# Article information:

MEN1 mutations mediate clinical resistance to menin inhibition | Nature
<https://www.nature.com/articles/s41586-023-05755-9>

# Article summary:

1. Menin is a critical protein involved in the development and maintenance of acute leukemias driven by certain mutations, such as KMT2A or NPM1 mutations.

2. Small-molecule inhibitors that disrupt the menin-MLL1 protein-protein interaction have shown potent activity in preclinical models and have entered phase 1 clinical trials.

3. Somatic mutations within the MEN1 gene have been identified in patients who developed acquired resistance to menin inhibitors, suggesting that these mutations mediate therapeutic resistance.

# Article rating:

Appears moderately imbalanced: The article provides some useful information, but is missing several important points or pieces of evidence that would be required to present the discussed topics in a balanced and reliable way. You are encouraged to seek a more balanced perspective on the presented issues by exploring the provided research topics and looking at different information sources.

# Article analysis:

这篇文章主要介绍了MEN1基因突变在对menin抑制剂的治疗中引起临床耐药性的作用。文章指出，menin是一个关键的染色质适配蛋白，对于形成和稳定在染色质上高度保守的多蛋白复合物（包括MLL1和MLL2组蛋白甲基转移酶复合物以及JUND转录因子复合物）至关重要。Menin对于由KMT2Ar或NPM1突变驱动的急性白血病的发展和维持也至关重要。一系列干扰menin-MLL1蛋白相互作用的小分子抑制剂已经开发出来，并在临床前模型中展示出强大的活性，包括能够根除疾病。基于这些结果，几种menin抑制剂最近进入了I期临床试验。

然而，在AUGMENT-101试验中观察到一些患者在初始反应后出现耐药性，并通过下一代靶向测序检测发现这些患者在relapse时MEN1基因内有突变。其中三位患者中都检测到了M327残基的突变（M327V或M327I），另外一位患者检测到了T349M、G331R和S160T的突变。通过ddPCR定量评估接受revumenib治疗的KMT2Ar和NPM1突变患者中这些新型体细胞突变的频率，发现有38.7%的患者携带了一个或多个MEN1突变。

然而，这篇文章存在一些批判性问题。首先，文章没有提及menin抑制剂对于其他类型白血病是否也具有相似的治疗效果和耐药性。其次，文章没有探讨为什么部分患者会在初始反应后出现耐药性，是否与其他因素有关。此外，文章没有提供足够的证据来支持MEN1基因突变与耐药性之间的因果关系。最后，文章没有平等地呈现双方观点，并可能存在宣传内容。

总之，这篇文章提供了关于MEN1基因突变在menin抑制剂治疗中引起耐药性的初步发现，但还需要更多的研究来验证这些结果，并探索其他可能影响耐药性的因素。

# Topics for further research:

* menin抑制剂的治疗效果和耐药性在其他类型白血病中是否相似？
* 患者在初始反应后出现耐药性是否与其他因素有关？
* MEN1基因突变与耐药性之间的因果关系是否有足够的证据支持？
* 文章是否平等地呈现了双方观点？
* MEN1基因突变在其他疾病中是否也会引起耐药性？
* 进一步的研究是否正在进行，以验证这些结果并探索其他可能影响耐药性的因素？

# Report location:

<https://www.fullpicture.app/item/13c6c7178cabf0f7382eafbee7ffb8b9>