermedad. El aislamiento del gen *NF2* ha facilitado la identificación de mutaciones dentro de *NF2*, sin embargo, no se ha logrado establecer una clara relación entre genotipo y fenotipo (Welling, 1998). La inactivación del gen *NF2* y la pérdida de la expresión de merlina se asocian al desarrollo de meningiomas y schwannomas. En el caso de schwannomas y meningiomas que ocurren de forma esporádica, la expresión de merlina se pierde hasta en el 80% de los casos. Además, la reintroducción de merlina funcional *in vitro* en schwannomas y meningiomas trae como resultado una supresión del crecimiento celular (Evans *et al.*,

1992; Wolff *et al.*, 1992; Bianchi *et al.*, 1994; Bianchi *et al.*, 1995; DenBakker *et al.*, 1995; Gutmann *et al.*, 1997; Poyhonen, 1999; Lasota *et al.*, 2001; Reed y Gutmann, 2001; Pineau *et al.*, 2003; Sheik *et al.*, 2004.)

Merlina y las proteínas ERM

Hoy día se conocen alrededor de 10 isoformas humanas de merlina, donde las más comunes son las isoformas I y II que básicamente difieren en el C-terminal que pertenecen a los exones 16 y 17 respectivamente (Rouleau *et al.*, 1993). La isoforma I de merlina está constituida por 595 residuos de aminoácidos, mientras que la isoforma II posee 590 residuos, ambas poseen masas aproximadas de entre 65-70 kDa (Schimizu *et al.*, 2002). El término merlina proviene del inglés *moesin*, *ezrin*, *radixin-like protein*. El empalme alternativo produce dos isoformas de merlina, y aunque se han descrito otras dos isoformas de merlina a nivel de ARN, por el momento se desconoce la importancia fisiológica de la existencia de estas variantes. Merlina se expresa en células del sistema nervioso central como neuronas, células gliales, células de Schwann, astrocitos, células meningeales y células endoteliales, aunque también se expresa en fibroblastos y linfoblastos (Stamenkovic y Yu, 2010). La expresión de esta proteína también puede ser detectada en órganos como el riñón, los pulmones, gónadas, hígado, páncreas, seno, retina, glándula suprarrenal y vasos sanguíneos. Aunque el gen *NF2* fue clonado de manera independiente por dos grupos de investigación en 1993 (Rouleau *et al.*, 1993), las funciones de su producto proteico y sus mecanismos de acción siguen sin comprenderse por completo. Merlina muestra una homología estructural significativa entre el 45-47% con una familia de proteínas altamente conservadas: las proteínas ERM (*Ezrina-Radixina-Moesina*), pertenecientes a la superfamilia de la proteína 4.1 (Figs. 1 y 2). A este grupo de proteínas se les atribuyen funciones de organización del citoesqueleto,

específicamente uniendo proteínas de la superficie celular con los microfilamentos de actina. Los miembros de esta superfamilia de proteínas se caracterizan por la presencia de una región de 35 kDa conocida como dominio FERM (Four.1 protein, Ezrina, Radixina, Moesina). En las proteínas ERM, este dominio está seguido por una región de hélices α y el extremo carboxilo terminal. La estructura primaria de merlina es muy similar a la descrita, ya que también contiene tres dominios estructurales: el dominio FERM (residuos 1-302), una región de hélices α (residuos 303-478) y el extremo carboxilo terminal que abarca los residuos 479-595 (Rouleau *et al.*, 1993; Trofatter *et al.*, 1993; Bianchi *et al.*, 1994; Chishti *et al.*, 1998; Schmuker *et al.*, 1999; Sainio, 2000; Shimizu *et al.*, 2002; Sun *et al.*, 2002; Ramesh *et al.*, 2004).

Mecanismo de acción de merlina

Merlina parece intervenir claramente en la regulación del crecimiento y la proliferación celular, sin embargo, no es su única función, ya que se ha demostrado que merlina interactúa con numerosas proteínas (Fig. 3C), sugiriendo su participación en diversos procesos celulares, tales como motilidad celular y distintos procesos de señalización (Curto y McClatchey, 2008). Además, merlina es fundamental durante el desarrollo embrionario y en la diferenciación de tejidos, ya que experimentos realizados en ratones demuestran que la inactivación total del gen *NF2* lleva a letalidad embrionaria entre los días seis y siete de gestación (McClatchey *et al.*, 1997; McCartney *et al.*, 2000). La molécula de merlina carece de un dominio catalítico, y para cumplir con su función supresora de tumores, esta debe ser capaz de formar dos interacciones intramoleculares que involucran auto-plegamientos de la molécula (para más detalle vea el apartado de Regulación de merlina). La primera interacción involucra la unión del extremo amino al extremo carboxilo y la segunda consiste en un auto-plegamiento del extremo amino que estabiliza la interacción amino-carboxilo (Stamenkovic y Yu, 2010) (Fig.

3B). La formación de complejos intramoleculares de merlina no es suficiente para explicar su función supresora de tumores, pero la correcta localización de merlina en la membrana plasmática depende directamente del auto-plegamiento del extremo amino (Gutmann *et al.*, 1999; Brault *et al.*, 2001). El análisis genético de muestras de pacientes con *NF2* demostró que las deleciones en el N-terminal del dominio FERM de merlina ocurren frecuentemente y están relacionadas con la detección precoz y mal diagnóstico del tumor (Rouleau *et al.*, 1993; Koga *et al.*, 1998; Johnson *et al.*, 2002). La sobreexpresión de múltiples mutantes de merlina, además, fue causa de excesiva proliferación de las células epiteliales de la mosca *Drosophila* a través de la interferencia de la actividad endógena de merlina nativa (LaJeunesse *et al.*, 1998; Stamenkovic y Yu, 2010). La búsqueda de correlaciones entre genotipo y fenotipo ha puesto de manifiesto un vínculo entre las mutaciones que generan un producto de la *NF2* truncada y la severidad de la enfermedad (Parry *et al.*, 1996; Rutledge *et al.*, 1996). Las mutaciones de tipo puntual han sido analizadas entre el 34-66% de los pacientes con *NF2* (Zucherman-Rossi *et al.*, 1998). Las interacciones descritas dan lugar a la posibilidad de que esta proteína funcione como un integrador molecular, es decir, que la formación de estos complejos intramoleculares pueda tener como objetivo la interacción de merlina con otras proteínas que potencialmente pueden actuar como efectoras de la señal reguladora del crecimiento celular. Se ha descubierto que ciertas mutaciones impiden el auto-plegamiento del extremo amino. Merlina fue la primera proteína codificada por un gen supresor de tumores que se encontró ubicada en la membrana plasmática, específicamente en regiones especializadas, conocidas como micro-dominios de membrana (Stickney *et al.*, 2004). Merlina actúa desde estas regiones celulares, e incluso, la interacción con lípidos específicos podría modular su actividad supresora de la proliferación celular.

Figura 1. Estructura general de merlina. El dominio FERM tiene 3 subdominios, seguido por una región de hélices α y un extremo carboxilo terminal (Adaptado con permiso de [Sun et al. J. Cell. Sci. 2002; 115:3991-4000](#)).

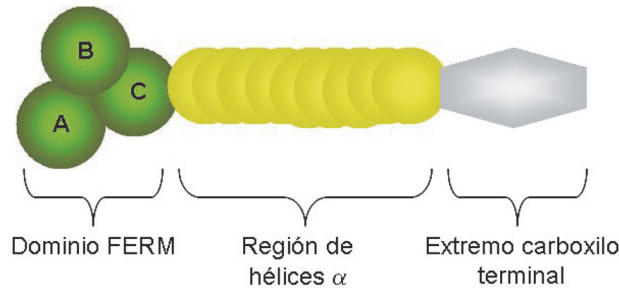
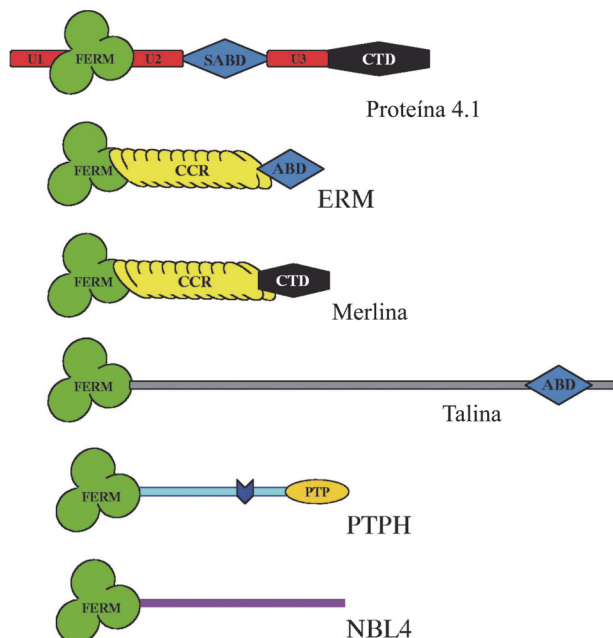


Figura 2. Estructura de los dominios de la superfamilia Proteína 4.1. La característica común de los miembros de esta familia es la alta homología del dominio FERM N-terminal. El grado de similitud de los dominios FERM comparados con el del miembro base de esta superfamilia, la Proteína 4.1 son del siguiente modo: La proteína 4.1N, el 71%; Proteínas 4.1G, 74%; Proteína 4.1B, el 73%; Ezrina/moesina /radixina, del 24-32%; Merlina, el 28%; Talina, el 20%; PTPH, el 37%; y NBL4, el 40%. Merlina es estructuralmente similar a las proteínas ERM y estas cuatro proteínas constituyen la subfamilia de ERM. Los dominios que aparecen como prototipo de la proteína de 4.1 se encuentran conservados entre los miembros de la subfamilia de proteínas 4.1. Talina, PTPH y las proteínas NBL4 se muestran como una comparación. ABD (dominio de unión a actina), CCR (predicciones de la región hélice- α), CTD (dominio carboxilo terminal); FERM (dominio Ezrin-radixina-moesina de la proteína 4.1); PTP (proteína tirosina fosfatasa), SABD (dominio de unión espectrina-actina); U1, 2, 3 (regiones únicas). (Adaptado con permiso de [Sun et al. J. Cell. Sci. 2002; 115:3991-4000](#)).



Merlina y la organización del citoesqueleto

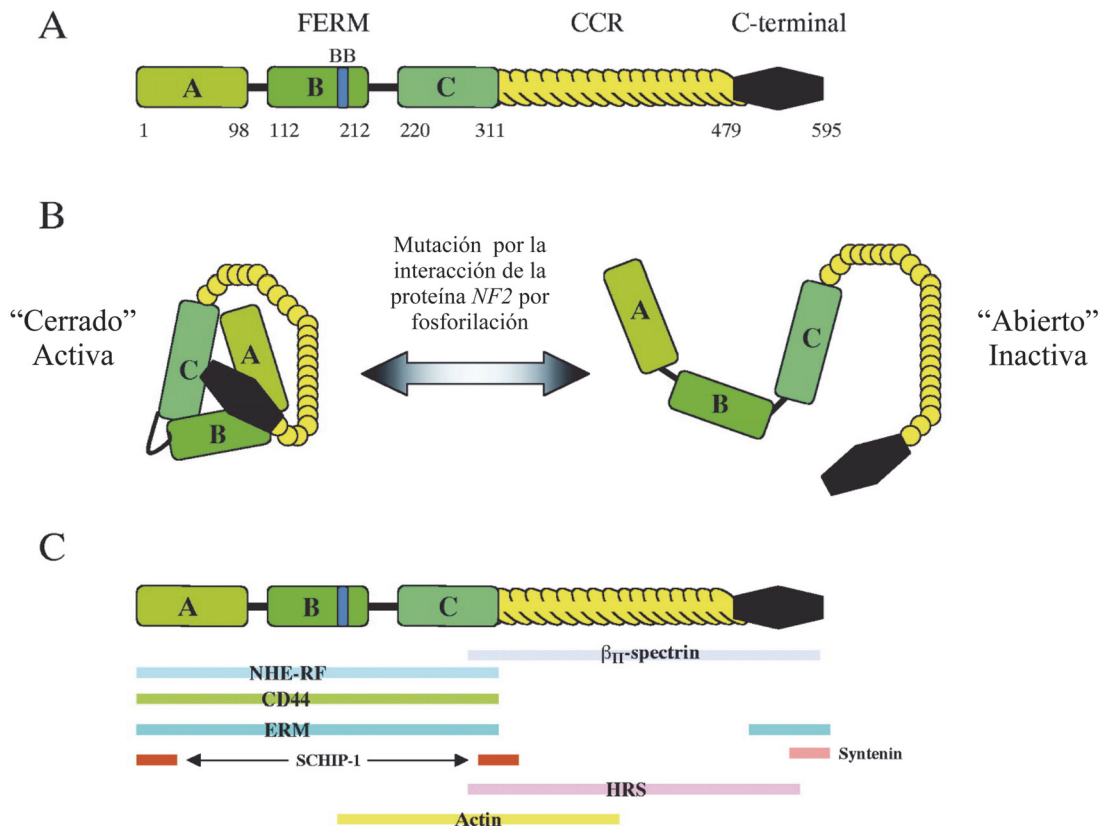
Merlina interactúa con el citoesqueleto de actina, lo que sugiere que también tiene un papel determinante en la morfología celular (Fig. 3C). Las células de schwannomas carentes del gen *NF2* muestran alteraciones en la organización del citoesqueleto de actina, y se ha demostrado que merlina se localiza principalmente en las áreas de remodelación membranal y en rugosidades celulares, donde también se localiza la actina (Xu y Gonzalez *et al.*, 1996; Gutmann, 1998; Pelton *et al.*, 1998). Adicionalmente, se ha encontrado que merlina interactúa selectivamente con actina en su forma soluble (G-actina) y no con la forma polimérica (F-actina), lo que sugiere que merlina pudiera tener un papel en la regulación de la polimerización y estabilización de los microfilamentos (James *et al.*, 2001). Esta noción es apoyada por otro estudio en el que se encontró la interacción de merlina con la proteína N-WASP, cuya función consiste en promover el ensamblaje de los microfilamentos de actina. Además de asociarse con los microfilamentos de actina, merlina interactúa también con los microtúbulos (Miki *et al.*, 1998; Manchanda *et al.*, 2005). Los microtúbulos son componentes indispensables del citoesqueleto y participan en una gran variedad de funciones celulares, incluyendo: división celular, motilidad, diferenciación, tráfico vesicular, determinación de la morfología celular, entre otros. Aunque en un principio la interacción de merlina con los microtúbulos solo se había demostrado *in vitro*, en años recientes diversos estudios proporcionaron evidencia sobre la existencia de esta interacción *in vivo* (Xu y Gutmann, 1998; Stokowski *et al.*, 2000). Dos estudios que utilizaron líneas celulares derivadas de tumores gliales demostraron que merlina se co-localiza con los microtúbulos, además de que merlina parece tener una función directa en la regulación del ensamblaje de los microtúbulos (Muranen *et al.*, 2005; Muranen *et al.*, 2007). Un estudio por MacDougall y colaboradores (MacDougall

et al., 2001) demostró que ciertas mutaciones en el gen que codifica para la merlina en *Drosophila* provocan la desorganización de los microtúbulos. Además, dos estudios que utilizaron líneas celulares derivadas de tumores gliales demostraron que merlina se co-localiza con los microtúbulos, además de que merlina parece tener una función directa en la regulación del ensamblaje de los microtúbulos (Muranen *et al.*, 2005; Muranen *et al.*, 2007).

Merlina también interactúa con paxilina, una proteína adaptadora del citoesqueleto que funciona como un punto de convergencia para distintas señales dependientes de factores de

crecimiento, y se encarga de asociar estas señales con moléculas capaces de efectuar cambios en el citoesqueleto de actina. Merlina se asocia directamente con paxilina mediante dos dominios de unión a paxilina (PBD). El primer PBD es codificado por el exón 2 y se encuentra en el dominio FERM de merlina. El segundo PBD es codificado por los exones 12 y 13 y se localiza en el extremo C-terminal de la proteína. Se han reportado mutaciones en los exones codificadores de los PBD de merlina que están asociadas a NF2, y estas mutaciones impiden la asociación directa de merlina a paxilina, por lo que esta interacción es crucial para que merlina cumpla con sus funciones.

Figura 3. Estructura e interacciones de merlina. (A) Merlina contiene tres dominios de interacciones conservadas proteína-proteína: el dominio FERM que es su región N-terminal (CTD) y C-terminal están separadas por una horquilla de hélice- α . El estudio cristalográfico evidenció que el dominio FERM de merlina contiene tres subdominios que a su vez muestran una configuración de tipo trébol. El dominio FERM de merlina contiene una única «caja azul» (blue box, [BB]) residuos 177-183) en comparación a otras proteínas ERM. (B) Merlina puede adoptar dos conformaciones: una *cerrada-activa* y una *abierto-inactiva*. Merlina puede activar estas dos conformaciones como un resultado de la fosforilación, la unión de lípidos o por la interacción de proteínas de mutaciones de NF2. (C). Merlina interactúa con gran cantidad de moléculas incluyendo NHE-RF, espectrina- β II (β II-spectrin), CD44, otras proteínas ERM, SCHIP-1, HRS, actina y sintetina (actin, syntetin), las cuales podrían afectar las funciones de merlina como un supresor del crecimiento (Adaptado con permiso de Sun *et al.* J. Cell. Sci. 2002; 115:3991-4000).



Paxilina determina la localización de merlina en la membrana plasmática, lo que facilita la interacción de merlina con algunas glucoproteínas de la membrana plasmática como $\beta 1$ -integrina, la cual pertenece a un grupo de moléculas de estructura heterodimérica que actúan como receptores de adhesión celular. Con la intervención de paxilina, merlina puede formar complejos con $\beta 1$ -integrina, participando así en la regulación de la proliferación y motilidad celular. Además, merlina puede interactuar con los microfilamentos de actina a través de otras interacciones proteicas con otras moléculas como β II-espectrina e incluso interactuado con otras proteínas ERM como Ezrina (Aplin *et al.*, 1998; Obremski *et al.*, 1998; Scoles *et al.*, 1998; Gronholm *et al.*, 1999; Turner, 2000; Fernandez-Valle *et al.*, 2002).

La organización del citoesqueleto requiere de un intercambio iónico a través de la membrana plasmática, mismo que es llevado a cabo por el intercambiador Na^+/H^+ (INH). Este intercambiador es una glucoproteína de la membrana plasmática que se expresa ampliamente en diversos tipos celulares y se encarga de regular el pH intracelular, removiendo H^+ del citoplasma e intercambiándolo por Na^+ que obtiene del espacio extracelular. Además de prevenir la acidificación del interior celular, el INH también participa en procesos de apoptosis, proliferación y diferenciación celular (Counillon *et al.*, 2000; Bullis *et al.*, 2002). Las proteínas ERM influyen en el funcionamiento del INH, ya que este es capaz de interactuar con las proteínas ERM, mismas que se unen al intercambiador con el citoesqueleto de actina con el fin de regular la morfología celular y de participar en procesos de adhesión y motilidad. Una de las consecuencias de la apoptosis es la pérdida de tamaño en las células, por lo que el INH, mediante el intercambio iónico participa también en la resistencia a apoptosis, convirtiéndose en un factor crítico para la sobrevivencia de la célula (Bortner y Cidlowski, 2002; Wu *et al.*, 2004). En otro hallazgo relacionado, un estudio anterior demostró que el cofactor regulador del intercambiador Na^+/H^+

(CR-INH), el cual es una proteína citoplásmica, interactúa directamente con merlina y con las proteínas ERM. Este cofactor se une al intercambiador y regula su actividad a través de la proteína quinasa A (Murthy *et al.*, 1998). Otro estudio demostró que la interacción entre el CR-INH y merlina no es siempre posible, debido a los plegamientos intramoleculares que sufre merlina, mismos que enmascaran el sitio de unión al cofactor (Gonzalez-Agosti *et al.*, 1999).

Interacción de merlina con diversas cascadas de señalización

Al igual que las demás proteínas ERM, merlina puede interactuar con la cola citoplásmica de CD44 (Fig. 3C), una glucoproteína transmembranal que funciona como receptor del ácido hialurónico, que es a su vez un glucosaminoglucano de alto peso molecular muy abundante en la matriz extracelular (Tsukita *et al.*, 1994; Sainio *et al.*, 1997; Stern, 2003). CD44 juega un papel fundamental en diversos procesos celulares, incluyendo adhesión, migración, invasión y sobrevivencia celular. Merlina regula la inhibición por contacto de la proliferación celular en respuesta al ácido hialurónico a través de su interacción con CD44. Aún cuando CD44 es codificada por un solo gen, existen múltiples isoformas de esta glucoproteína como resultado del empalme alternativo, y ciertas isoformas están relacionadas con un fenotipo canceroso. Es posible que CD44 forme complejos con merlina y otras proteínas ERM para funcionar como un interruptor, existiendo en dos modalidades, una que permite el crecimiento celular y otra que lo suprime (Hunter, 1997; Morrison *et al.*, 2001; Cichi y Pure, 2003; McClatchey y Giovannini, 2005).

Merlina también está implicada en la cascada de señalización del factor de crecimiento del hepatocito (HGF) (Krasnoselsky *et al.*, 1994). Esto al interactuar con una proteína conocida como sustrato de tirosina quinasa regulado por el factor de crecimiento del hepatocito (HRS). HRS es una proteína de 115 kDa que se

localiza cerca de los endosomas y juega un papel determinante en el tráfico endosomal y en las vías celulares de degradación, además de ser el blanco de fosforilación de diversos receptores, como C-met, que es el receptor del HGF. El HGF promueve la motilidad celular y es un mitógeno muy potente para las células de Schwann, que son las responsables de la formación de schwannomas, uno de los tumores típicos en pacientes con NF2. Estas evidencias convierten a HRS en un candidato que pudiera funcionar como efector de merlina (Raiborg and Stenmark, 2002; Scoles *et al.*, 2002; Clague y Urbe, 2001). HRS interactúa con la forma abierta de merlina en una región específica del extremo carboxilo de merlina. Además, la sobre-expresión de HRS en células de schwannomas provoca una disminución en la proliferación y motilidad celular (Gutmann *et al.*, 2001). Otro estudio demuestra que la función supresora del crecimiento celular por merlina es nulificada en células carentes de la expresión de HRS; sin embargo, esta molécula puede inhibir el crecimiento celular en ausencia de merlina (Sun *et al.*, 2002b). En células de schwannomas se ha demostrado que tanto merlina como HRS inhiben la activación de los transductores de señales y activadores de la transcripción (Scoles *et al.*, 2002). En conjunto, estos resultados demuestran que la interacción merlina-HRS es fundamental para que merlina pueda cumplir con su función supresora de tumores.

Merlina también participa en mecanismos de señalización celular asociados a GTPasas de tipo Rho. Este tipo de GTPasas unen nucleótidos de guanina (GTP y GDP) y alternan entre una forma activa e inactiva hidrolizando el GTP a GDP. Las GTPasas tipo Rho requieren de la adición a su estructura de lípidos isoprenoides, fenómeno que es crítico para que la GTPasa se ubique en el lugar apropiado e interactúe con biomembranas específicas. Esto se realiza a través de una interacción con un inhibidor de disociación de nucleótidos de guanina (GDI), que permite a la GTPasa permanecer soluble en el citosol (Paduch *et al.*, 2001). Entre las funciones

de este grupo de GTPasas se encuentra la regulación del crecimiento celular, tráfico de membranas, regulación de la expresión génica y reorganización del citoesqueleto de actina en respuesta a señales extracelulares (Takai *et al.*, 2001). Los miembros más conocidos de este conjunto de proteínas son Rho, Rac y Cdc42. Los primeros indicios de la participación de merlina en procesos celulares asociados a GTPasas tipo Rho fueron proporcionados por la presencia de anomalías citoesqueléticas en schwannomas, mismas que pueden ser revertidas por la acción de las GTPasas Rac y Rho (Pelton *et al.*, 1998). Se ha descrito que merlina funciona como un regulador de la vía de señalización Rho/Cdc42. Esto debido a que la asociación de merlina con el citoesqueleto disminuye considerablemente en células que expresan formas activas de Rac. Otro estudio apoya esta idea al demostrar un aumento en la activación de Rac en células de schwannomas, junto con la correspondiente activación de sus efectores «corriente abajo» en esta cascada de señalización (Shaw *et al.*, 2001; Kaempchen *et al.*, 2003).

Merlina es fosforilada y activada por la quinasa activada por p21 (PAK) en respuesta a la activación de las GTPasas Rac y Cdc42. PAK es un blanco común de estas dos GTPasas (Xiao *et al.*, 2002). Cabe mencionar que merlina también regula la inhibición por contacto del crecimiento celular al inhibir la translocación de Rac hacia la membrana plasmática, proceso que inhibe el crecimiento celular (Okada *et al.*, 2005).

Merlina parece tener un papel fundamental en la regulación de la actividad de Ras. Así lo demuestra un estudio donde la expresión de merlina es capaz de revertir el fenotipo maligno inducido por Ras y restaurar la inhibición por contacto del crecimiento celular (Tikoo *et al.*, 1994). Un estudio más reciente clarificó un poco más acerca de esta acción de merlina sobre Ras, al demostrar que merlina inhibe el crecimiento celular acelerado promovido por Ras de tres formas. La primera de estas rutas consiste en atenuar la fosforilación de Rb

(proteína retinoblastoma), que en su forma desfosforilada actúa secuestrando proteínas estimuladoras de la expresión génica. La segunda ruta consiste en detener el avance del ciclo celular al disminuir los niveles de ciclina D1, y la última consiste en la inhibición de la expresión de genes específicos al inactivar a sus correspondientes factores de transcripción. Otra función de merlina relacionada con Ras es la regulación negativa de la transcripción de genes específicos mediante la inhibición de la vía de señalización de Ras (Alberts *et al.*, 2002; Kim *et al.*, 2002; Lim *et al.*, 2003). En otro estudio se demostró que merlina puede influenciar la transducción de señales vía Ras y Rac, en un proceso que también involucra otras proteínas ERM (Morrison *et al.*, 2007).

Merlina también está implicada en la vía de señalización de la fosfatidilinositol-3 quinasa (PI3-K). Esto ocurre mediante la interacción de merlina con una GTPasa específica del cerebro conocida como PIKE (estimulador de la PI3-K), que funciona aumentando la actividad quinasa de PI3-K. Merlina se une a PIKE y evita la interacción con PI3-K, lo que nulifica el efecto estimulador de PIKE sobre la actividad de PI3-K. Además, ciertas formas mutantes de merlina son incapaces de interactuar con PIKE, por lo que la actividad de PI3-K permanece intacta. Estas evidencias sugieren que la GTPasa PIKE es fundamental para el correcto funcionamiento de merlina (Ye *et al.*, 2002; Rong *et al.*, 2004).

Otras interacciones de merlina

En adición a las interacciones ya descritas, se han identificado otras moléculas con las cuales interactúa merlina, entre las que se encuentran SIP (del inglés *Schwannomin Interacting Protein*), que interactúa con merlina *in vivo* e *in vitro* (Goutebroze *et al.*, 2000). Al igual que merlina, SIP se localiza cerca de la membrana plasmática. Aunque el significado de esta interacción no se conoce con certeza, es probable que ciertas modificaciones post-traduccionales, el empalme alternativo e inclusive mutaciones, sean responsables de esta interacción.

Otra molécula con la que interactúa merlina se conoce como PAM (Proteína Asociada a Merlina). Esta proteína está constituida por 749 aminoácidos y su localización subcelular coincide con la de merlina, aunado a que ambas proteínas interactúan directamente en células de mamíferos. A pesar de que el mecanismo preciso de la interacción merlina-PAM no ha sido esclarecido, es probable que PAM funcione como un efector de merlina en la regulación de la tumorigénesis (Lee *et al.*, 2004).

Sintenina es otra proteína que interactúa con merlina (Fig. 3C). Sintenina es una molécula capaz de reconocer los dominios citoplásmicos de los sindecanos. Los sindecanos son proteoglicanos transmembranales que participan en procesos de adhesión celular, en donde también actúan como receptores de diversas moléculas, entre las que se encuentran factores de crecimiento y proteínas de la matriz extracelular. Sintenina funciona como un adaptador entre el citoesqueleto y los sindecanos, y además, está involucrada en el control del tráfico vesicular. La isoforma 1 de merlina interactúa directamente con sintenina, lo que sugiere una participación de merlina en la formación de complejos citoesqueléticos y en el transporte vesicular intracelular, afectando de esta forma el crecimiento y la adhesión celular (Fialka *et al.*, 1999; Jannatipour *et al.*, 2001; Bass y Humphries, 2002).

Otra proteína que interactúa con merlina es magicina, la cual ha mostrado su interacción tanto *in vivo* como *in vitro*. Al igual que merlina, magicina se ubica bajo la membrana plasmática, e interactúa también con los microfilamentos de actina. Por otra parte, magicina también interactúa con Grb2 (receptor de factor de crecimiento que se enlaza a proteína), una proteína adaptadora que influye sobre la actina del citoesqueleto en respuesta a ciertas señales. De manera que al interactuar con Grb2 y con merlina, magicina involucra a merlina en procesos dependientes de receptores de membrana y apoya la idea de la participación de merlina en la organización de

los componentes del citoesqueleto (Carrier *et al.*, 2000; Wiederhold *et al.*, 2004).

Aunque la frecuencia con que se malignizan los tumores de la NF2 es baja, los mecanismos que llevan a la transformación maligna son hasta la fecha pobremente comprendidos. La pérdida en la adhesión de células tumorales es un paso crítico en la carcinogénesis y en la metástasis. Las cadherinas son proteínas de la superficie celular que participan en las interacciones célula-célula. En ciertos tipos de cáncer, existen alteraciones en la expresión de las cadherinas. Se ha descrito que merlina participa en procesos de adhesión celular, interactuando con componentes de las uniones adherentes, como las cadherinas (Scoles *et al.*, 1998; Lallemand *et al.*, 2003). También se ha descubierto que merlina estabiliza la conformación final de las uniones adherentes y favorece la inhibición por contacto del crecimiento celular, por lo que es de esperarse que la pérdida de la expresión de merlina favorezca la tumorigénesis y la metástasis (Flaiz *et al.*, 2008).

En la actualidad se sabe que existen conexiones entre el ciclo celular y los procesos de tumorigénesis y carcinogénesis. En el caso de NF2, se ha demostrado que merlina inhibe la proliferación celular y detiene el avance del ciclo celular en G₁. Esto como resultado de una reducción en la expresión de ciclina D1 y una disminución en la actividad de la quinasa dependiente de ciclina 4 (CDK4). El efecto inhibitorio de merlina sobre la proliferación celular es revertido por la re-introducción de ciclina D1 a la célula. Las ciclinas y las CDK son proteínas indispensables para la regulación del ciclo celular, e incluso se han encontrado mutaciones que inactivan estas proteínas en distintos tipos de tumores malignos, por lo que merlina podría ejercer su función supresora de tumores actuando directamente sobre reguladores del ciclo celular (Sherr, 1996; Yamasaki y Pagano, 2004; Xiao *et al.*, 2005).

Regulación de merlina

La fosforilación de merlina, es una modificación post-traducciona que parece tener

un papel fundamental en el funcionamiento de esta proteína. Se ha reportado que las proteínas ERM (incluyendo a merlina) pueden formar interacciones intramoleculares o auto-plegamientos (Figs. 2 y 3A-C). Estos plegamientos pueden ser afectados por interacciones con otras moléculas, por mutaciones o por fosforilación. En un estado hipofosforilado, las proteínas ERM adoptan una conformación cerrada, mientras que su fosforilación induce la apertura de la molécula. Mediante esta serie de plegamientos, las proteínas ERM se alternan entre dos estados y enmascaran sitios de interacciones potenciales con otras proteínas que pueden ejercer diversas señales relacionadas con la organización del citoesqueleto, inclusive, la forma hipofosforilada de merlina está asociada al contrarresto del crecimiento celular (Gary y Bretscher, 1995; Magendantz *et al.*, 1995; Hirao *et al.*, 1996; Shaw *et al.*, 1998; Pearson *et al.*, 2000). La fosforilación de merlina por PAK en el residuo específico de serina 518 (S518) produce efectos sobre la localización subcelular de merlina (Kissil *et al.*, 2002). Además, se ha demostrado que la fosforilación de merlina en S518 impide el auto-plegamiento de la molécula, lo que a su vez impide que merlina interactúe con CD44 y HRS, dos proteínas indispensables para el correcto funcionamiento de merlina (Rong *et al.*, 2004). Otro estudio donde se utilizaron células de schwannomas que expresaban formas mutantes de merlina permitió demostrar que la fosforilación de merlina en S518 impide a merlina ejercer su función supresora del crecimiento celular e induce cambios en la morfología celular, lo que indica que la fosforilación de merlina es un parámetro crítico en su funcionamiento (Surace *et al.*, 2004). Recientemente se descubrió que la fosforilación de merlina en un residuo de serina del extremo amino terminal parece influenciar la organización del citoesqueleto de actina, provocando cambios en la morfología celular (Laulajainen *et al.*, 2008).

La fosforilación de merlina tiene también implicaciones en la regulación de la cascada

de señalización de Ras, ya que la fosforilación de merlina en S518 inactiva el efecto inhibitorio de merlina sobre esta vía de señalización (Jung *et al.*, 2005). Además, otro estudio indica que los residuos treonina-230 y serina-315 son blancos de fosforilación por la quinasa Akt. Aunque el significado de esta modificación no ha sido descifrada por completo, aparentemente afecta la actividad supresora del crecimiento de merlina (Tang *et al.*, 2007; Ye, 2007).

Otro mecanismo asociado con la regulación de la actividad de merlina es la vía de degradación proteica de la ubiquitina-proteosoma. Este mecanismo proteolítico funciona marcando a las proteínas mediante la adición de ubiquitina para que posteriormente sean degradadas por el proteosoma (Ciechanover *et al.*, 2000). Los niveles de merlina en tumores asociados a NF2, son considerablemente bajos, lo que impide la detección de la proteína aún en formas truncadas (Gutmann *et al.*, 1997; Stemmer-Rachamimov *et al.*, 1997). Esto indica que las formas mutantes de merlina son rápidamente degradadas en la célula. En células de Schwann transfectadas, las formas mutadas de merlina son degradadas rápidamente por la vía ubiquitina-proteosoma (Gautreau *et al.*, 2002). Además, utilizando una serie de cultivos primarios tumorales derivados del sistema nervioso, se ha descubierto que la fosforilación de merlina por Akt va seguida por ubiquitinación y la subsecuente degradación por el complejo del proteosoma (Huang y Wang, 2001). Esto indica que la proteólisis de las formas mutantes de merlina es un mecanismo fisiológico mediante el cual la célula se deshace de proteínas carentes de funcionalidad, lo que podría también contribuir al desarrollo tumoral y además hace imposible la detección de merlina en células tumorales.

Otro mecanismo proteolítico asociado con la degradación y regulación de merlina se relaciona con una proteasa conocida como calpaína (Kimura *et al.*, 2000). Son enzimas cisteína proteasas citosólicas que dependen de Ca^{2+} para cumplir con su función proteolítica. Aunque las funciones de calpaína no han sido descifradas por completo, se ha ligado a esta

proteasa con procesos asociados a señales de Ca^{2+} , control de la proliferación celular y apoptosis. La actividad aberrante de esta proteasa está asociada a ciertos estados patológicos, incluyendo la metástasis y la degeneración neuronal (Huang y Wang, 2001; Suzuki *et al.*, 2004). Los primeros estudios arrojaron evidencias indicando que la degradación de merlina mediadas por μ - y m-calpaínas en schwannomas y meningiomas podría tener un papel importante en relación con la pérdida de la expresión de merlina y el aumento del crecimiento celular (Kimura *et al.*, 1998; Kimura *et al.*, 2000). Sin embargo, otros estudios no pudieron demostrar una relación entre la actividad proteolítica de calpaína y los niveles de merlina (Ueki *et al.*, 1999; Evans *et al.*, 2001). De manera que al igual que la vía ubiquitina-proteosoma, la acción de calpaína sobre merlina parece tener una función en la regulación de la actividad celular de merlina, pero no parece contribuir directamente al desarrollo tumoral. Recientemente se ha demostrado que distintos residuos del C-terminal de merlina regulan su actividad morfogénica y supresora de tumores con sobrelapamientos (Lulajainen *et al.*, 2012), donde se caracterizó el papel de los residuos que juegan un papel de importancia sobre la regulación y proliferación celular, en la organización de citoesqueleto, la fosforilación y las asociaciones intermoleculares. Ello se realizó mediante dos isoformas completas de merlina y truncando mutaciones encontradas en pacientes. Ellos se enfocaron en la región de los residuos 545-547 del C-terminal, que es evolutivamente conservada, donde también se albergan mutaciones que causan la enfermedad, demostrando que merlina induce extensiones celulares, resultantes del deterioro de la retracción de salientes en lugar de una mayor formación de filopodios. Los residuos 538-568 fueron particularmente importantes para la actividad morfogénica. Este trabajo concluye que el C-terminal contiene distintos dominios funcionales que regulan por sobrelapamiento la actividad morfogénica, asociaciones intermoleculares y la proliferación celular.

Conclusiones

La NF2 es un padecimiento que involucra alteraciones en la función de un gen supresor de tumores. La ubicación de merlina en la interfase entre la membrana plasmática y el citoesqueleto es única para un supresor de tumores, y aunque las evidencias indican que merlina actúa en diversas vías de señalización y en la organización del citoesqueleto, los mecanismos moleculares subyacentes en esta enfermedad son enormemente complejos y no han sido totalmente explicados.

Aún cuando la simple pérdida de la expresión de merlina no parece ser suficiente para explicar el espectro de alteraciones presentes en la NF2, el gran número de proteínas que interactúan con merlina indica que su ausencia tiene un efecto en las diversas vías celulares de señalización discutidas en esta revisión, lo que en suma, podría explicar el proceso de tumorigénesis. Ejemplo de ello son las evidencias que indican que merlina tiene una participación crítica en la regulación de la organización del citoesqueleto. Si se considera que las células tumorales poseen una organización citoesquelética aberrante, la pérdida de la expresión de merlina podría contribuir de manera significativa en el desarrollo tumoral. Los resultados de las investigaciones revisadas en este trabajo muestran que la actividad de merlina es sujeta a regulación mediante un par de modificaciones post-traduccionales: fosforilación y ubiquitinación. El descubrimiento de estas modificaciones en merlina contribuye indudablemente a comprender de mejor manera la función de merlina, pero al mismo tiempo la ocurrencia de estas modificaciones agrega un mayor nivel de complejidad al papel de merlina en el desarrollo tumoral, puesto que tanto la fosforilación como la ubiquitinación proporcionan una mayor versatilidad funcional a la proteína, lo que a su vez sugiere una participación aún más prominente en el control de la proliferación celular.

Los avances logrados hasta hoy han ampliado el panorama en relación con la función de merlina a nivel celular y molecular, y es evidente que los avances que puedan alcanzarse en los próximos años sin duda ayudarán a descifrar los mecanismos patológicos que conducen a la aparición de esta enfermedad y al diseño de un tratamiento no quirúrgico.

Agradecimientos

Agradecemos al la Dra. Guadalupe Uribe del Centro Médico de Especialidades de Ciudad Juárez, Chih., México por su valiosa colaboración. Asimismo agradecemos al Departamento de Ciencias Químico-Biológicas de la Universidad Autónoma de Ciudad Juárez por el apoyo logístico brindado para la realización de este trabajo. También agradecemos los valiosos comentarios de los revisores de nuestro trabajo. Agradecemos también a Sun *et al.* J. Cell. Sci. 2002; 115:3991-4000 por su colaboración en las figuras prestadas para este trabajo. Este trabajo fue apoyado en parte por el fondo mixto CONACYT CHIH-2006 C01-57268 (México).

Literatura citada

- ALBERTS, B. J., A. Johnson, J. Lewis, M. Raff, K. Roberts, and P. Walter. 2002. *Molecular Biology of the cell*. Garland Publishing. New York. 1394p.
- APLIN, A. E., A. Howe, S. K. Alahari, and R. L. Juliano. 1998. Signal transduction and signal modulation by cell adhesion receptors: the role of integrins, cadherins, immunoglobulin-cell adhesion molecules and selectins. *Pharmacol. Rev.* 50:197-263.
- Bass, M. D., and M. J. Humphries. 2002. Cytoplasmic interactions of syndecan-4 orchestrate adhesion receptor and growth factor receptor signaling. *Biochem. J.* 368:1-15.
- BIANCHI, A. B., S. I. Mitsunaga, J. Q. Cheng, W. M. Klein, S. C. Jhanwar, and B. Seizinger. 1995. High frequency of inactivating mutations in the neurofibromatosis type 2 gene (NF2) in primary malignant mesotheliomas. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 92:10854-10858.
- BIANCHI, A., T. Hara, V. Ramesh, J. Gao, A. Klein, and F. Morin. 1994. Mutations in transcript isoforms of the neurofibromatosis 2 gene in multiple human tissue types. *Nature Genet.* 6:185-192.
- BORTNER, C. D., and J. A. Cidlowski. 2002. Apoptotic volume decrease and the incredible shrinking cell. *Cell Death Differ* 9:1307-1310.
- BRAULT, E., A. Gautreau, M. Lamarine, I. Callebaut, G. Thomas, and L. Goutebroze. 2001. Normal membrane localization and actin association of the NF2 tumor suppressor protein are dependent on folding of its N-terminal domain. *J. Cell Sci.* 114:1901-1912.

- BULLIS, B. L., X. Li, D. N. Singh, L. G. Berthiaume, and L. Fliegel. 2002. Properties of the Na⁺/H⁺ exchanger protein. Detergent-resistant aggregation and membrane microdistribution. *Eur. J. Biochem.* 269:4887-4895.
- CARLIER, M. F., P. Nioche, I. Broutin-L'Hermite, R. Boujemaa, C. Le Clainche, and Egile. 2000. GRB2 links signaling to actin assembly by enhancing interaction of neural Wiskott-Aldrich syndrome protein (N-WASP) with actin-related protein (ARP2/3) complex. *J. Biol. Chem.* 275:21946-21952.
- CHANG, L. S., E. M. Akhmametyeva, Y. Wu, L. Zhu, and D. B. Welling. 2002. Multiple transcription initiation sites, alternative splicing, and differential polyadenylation contribute to the complexity of human neurofibromatosis 2 transcripts. *Genomics.* 79:63-76.
- CHISHTI, A., A. Kim, S. Marfatia, M. Lutchman, M. Hanspal, and H. Jindal. 1998. The FERM domain: a unique module involved in the linkage of cytoplasmic proteins to the membrane. *Trends Biochem. Sci.* 23:281-282.
- CICHI, J., and E. Pure. 2003. The liberation of CD44. *J. Cell Biol.* 161:839-843.
- CIECHANOVER, A., A. Orian, and A. L. Schwartz. 2000. Ubiquitin-mediated proteolysis: biological regulation via destruction. *Bioessays* 22:442-451.
- CLAGUE, M. J., and S. Urbe. 2001. The interface of receptor trafficking and signalling. *J. Cell Sci.* 114:3075-3081.
- COUNILLON, L., and J. Pouyssegur. 2000. The expanding family of eucaryotic Na⁺/H⁺ exchangers. *J. Biol. Chem.* 275:1-4.
- DENBAKKER, M. A., M. Tascilar, P. H. Riegman, A. C. Hekman, W. Boersma, and P. J. Janssen. 1955. Neurofibromatosis type 2 protein co-localizes with elements of the cytoskeleton. *Am. J. Pathol.* 147:1339-1349.
- DESAI, A., and T. J. Mitchison. 1997. Microtubule polymerization dynamics. *Ann. Rev. Cell Dev. Biol.* 13:83-117.
- EVANS, D. G., M. Sainio, and M. E. Baser. 2000. Neurofibromatosis type 2. *J. Med. Genet.* 37:897-904.
- EVANS, D. G., S. M. Huson, D. Donnai, W. Neary, V. Blair, and V. Newton. 1992. A genetic study of type 2 neurofibromatosis in the United Kingdom. II. Guidelines for genetic counselling. *J. Med. Genet.* 29:847-852.
- EVANS, J., S. Jeun, J. Lee, J. Harwalkar, Y. Shoshan, J. Cowell, and M. Golubic. 2001. Molecular alterations in the neurofibromatosis type 2 gene and its protein rarely occurring in meningothelial meningiomas. *J. Neurosurg.* 94:111-117.
- EVANS, D. G. 2009. Neurofibromatosis type 2 (NF2): A clinical and molecular review. *Orphanet J. Rare.* 19:4-16.
- EVANS, G. R., S. K. Lloyd, and R. T. Ramsden. 2011. Neurofibromatosis type 2. *Adv. Otorhinolaryngol.* 70:91-98.
- FERNANDEZ-VALLE, C., Y. Tang, J. Ricard, A. Rodenas-Ruano, A., and Taylor, E. Hackler. 2002. Paxillin binds schwannomin and regulates its density-dependent localization and effect on cell morphology. *Nat. Genet.* 31:354-362.
- FIALKA, I., P. Steinlein, H. Ahorn, G. Bock, P. D. Burbelo, and M. Haberfellner. 1999. Identification of syntenin as a protein of the apical early endocytic compartment in Madin-Darby canine kidney cells. *J. Biol. Chem.* 274:26233-26239.
- FLAIZ, C., T. Utermark, D. B. Parkinson, A. Poetsch, and C. O. Hanemann. 2008. Impaired intercellular adhesion and immature adherens junctions in merlin-deficient human primary schwannoma cells. *Glia* 56:506-515.
- FRIEDMAN, J. M., D. H. Gutmann, M. MacCollin, and M. Riccardi. 1999. Neurofibromatosis: Phenotype, Natural History and Pathogenesis. Baltimore: Johns Hopkins University Press. 380p.
- GARY, R., and A. Bretscher. 1995. Ezrin self-association involves binding of an N-terminal domain to a normally masked C-terminal domain that includes the F-actin binding site. *Mol. Biol. Cell* 6:1061-1075.
- GAUTREAU, A., J. Manent, B. Fievet, D. Louvard, M. Giovannini, and M. Arpin. 2002. Mutant products of the NF2 tumor suppressor gene are degraded by the ubiquitin-proteasome pathway. *J. Biol. Chem.* 277:31279-31282.
- GONZALEZ, C., L. Xu, D. Pinney, R. Beauchamp, W. Hobbs, and J. Gusella. 1996. The merlin tumor suppressor localizes preferentially in membrane ruffles. *Oncogene* 13:1239-1247.
- GONZALEZ-AGOSTI, C., T. Wiederhold, M. E. Herndon, J. Gusella, and V. Ramesh. 1999. Interdomain interaction of merlin isoforms and its influence on intermolecular binding to NHERF. *J. Biol. Chem.* 274:34438-34442.
- GOUTEBROZE, L., E. Brault, C. Muchardt, J. Camonis, and G. Thomas. 2000. Cloning and characterization of SCHIP-1, a novel protein interacting specifically with spliced isoforms and naturally occurring mutant NF2 proteins. *Mol. Cell Biol.* 20:1699-1712.
- GRONHOLM, M., M. Sainio, F. Zhao, L. Heiska, A. Vaheri, and O. Carpen. 1999. Homotypic and heterotypic interaction of the neurofibromatosis 2 tumor suppressor protein merlin and the ERM protein Ezrin. *J. Cell Sci.* 112:895-904.
- GUTMANN, D. H., C. A. Haipek, and K. H. Lu. 1999. Neurofibromatosis 2 tumor suppressor protein, merlin, forms two functionally important intramolecular associations. *J. Neurosci. Res.* 58:706-716.
- GUTMANN, D. H., C. A. Haipek, S. P. Burke, C. X. Sun, D. R. Scoles, and S. M. Pulst. 2001. 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.* 10:825-834.
- GUTMANN, D. H., M. Giordano, A. Fishback, and A. Guha. 1997. Loss of merlin expression in sporadic meningiomas, ependymomas and schwannomas. *Neurology* 49:267-270.
- HIRAO, M., N. Sato, T. Kondo, S. Yonemura, M. Monden, and T. Sasaki. 1996. Regulation mechanism of ERM (ezrin/radixin/moesin) protein/plasma membrane association: possible involvement of phosphatidylinositol turnover and Rho-dependent signaling pathway. *J. Cell Biol.* 135:37-51.
- HIRSCH, N. P., A. Murphy, and J. J. Radcliffe. 2001. Neurofibromatosis: clinical presentations and anaesthetic implications. *Br. J. Anaesth.* 86:555-564.
- HUANG, Y., and K. K. Wang. 2001. The calpain family and human disease. *Trends Mol. Med.* 7:355-362.
- HUNTER, T. 1997. Oncoprotein networks. *Cell* 88:333-346.
- JAMES, M. F., N. Manchanda, C. Gonzalez-Agosti, J. H. Hartwig, and V. Ramesh. 2001. The neurofibromatosis 2 protein product merlin selectively binds F-actin but not G-actin, and stabilizes the filaments through a lateral association. *Biochem. J.* 356:377-386.
- JANNATIPOUR, M., P. Dion, S. Khan, H. Jindal, X. Fan, and J. C. 2001. Laganieri. Schwannomin isoform-1 interacts with syntenin via PDZ domains. *J. Biol. Chem.* 276:33093-33100.
- JOHNSON, K. C., J. L. Kissil, J. L. Fry, and T. Jacks. 2002. Cellular transformation by a FERM domain mutant of the NF2 tumor suppressor gene. *Oncogene.* 39:5990-5997.
- JUNG, J. R., H. Kim, S. S. Jeun, J. Y. Lee, E. J. Koh, and C. Ji. 2005. The phosphorylation status of merlin is important for regulating the Ras-ERK pathway. *Mol. Cells* 20:196-200.
- KAEMPCHEN, K., K. Mielke, T. Utermark, S. Langmesser, and C. O. Hanemann. 2003. Upregulation of the Rac1/JNK signaling pathway in primary human schwannoma cells. *Hum. Mol. Genet.* 12:1211-1221.
- KIM, H., J. Y. Lim, Y. H. Kim, H. Kim, S. H. Park, S. H., and K. H. Lee. 2002. Inhibition of ras-mediated activator protein 1 activity and cell growth by merlin. *Mol. Cells* 14:108-114.

- KIMURA, Y., H. Koga, N. Araki, N. Mugita, N. Fujita, and H. Takeshima. 1998. The involvement of calpain-dependent proteolysis of the tumor suppressor NF2 (merlin) in schwannomas and meningiomas. *Nat. Med.* 4:915-922.
- KIMURA, Y., H. Saya, and M. Nakao. 2000. Calpain-dependent proteolysis of NF2 protein: involvement in schwannomas and meningiomas. *Neuropathology* 20:153-160.
- KISSIL, J. L., K. C. Jonson, M. S. Eckman, and T. Jacks. 2002. Merlin phosphorylation by p21-activated kinase 2 and effects of phosphorylation on merlin localization. *J. Biol. Chem.* 277:10394-10399.
- KNUDSON, A. G. 1971. Mutation and cancer: statistical study of retinoblastoma. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 68:820-823.
- KOGA, H., N. Araki, H. Takeshima, T. Nishi, T. Hirota, Y. Kimura, M. Nakao, and H. Saya. 1998. Impairment of cell adhesion by expression of the mutant neurofibromatosis type 2(NF2) genes which lack exons in the ERM-homology domain. *Oncogene* 17:801-810.
- KORF, B. 2004. The phakomatoses. *Neuroimag. Clin. N. Am.* 14:139-148.
- KORF, B. R. 2005. The phakomatoses. *Clin. Dermatol.* 23:78-84.
- KRASNOSELSKY, A., M. J. Massay, M. C. DeFrances, G. Michalopoulos, R. Zarnegar, and N. Ratner. 1994. Hepatocyte growth factor is a mitogen for Schwann cells and is present in neurofibromas. *J. Neurosci.* 14:7284-7290.
- LAJENUSSE, D. R., B. M. McCartney, and R. G. Fehon. 1998. Structural analysis of Drosophila merlin reveals functional domains important for growth control and subcellular localization. *J. Cell Biol.* 141:1589-1599.
- LALLEMAND, D., M. Curto, I. Saotome, M. Giovannini, and A. I. McClatchey. 2003. NF2 deficiency promotes tumorigenesis and metastasis by destabilizing adherens junctions. *Genes Dev.* 17:1090-1100.
- LASOTA, J., J. F. Fetsch, A. Wozniak, B. Wasag, R. Sciort, and M. Miettinen. 2001. The neurofibromatosis type 2 gene is mutated in perineurial cell tumors: a molecular genetic study of eight cases. *Am. J. Pathol.* 158:1223-1229.
- LAULAJAINEN, M., T. Muranen, O. Carpen, and M. Grönholm. 2008. Protein kinase A-mediated phosphorylation of the NF2 tumor suppressor protein merlin at serine 10 affects the actin cytoskeleton. *Oncogene* 27:3233-3243.
- LAULAJAINEN, M., M. Melikova, T. Muranen, O. Carpen, and M. Grönholm. 2012. Distinct overlapping sequences at the carboxy-terminus of merlin regulate its tumor suppressor and morphogenic activity. *J. Cell Mol. Med.* DOI: 10.1111/j.1582-4934.2012.01525.x
- LEE, I. K., K. S. Kim, H. Kim, J. Y. Lee, C. H. Ryu, and H. J. Chun. 2004. MAP, a protein interacting with a tumor suppressor, merlin, through the run domain. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 325:774-783.
- LIM, J. Y., H. Kim, Y. H. Kim, S. W. Kim, P. W. Huh, and K. H. Lee. 2003. Merlin suppresses the SRE-dependent transcription by inhibiting the activation of Ras-ERK pathway. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 302:238-245.
- MACDOUGALL, N., Y. Lad, G. S. Wilkie, H. Francis-Lang, W. Sullivan, and I. Davis. 2001. Merlin, the Drosophila homologue of neurofibromatosis-2, is specifically required in posterior follicle cells for axis formation in the oocyte. *Development* 128:665-673.
- MAGENDANTZ, M., M. D. Henry, A. Lander, and Solomon F. 1995. Interdomain interactions of radixin in vitro. *J. Biol. Chem.* 270:25324-25327.
- MANCHANDA, N., A. Lyubimova, H. Y. Ho, M. F. James, J. F. Gusella, N. Ramesh, S. B. Snapper, and V. Ramesh. 2005. The NF2 tumor suppressor Merlin and the ERM proteins interact with N-WASP and regulate its actin polymerization function. *J. Biol. Chem.* 280:12517-12522.
- MCCARTNEY, B., R. Kulikauskas, D. LaJeunesse, and R. Fehon. 2000. The NF-2 homologue, Merlin, and the tumor suppressor expanded function together in Drosophila to regulate cell proliferation and differentiation. *Development* 127:1315-1324.
- MCCATCHY, A. I., and M. Giovannini. 2005. Membrane organization and tumorigenesis—the NF2 tumor suppressor, Merlin. *Genes Dev.* 19:2265-2277.
- MCCATCHY, A., I. Saotome, V. Ramesg, J. Gusella, and T. Jacks. 1997. The Nf2 tumor suppressor gene product is essential for extraembryonic development immediately prior to gastrulation. *Genes Dev.* 11:1253-1265.
- MIKI, H., T. Sasaki, Y. Takai, T., and Takenawa. 1998. Induction of filopodium formation by a WASP-related actin-depolymerizing protein N-WASP. *Nature* 391:93-96.
- MORRISON, H., L. S. Sherman, J. Legg, F. Banine, C. Isacke, and C. A. Haippek. 2001. The NF2 tumor suppressor gene product, merlin, mediates contact inhibition of growth through interactions with CD44. *Genes Dev.* 15:968-980.
- MORRISON, H., T. Sperka, J. Manent, M. Giovannini, H. Ponta, and P. Herrlich. 2007. Merlin/neurofibromatosis type 2 suppresses growth by inhibiting the activation of Ras and Rac. *Cancer Res.* 67:520-527.
- MURANEN, T., M. Grönholm, A. Lampin, D. Lallemand, F. Zhao, M. Giovannini, and O. Carpen. 2007. The tumor suppressor merlin interacts with microtubules and modulates Schwann cell microtubule cytoskeleton. *Hum. Mol. Genet.* 16:1742-1751.
- MURANEN, T., M. Grönholm, G. H. Renkema, and Carpen O. 2005. Cell cycle-dependent nucleocytoplasmic shuttling of the neurofibromatosis 2 tumour suppressor merlin. *Oncogene* 24:1150-1158.
- MURTHY A, C. Gonzalez-Agosti, E. Cordero, D. Pinney, C. Candia, and F. Solomon. 1998. NHE-RF, a regulatory cofactor for Na(+)-H+ exchange, is a common interactor for merlin and ERM (MERM) proteins. *J. Biol. Chem.* 273:1273-1276.
- OBREMSKI, V. J., A. M. Hall, and C. Fernandez-Valle. 1998. Merlin, the neurofibromatosis type 2 gene product, and beta 1 integrin associate in isolated and differentiating Schwann cells. *Neurobiol.* 37:487-501.
- OKADA, T., M. Lopez-Lago, and F. G. Giancotti. 2005. Merlin/NF-2 mediates contact inhibition of growth by suppressing recruitment of Rac to the plasma membrane. *J. Cell Biol.* 171:361-371.
- PADUCH, M., F. Jelen, and J. Otlewski. 2001. Structure of small G proteins and their regulators. *Acta Biochim. Pol.* 48:829-850.
- PARRY, D. M., M. M. McCollin, M. I. Kaiser-Kupfer, K. Pulaski, H. S. Nicholson, M. Bolesta, R. Eldridge, and J. F. Gusella. 1996. Germ-line mutations in the neurofibromatosis 2 gene: correlations with disease severity and retinal abnormalities. *Am. J. Hum. Genet.* 59:529-539.
- PEARSON, M. A., D. Reczek, A. Bretscher, and P. A. Karplus. 2000. Structure of the ERM protein moesin reveals the FERM domain fold masked by an extended actin binding tail domain. *Cell* 101:259-270.
- PELTON, P. L., L. Sherman, T. Rizvi, M. Marchionni, P. Wood, and Friedman R. 1998. Ruffling membrane, stress fiber, cell spreading and proliferation abnormalities in human schwannoma cells. *Oncogene* 17:195-2209.
- PINEAU, P., A. Marchio, S. Nagamori, S. Seki, P. Tiollais, and A. Dejean. 2003. Homozygous deletion scanning in hepatobiliary tumor cell lines reveals alternative pathways for liver carcinogenesis. *Hepatology* 37:852-861.
- POYHONEN, M. 1999. Epidemiological, clinical and genetic aspects of neurofibromatosis in northern Finland. Finland: Oulu University Library. 69p.

- RAIBORG, C., and H. Stenmark. 2002. Hrs and endocytic sorting of ubiquitinated membrane proteins. *Cell Struct. Funct.* 27:403-408.
- RAMESH, V. 2004. Merlin and the ERM proteins in schwann cells, neurons and growth cones. *Nat. Rev. Neurosci.* 5:462-470.
- REED, N., and Gutmann, D. 2001. Tumorigenesis in neurofibromatosis: new insights and potential therapies. *Trends Mol. Med.* 7:157-162.
- RONG, R., E. I. Surace, C. A. Haipek, D. H. Gutmann, and K. Ye. 2004. Serine 518 phosphorylation modulates merlin intramolecular association and binding to critical effectors important for NF2 growth suppression. *Oncogene* 23:8447-8454.
- RONG, R., X. Tang, D. H. Gutmann, and K. Ye. 2004. Neurofibromatosis 2 (NF2) tumor supresor merlin inhibits phosphatidylinositol 3-kinase through binding to PIKE-L. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 101:18200-18205.
- ROULEASU, G. A., P. Merel, M. Lutchman, M. Sanson, J. Zucman, C. Marineau, K. Hoang-Xuan, S. Demczuk, C. Desmaze, B. Plougastel., et al. 1993. Alteration in a new gene encoding a putative membrane organizing protein causes Neurofibromatosis type 2. *Nature* 363:515-521.
- RUTTLEDGE, M. H., A. A. Andermann, C. M. Phelam, J. O. Claudio, F. Y. Han N. Chretien, S. Rangaratnam, M. MacCollin, P. Short, D. Parry, V. Michels, V. M. Riccardi, R. Weksberg, K. Kitamura, J. M. Bradburn, B. D. Hall, P. Propping, and G. A. Rouleau. 1996. Type of mutation in the neurofibromatosis type 2 gene (NF2) frequently determines severity of disease. *Am J Hum Genet.* 59:331-42.
- SAINIO, M. 2000. Neurofibromatosis 2: Genetic analysis of mild disease, and biology of the gene product, merlin. Helsinki: University of Helsinki. 52p.
- SAINIO, M., F. Zhao, L. Heiska, O. Turunen, M. den Bakker, and E. Zwarthoff. 1997. Neurofibromatosis 2 tumor suppressor protein colocalizes with ezrin and CD44 and associates with actin-containing cytoskeleton. *J. Cell. Sci.* 110:2249-2260.
- SCHMUKER, B., Y. Tang, and M. Kressel. 1999. Novel alternatively spliced isoforms of the neurofibromatosis type 2 tumor suppressor are targeted to the nucleus and cytoplasmic granules. *Hum. Mol. Genet.* 8:1561-1570.
- SCOLES, D. R., D. P. Huynh, M. S. Chen, S. P. Burke, D. H. Gutmann, and S. M. Pulst. 1998. Neurofibromatosis 2 tumor supresor schwannomin interacts with β II-spectrin. *Nat. Genet.* 18:354-359.
- SCOLES, D. R., D. P. Huynh, M. S. Chen, S. P. Burke, D. H. Gutmann, and S. M. Pulst. 2000. The neurofibromatosis 2 tumor suppressor protein interacts with hepatocyte growth factor-regulated tyrosine kinase substrate *Hum. Mol. Genet.* 9:1567-1574.
- SCOLES, D. R., V. D. Nguyen, Y. Qin, C. X. Sun, H. Morrison, and D. H. Gutmann. 2002. Neurofibromatosis 2 (NF2) tumor suppressor schwannomin and its interacting protein HRS regulate STAT signaling. *Hum. Mol. Genet.* 11:3179-3189.
- SCOLES, D.R. 2008. The merlin interacting proteins reveal multiple targets for NF2 therapy. *Biochim. Biophys. Acta.* 1785, 32-54.
- SHAW, R. J., A. I. McClatchey, and T. Jacks. 1998. Regulation of the neurofibromatosis type 2 tumor suppressor protein, merlin, by adhesion and growth arrest stimuli. *J. Biol. Chem.* 273:7757-7764.
- SHAW, R. J., J. G. Paez, M. Curto, A. Yaktine, W. M. Pruitt, and I. Saotome. 2001. The Nf2 tumor suppressor, merlin, functions in Rac-dependent signaling. *Dev. Cell* 1:63-72.
- SHEIK, H. A., M. Tometsko, L. Niehouse, D. Aldeeb, P. Swalsky, and S. Finkelstein. 2004. Molecular genotyping of medullary thyroid carcinoma can predict tumor recurrence. *Am. J. Surg. Pathol.* 28:101-106.
- SHERR, C. J. 1996. Cancer cell cycles. *Science* 274:1672-1677.
- SHIMIZU, T., A. Seto, N. Maita, K. Hamada, S. Tsukita, and T. Hakoshima. 2002. Structural Basis for Neurofibromatosis type 2. Crystal structure of the Merlin FERM domain. *J. Biol. Chem.* 277:10332-10336.
- STAMENKOVIC, I., and Q. Yu. 2010. Merlin, a «Magic» Linker Between the Extracellular Cues and Intracellular Signaling Pathways that Regulate Cell Motility, Proliferation, and Survival. *Curr. Protein Pept. Sci.* 11:471-484.
- STEMMER-RACHAMIMOV, A. O., L. Xu, C. Gonzalez-Agosti, J. A. Burwick, D. Pinney, and R. Beauchamp. 1997. Universal absence of merlin, but not other ERM family members, in schwannomas. *Am. J. Pathol.* 151:1649-1654.
- STERN, R. 2003. Devising a pathway for hyaluronan catabolism: are we there yet? *Glycobiology* 13:105R-115R.
- STICKNEY, J. T., W. C. Bacon, M. Rojas, N. Ratner, and W. Ip. 2004. Activation of the tumor suppressor merlin modulates its interaction with lipid rafts. *Cancer Res.* 64:2717-2724
- STOKOWSKI, R. P., and R. D. Cox. 2000. Functional analysis of the neurofibromatosis type 2 protein by means of disease-causing point mutations. *Am. J. Hum. Genet.* 66:873-891.
- SUN, C. X., C. Haipek, D. R. Scoles, S. M. Pulst, M. Giovannini, and M. Komada. 2002b. Functional analysis of the relationship between the neurofibromatosis 2 tumor suppressor and its binding partner, hepatocyte growth factor-regulated tyrosine kinase substrate. *Hum. Mol. Genet.* 11:3167-3178.
- SUN, C., V. Robb, and D. Gutmann. 2002. Protein 4.1 tumor suppressors: getting a FERM grip on growth regulation. *J. Cell Sci.* 115:3991-4000.
- SURACE, E. I., C. A. Haipek, and D. H. Gutmann. 2004. Effect of merlin phosphorylation on neurofibromatosis 2 (NF2) gene function. *Oncogene* 23:580-587.
- SUZUKI, K., S. Hata, Y. Kawabata, and H. Sorimachi. 2004. Structure, activation, and biology of calpain. *Diabetes* 1:S12-S18.
- TAKAI, Y., T. Sasaki, and T. Matozaki. 2001. Small GTP-binding proteins. *Physiol. Rev.* 81:153-208.
- TANG, X., S. W. Jang, X. Wang, Z. Liu, S. M. Bahr, S. Y. Sun, D. Brat, D. H. Gutmann, and K. Ye. 2007. Akt phosphorylation regulates the tumour-suppressor merlin through ubiquitination and degradation. *Nat. Cell Biol.* 9:1199-1207.
- TIKOO, A., M. Varga, V. Ramesh, J. Gusella, and H. Maruta. 1994. An anti-Ras function of neurofibromatosis type 2 gene product (NF2/Merlin). *J. Biol. Chem.* 269:23387-23390.
- TROFATTER, J., M. MacCollin, J. Rutter, J. Murrell, M. Duyao, and D. Parry. 1993. A novel moesin ezrin radixin like gene is a candidate for the neurofibromatosis 2 tumor suppressor. *Cell* 72:791-800.
- TSUKITA, S., K. Oishi, N. Sato, J. Sagara, A. Kawai, and S. Tsukita. 1994. ERM family members as molecular linkers between the cell surface glycoprotein CD44 and actin-based cytoskeleton. *J. Cell. Biol.* 126:391-401.
- TURNER, C. E. 2000. Paxillin interactions. *J. Cell Sci.* 113:4139-4140.
- UEKI, K., C. Wen-Bin, Y. Narita, A. Asai, and T. Kirino. 1999. Tight association of loss of merlin expression with loss of heterozygosity at chromosome 22q in sporadic meningiomas. *Cancer Res.* 59:5995-5998.
- WELLING, D. B. 1998. Clinical manifestations of mutations in the neurofibromatosis type 2 gene in vestibular schwannomas (acoustic neuromas). *Laryngoscope.* 108:178-189.
- WELLING, D. B., E. M. Akhmametyeva, R. L. Daniels, J. M. Lasak, L. Zhu, B. A. Miles-Markley, and L. S. Chang. 2000. Analysis of the human neurofibromatosis type 2 gene promoter and its expression. *Otolaryngol. Head. Neck. Surg.* 4:413-418.
- WENNERBERG, K., and C. J. Der. 2004. Rho-family GTPases: it's not only Rac and Rho (and I like it). *J. Cell Sci.* 117:1301-1312.

- WIEDERHOLD, T., M. F. Lee, M. James, R. Neujahr, N. Smith, and A. Murthy. 2004. Magicin, a novel cytoskeletal protein associates with the NF2 tumor suppressor merlin and Grb2. *Oncogene* 23:8815-8825.
- WOLFF, R. K., K. A. Frazer, R. K. Jackler, M. J. Lanser, L. H. Pitts, and Cox, D. R. 1992. Analysis of chromosome 22 deletions in neurofibromatosis related tumors. *Am. J. Hum. Genet.* 51:478-485.
- WU, K. L., S. Khan, S. Lakhe-Reddy, G. Jarad, A. Mukherjee, and C. A. Obejero-Paz. 2004. The NHE1 Na⁺/H⁺ exchanger recruits ezrin/radixin/moesin proteins to regulate Akt-dependent cell survival. *J. Biol. Chem.* 279:26280-26286.
- XIAO, G. H., A. Beeper, J. Chernoff, and J. R. Testa. 2002. p21-activated kinase links Rac/Cdc42 signaling to merlin. *J. Biol. Chem.* 277:883-886.
- XIAO, G. H., J. Chernoff, and J. R. Testa. 2003. NF2: The wizardry of Merlin. *Genes chromosomes cancer* 38:389-399.
- XIAO, G. H., R. Gallagher, J. Shetler, K. Suele, D. A. Altomare, and R. G. Pestell. 2005. The NF2 tumor suppressor gene product, merlin, inhibits cell proliferation and cell cycle progression by repressing cyclin D1 expression. *Mol. Cell Biol.* 25:2384-2394.
- XU, L., and D. H. Gutmann. 1998. Merlin differentially associates with microtubule and actin cytoskeleton. *J. Neurosci. Res.* 51:403-415.
- YAMASAKI, L., and M. Pagano. 2004. Cell cycle, proteolysis and cancer. *Curr. Opin. Cell Biol.* 16:623-628.
- YE, K., B. Aghdasi, H. R. Luo, J. L. Moriarity, F. Y. Wu, and J. J. Hong. 2002. Phospholipase C gamma 1 is a physiological guanine nucleotide exchange factor for the nuclear GTPase PIKE. *Nature* 415:541-544.
- YE, K. 2007. Phosphorylation of merlin regulates its stability and tumor suppressive activity. *Cell Adh. Migr.* 1:196-198.
- ZUCMAN-ROSSI, J., P. Legoix, H. Der Sarkissian, G. Cheret, F. Sor, and Bernardi, A. 1998. NF2 gene in neurofibromatosis type 2 patients. *Hum. Mol. Genet.* 7:2095-2101.

Este artículo es citado así:

Sierra-Fonseca, J. A., J. Vargas-Medrano y L. F. Plenge-Tellechea. 2012: *Revisión: Mecanismos moleculares de la neurofibromatosis tipo 2. TECNOCENCIA Chihuahua* 6(1): 33-48.

Resúmenes curriculares de autor y coautores

JORGE ANÍBAL SIERRA FONSECA. Se graduó del programa de Licenciatura en Biología de la Universidad Autónoma de Ciudad Juárez (UACJ) en el año 2007. Posteriormente inició sus estudios de posgrado en la Universidad de Texas en El Paso (Texas, EUA), donde fue admitido en el programa de doctorado en Ciencias Biológicas/Patobiología. Actualmente cursa su tercer año en el programa de doctorado, donde además de desarrollar su proyecto de investigación, también funge como instructor asistente en diversos cursos de licenciatura. Ha asistido a diversos congresos locales, regionales, nacionales e internacionales, donde ha presentado los resultados de diversos proyectos de investigación. Actualmente se encuentra estudiando el papel de las proteínas G heterotrimericas en la organización del citoesqueleto durante la diferenciación neuronal y neurodegeneración, utilizando diversos modelos celulares. Sus intereses incluyen biología celular, neurociencias, señalización celular y cáncer.

JAVIER VARGAS MEDRANO. El oriundo de Ciudad Juárez, ingresó al programa de Biología de la Universidad Autónoma de Ciudad Juárez en 1999 como parte de la primera generación del naciente programa. Ahí estudió el efecto de diferentes estructuras químicas de diclorobenzenos (precursores de pesticidas) sobre ATPasas de Ca²⁺. Después de obtener el grado de Licenciado, emigró a la Universidad de Texas en El Paso donde comenzó su disertación Doctoral estudiando la fosforilación del transportador de glicina de cerebro, lo cual en la clínica puede ser un prometedor tratamiento para Esquizofrenia. Durante su estudio doctoral fue distinguido dos veces como asistente de investigación con fondos del National Institute of Health and National Institute of Mental Health de los Estados Unidos. En el 2011, fue distinguido con el Hispanic Training Fellowship para ocupar la posición de Postdoctoral-Research Associate en el Texas Tech Health Science Center en El Paso, Texas. Actualmente, el doctor es miembro de la American Chemical Society y se encuentra inmerso en varias investigaciones sobre una de las proteínas (CCR5) responsables de la entrada del virus del SIDA a las células, proyecto financiado por el National Institute of Health.

LUIS FERNANDO PLENGE TELLECHEA. Desde 1990 ingresó como becario interno del laboratorio de reproducción en la Facultad de Ciencias de la Universidad Autónoma de Baja California. En 1992 culminó sus estudios de Biología en la misma dependencia. Posteriormente realizó sus estudios de Doctorado en Ciencias Biológicas por la Universidad de Murcia, culminando en 1998. El Dr. Plenge se ha caracterizado por sus estudios bioquímicos en la rama de proteínas asociadas en membranas. Actualmente labora como profesor investigador de tiempo completo en la Universidad Autónoma de Ciudad Juárez. Cuenta con múltiples publicaciones y dirección de tesis de pregrado y de grado. Es actual director en jefe de la revista de ciencias, Ciencia en la Frontera, e imparte la cátedra de Bioquímica en el programa de Biología y de Estructura y función proteínas en la Maestría en Ciencias con orientación en genómica (PNP). El Dr. Plenge terminó en el 2011 una estancia Posdoctoral en el Border Biomedical Research de la Universidad de Texas at El Paso, en la que estudió los mecanismos bioquímicos de neurotransportadores.