

综述

MITF在疾病发生中作用的研究进展

覃书瀛 张淑静* 庞秋香*

(山东理工大学生命与医药学院, 淄博 255000)

摘要 小眼畸形相关转录因子(microphthalmia-associated transcription factor, *MITF*)属于碱性螺旋-环-螺旋亮氨酸拉链(basic helix-loop-helix leucine zipper, bHLH-LZ)家族, 广泛存在于各类动物包括无脊椎动物中, 其主要功能为调节黑色素的生成。多项研究显示*MITF*在不同组织器官和环境中存在十余种不同亚型, 通过调控众多靶基因的表达参与细胞存活、增殖、分化、代谢、DNA损伤修复等生物过程。随着研究的进行, 目前已发现*MITF*与多种疾病密切相关。该文主要对*MITF*的生物学功能及其与各类疾病发生的相关性进行了综述, 以期为进一步的疾病机制研究提供参考, 为相关疾病治疗提供新的思路。

关键词 小眼畸形相关转录因子; 黑色素; 靶基因; 疾病发生

Research Progress on the Roles of *MITF* in Disease Pathogenesis

QIN Shuying, ZHANG Shujing*, PANG Qiuxiang*

(School of Life Sciences and Medicine, Shandong University of Technology, Zibo 255000, China)

Abstract *MITF* (microphthalmia-associated transcription factor) is a member of the bHLH-LZ (basic helix-loop-helix leucine zipper) family, widely presents across various animals, including invertebrates, primarily regulating melanin production. Recent researches show that over ten distinct subtypes of *MITF* have been identified across different tissues, organs, and environments. *MITF* contributes to biological processes including cell survival, proliferation, differentiation, metabolism, and DNA damage repair by modulating the expression of numerous target genes. With the progress of research, it has been discovered that *MITF* is closely linked to numerous diseases. This review primarily explores the biological functions of *MITF* and its relevance in the pathogenesis of various diseases, aiming to inform further mechanistic studies and suggest novel therapeutic approaches for related diseases.

Keywords *MITF*; melanin; target gene; disease initiation

小眼畸形相关转录因子(microphthalmia-associated transcription factor, *MITF*)具有碱性螺旋-环-螺旋亮氨酸拉链(basic helix-loop-helix leucine zipper, bHLH-LZ)结构域, 能够与E-box基序结合从而对其靶基因进行调控。在脊椎动物中首次发现*MITF*基因后, 大量

研究证明该基因能够参与黑色素细胞和黑色素瘤细胞生理活动的全局调控^[1]。随着研究的深入, 目前发现*MITF*广泛存在于不同组织器官和环境中且具有十余种不同亚型, 通过调控其靶基因发挥多种生物学功能, *MITF*的调控范围也从黑色素细胞和黑色素瘤细

收稿日期: 2024-08-06

接受日期: 2024-09-26

国家自然科学基金(批准号: 32302975)和山东省自然科学基金(批准号: ZR2023QC068)资助的课题

*通信作者。Tel: 18560916588, E-mail: zhangshujing91@163.com; Tel: 15053395049, E-mail: pangqiuxiang@sdu.edu.cn

Received: August 6, 2024

Accepted: September 26, 2024

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (Grant No.32302975) and the Natural Science Foundation of Shandong Province (Grant No.ZR2023QC068)

*Corresponding authors. Tel: +86-18560916588, E-mail: zhangshujing91@163.com; Tel: +86-15053395049, E-mail: pangqiuxiang@sdu.edu.cn

胞拓展至心肌细胞、破骨细胞、肥大细胞和肾细胞等细胞类型。大量临床研究也已揭示 *MITF* 与多种疾病的密切关系。本文就 *MITF* 的发现及结构、*MITF* 的生物学功能作简要综述, 同时介绍 *MITF* 与各类疾病发生的联系, 以期对相关疾病的机制研究提供参考, 为开发新的疾病筛查、预防和治疗途径提供基础。

1 *MITF* 的发现及结构

1942年, Paula HERTWIG^[2]发现小鼠体内一个名为“*mi*”(microphthalmia)的基因座发生纯合突变会导致小鼠缺乏神经嵴源性黑色素细胞, 并且该小鼠由于视网膜色素上皮 (retinal pigment epithelium, RPE) 异常而表现出畸形小眼。后来, 在小鼠该位点上还陆续发现了其他突变, 它们通常表现出白色毛发、畸形小眼和听力障碍等主要特征, 根据等位基因的不同, 可能表现出其他症状, 如骨质疏松、肥大细胞缺陷、心肌萎缩或肾细胞数量改变等^[3]。由于相关表型显示出高度的复杂性, 最初的研究认为与 *mi* 位点相关的整个表型谱可能是由于两个或多个连锁基因突变引起的^[3]。直到二十世纪八九十年代, 对小鼠进行一项转基因实验时意外出现了白毛小鼠, 在随后的实验验证中发现这个意外结果与之前 *mi* 位点突变小鼠所产生的表型高度一致——它们都表现出白色毛发、畸形小眼、肥大细胞缺陷以及内耳缺乏色素细胞而导致听力障碍等^[4]。同时他们通过克隆获得了突变基因的两个序列, 这两个序列均包含

了结合 E-box 的 bHLH-LZ 结构域^[5]。随着人类同源基因的克隆, 该基因被命名为小眼畸形相关转录因子^[6]。目前已发现 *MITF* 基因存在于多个物种中, 在小鼠、鸭、斑马鱼等脊椎动物中已有大量相关研究, 并且在一些无脊椎动物如果蝇、海绵和毛虫中均能找到其同源基因^[7]。

在哺乳动物中, *MITF* 分布在许多外显子上, 并具有多种不同的转录起始位点, *MITF* 的 RNA 受多种选择性剪接和 microRNA 的调控。这种特性使 *MITF* 不仅能够产生许多含有不同初级序列的同工异构体, 还具有丰富的翻译后修饰, 在 *MITF* 表达阶段还可再进一步精细调控。1994年, STEINGRIMSSON 等^[8]分别在黑色素细胞和心脏中发现了特异性转录本 *MITF-M* 和 *MITF-H*。后来陆续在不同的组织中鉴定得到 *MITF-A*、*MITF-C*、*MITF-B*、*MITF-E*、*MITF-Mc*、*MITF-D*、*MITF-J*、*MITF-CM* 等多种 *MITF* 基因亚型, 不同 *MITF* 基因亚型在结构上都具有转录激活结构域、保守的 bHLH-LZ 功能结构域以及富含丝氨酸的区域, 差异在于由第一外显子编码的 N-端不同 (图 1)^[9-16]。*MITF* 属于 MiT 因子亚家族, 在脊椎动物中该家族成员还包括 TFEB、TFE3 和 TFEC, 它们都具有高度相似的 bHLH-LZ 结构域, 并且 *MITF* 的亮氨酸拉链在结构上被三个氨基酸残基插入物打断, 能够介导 *MITF* 与该家族其余成员形成同源或异源二聚体^[17]。MiT/TFE 蛋白除了作为溶酶体功能和自噬的主要调节因子外, 有研究证据表明它们还参与了营养感应、能量代谢、对内质

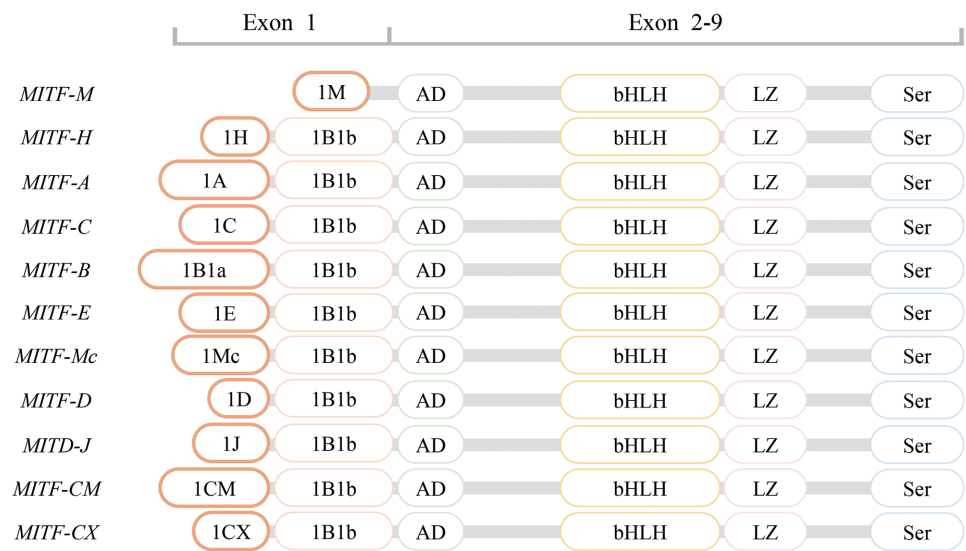


图1 *MITF* 的不同亚型 (根据参考文献[19]修改)

Fig.1 Different genotypes of *MITF* (modified from the reference [19])

网的应激反应、炎症等生理过程^[18]。

2 MITF的生物学功能

*MITF*是参与黑色素细胞和黑色素瘤细胞功能的关键基因调节因子,影响皮肤颜色调节、黑色素瘤生长及发展和免疫。同时,*MITF*通过其转录活性控制许多靶基因的表达,这些靶基因能够在细胞存活、增殖、分化、代谢、溶酶体的生物发生和自噬、DNA损伤修复、侵袭、衰老等过程中发挥作用(图2)。自*MITF*被分离鉴定后,大量靶基因得到鉴定及研究。*STRUB*等^[20]在研究中发现有465个基因受*MITF*直接调控,其中包括240个下调基因和225个上调基因。

2.1 细胞的存活和增殖

在*MITF*基因被发现后的不到10年间,其与黑色素细胞存活之间的分子联系得到揭示。微阵列分析等显示抑凋亡基因*BCL-2*是*MITF*的直接靶基因。*BCL-2*基因启动子上含有一个E-box基序CATGTG(-200),该基序能够介导*BCL-2*与*MITF*蛋白bHLHLZ结构域的结合。同时,增强*BCL-2*的表达能够挽救*MITF*阴性突变引起的细胞凋亡,推测*MITF*通过*BCL-2*调控黑色素细胞的存活。这一假说随后通过*MITF*与*BCL-2*在体内的遗传相互作用得到证实^[21]。此外,*MITF*还可以直接调节*BIRC7*、*HIF1A*、*APEX1*等与黑色素细胞存活相关的蛋白^[22]。

*MITF*在细胞增殖中的作用呈现出一个较为复杂的模式。早期的报道分为两种截然不同的观点:一些报道强调了*MITF*的促增殖功能,将*MITF*认定为一个谱系存活原癌基因;然而另一些研究却认为*MITF*具有抗增殖作用^[23-24]。*CARREIRA*等^[25]的研究为解析*MITF*在细胞增殖中的作用提供了帮助。他们的研究中提到,低水平的*MITF*使细胞去分化且侵袭力增加,并且周期蛋白依赖性激酶抑制剂p27(*CDKN1B*)的表达水平增加,从而阻止细胞周期从G₁期过渡到S期,因此使细胞增殖减少。*MITF*活性的升高会降低p27的表达水平,恢复细胞周期进程,进而促进细胞增殖。但高*MITF*活性的细胞又会因p21(*CDKN1A*)和p16(*CDKN2A*)的表达水平增加而出现细胞周期阻滞。因此,增加*MITF*活性可以通过抑制p27的表达来促进增殖,但*MITF*活性的进一步增加可诱导产生p21/p16依赖性细胞周期阻滞。与有丝分裂有关的基因也是*MITF*的直接靶点,包括M期进展的关键调节因子*PLK1*,以及连接有丝分裂纺锤体微管和着丝点的*CENPA*和*NDC80*复合物^[26]。

2.2 黑色素细胞的分化

*MITF*调节分化相关功能主要体现在其能够调节与色素沉积过程有关的基因,包括*TYR*、*TYRP1*、*DCT*、*MLANA*、*SILV*和*SLC24A5*等^[27]。黑色素合成是将酪氨酸(tyrosinase, *TYR*)转化为黑色素的酶促过程,该过程中*TYR*、*DCT*和*TYRP1*是关键角色。

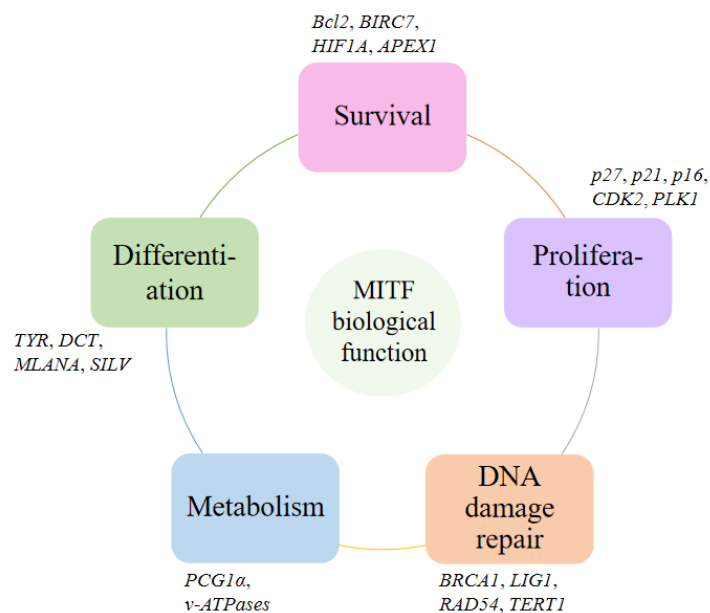


图2 MITF生物学功能及部分关键下游基因

Fig.2 Biological function of MITF and partial key downstream genes

BENTLEY等^[28]在1994年通过经典的基因报告方法证明 *MITF*能激活 *TYR*的启动子。GODING及其同事^[29]在2001年利用染色质免疫共沉淀(ChIP)明确了 *MITF*与 *TYR*启动子的直接结合。后来, *MITF*与 *DCT*和 *TYRP1*启动子相同的结合方式得到验证。除了 *TYR*、*DCT*和 *TYRP1*外,许多其他蛋白质在黑色素形成中也起关键作用。其中,由 *SILV*和 *MLANA*编码的蛋白均参与黑素体基质的形成和黑素体的成熟。凝胶迁移实验和染色质免疫沉淀等实验证明 *SILV*和 *MLANA*是 *MITF*的直接靶基因,该研究首次将 *MITF*与黑素体的生物发生关联起来^[30]。上述研究表明,在黑色素细胞中 *MITF*直接控制合成黑色素的酶(*TYR*、*DCT*和 *TYRP1*),并调控黑素体结构所需的蛋白质。

2.3 *MITF*的其他生物学功能

除参与以上生物过程外, *MITF*还是控制黑色素瘤线粒体生物发生的 *PGC1 α* (*PPRG1A*)基因的正调节因子^[31]。还有研究报道在果蝇和哺乳动物黑色素细胞中 *MITF*激活了调节溶酶体和内体等细胞器酸化的v-ATP酶复合体的所有15个亚基的转录,并促进了与驱动溶酶体生物发生相关的基因表达^[32-33]。由此可见 *MITF*在与细胞代谢相关的重要细胞器生物发生中发挥着重要作用。除此之外,在黑色素瘤中的研究发现 *MITF*的部分靶基因与DNA的复制、损伤修复以及染色体完整性息息相关。据研究报道, *MITF*能够上调 *BRCA1*、*LIG1*、*RAD54*和 *RAD51L3*以及编码端粒酶的 *TERT1*等一系列DNA损伤修复关键因子的表达^[20,34]。

3 *MITF*与各类疾病发生

3.1 瓦登伯革氏症候群(Waardenburg syndrome, WS)

WS是一种较为罕见的遗传性发育障碍,通常以先天性音感神经性听力损失和色素沉着异常为特征,不完全外显率和致病基因多样性导致该疾病表型和基因型十分复杂,目前临床上主要有I型、II型、III型和IV型。*MITF*致病性突变是导致II型WS以及基于II型WS症状更为严重的Teiz综合征的主要原因,这些突变会破坏 *MITF*的转录活性、磷酸化、核定位和结合DNA的能力,造成 *MITF*蛋白功能缺失,进而导致黑色素细胞发育障碍^[35]。黑色素细胞的缺失可导致头发、眼睛和皮肤等部位的色素异常,并影

响内耳的听力功能^[22]。

WS患者 *MITF*的高突变率一直备受研究者的关注,基于测序技术在WS患者中已鉴定出越来越多的新型 *MITF*突变^[36]。近期的一项研究中,研究者将携带 *MITF*基因突变的患者的多能干细胞诱导分化为黑色素细胞谱系,该细胞谱系显示出特征性的黑色素细胞相关基因表达水平降低,同时成熟的、完全色素沉着的黑素体的比例降低^[37]。该项结果揭示了 *MITF*突变与WS部分症状的联系,也为治疗WS提供了十分重要的参考资料。总而言之, *MITF*对于WS的早期筛查或治疗都具有十分重要的意义,针对 *MITF*开展更深入的研究能够为应对该疾病提供一些新的方向。

3.2 癌症

*MITF*相关的功能研究显示 *MITF*与黑色素瘤息息相关。黑色素瘤是一种由黑色素细胞突变而来且具有高度侵袭性的皮肤癌,皮肤黑色素瘤是突变率最高的癌症之一,尤其是C>T紫外线特征突变,这说明暴露于太阳紫外线是诱导皮肤黑色素瘤发生的主要原因之一^[38]。早期非转移性黑色素瘤可以通过手术切除病灶部位达到有效治愈,但转移性黑色素瘤历来预后不佳。已有大量研究证实 *MITF*在黑色素瘤多种生理活动(无论是黑色素瘤的发生、增殖、侵袭还是免疫逃逸)中都发挥着重要的作用。该基因首次在黑色素瘤中被发现是因其在迁移性黑色素母细胞的存活中发挥作用。*MITF*高活性的黑色素瘤细胞由于具有更强的增殖或分化能力,所以能够促进肿瘤的形成;而 *MITF*低活性的黑色素瘤细胞则更具侵袭性,并且对BRAF抑制剂的抵抗力增强,所以 *MITF*低活性的黑色素瘤细胞更易扩散^[39]。虽然皮肤黑色素瘤具有强免疫原性,目前基于阻断T淋巴细胞表面表达的共抑制受体(如CTLA-4和PD-1)的免疫疗法已成为黑色素瘤治疗的有力策略,但仍有相当一部分患者对药物没有反应或出现耐药性,导致治疗效果不佳^[40]。*MITF*在黑色素瘤的整个生理活动周期中都发挥着重要的作用,提示靶向 *MITF*能够为黑色素瘤的治疗提供一些新的思路。近期有研究报道,在黑色素瘤细胞中 *MITF*蛋白会形成独特的超动力学二聚体界面以发挥作用。同时该研究还表明,用小分子破坏此结构能够抑制 *MITF*活性从而抑制黑色素瘤的生长和转移^[41]。综上所述,对 *MITF*的深入研究有望为黑色素瘤的治疗提供便捷有效的途径。

除黑色素瘤外, 近期还有部分研究报道了MITF与肾细胞癌、前列腺癌、乳腺癌、胃癌、口腔癌、膀胱癌、胰腺癌和子宫癌肉瘤等其他癌症类型之间的复杂联系。例如, 在对乳腺癌的一项研究中发现由O-GlcNAc糖基转移酶(O-GlcNAc transferase, OGT)介导的MITF O-GlcNAc糖基化修饰能够影响其核定位及转录活性, 并且OGT-MITF能够通过O-GlcNAc糖基化修饰和CREB依赖性机制来抑制衰老, 从而引起癌细胞对CDK4/6抑制剂的耐药性^[42]。由此可见, MITF与不同癌症类型之间的联系较为复杂, 需要从MITF的整个调控网络去挖掘, 同时也表明对MITF机制的深入探索能够为相关疾病研究提供助力。

3.3 视网膜变性

视网膜变性是一种导致老年人不可逆性失明的疾病, 通常表现为年龄相关性黄斑变性或视网膜色素变性, 该疾病发生的最主要原因是视网膜色素上皮细胞功能障碍或结构异常^[43]。MITF在视网膜色素上皮细胞的发育和功能中发挥了重要作用。首先, MITF-A在视网膜色素上皮细胞中高表达, 它能够激活TYR和TYRP1的转录, 而TYR和TYRP1是眼色素产生及沉着的关键酶。其次, MITF通过间接上调年龄相关黄斑变性敏感蛋白DAPL1的表达来调节人眼色素上皮细胞增殖^[44]。另外已有研究报道, MITF突变会引起小鼠眼色素上皮细胞缺陷, 进而影响眼部光感受器的完整性从而导致其功能异常^[45]。综上, MITF功能缺陷会阻碍眼色素上皮细胞的增殖发育和色素生产进而影响眼睛的正常运作。

除了引起眼色素上皮细胞发育及功能缺陷之外, MITF作为一种具有抗氧化功能的转录因子, 在眼色素上皮细胞中还会调节线粒体的生物发生和氧化还原信号。例如, MITF通过直接调节PGC1 α 和线粒体抗氧化酶来影响眼色素上皮细胞的线粒体生物发生, 保护其免受活性氧诱导的细胞损伤, 并通过激活Nrf2通路来提高眼色素上皮细胞中的酶促抗氧化剂活性^[46]。由于视网膜中过量产生活性氧会加速眼色素上皮细胞的变性和衰老, MITF的抗氧化作用有望成为视网膜保护的潜在靶点。

3.4 骨质疏松症

骨质疏松症是老年群体中常见的一种退行性疾病, 是造成老年人骨折和脊柱变形的根本原因。已有研究报道了MITF与骨质疏松症的相关性, 例如

MITF上调会促进破骨细胞的形成并增强其功能, 还能调控破骨细胞发生的晚期和破骨细胞终末分化阶段^[47]。一项小鼠实验研究显示, MITF突变导致破骨细胞前体细胞出现融合缺陷, 从而使小鼠表现出典型的骨质疏松症症状, 即身材矮小和放射线透明度增加^[48]。在另一项研究中, 给小鼠注射甲状旁腺提取物引发MITF突变使得小鼠的骨吸收水平低于野生型, 并且出现骨质疏松症症状^[47]。总而言之, MITF的正常表达对于破骨细胞的发生、发育和功能行使至关重要。

更进一步的人类遗传学研究阐明了MITF与骨骼健康的关系。KOH等^[49]基于24个人类样本的MITF基因组测序数据发现, 2个基因多态性(+227719C>T和+228953A>G)与绝经后妇女股骨近端骨密度降低显著相关。近期还有研究对绝经后妇女的破骨细胞调控相关基因进行了生物信息学分析, 结果表明MITF是参与骨质疏松症发生发展的关键基因^[50]。MITF与破骨细胞的分化和形成密切相关, 这些过程影响骨的吸收和重建。以上证据表明, MITF与骨质疏松症具有不可忽视的相关性。

3.5 肥大细胞异常

肥大细胞是遍布全身的组织驻留免疫细胞, 参与最早的免疫反应。已有研究证据表明, MITF在肥大细胞祖细胞中高表达, 并发现缺失MITF会抑制肥大细胞的形成^[51]。

MITF对于正常的肥大细胞数量和功能的维持相当重要, 如肥大细胞增多症是一种与肥大细胞克隆增殖相关的疾病, 通常由致癌性KIT突变(D816V)驱动。该疾病患者最常见的症状是皮肤表现出黄色至棕褐色的小斑疹或略微凸起的丘疹。更严重的全身性肥大细胞增多症患者通常还会表现出腹痛、腹泻、恶心等肠道症状, 到疾病晚期时可能还会出现严重的肝病、脾肿大和腹水^[52]。10例系统性肥大细胞增多症和激活性KIT突变患者中有9例的骨髓活检结果显示了MITF的高表达^[53]。近期也有相关研究指出MITF可能是KIT介导的肥大细胞失调的潜在治疗靶点^[54]。总而言之, MITF活性改变会显著影响肥大细胞的正常生理活动及功能, 通过对MITF的调控有望对肥大细胞异常进行干预。

4 总结与展望

MITF能够发挥众多生物学功能, 从初期作为

黑色素细胞及黑色素瘤细胞的关键调节因子,到近期的实验和临床结果报道其与许多常见或罕见的诱发性或遗传性疾病的相关性,都表明*MITF*作为一个具有广泛调控作用的转录因子的重要性与特殊性。*MITF*具有众多亚型,目前的研究发现在不同的组织环境中*MITF*并不是单一表达某种特定亚型,而是多种亚型共同表达。一项研究在鉴定小鼠皮肤黑色素细胞中表达的*MITF*亚型时发现*MITF-M*大量表达,同时还有少量*MITF-A*表达^[55]。大多数*MITF*亚型均在黑色素细胞谱系中被鉴定出来,其中*MITF-M*限制性表达于黑色素细胞谱系,是决定黑色素细胞命运的关键因子。在与黑色素细胞缺失或功能缺陷相关的疾病如瓦登伯格氏症候群、黑色素瘤和视网膜变性中*MITF-M*的功能性突变是引起疾病进展的主要原因。除此之外,还需要更多的深入研究来阐明*MITF*不同亚型与不同疾病类型之间的具体联系。

*MITF*表达于不同细胞类型中,主要通过参与细胞周期调节、DNA损伤修复、氧化应激等过程来维持该细胞群体的正常功能。目前越来越多的实验证据证实了*MITF*与疾病之间的联系,对于*MITF*的深入研究将逐步为疾病治疗提供新的见解。总而言之,对*MITF*的研究有望为疾病治疗提供新的思路,有助于解决临床上的部分疑难杂症,为人类大健康提供保障。

参考文献 (References)

- [1] CHAUHAN J S, HÖLZEL M, LAMBERT J P, et al. The MITF regulatory network in melanoma [J]. *Pigment Cell Melanoma Res*, 2022, 35(5): 517-33.
- [2] HERTWIG P. Neue Mutationen und Koppelungsgruppen bei der Hausmaus [J]. *Z Indukt Abstamm Vererbungsl*, 1942, 80(1): 220-46.
- [3] GRUNEBERG H. Some observations on the microphthalmia gene in the mouse [J]. *J Genet*, 1948, 49(1): 1-13.
- [4] STEEL K P, BARKWAY C, BOCK G R. Strial dysfunction in mice with cochleo-saccular abnormalities [J]. *Hear Res*, 1987, 27(1): 11-26.
- [5] HODGKINSON C A, MOORE K J, NAKAYAMA A, et al. Mutations at the mouse microphthalmia locus are associated with defects in a gene encoding a novel basic-helix-loop-helix-zipper protein [J]. *Cell*, 1993, 74(2): 395-404.
- [6] TACHIBANA M, PEREZ-JURADO L A, NAKAYAMA A, et al. Cloning of MITF, the human homolog of the mouse microphthalmia gene and assignment to chromosome 3p14.1-p12.3 [J]. *Hum Mol Genet*, 1994, 3(4): 553-7.
- [7] SIMIONATO E, LEDENT V, RICHARDS G, et al. Origin and diversification of the basic helix-loop-helix gene family in metazoans: insights from comparative genomics [J]. *BMC Evol Biol*, 2007, 7: 33.
- [8] STEINGRÍMSSON E, MOORE K J, LAMOREUX M L, et al. Molecular basis of mouse microphthalmia (*mi*) mutations helps explain their developmental and phenotypic consequences [J]. *Nature Genet*, 1994, 8(3): 256-63.
- [9] AMAE S, FUSE N, YASUMOTO K I, et al. Identification of a novel isoform of microphthalmia-associated transcription factor that is enriched in retinal pigment epithelium [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 1998, 247(3): 710-5.
- [10] YASUMOTO K I, AMAE S, UDONO T, et al. A big gene linked to small eyes encodes multiple Mitf isoforms: many promoters make light work [J]. *Pigm Cell Res*, 1998, 11(6): 329-36.
- [11] UDONO T, YASUMOTO K I, TAKEDA K, et al. Structural organization of the human microphthalmia-associated transcription factor gene containing four alternative promoters [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2000, 1491(1/2/3): 205-19.
- [12] OBOKI K, MORII E, KATAOKA T R, et al. Isoforms of mi transcription factor preferentially expressed in cultured mast cells of mice [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2002, 290(4): 1250-4.
- [13] TAKEMOTO C M, YOON Y J, FISHER D E. The identification and functional characterization of a novel mast cell isoform of the microphthalmia-associated transcription factor [J]. *J Biol Chem*, 2002, 277(33): 30244-52.
- [14] TAKEDA K, YASUMOTO K I, KAWAGUCHI N, et al. Mitf-D, a newly identified isoform, expressed in the retinal pigment epithelium and monocyte-lineage cells affected by Mitf mutations [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2002, 1574(1): 15-23.
- [15] HERSHEY C L, FISHER D E. Genomic analysis of the *Microphthalmia* locus and identification of the MITF-J/Mitf-J isoform [J]. *Gene*, 2005, 347(1): 73-82.
- [16] SHIOHARA M, SHIGEMURA T, SUZUKI T, et al. MITF-CM, a newly identified isoform of microphthalmia-associated transcription factor, is expressed in cultured mast cells [J]. *Int J Lab Hematol*, 2009, 31(2): 215-26.
- [17] POGENBERG V, BALLESTEROS-ÁLVAREZ J, SCHÖBER R, et al. Mechanism of conditional partner selectivity in MITF/TFE family transcription factors with a conserved coiled coil stammer motif [J]. *Nucleic Acids Res*, 2020, 48(2): 934-48.
- [18] LA SPINA M, CONTRERAS P S, RISSONE A, et al. MiT/TFE family of transcription factors: an evolutionary perspective [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 8: 609683.
- [19] OPPEZZO A, ROSSELLI F. The underestimated role of the microphthalmia-associated transcription factor (MiTF) in normal and pathological haematopoiesis [J]. *Cell Biosci*, 2021, 11(1): 18.
- [20] STRUB T, GIULIANO S, YE T, et al. Essential role of microphthalmia transcription factor for DNA replication, mitosis and genomic stability in melanoma [J]. *Oncogene*, 2011, 30(20): 2319-32.
- [21] MAK S S, MORIYAMA M, NISHIOKA E, et al. Indispensable role of Bcl2 in the development of the melanocyte stem cell [J]. *Dev Biol*, 2006, 291(1): 144-53.
- [22] VACHTENHEIM J, BOROVANSKÝ J. "Transcription physiology" of pigment formation in melanocytes: central role of MITF [J]. *Exp Dermatol*, 2010, 19(7): 617-27.
- [23] GARRAWAY L A, WIDLUND H R, RUBIN M A, et al. Integrative genomic analyses identify MITF as a lineage survival oncogene amplified in malignant melanoma [J]. *Nature*, 2005, 436(7047): 117-22.

- [24] CARREIRA S, GOODALL J, AKSAN I, et al. Mitf cooperates with Rb1 and activates p21 Cip1 expression to regulate cell cycle progression [J]. *Nature*, 2005, 433(7027): 764-9.
- [25] CARREIRA S, GOODALL J, DENAT L, et al. Mitf regulation of Dia1 controls melanoma proliferation and invasiveness [J]. *Genes Dev*, 2006, 20(24): 3426-39.
- [26] BEURET L, FLORI E, DENOYELLE C, et al. Up-regulation of MET expression by α -melanocyte-stimulating hormone and MITF allows hepatocyte growth factor to protect melanocytes and melanoma cells from apoptosis [J]. *J Biol Chem*, 2007, 282(19): 14140-7.
- [27] CHELI Y, OHANNA M, BALLOTTI R, et al. Fifteen-year quest for microphthalmia-associated transcription factor target genes [J]. *Pigment Cell Melanoma Res*, 2010, 23(1): 27-40.
- [28] BENTLEY N, EISEN T, GODING C. Melanocyte-specific expression of the human tyrosinase promoter: activation by the microphthalmia gene product and role of the initiator [J]. *Mol Cell Biol*, 1994, 14(12): 7996-8006.
- [29] GALIBERT M D, CARREIRA S, GODING C R. The Usf-1 transcription factor is a novel target for the stress-responsive p38 kinase and mediates UV-induced Tyrosinase expression [J]. *EMBO J*, 2001, 20(17): 5022-31.
- [30] DU J, MILLER A J, WIDLUND H R, et al. MLANA/MART1 and SILV/PMEL17/GP100 are transcriptionally regulated by MITF in melanocytes and melanoma [J]. *Am J Pathol*, 2003, 163(1): 333-43.
- [31] HAQ R, SHOAG J, ANDREU-PEREZ P, et al. Oncogenic BRAF regulates oxidative metabolism via PGC1 α and MITF [J]. *Cancer Cell*, 2013, 23(3): 302-15.
- [32] ZHANG T, ZHOU Q, OGMUNDSDOTTIR M H, et al. Mitf is a master regulator of the v-ATPase, forming a control module for cellular homeostasis with v-ATPase and TORC1 [J]. *J Cell Sci*, 2015, 128(15): 2938-50.
- [33] PLOPER D, TAELEMAN V F, ROBERT L, et al. MITF drives endolysosomal biogenesis and potentiates Wnt signaling in melanoma cells [J]. *Proc Natl Acad Sci*, 2015, 112(5): E420-E9.
- [34] GIULIANO S, CHELI Y, OHANNA M, et al. Microphthalmia-associated transcription factor controls the DNA damage response and a lineage-specific senescence program in melanomas [J]. *Cancer Res*, 2010, 70(9): 3813-22.
- [35] LÉGER S, BALGUERIE X, GOLDENBERG A, et al. Novel and recurrent non-truncating mutations of the MITF basic domain: genotypic and phenotypic variations in Waardenburg and Tietz syndromes [J]. *Eur J Hum Genet*, 2012, 20(5): 584-7.
- [36] WANG G, LI X, GAO X, et al. Analysis of genotype-phenotype relationships in 90 Chinese probands with Waardenburg syndrome [J]. *Hum Genet*, 2022, 141(3/4): 839-52.
- [37] WEN J, SONG J, CHEN J, et al. Modeling of pigmentation disorders associated with MITF mutation in Waardenburg syndrome revealed an impaired melanogenesis pathway in iPS-derived melanocytes [J]. *Pigment Cell Melanoma Res*, 2024, 37(1): 21-35.
- [38] OSTROWSKI S M, FISHER D E. Biology of melanoma [J]. *Hematol Oncol Clin North Am*, 2021, 35(1): 29-56.
- [39] LOUPHRASITTHIPHOL P, CHAUHAN J, GODING C R. ABCB5 is activated by MITF and β -catenin and is associated with melanoma differentiation [J]. *Pigment Cell Melanoma Res*, 2020, 33(1): 112-8.
- [40] REN D, HUA Y, YU B, et al. Predictive biomarkers and mechanisms underlying resistance to PD1/PD-L1 blockade cancer immunotherapy [J]. *Mol Cancer*, 2020, 19: 1-19.
- [41] LIU Z, CHEN K, DAI J, et al. A unique hyperdynamic dimer interface permits small molecule perturbation of the melanoma oncoprotein MITF for melanoma therapy [J]. *Cancer Res*, 2023, 33(1): 55-70.
- [42] ZHANG Y, ZHOU S, KAI Y, et al. O-GlcNAcylation of MITF regulates its activity and CDK4/6 inhibitor resistance in breast cancer [J]. *Nat Commun*, 2024, 15(1): 5597.
- [43] VOIGT A P, MULFAUL K, MULLIN N K, et al. Single-cell transcriptomics of the human retinal pigment epithelium and choroid in health and macular degeneration [J]. *Proc Natl Acad Sci*, 2019, 116(48): 24100-7.
- [44] MA X, HUA J, ZHENG G, et al. Regulation of cell proliferation in the retinal pigment epithelium: differential regulation of the death-associated protein like-1 DAPL1 by alternative MITF splice forms [J]. *Pigment Cell Melanoma Res*, 2018, 31(3): 411-22.
- [45] WEN B, LI S, LI H, et al. Microphthalmia-associated transcription factor regulates the visual cycle genes Rlbp1 and Rdh5 in the retinal pigment epithelium [J]. *Sci Rep*, 2016, 6(1): 21208.
- [46] HAN S, CHEN J, HUA J, et al. MITF protects against oxidative damage-induced retinal degeneration by regulating the NRF2 pathway in the retinal pigment epithelium [J]. *Redox Biol*, 2020, 34: 101537.
- [47] MARKS S C Jr. Pathogenesis of osteopetrosis in the microphthalmic mouse: reduced bone resorption [J]. *Am J Anat*, 1977, 149(2): 269-75.
- [48] THESINGH C, SCHERFT J. Fusion disability of embryonic osteoclast precursor cells and macrophages in the microphthalmic osteopetrotic mouse [J]. *Bone*, 1985, 6(1): 43-52.
- [49] KOH J M, KIM G S, OH B, et al. Microphthalmia-associated transcription factor polymorphisms and association with bone mineral density of the proximal femur in postmenopausal women [J]. *Mol Cells*, 2007, 23(2): 246-51.
- [50] GONG Y, HAO D, ZHANG Y, et al. Molecular subtype classification of postmenopausal osteoporosis and immune infiltration microenvironment based on bioinformatics analysis of osteoclast-regulatory genes [J]. *Biomedicine*, 2023, 11(10): 2701.
- [51] MO J, WERMELING F, NILSSON G P, et al. CRISPR/Cas9-mediated gene disruption determines the roles of MITF and CITED2 in human mast cell differentiation [J]. *Blood Adv*, 2024, 8(15): 3941-5.
- [52] VALENT P, AKIN C, SPERR W R, et al. New insights into the pathogenesis of mastocytosis: emerging concepts in diagnosis and therapy [J]. *Annu Rev Pathol*, 2023, 18(1): 361-86.
- [53] LEE Y N, BRANDAL S, NOEL P, et al. KIT signaling regulates MITF expression through miRNAs in normal and malignant mast cell proliferation [J]. *Blood*, 2011, 117(13): 3629-40.
- [54] PROAÑO-PÉREZ E, OLLÉ L, GUO Y, et al. MITF downregulation induces death in human mast cell leukemia cells and impairs IgE-dependent degranulation [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(4): 3515.
- [55] FLESHER J L, PATERSON-COLEMAN E K, VASUDEVA P, et al. Delineating the role of MITF isoforms in pigmentation and tissue homeostasis [J]. *Pigment Cell Melanoma Res*, 2020, 33(2): 279-92.