

文章编号: 1004-0374(2010)09-0851-07

转录因子与造血调控

朱守伟, 丁凯阳*

(安徽医科大学附属省立医院, 合肥 230001)

摘要: 血细胞生成是一个极其复杂的过程, 转录因子在这个过程中起到了重要的调控作用。而转录因子的表达具有阶段和细胞系特异性。在造血干细胞的增殖和分化、髓系和淋巴系细胞等的成熟过程中, 众多转录因子既相互作用又表现出各自的特异性。转录因子数目较多, 该文仅就一些与造血细胞分化、成熟相关的转录因子近年来的研究进展作一介绍。

关键词: 转录因子; 造血细胞; 造血调控

中图分类号: R331 **文献标识码:** A

Transcription factors in hematopoiesis regulation

ZHU Shou-wei, DING Kai-yang*

(Department of Hematology, Affiliated Provincial Hospital, Anhui Medical University, Hefei 230001, China)

Abstract: Hematopoiesis is an extremely complex process, in which transcription factors play an important role. Transcription factors are stage and cell lineage-specific, which interact with each other and also demonstrate specificity in hematopoietic stem cell (HSC) proliferation and differentiation, myeloid and lymphoid lineage cell maturity. In this article, we briefly review study of some transcription factors in recent years.

Key words: transcription factors; hematopoietic cells; hematopoiesis regulation

1 转录因子的一般结构及生物学性状

转录因子通常有三个结构域: DNA 结合结构域、转录活化域、结合其他因子或调控蛋白的调节结构域。转录因子通过 DNA 结构域分类, 相同类型的转录因子的 DNA 结构域比较保守。转录因子的 DNA 结构域具有四种类型: 螺旋-转角-螺旋 (helix-turn-helix, HLH)、锌指 (zinc fingers)、亮氨酸拉链 (leucine zippers, bZIP) 和螺旋-环-螺旋 (helix-loop-helix, bHLH)。

转录因子是序列特异性的 DNA 结合蛋白, 它们的功能包括: (1) 维持 DNA 的空间结构; (2) 启动 DNA 复制; (3) 控制基因转录。在基因的转录中, 转录因子可以行使激活或抑制的作用。转录因子对基因的激活作用受到 DNA 的结合能力、转录因子的表达水平以及其他因子的相互作用等因素的影响。转录因子的抑制作用可分为直接抑制和间接抑制两种方式。

在造血调控中, 造血干细胞的发育和各系的分化成熟需要不同的转录因子参与, 并且牵涉到转录因子的激活和失活、表达的上调和下调以及多种转录因子之间的相互作用。同时其他的调节因子也可以通过转录因子的调控而调节造血。部分转录因子在造血调控中的作用位置如图 1 所示。

2 转录因子的造血调控作用

2.1 髓系转录因子

2.1.1 C/EBP α (CCAAT/enhancer-binding protein α)

C/EBP α 属于 C/EBP 转录因子家族。C/EBP 家族 C 端 35 个氨基酸残基形成 α 螺旋, 每隔 6 个氨基酸有一个亮氨酸, 这些亮氨酸在螺旋的同侧出现,

收稿日期: 2010-04-07; 修回日期: 2010-05-07

基金项目: 安徽省卫生厅临床医学应用技术项目 (2008B018); 安徽省自然科学基金项目 (070413257X)

*通讯作者: E-mail: dingkaiy@yahoo.com.cn

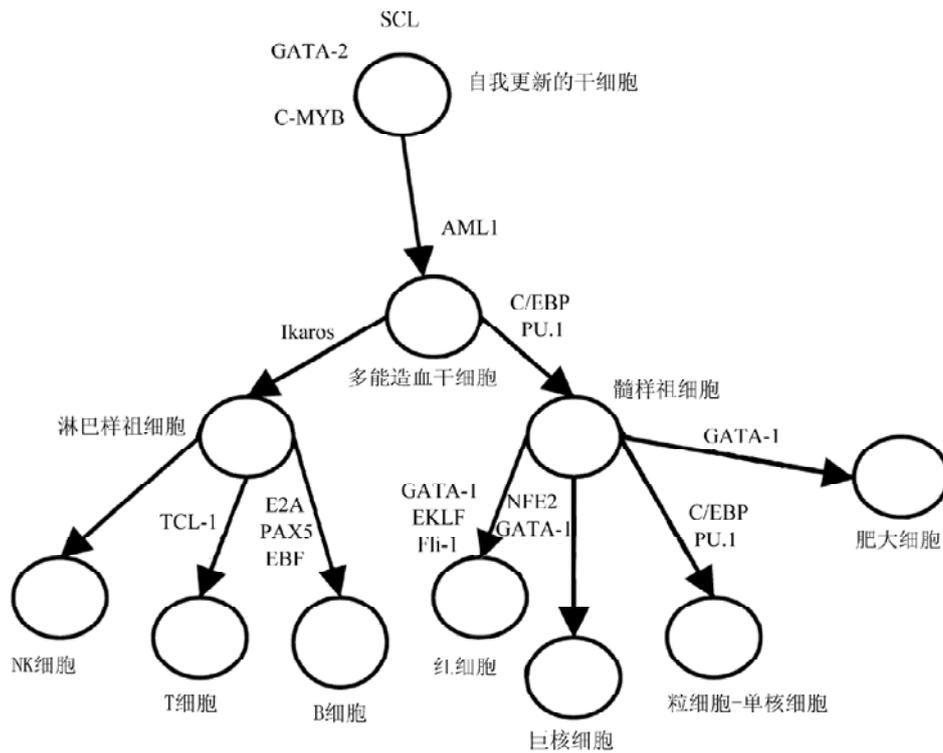


图 1 转录因子在造血调控中的作用位置

是二聚体形成的基础。C/EBP α 倾向于在髓系中表达。在调节骨髓造血的过程中，C/EBP α 通过调控细胞因子及其受体、其他转录因子以及细胞系特异性基因的表达来发挥作用。例如：在髓细胞中，C/EBP α 转录激活单核细胞集落刺激因子 (monocyte-colony stimulatory factor, M-CSF) 和粒细胞集落刺激因子 (granulocyte-colony stimulatory factor, G-CSF) 受体的启动子，从而发挥调控髓细胞分化的作用，而突变的生长因子受体激活也可影响 C/EBP α 的功能^[1]。在造血干细胞 (hematopoietic stem cells, HSC) 的分化过程中，C/EBP α 通过抑制红细胞的分化和诱导髓细胞的分化从而决定了多能祖细胞的分化方向。生长因子或其他外源性信号分子通过减弱或增强 C/EBP α 的表达决定了共同髓样前体细胞 (common myeloid precursor, CMP) 的分化方向^[2]。C/EBP α 在造血祖细胞中的表达可诱导粒细胞分化，在某些情况下还能促进巨噬细胞的分化^[3]。C/EBP α 缺乏时脾集落细胞形成单位 (colony-forming unit spleen, CFU-S) 过度增殖，不影响 CFU 转化为 CMP，但 CMP 转化为粒系/单核系祖细胞 (GMP) 的能力减弱，GMP 转化为单核细胞集落形成单位 (colony-forming unit monocyte, CFU-M) 及 GMP 转化为粒细胞集落形成单位 (colony-

forming unit granulocyte, CFU-G) 的能力均明显减弱。在其他细胞的生成过程中，C/EBP α 缺乏后巨噬细胞的增殖能力增强、分化能力减弱，原因可能是 C/EBP α 缺乏引起单核细胞集落刺激因子受体 (M-CSFR) 的表达缺陷^[4]。C/EBP α 的下调在肥大细胞和嗜碱性粒细胞的发育中也具有重要作用，在 GMP 阶段，C/EBP α 的表达抑制调控着肥大细胞和嗜碱性粒细胞的分化^[5]。

C/EBP α 的基因突变影响 C/EBP α 的调控作用。C/EBP α mRNA 可翻译出两种蛋白质：C/EBP α P42 (42 k) 和 C/EBP α P30 (30 k)。C/EBP α P30 抑制 C/EBP α P42 介导的转录激活作用。C/EBP α 的基因突变可影响蛋白质的 N 端，使 C/EBP α P42 终止，C/EBP α P30 表达过度，还影响 bZIP 使二聚体和 DNA 结合障碍，C/EBP α P30 丧失了激活能力并抑制转录。这样便降低了 C/EBP α 对目的基因的激活^[6]。C/EBP α 的基因是多态性的，而基因的突变类型也是多种多样的。所以基因的改变是致病的突变还是仅仅是基因多态性的表现，是在研究 C/EBP α 的突变与临床相关性之前必须要明确的问题^[7]。

在 C/EBP α 抑制细胞增殖的机制研究中，首先发现的是细胞周期依赖性蛋白激酶 (CDK) 抑制因子

P21。C/EBP α 的表达可使P21的水平增高20倍, C/EBP α 基因缺失后使P21的水平下降。P21结合并抑制CDK2、CDK4、CDK6的激酶活性。C/EBP α 可直接通过与CDK2、CDK4结合并抑制其激酶活性, 诱导细胞周期停滞。C/EBP α 也可通过调节与CDK2/CDK4和P21的复合物结合并相互作用, 诱导细胞周期停滞。此外, 还存在其他的机制, 如通过调节RB-E2F复合物以及SWI/SNF复合物的功能, 抑制E2F的转录激活作用等。在低危人类AML中, 发现C/EBP α 是通过与NF- κ B P50相互作用诱导凋亡抑制基因*Bcl-2*的表达来抑制细胞凋亡^[8]。

通过对调控细胞分化的机制的研究发现, 蛋白质Max与C/EBP α 之间的相互作用在诱导髓系祖细胞分化过程中增强了C/EBP α 的转录激活作用。如果Max的作用消除, C/EBP α 在粒细胞分化中的作用减弱^[9]。

2.1.2 PU.1 (Purine-richbox 1)

PU.1是Ets(E twenty-six specific)转录因子家族的成员, 结合核心序列GGAA组件, C端有DNA结合结构域, 含85个氨基酸。PU.1在造血干细胞、淋巴祖细胞和部分髓系祖细胞中高表达, 在淋巴细胞和髓系细胞的成熟过程中具有重要作用。在对淋巴系和髓系的作用中, PU.1调控淋巴系和髓系细胞中多种基因的表达, 包括细胞因子、M-CSFR、G-CSFR、GM-CSFR α 以及IL-7R α ^[10]。研究发现, 使用免疫调节药物使PU.1的表达下调, 可导致粒细胞成熟障碍, 髓系祖细胞数量增加, 外周血中性粒细胞减少^[11]。在祖细胞的分化过程中, PU.1在造血祖细胞中的表达水平不同决定了造血祖细胞不同的分化方向。PU.1在CMP的表达下调将限制CMP向红系和巨核系的分化。PU.1在祖细胞中使分化和自我更新保持平衡, 但是在不同系别的细胞中发挥的作用不同。在B细胞和髓系细胞的分化成熟中起促进作用, 在红系细胞中起到维持自我更新和阻止分化的作用^[12]。

2.2 红系和巨核系转录因子

2.2.1 AML1 (acute myeloid leukemia 1)

AML1是PEBP2(polyomavirus enhancer binding protein 2)/核心结合因子(core binding factor, CBF)的一种 α 亚单位, 包括位于N端的DNA结合区(RHD)和C端的非DNA结合区(CBF β), Runt是其DNA结合结构域。AML1在造血细胞中普遍表达, 调节造血细胞的分化和增殖。在小鼠骨髓中, AML1的失

活可导致祖细胞/干细胞增加, 原因是凋亡的抑制和Bmi-1的表达增加^[13]。AML1参与巨核细胞的成熟和淋巴细胞的发育, AML1缺陷的骨髓中, 处于静止期的HSCs的数量减少^[14]。

AML1基因突变既可以发生在N端也可能发生在C端。发生在C端突变(Ct型突变)的患者表现为骨髓和外周血中细胞构成比增高, 巨核细胞增多伴发育不良, 还表现为脾肿大及其他髓外增殖的表现^[15]。通过对鼠BMT模型的研究发现, AML1突变的位置大部分位于RHD(AML1-D171N), 这样的突变会导致全血细胞减少伴随红系发育异常。框移突变引起的C端截除(AML1-S291fs)表现为脾肿大, 白细胞增多症, 伴随显著的髓系发育异常^[16]。AML1突变常伴有其他基因的异常, 如AML1突变与-7/7q-核型异常密切相关; 此外, FLT3、N-RAS、PTPN11和NF1基因突变发生率也较无AML1突变者高。

2.2.2 GATA-1 (GATA binding protein 1)

GATA-1属于锌指结构转录因子, 其DNA结合区包含两个高度保守的锌指结构, 处于C端的一个锌指对与DNA的特异结合是必需和充分的, N端的锌指结构对DNA结合起稳定作用。GATA-1和它的辅助因子FOG-1(friend of GATA-1)在红细胞、肥大细胞、嗜酸性粒细胞和巨核细胞的发育中都具有重要的作用^[17]。研究发现: GATA-1突变小鼠的骨髓表现为持续性的血小板减少, 血小板计数大约为正常的15%, 伴随不成熟的巨核细胞的扩增。GATA-1缺失的巨核细胞比野生型巨核细胞的体积小并伴有多种异常^[18]。GATA-1的功能缺失会引起红细胞的分化异常, GATA-1功能丧失后使红细胞分化障碍不能达到成熟, 另一方面来源于人类胚胎干细胞的红细胞集落在过度表达GATA-1时也会表现为最终成熟障碍, 并伴有凋亡增加^[19]。另外还发现, GATA-1在红细胞生成早期阶段的表达可促进红细胞的增殖, 在红细胞生成晚期阶段的表达可诱导红细胞的最终分化^[20]。

GATA-1的不同突变引起不同的功能异常。点突变使蛋白质N端的锌指结构结合DNA和FOG-1的能力受损。框移和剪接突变使蛋白质缺少N端产生突变体GATA-1s, 表达GATA-1s的祖细胞表现为过度增殖。GATA-1s在红细胞和巨核细胞分化中的转录激活作用比GATA-1弱。在GATA-1缺失或在GATA-1s存在的情况下, 巨核细胞祖细胞表现为增殖过度并产生大量的CD41⁺巨核细胞。另外,

GATA-1 与 FOG-1 不能发生相互作用时, 祖细胞扩增水平降低, 巨核细胞表现为 DNA 持续合成但不发生分裂, 形成多倍体细胞^[21]。

通过对 GATA-1 造血调控机制的研究发现: (1) 表达细胞周期蛋白 D1 的基因是 GATA-1 的一个目的基因; (2) GATA-1 通过调节细胞周期蛋白 D(cyclin D)-CDK4 激酶的活性来调控巨核细胞的生长和多倍体形成; (3) P16 是多倍体形成的抑制因子, P16 的表达过度与 cyclin D-CDK4 复合物一起阻滞野生型巨核细胞的多倍体形成^[22]。

2.2.3 SCL (human stem cell leukemia gene, TAL-1)

SCL 是 bHLH 家族成员之一, SCL 控制着造血干细胞的分化和各系的成熟过程, 参与造血干细胞向髓系祖细胞分化的调控, SCL 的表达减少可引起髓系和红系祖细胞的分化障碍^[23]。SCL 在红细胞和巨核细胞的成熟中具有重要作用。SCL 的 DNA 结合异常可阻碍红细胞和巨核细胞的成熟。SCL 直接与 DNA 结合发挥转录调控作用控制着细胞的最终成熟, 而不与 DNA 直接结合, 与其他调节因子协同作用可以调控分化过程^[24]。SCL 在转录调控中既起正调控的作用也发挥负调控的作用。在小鼠红白血病细胞中 SCL 的过度表达对红细胞的分化起积极作用。在人 K562 细胞系中, SCL 对红细胞分化起抑制作用。在正常和白白血病的 CMP 中, SCL 的异位表达可抑制细胞分化。在巨核细胞生成中, Mef2c 是 SCL 的目的基因之一。Mef2c 缺失时, 小鼠外周血血小板减少, 体积增大, 形状异常^[25]。

2.2.4 Fli-1 (Flightless)

Fli-1 是 Ets 家族成员之一, Fli-1 在粒细胞和红细胞的生成过程中发挥重要作用。在 *Fli-1* 基因缺失的情况下, 骨髓和外周血中性粒细胞和单核细胞数量减少, 粒系和早期红系祖细胞数量增加, C/EBP α 、G-CSF 和 GM-CSF 下调^[26]。Fli-1 具有维持红细胞存活和抑制红细胞分化的作用。在 EPO 存在的条件下, Fli-1 在原始红细胞中的强制表达可抑制红细胞对 EPO 的反应从而抑制红细胞的分化, 在 EPO 不存在的条件下, Fli-1 的转录激活作用增强细胞的存活能力^[27]。

2.2.5 EKLf (erythroid Krüppel-like factor)

EKLf 是锌指转录因子 KLF 家族的成员之一, 识别 β -珠蛋白启动子的 CACC 基序。EKLf 启动子包括 3 个 GATA-1 结合位点, 其中之一是启动子活性必需的。作为转录激活因子和染色质修饰基

因, 在红细胞生成中起积极作用, 同时又可以作为转录抑制因子对巨核细胞的产生起抑制作用, 决定着巨核/红系定向祖细胞 (megakaryocytic/erythroid-restricted progenitors, MEP) 的分化方向。EKLf 决定 MEP 分化方向的生物学机制可能是, 在巨核细胞和红细胞基因增强子上 Fli 和 EKLf 之间相互作用^[28]。

缺少 EKLf 的小鼠循环血小板数量明显增加, GpIIb 明显增加, Gata-1 和 Gata-2 显著增加, Pf4 (platelet factor 4)、Mpl (TPO receptor) 也有增加, 但是对 *Fli* 基因表达水平影响不大。说明 EKLf 对巨核细胞影响的机制可能是 EKLf 的蛋白修饰缺陷, EKLf 对巨核细胞基因表达抑制作用的缺失, 以及 *Fli* 基因表达的改变。同时试验还发现, 由 MEP 分化成的红细胞在细胞表面和在 mRNA 水平上仍保留有巨核细胞的识别标志^[29]。

EKLf 在红细胞生成中的功能包括: 对 β -珠蛋白基因的激活, 染色质重塑, 活性染色质区室的建立。EKLf 缺陷的红系祖细胞, 血红素合成减少, 球蛋白合成不足, 血红素合成中所需多种酶的表达减少, 引起血红蛋白形态学改变及影响细胞膜的稳定性。在 EKLf^{-/-} 小鼠中, 胎肝造血消失, 孕后 14.5 d 小鼠死亡。在孕后 13.5 d EKLf^{-/-} 小鼠中, 由于细胞周期的停止, 红系祖细胞不能完成最终分化。受 EKLf 缺失影响最大的基因是 *E2F2*, 它调节细胞从 G₁ 期到 S 期的转化。EKLf^{-/-} 早期红系祖细胞在 G₁ 期到 S 期的转化上会受到干扰, 说明 *E2F2* 是 EKLf 的一个目的基因, EKLf 缺失会引起细胞周期受干扰, 最终导致分化异常^[30]。

2.3 淋巴系转录因子

2.3.1 E2A

E2A 是转录因子 bHLH 家族中的一员, 根据 bHLH 结构域的不同, E2A 蛋白具有两种形式——E12 和 E47。E2A 广泛表达于各种类型的细胞, 通常与组织限制性 II 类 bHLH 蛋白形成异二聚体。ID 是 HLH 转录负性调节因子, 有二聚化结构域, 但无 DNA 结合区。在 E12 和 E47 中, C 端 100~200 个氨基酸残基可形成两个双性 α 螺旋, 中间为非螺旋的环, α 螺旋附近的氨基酸也有碱性区, 其 DNA 结合性质与亮氨酸拉链相似。E2A 在共同淋巴样前体细胞 (common lymphoid precursor, CLPs) 分化为 B 细胞以及 B 细胞分化成熟的各个阶段发挥着调控作用。

E2A 在 B 细胞生成的初始阶段发挥着关键作用。在 E2A 缺陷小鼠中, B 细胞生成停滞在 pro-B

细胞或 pre-B 细胞阶段。在 B 细胞生成的早期阶段, E2A 通过维持 B 细胞基因表达, 控制 IgH 座位上 V_H-DJ_H 重组和调节 Ig- κ 的重排而发挥调控作用。在 E2A 缺陷的情况下, Ig- κ 的种系转录严重受损, 并且重组抑制^[31]。近来发现, 在 pre-B 细胞中, 来自 pre-BCR 的信号传导明显下调 $\lambda 5$ 、VpreB 和 CD19 的表达, 其中 Ca^{2+} 信号传导对 SLC (surrogate light-chain) 和 CD19 的表达下调发挥重要作用。SLC 基因可被 E2A 激活, E2A 突变使 E2A 不能与钙调蛋白结合, 从而对抗 pre-BCR 的信号传导对 $\lambda 5$ 、VpreB 和 CD19 的表达抑制作用, 使这些基因的表达增加。因此, Ca^{2+} 下调 SLC 和 CD19 的基因表达是通过 Ca^{2+} /钙调蛋白对 E2A 的抑制作用实现的^[32]。

E2A 不仅调控骨髓中 pro-B 细胞、pre-B 细胞和未成熟 B 细胞的分化, 在外周血中 E2A 对 B 细胞的同种型转换和体细胞超频突变也具有重要作用, 生发中心中的 B 细胞的分化、成熟 B 细胞的生成和生存力以及浆细胞的生成都依赖于 E2A 的作用。试验证明, E2A 缺陷的小鼠骨髓中 B 细胞分化阻滞, 脾中 B 细胞比例和总数明显减少。E2A 缺失后 24 h 内, 成熟 B 细胞数量大量减少^[33]。

2.3.2 PAX5 (paired box-containing genes, PAX)

PAX5 是 PAX 家族中的一员, PAX 家族以 PD (paired domain) 为特征, 含有 128 个氨基酸的 DNA 结合结构域。PAX5 蛋白含有 HLH 基序, 可与 bHLH 蛋白形成异二聚体, 阻止其与 DNA 结合。人 PAX5 基因翻译出的 PAX5 蛋白是 BSAP (B-cell specific activator protein), PAX5 的目的基因包括 CD19、MyCN、PSMB5、BLK、BLNK 和 LEF1, 并激活它们的表达, 但 PAX5 可抑制 PDCD1 的表达。B 细胞产生的第一阶段是 HSC 分化为 CLP, 此后, E2A、EBF1 和 PAX5 的存在诱使 CLP 发展为 B 细胞。它们中任何一个缺失, 都会使 B 细胞分化停留在早期阶段。

在 B 细胞中, PAX5 以多种亚型存在, 其中一些亚型已经在 B 细胞恶性疾病中被检测出来。与正常 B 细胞相比, 在 B 细胞恶性疾病中, PAX5 亚型的表达下调, 且不同的试验得出的数据不同。最近的研究发现, 淋巴瘤和正常的 B 细胞都表达多种亚型的 PAX5。在正常 B 细胞和 B 细胞恶性疾病中, PAX5 亚型的表达形式没有明显的不同^[34]。在小鼠模型中, PAX5 在 B 细胞分化的早期阶段表达, 在 B 细胞生成的过程中进行选择性的剪接。以前的报道

显示, PAX5 的重排参与白血病生成, 242 名 BCP-ALL (B-cell precursor acute lymphoblastic leukaemia) 儿童中有 31.7% 存在 PAX5 突变, 119 名 BCP-ALL 成人患者中有 30% 存在 PAX5 突变。最近的报道发现, BCP-ALL 的产生不仅有 PAX5 突变的参与, 还与 PAX5 的剪接异常有关, 而且还发现在 BCP-ALL 中, 常见 PAX5 的全长亚型和 PAX5 $\Delta 2$ 亚型之间存在不平衡^[35]。

3 转录因子之间的相互作用

在调控造血过程中, 多种转录因子往往相互作用共同调控造血细胞的增殖和分化。如: AML1 与 PML1 结合形成复合物可增强 AML1 的转录激活作用, 刺激髓细胞分化^[36]。AML1 与其他转录因子, 如 AP-1、C/EBP α 、C-Myb、Ets-1 和 PU.1 在转录激活上也有协同作用。AML1 通过与 GATA-1 的相互作用参与巨核细胞的分化^[37]。GATA-1⁺ MPP (multipotent progenitor) 能分化为红细胞而不能分化为淋巴细胞。而 PU.1⁺ MPP 则具有分化为粒细胞、单核细胞、淋巴细胞的能力, 而不具有分化为巨核细胞、红细胞的能力。说明 GATA-1⁺ 和 PU.1⁺ MPPs 各自具有强大的增殖和分化为 CMPs 和 CLPs 的能力, 所以 GATA-1 和 PU.1 的相互激活作用决定了多能祖细胞的分化方向^[38]。GATA 因子在造血过程中影响造血干细胞的分化方向, 部分机制是通过 PU.1 基因转录的分级抑制^[39]。GATA-1 与 PU.1 相互作用并相互抑制, PU.1 的过度表达可阻止 GATA-1 与 DNA 的结合从而抑制 GATA-1 的作用, 影响红细胞的分化成熟^[40]。在红系祖细胞中 Gata-1 和 Smad5 相互作用诱导 EKLf 的表达, 随后在红细胞的生成过程中, Gata-1 调控着 EKLf 的转录。

4 转录因子异常的临床研究

转录因子异常可引起造血异常, 从而导致相关疾病的发生。Shih 等^[41]研究发现, 在最初诊断的 MDS (myelodysplastic syndromes, 骨髓增生异常综合征) 中, C/EBP α 的突变率为 80%, 在转化为 AML 的 MDS 中, C/EBP α 的突变率为 12%。伴有原始细胞增多的 MDS 和伴有多系发育异常的 AML 称为 MDS/AML。在 MDS/AML 患者中 AML1 的突变发生率较高。而且大多数具有 AML1 突变的患者被诊断为 MDS/AML。说明 MDS/AML 伴有 AML1 突变可作为 MDS 基因分类法的一个类型^[42]。MDS 患者骨髓中的单核细胞、CD34⁺ 祖细胞的 GATA-1 mRNA

的表达明显提高。GATA-1 的表达减少会引起贫血、血小板减少, 然后发展为MDS和AML。PU.1和Flt-1都参与了红白血病的发生。PU.1的过度表达可引起红白血病的发生。另外, PU.1抑制红细胞的分化, 在EPO存在的条件下, 还可抑制红细胞凋亡, 这些都与红白血病有关^[43]。许多研究表明, Friend鼠白血病病毒对Flt-1的激活也可导致红白血病的发生。AML1-ETO是与AML相关的最常见的染色体异位所形成的融合基因, AML1-ETO改变MEP的分化方向, 这种改变是因为在MEP中GATA-1的表达缺失和PU.1的表达增加。另外, AML1-ETO也通过下调Scf1的表达影响造血细胞的分化方向^[44]。E2A在B系祖细胞中具有抑制细胞增殖的作用, 在具有t(1;19)和t(17;19)的B-ALL中, E2A的一个等位基因缺失以及E2A融合蛋白参与了白血病的发生。PAX5是一种癌基因, 常常与B细胞恶性疾病的染色体畸变有关。例如, 霍奇金淋巴瘤的PAX5经常过度表达或突变, 在ALL的某些病例中, PAX5有单等位基因缺失、点突变或与其他基因的融合。

5 展望

随着近年来对转录因子和造血调控的研究不断深入, 转录因子对造血进行调控以及转录因子异常引起疾病发生的分子机制将越来越受到重视。基因和分子基础上的研究将为血液系统疾病新的治疗方法, 如靶向治疗提供线索。

[参 考 文 献]

- [1] Brown AL, Wilkinson CR, Waterman SR, et al. Genetic regulators of myelopoiesis and leukemic signaling identified by gene profiling and linear modeling. *J Leuk Biol*, 2006, 80(2): 433-47
- [2] Suh HC, Gooya J, Renn K, et al. C/EBP α determines hematopoietic fate in multipotential progenitor cells by inhibiting erythroid differentiation and inducing myeloid differentiation. *Blood*, 2006, 107(11): 4308-16
- [3] Zhang P, Nelson E, Radomska HS, et al. Induction of granulocytic differentiation by 2 pathways. *Blood*, 2002, 99(12): 4406-12
- [4] Heath V, Suh HC, Holman M, et al. C/EBP α deficiency results in hyperproliferation of hematopoietic progenitor cells and disrupts macrophage development *in vitro* and *in vivo*. *Blood*, 2004, 104(6): 1639-47
- [5] Iwasaki H, Mizuno S, Arinobu Y, et al. The order of expression of transcription factors directs hierarchical specification of hematopoietic lineages. *Genes Dev*, 2006, 20(21): 3010-21
- [6] Pabst T, Mueller BU, Zhang P, et al. Dominant-negative mutations of CEBPA, encoding C/EBP α in acute myeloid leukemia. *Nat Genet*, 2001, 27(3): 263-70
- [7] EI Abed R, Bourdon V, Huiart L, et al. Molecular study of CEBPA in familial hematological malignancies. *Fam Cancer*, 2009, 8(4): 581-4
- [8] Paz-Priel I, Cai DH, Wang D, et al. C/EBP α and C/EBP β myeloid oncoproteins induce Bcl-2 via interaction of their basic regions with NF- κ B p50. *Mol Cancer Res*, 2005, 3(10): 585-96
- [9] Zada AA, Pulikkan JA, Bararia D, et al. Proteomic discovery of Max as a novel interacting partner of C/EBP α a Myc/Max/Med link. *Leukemia*, 2006, 20(12): 2137-46
- [10] Nutt SL, Metcalf D, D'Amico A, et al. Dynamic regulation of PU.1 expression in multipotent hematopoietic progenitors. *J Exp Med*, 2005, 201(2): 221-31
- [11] Pal R, Monaghan SA, Hassett AC, et al. Immunomodulatory derivatives induces PU.1 down-regulation, myeloid maturation arrest, and neutropenia. *Blood*, 2010, 115(3): 605-14
- [12] Back J, Dierich A, Bronn C, et al. PU.1 determines the self-renewal capacity of erythroid progenitor cells. *Blood*, 2004, 103(10): 3615-23
- [13] Motoda L, Osato M, Yamashita N, et al. Runx1 protects hematopoietic stem/progenitor cells from oncogenic insult. *Stem Cells*, 2007, 25(12): 2976-86
- [14] Ichikawa M, Goyama S, Asai T, et al. AML1/Runx1 negatively regulates quiescent hematopoietic stem cells in adult hematopoiesis. *J Immunol*, 2008, 180(7): 4402-8
- [15] Harada Y, Harada H. Molecular pathways mediating MDS/AML with focus on AML1/RUNX1 point mutations. *J Cell Physiol*, 2009, 220(1): 16-20
- [16] Watanabe-Okaochi N, Kitaura J, Ono R, et al. AML1 mutations induced MDS and MDS/AML in a mouse BMT model. *Blood*, 2008, 111(8): 4297-308
- [17] Crispino JD. GATA-1 in normal and malignant hematopoiesis. *Semin Cell Dev Biol*, 2005, 16(1): 137-47
- [18] Shivdasani RA, Fujwara Y, McDevitt MA, et al. A lineage-selective knockout establishes the critical role of transcription factor GATA-1 in megakaryocyte growth and platelet development. *EMBO J*, 1997, 16(13): 3965-73
- [19] Maratheftis CI, Bolaraki PE, Voulgarelis M. GATA-1 transcription factor is up-regulated in bone marrow hematopoietic progenitor CD34⁺ and erythroid CD71⁺ cells in myelodysplastic syndromes. *Am J Hematol*, 2007, 82(10): 887-92
- [20] Zheng J, Kitajima K, Sakai E, et al. Differential effects of GATA-1 on proliferation and differentiation of erythroid lineage cells. *Blood*, 2006, 107(2): 520-7
- [21] Muntean AG, John D, Crispino JD. Differential requirement for the activation domain and out-interaction surface of GATA-1 in megakaryocyte gene expression and development. *Blood*, 2005, 106(4): 1223-31
- [22] Muntean AG, Li YP, Poncz M, et al. Cyclin D-Cdk4 is regulated by GATA-1 and required for megakaryocyte growth and polyploidization. *Blood*, 2007, 109(12): 5199-207
- [23] Brunet de la Grange P, Armstrong F, Duval V, et al. Low Scf1/TAL1 expression reveals its major role in adult hematopoietic myeloid progenitors and stem cells. *Blood*, 2006, 108(9): 2998-3004
- [24] Kassouf MT, Chagraoui H, Vyas P, et al. Differential use of

- SCL/TAL-1 DNA-binding domain in developmental hematopoiesis. *Blood*, 2008, 112(4): 1056-67
- [25] Gekas C, Rhodes KE, Gereige LM, et al. Mef2c is a lineage-restricted target of Scl/Tal1 and regulates megakaryopoiesis and B-cell homeostasis. *Blood*, 2009, 113(15): 3461-71
- [26] Masuya M, Moussa O, Abe T, et al. Dysregulation of granulocyte, erythrocyte, and NK cell lineages in *Fli-1* gene-targeted mice. *Blood*, 2005, 105(1): 95-102
- [27] Ano S, Pereira R, Pironin M, et al. Erythroblast transformation by Fli-1 depends upon its specific DNA binding and transcriptional activation properties. *J Biol Chem*, 2004, 279(4): 2993-3002
- [28] Siatecka M, Xue L, Bieker JJ. Sumoylation of EKLF promotes transcription repression and is involved in inhibition of megakaryopoiesis. *Mol Cell Biol*, 2007, 27(24): 8547-60
- [29] Tallack MR, Perrkins AC. Megakaryocyte-erythroid lineage promiscuity in *EKLF* null mouse blood. *Haematologica*, 2010, 95(1): 144-7
- [30] Plion AM, Arcasoy MO, Dressman HK, et al. Failure of terminal erythroid differentiation in *EKLF*-deficient mice is associated with cell cycle perturbation and reduced expression of E2F2. *Mol Cell Biol*, 2008, 28(24): 7394-401
- [31] Kwon K, Hutter C, Sun Q, et al. Instructive role of the transcription factor E2A in early B lymphopoiesis and germinal center B cell development. *Immunity*, 2008, 28(6): 751-62
- [32] Jannek H, Anders W, Natalia S, et al. Calmodulin inhibition of E2A stops expression of surrogate light chains of the pre-B-cell receptor and CD19. *Mol Immunol*, 2010, 47(5): 1031-8
- [33] Lazorchak A, Wojciechowski J, Dai MF, et al. E2A promotes the survival of precursor and mature B lymphocytes. *J Immunol*, 2006, 177(4): 2495-504
- [34] Arseneau J, Laflamme M, Lewis S, et al. Multiple isoforms of PAX5 are expression in both lymphomas and normal B cells. *Br J Haematol*, 2009, 147(3): 328-38
- [35] Santoro A, Bica MG, Dagnino L, et al. Altered mRNA expression of PAX5 is a common event in acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Haematol*, 2009, 146(6): 683-95
- [36] Nguyen LA, Pandolfi PP, Aikawa Y, et al. Physical and functional link of the leukemia-associated factors AML1 and PML. *Blood*, 2005, 105(1): 292-300
- [37] Elagib KE, Racke F, Moyass M, et al. Runx1 and GATA-1 coexpression and cooperation in megakaryolytic differentiation. *Blood*, 2003, 101(11): 4333-41
- [38] Arinobu Y, Mizuno SI, Chong Y, et al. Reciprocal activation of GATA-1 and PU.1 marks initial specification of hematopoietic stem cells into myeloerythroid and myelolymphoid lineages. *Stem Cells*, 2007, 1(4): 416-27
- [39] Chou ST, Khandros E, Bailey LC, et al. Graded repression of *PU.1* *Isfp1* gene transcription by GATA factors regulates hematopoietic cell fate. *Blood*, 2009, 114(5): 983-94
- [40] Zhang P, Zhang XB, Iwama A, et al. PU.1 inhabits GATA-1 function and erythroid differentiation by blocking GATA-1 DNA binding. *Blood*, 2000, 96(8): 2641-8
- [41] Shih LY, Huang CF, Lin TL, et al. Heterogeneous patterns of *C/EBP α* mutating status in the progression of MDS and CML. *Clin Cancer Res*, 2005, 11(5): 1821-6
- [42] Harada H, Harada Y, Niimi H, et al. High incidence of somatic mutations in the *AML/RUNX1* gene in myelodysplastic syndrome and low blasts percentage myeloid leukemia with myelodysplasia. *Blood*, 2004, 103(6): 2316-24
- [43] Rimmele P, Kosmider O, Mayeux P, et al. PU.1 participates in erythroleukemogenesis by inhibiting apoptosis in cooperation with EPO signaling and by blocking erythroid differentiation. *Blood*, 2007, 109(7): 3007-14
- [44] Yeh JR, Munson KM, Chao YL, et al. AML1-ETO reprograms hematopoietic cell fate by downregulation *scf* expression. *Development*, 2008, 135(2): 401-10