

DOI: 10.13376/j.cblls/2022067

文章编号: 1004-0374(2022)05-0581-09

## *HBS1L-MYB*基因区域在遗传性 血红蛋白疾病中的研究进展

杨宇熙<sup>1,2,3</sup>, 韩兵社<sup>1,2,3\*</sup>, 王玉成<sup>1,2,3</sup>, 张俊芳<sup>1,2,3</sup>

(1 上海海洋大学, 水产种质资源发掘与利用教育部重点实验室, 上海 201306; 2 上海海洋大学, 水产科学国家级实验教学示范中心, 上海 201306; 3 上海海洋大学, 科技部海洋生物科学国际联合研究中心, 上海 201306)

**摘要:** 地中海贫血症和镰刀型贫血症是世界各地各种族人群中的两种最常见的单基因疾病。这两种疾病在临床表现上差异很大, 其中患者体内胎儿血红蛋白(HbF)的水平是影响疾病临床表现的主要因素之一。大量研究发现, HbF水平受 *BCL11A*、*Xmn1-HBG2* 和 *HBS1L-MYB* 基因区域的单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)等因素的影响, 其中以 *HBS1L-MYB* 基因区域的 SNP 影响最为显著。该文总结了 *HBS1L-MYB* 基因区域在不同地区和不同人种中的变异, 尤其是与血液性状相关的 SNP 位点对胎儿血红蛋白的影响, 并结合基因间区内的顺式作用元件功能讨论了该区域 SNP 的可能的作用机制, 全面地对该区域在 HbF 及血红蛋白疾病中的研究进展做一综述。

**关键词:** *HBS1L-MYB*; 单核苷酸多态性; 胎儿血红蛋白; 遗传性血红蛋白疾病

中图分类号: [Q39]; [R394.3]; R55

文献标志码: A

### Advances in *HBS1L-MYB* gene region in hereditary hemoglobin diseases

YANG Yu-Xi<sup>1,2,3</sup>, HAN Bing-She<sup>1,2,3\*</sup>, WANG Yu-Cheng<sup>1,2,3</sup>, ZHANG Jun-Fang<sup>1,2,3</sup>

(1 Key Laboratory of Aquatic Germplasm Resources Exploration and Utilization, Ministry of Education, Shanghai Ocean University, Shanghai 201306, China; 2 National Experimental Teaching Demonstration Center of Aquatic Science, Shanghai Ocean University, Shanghai 201306, China; 3 International Joint Research Center for Marine Biological Sciences, Ministry of Science and Technology of China, Shanghai Ocean University, Shanghai 201306, China)

**Abstract:** Thalassaemia and sickle cell anaemia are the two most common monogenic diseases in many populations worldwide. The clinical severity of these two diseases varies greatly, and the level of fetal hemoglobin (HbF) is one of the major factors. It is affected by the single nucleotide polymorphism (SNP) of *BCL11A*, *Xmn1-HBG2* and *HBS1L-MYB* gene regions, among which the SNPs of the *HBS1L-MYB* gene region show the most significant effect. This article summarizes the variations of *HBS1L-MYB* gene region, especially the effects of SNPs related to blood traits on fetal hemoglobin in different regions and different races. Moreover, this article discusses the possible mechanisms of SNP in combination with the functions of cis-acting elements in the intergenic region, and comprehensively reviews the advances of this region in HbF and hemoglobinopathy.

**Key words:** *HBS1L-MYB*; SNP; fetal hemoglobin; hereditary hemoglobin disorders

血红蛋白病(hemoglobinopathy)是一类遗传性血液病, 主要发病原因为血红蛋白分子结构或合成功率异常。现在已经发现众多种类的血红蛋白病,

临床表现也呈现出很强的多样化, 其中有些疾病临床表现严重, 给患者带来很大的健康困扰和经济负担。目前, 这些疾病还缺少根治方法, 为了攻克这

收稿日期: 2022-01-24; 修回日期: 2022-02-21

基金项目: 国家自然科学基金项目(81770165)

\*通信作者: E-mail: bs-han@shou.edu.cn; Tel: 021-61900476

个难题, 科研人员正在不断深入研究其发病机制、临床表现和治疗方法。随着全基因组研究技术的广泛应用, 不同地区和种族人群的 *HBSIL-MYB* 基因区域单核苷酸多态性 (single nucleotide polymorphism, SNP) 位点在遗传性血红蛋白疾病中的研究不断深入, 发现其基因突变谱具有明显的地区和人群差异。

SNP 主要指由单个核苷酸的变异所引起的 DNA 序列多态性。SNP 的转换、颠换、插入和缺失产生了大量遗传标记, 可能影响转录因子与 DNA 结合、非编码 RNA 序列的剪接和 mRNA 的降解等重要生物学过程, 使基因功能和蛋白质结构发生改变, 影响一系列生理生化活动。研究发现 SNP 在人类基因组中广泛存在, 占目前已知 DNA 序列多态性的 90% 以上。近年来研究发现, *HBSIL-MYB* 基因区域间的突变使红系转录因子在 *MYB* 基因区域的结合减少, 影响了红系转录因子与 *MYB* 远距离增强子的相互作用和 *MYB* 的表达水平, 引起胎儿血红蛋白 (HbF) 表达升高<sup>[1]</sup>。进一步研究发现, *HBSIL-MYB* 基因间区存在多个 DNA 调控元件, 其功能与 *MYB* 表达、人类红系特征的改变和多种血液疾病密切相关, 间接影响 HbF 水平和多种血红蛋白病的临床表现<sup>[2]</sup>。

## 1 *HBSIL-MYB* 基因区域简介

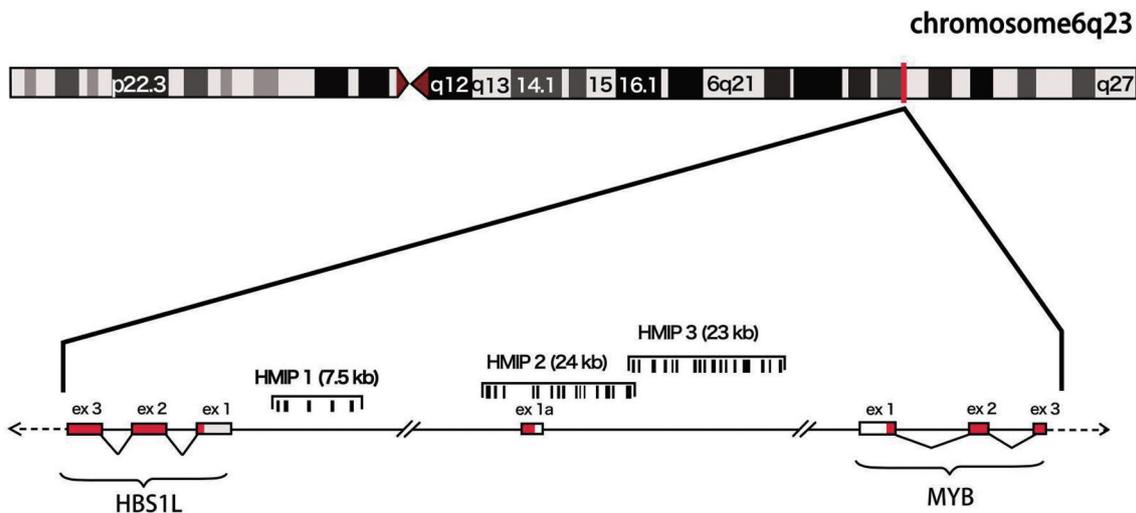
### 1.1 *HBSIL-MYB* 基因区域结构(图1)

*HBSIL-MYB* 基因间区位于 GTP 结合的延伸因子家族成员 (或 Hsp70 B 亚家族抑制蛋白 1 样蛋白)

编码基因 *HBSIL* (Hsp70 Subfamily B Suppressor 1-Like protein, 或 *HBSI* like translational GTPase) 和转录因子 *c-myc* 编码基因 *MYB* 之间, 处于人类 6 号染色体 135,054,826-135,181,308 bp 区域内, 长约 126 kb。*HBSIL-MYB* 基因间多态性 (*HBSIL-MYB* intergenic polymorphism, *HMIP*) 是指位于两个基因之间的一组单核苷酸多态性, 包括三个连锁不平衡模块 *HMIP-1*、*HMIP-2* 和 *HMIP-3*。*HMIP* 不仅与 HbF 水平的升高密切相关, 而且还与其他血液学参数如红细胞数、血小板数及单核细胞数等存在紧密联系<sup>[3]</sup>。

### 1.2 *HBSIL* 与造血系统的关系

*HBSIL* 又名 ERFS、EF-1a, 是酿酒酵母和原核细胞 *HBSI* 基因的人类同源物, 进化上与真核细胞终止因子 eRF3 相近, 但是未发现 eRF3 活性<sup>[4]</sup>。酵母 *HBSI* 参与了 mRNA 上停滞的核糖体的识别和释放, 但还未发现 *HBSIL* 具有此功能, 但有研究者推测 *HBSIL* 可以通过将 *HBG2* ( $\gamma$ G) 的 mRNA 招募到多聚核糖体, 或在翻译终止后有效地回收核糖体, 以增加  $\gamma$ G-珠蛋白链的表达<sup>[5]</sup>。对泰国华裔 Hb E/ $\beta^0$ -地中海贫血症患者进行全基因组关联分析 (genome wide association study, GWAS) 发现, *HBSIL* 基因的 SNP 位点与患者的症状轻重以及携带 *XmnI-G $\gamma$ <sup>-/-</sup>* 和 *XmnI-G $\gamma$ <sup>+/-</sup>* 多态性的患者的 HbF 水平有关, 其中以 *HBSIL* 第一外显子 5'UTR 区 32 位 rs2297339 (C > T) 的突变对 HbF 水平的影响最为显著<sup>[6]</sup>。*HBSIL* 基因可能还存在许多其他与疾病相关的 SNP, 今后可进一步探究其与造血系统和其他血液学参数的关系。



ex: 外显子; HMIP: *HBSIL-MYB* 基因间多态性

图1 *HBSIL-MYB* 基因区域结构

### 1.3 *MYB*和造血系统的关系

*MYB* (myeloblastosis oncogene) 是造血系统和红细胞生成的关键调节因子<sup>[7]</sup>, 其表达在造血的不同阶段受到精确控制, 能够维持红系细胞增殖和分化之间的平衡<sup>[8]</sup>。*MYB* 的表达受到其近端的启动子区<sup>[9]</sup>、启动子上游 -80k 区的增强子元件<sup>[1]</sup>和转录后的 microRNA<sup>[10]</sup>等调控。在 *MYB* 第六外显子敲除的小鼠中, 除巨核细胞外的所有成熟血细胞的产生大大减少, 由此首次证实了 *MYB* 在造血中的重要性<sup>[8]</sup>。*MYB* 基因的重复、易位和 C 端缺失导致其在人白血病和淋巴瘤等肿瘤中的异常表达<sup>[11-12]</sup>。在造血过程中, *MYB* 在祖细胞增殖时高表达, 在分化时降低, 因此 *MYB* 的表达失调可能导致祖细胞的增殖、分化和凋亡异常, 与急性髓系白血病 (AML)、慢性粒细胞白血病 (CML) 和急性淋巴细胞白血病 (ALL) 等多种血液系统疾病相关<sup>[13]</sup>。研究发现 *MYB* 水平降低和细胞增殖减慢、红系分化加速有关<sup>[14-15]</sup>, 并伴随着  $\beta$ -珠蛋白的表达增加<sup>[16]</sup>, 提示 *MYB* 水平的变化可能通过对细胞周期的影响而调控 HbF 水平, 对遗传性血红蛋白疾病具有重要影响。*MYB* 在 K562 细胞中的过表达抑制了  $\gamma$ -珠蛋白的表达, 使组成 HbF 的  $\gamma$ -珠蛋白链合成减少<sup>[17]</sup>。在红系祖细胞中, *HBSIL* 和 *MYB* 的表达呈正相关, 但 *MYB* 只在造血细胞中高度表达, 而 *HBSIL* 在各细胞系内表达量都很高<sup>[17]</sup>。

## 2 *HBSIL-MYB*与血液疾病

### 2.1 HbF表达水平影响遗传性血红蛋白患者的临床表现

血红蛋白 (hemoglobin, Hb) 是由珠蛋白和血红素组成的四聚体蛋白, 其蛋白部分通常由两对不同的珠蛋白链组成。人类珠蛋白有多个编码基因,  $\alpha$ -珠蛋白基因位于 16 号染色体, 编码 *HBZ* ( $\zeta$ )、*HBA1* ( $\alpha 1$ ) 和 *HBA2* ( $\alpha 2$ );  $\beta$ -珠蛋白基因位于 11 号染色体, 编码 *HBE1* ( $\epsilon$ )、*HBG1* ( $\gamma A$ )、*HBG2* ( $\gamma G$ )、*HBD* ( $\delta$ ) 和 *HBB* ( $\beta$ )<sup>[18]</sup>;  $\gamma$ -珠蛋白基因位于 11 号染色体, 编码 *HBG1* ( $\gamma A$ ) 和 *HBG2* ( $\gamma G$ )<sup>[19]</sup>。组成血红蛋白的珠蛋白的种类随发育过程发生改变, 在胎儿发育早期, 胚胎血红蛋白 ( $\zeta 2\epsilon 2/\alpha 2\epsilon 2/\zeta 2\gamma 2$ ) 转变为胎儿血红蛋白 ( $\alpha 2\gamma 2$ , HbF); 临近出生时, 胎儿血红蛋白进一步转变为成年血红蛋白 ( $\alpha 2\beta 2$ , HbA 或  $\alpha 2\delta 2$ , HbA2)<sup>[20]</sup>。珠蛋白某些肽链的合成不足和肽链的结构异常通常会导致血红蛋白相关疾病, 前者被称为地中海贫血, 后者为异常 Hb 病, 如我国最常见的血红蛋白 E 病

(Hb E) 由  $\beta$ -珠蛋白基因的第 26 密码子 GAG 突变为 AAG 引起, 导致编码的谷氨酸变为赖氨酸。突变还激活附近调节  $\beta$ -珠蛋白基因 mRNA 剪切的隐蔽剪切位点, 并与正常剪切位点竞争, 使正常剪切的 mRNA 产量减少, 而异常剪切的 mRNA 不稳定, 因此  $\beta$ -珠蛋白表达量减少, 破坏了各珠蛋白链含量的平衡<sup>[21]</sup>。此外, Hb A 和 Hb S 也是全球高发的血红蛋白疾病。

遗传性血红蛋白疾病包括地中海贫血症 (thalassaemia, 又称珠蛋白生成障碍性贫血) 和镰刀型贫血症 (sickle cell disease, SCD) 及其变异型, 是常见的溶血性单基因疾病<sup>[22]</sup>。患者体内高 HbF 水平可以减轻  $\beta$ -地中海贫血症和镰刀型贫血症症状, 而 HbF 水平主要与染色体 2p 上的 *BCL11A*、染色体 11p 上的 *Xmn1-HBG2* 和染色体 6q 上的 *HBSIL-MYB* 三个基因区域的主要数量性状位点 (QTL) 有关, 这些位点的 DNA 变异能够引起 HbF 水平的改变, 占有影响 HbF 水平变异的 20%~50%<sup>[23]</sup>, 其中 *HBSIL-MYB* 基因区域观察到的 SNP 与 HbF 水平的平均相关性最强<sup>[24]</sup>。

地中海贫血症由一个或多个血红蛋白链合成缺陷引起, 以  $\beta$ -地中海贫血症最为常见, 全世界已发现数百种  $\beta$ -珠蛋白基因突变类型。 $\beta$ -地中海贫血症最早在地中海沿岸的希腊、意大利、马耳他等地区发现, 在东南亚及我国南方地区也有较高的发生率<sup>[25]</sup>。Hb E 是东南亚地区最为常见的  $\beta$ -珠蛋白基因突变类型, 我国云南德宏地区和广西人群中 Hb E 突变的携带率也较高<sup>[26-27]</sup>。当 Hb E 和  $\beta$ -地中海贫血同时发生时, Hb E 突变体会引起严重的中间型或重型  $\beta$ -地中海贫血 (称为 Hb E/ $\beta$ -地中海贫血)。在泰国,  $\beta$ -地中海贫血病例大多为 Hb E/ $\beta$ -地中海贫血症<sup>[4]</sup>, 患者往往伴有轻度小细胞低色素性贫血和 HbF 水平的增加<sup>[28]</sup>。最早,  $\beta^0$ -地中海贫血症也是在一例泰国傣族 (Thai) 儿童中发现的, 其发病机制是 CD41 (-C) 移码突变, 不能合成完整的  $\beta$ -珠蛋白肽链<sup>[29]</sup>。我国云南省德宏傣族景颇族自治州 Hb E/ $\beta$ -地中海贫血症 HbF 水平离散程度高, 临床表现差异较大<sup>[27]</sup>。有研究者以 *HbA2*>3.4% 或 *HbA2*<2.6% 或 HbF>2.0% 为标准, 检测了我国福建省泉州市 11 668 名地中海贫血症疑似者, 构建了泉州地区地中海贫血症突变谱<sup>[30]</sup>, 有助于制定健全该地区地中海贫血症的遗传咨询和预防方案。对我国广西 64 例重型  $\beta$ -地中海贫血症患者调查发现, 患者出生后半年逐渐出现贫血、肝脾肿大的特殊地中

海贫血症症状, 实验室检查发现 HbF 水平增高, 血红蛋白小于 60 g/L, 显现小细胞低色素性贫血症状<sup>[31]</sup>, 可能进一步导致癌症、心血管疾病、代谢疾病、传染病和免疫疾病等<sup>[32]</sup>。

镰刀状细胞性贫血是由 11 号染色体上  $\beta$ -珠蛋白基因第一外显子 GAG 突变为 GTG, 导致谷氨酸被缬氨酸取代的一种常染色体隐性遗传疾病<sup>[18]</sup>。根据  $\beta$ -珠蛋白基因簇上特定限制片段长度多态性, 可将 SCD 分为五种单倍型, 包括非洲的贝宁、中非共和国、塞内加尔和喀麦隆四个地区的四种单倍型和出现在印度和阿拉伯半岛的第五种单倍型<sup>[33]</sup>。其中塞内加尔与印度和阿拉伯半岛的单倍型患者的 HbF 水平最高, SCD 疾病表型最温和<sup>[34]</sup>。在安哥拉 SCD 患儿中, HbF 水平显著增加并伴随着血红蛋白值和中性粒细胞计数趋势恢复正常<sup>[35]</sup>。埃及镰状细胞病患者的 HbF 升高通常伴随着急性胸部综合征、肺动脉压升高和骨髓炎等并发症<sup>[36]</sup>。科威特 SCD 患者的 HbF 水平较正常人升高 10%~44%, 表现出显著的临床异质性<sup>[34]</sup>。有研究者分析印度 46 例四岁以上 SCD 儿童患者 HbF 水平和疾病严重程度的关系, 发现如有高 HbF 水平并伴随一个  $\alpha$ -珠蛋白等位基因缺失, 则其症状较轻<sup>[15]</sup>。

## 2.2 HBSIL-MYB 基因区域 SNP 与 HbF 表达水平

HBSIL-MYB 基因区域 SNP 位点与 HbF 表达水平的相关性已在巴西、欧洲、泰国和我国部分地区患者中开展了 GWAS 分析, 现有结果表明不同人群和地区的 SNP 位点的突变频率、位置与 HbF 水平<sup>[37]</sup>和多种血细胞参数<sup>[38]</sup>(红细胞计数、白细胞计数、平均红细胞体积、红细胞平均血红蛋白量、血小板计数和单核细胞水平)相关(表 1)。同一位点不同基因型与 HbF 水平的关联性也有不同之处, 如在泰国<sup>[39]</sup>杂合子 Hb E 的 *rs4895441* (G > A) 变异样本中, HbF 水平显著降低 ( $p < 0.001$ ), 而在未突变的 GG 型样本中, HbF 水平显著升高 ( $p < 0.001$ )。类似地, *rs9399137* (T > C) 变异 HbF 水平显著降低 ( $p = 0.002$ ), 而未突变的 CC 型 HbF 水平显著增加 ( $p < 0.001$ )。在纯合子 Hb E 中, *rs4895441* 的 AG、GG 基因型与 *rs9399137* 的 TT、TC 基因型均在不同程度上提高 HbF 水平。沙特阿拉伯西部地区<sup>[40]</sup>SCD 患者的 *rs28384513* 位点等位基因为 TT 基因型时, 患者的 HbF 水平可能比健康同龄人高 4~5 倍。而 *rs28384513* (A > C) 的变异与喀麦隆 SCD 患者 ( $p = 0.0002$ ) 和巴西 SCD 患者 ( $p = 0.062$ ) 中 HbF 水平的降低密切相关<sup>[38, 41]</sup>。此外, 在沙特阿拉伯  $\beta$ -

地中海贫血症患者<sup>[42]</sup>中发现了六个与疾病高度相关的位点, 包括 *rs9376090*、*rs9399137*、*rs4895441*、*rs9389269*、*rs9402686* 和 *rs9494142*。菲律宾  $\beta^0$ -地中海贫血症携带者 *rs9399137* (T/C) 的等位基因 C 导致较高的 HbF 水平, 但 TT、TC 和 CC 基因型间未表现出显著性差异; *rs11759553* (A/T) 位点显著升高 HbF 水平 ( $p = 0.001$ ), 其中等位基因 T 的贡献显著高于等位基因 A, 可能归因于 T 等位基因对 MYB 基因表达的下调作用更强, 进而抑制 TR2/TR4 途径, 激活 HBG 表达, 促进红系分化, 释放更多的 HbF<sup>[42]</sup>; 尼日利亚 SCD 患者 *rs9402686* (G > A) ( $p = 1.23 \times 10^{-4}$ ) 和 *rs6920211* (T > C) ( $p = 0.017$ ) 的 HbF 水平均提高<sup>[44]</sup>。此外, 在印度儿童 SCD 患者中, SNP 和 SCD 的严重程度相关: 在轻度和重度病例中, *rs4895441* (A > G) 的频率分别为 0.06 和 0.03; *rs28384513* (A > C) 的频率分别为 0.66 和 0.62; *rs7776054* (A > G) 的频率分别为 0.08 和 0.03; *rs9389268* (A > G) 的频率分别为 0.14 和 0.03; 而 *rs9399137* (C > T) 在该样本轻重度病例中的频率均为 1, 对 SCD 的发病有良好的预测作用<sup>[15]</sup>。

利用 LOVD-DASH 数据库和高通量测序技术, 有研究者收录建立了部分中国人的血红蛋白病 SNP 位点<sup>[45]</sup>, 其中 HMP 突变位点包括 *rs375867652* (delC)、*rs6934903* (T > A)、*rs11759553* (A > T)、*rs35959442* (C > G)、*rs4895440* (A > T)、*rs4895441* (A > G)、*rs9402686* (G > A)、*rs9494142* (T > C) (频率从低到高排序), 这些位点突变均使 HbF 水平升高 ( $p < 0.001$ )。在我国重型  $\beta$ -地中海贫血症患者中, *rs35959442* 位点等位基因 C 频率较高, 可能与疾病输血有效性相关<sup>[46]</sup>。我国壮族中间型  $\beta$ -地中海贫血症患者的 *rs9494142* (T > C) ( $p = 0.008$ )、*rs9402685* (T > C) ( $p = 0.012$ )、*rs6929404* (C > A) ( $p = 0.061$ )、*rs11759553* (A > T) ( $p = 0.0669$ )、*rs76288258* (G > G) ( $p = 0.0719$ ) 和 *rs35959442* (C > G) ( $p = 0.1058$ ) 位点均与 HbF 有较强相关性, 可能作为调节 HbF 表达的重要生物标志物<sup>[47]</sup>。对我国云南 HbF 水平升高的  $\beta$ -地中海贫血症患者和健康人群样本做显著性分析发现, *rs4895440* (A/T) 和 *rs9376090* (C/T) 两个位点的等位基因 T 与 HbF 水平升高呈显著性相关 ( $p < 0.001$ )<sup>[48]</sup>。另外, *rs11036474* (T > C)<sup>[45]</sup> 和 *rs189984760* (A > G)<sup>[47]</sup> 突变只在中国人中报道过, 对这类特殊位点的研究有助于研发针对我国人种的特异性药物和更好地理解影响 HbF 水平变化的遗传机制。

*rs9399137*、*rs4895441* 和 *rs9402686* 是中国人、

表1 *HBSIL-MYB*已发现与血红蛋白疾病相关的SNP位点基本信息

基因组坐标	SNP位点	等位基因	突变频率
chr6:135,054,852-135,054,853	rs2297339	A/G	0.449481,0.550519
chr6:135,055,070-135,055,071	rs28384513	A/C/G	0.743411,0.256589
chr6:135,090,089-135,090,090	rs9376090	C/T	0.146166,0.853834
chr6:135,097,496-135,097,497	rs7775698	C/T	0.943690,0.056310
chr6:135,097,777-135,097,778	rs7776054	A/G	0.789337,0.210663
chr6:135,097,879-135,097,880	rs9399137	C/T	0.153954,0.846046
chr6:135,098,492-135,098,493	rs9389268	A/G	0.795927,0.204073
chr6:135,098,549-135,098,550	rs9402685	C/T	0.225439,0.774561
chr6:135,101,157-135,101,158	rs11759553	A/T	0.727636,0.272364
chr6:135,103,040-135,103,041	rs35959442	C/G/T	0.740620,0.259380
chr6:135,105,419-135,105,420	rs4895440	A/G/T	0.733626,0.266374
chr6:135,105,434-135,105,435	rs4895441	A/G	0.824681,0.175319
chr6:135,106,020-135,106,021	rs9389269	C/T	0.166134,0.833866
chr6:135,106,678-135,106,679	rs9402686	A/G	0.165935,0.834065
chr6:135,110,179-135,110,180	rs6920211	C/T	0.270367,0.729633
chr6:135,110,501-135,110,502	rs9494142	C/T	0.181510,0.818490
chr6:135,130,425-135,130,426	rs6934903	A/T	0.139377,0.860623
chr6:135,132,888-135,132,889	rs6929404	A/C	0.343051,0.656949
chr6:135,146,090-135,146,091	rs76288258	C/G	0.988419,0.011582
chr6:135,097,899-135,097,900	rs375867652	-/C	0.210264,0.789736
chr6:135,097,494-135,097,497	rs66650371	-/TAC	0.153554,0.846446

注: 数据来源于UCSC网站

欧洲人和非洲人与 HbF 关联最显著的三个 *HMIP* 单核苷酸多态性位点<sup>[49-50]</sup>。次要等位基因频率 (minor allele frequency, MAF) 可以用来区分某个等位基因为常见多态性或稀有变异, 在国际人类基因组单体型图计划 (HapMap) 中, MAF 大于 0.05 的 SNP 都被作为了调查目标。*rs9399137* 等位基因 C 在非裔美国人 SCD 患者<sup>[51]</sup> 中的 MAF 为 0.06, 非裔德国人患者<sup>[52]</sup> 为 0.09, 对照组健康非洲加勒比人<sup>[52]</sup> 为 0.04, 表明该位点常影响非洲裔 SCD 患者的 HbF 水平, 且这些突变基因型主要从欧洲人和美洲原住民遗传而来<sup>[54]</sup>。在巴基斯坦及其周边地区  $\beta$ -地中海贫血症患者中, 该位点等位基因 C 在中间型地中海贫血症的基因频率为 0.21, 重型地中海贫血症的基因频率为 0.26<sup>[49]</sup>。此外, *rs9399137* 基因型为 TT 时加重了泰国和马来西亚重度 Hb E/ $\beta^0$ -地中海贫血症患者的症状<sup>[54]</sup>, 并与喀麦隆 SCD 患者血红蛋白水平显著相关<sup>[38]</sup>。但在印度尼西亚  $\beta$ -地中海贫血症患者中, 该位点与 HbF 水平无显著性关联<sup>[55]</sup>。*rs4895441* 等位基因 G 的 MAF 在非裔美国人 SCD 患者中为 0.10, 在巴西 SCD 患者中为 0.14, 与 *rs9399137* 各自独立影响 HbF 水平<sup>[51-56]</sup>; 而在我国重型  $\beta$ -地中海贫血症患者中, 该位点等位基因 A 的基因频

率最高<sup>[46]</sup>。哥伦比亚 SCD 患者 *rs4895441* (A/G) AG 基因型和 *rs9399137* (T/C) TC 基因型的 HbF 水平均在平均值之上<sup>[57]</sup>。*rs9402686* 与喀麦隆 SCD 患者血小板计数和平均红细胞体积相关<sup>[38]</sup>。

*HBSIL-MYB* 基因区域 SNP 还存在不同程度的插入与缺失。*rs7775698* 附近三个位点 *rs371998411* (CTA) 3bp 缺失、*rs66650371* (TAC) 3bp 缺失、*rs55634702* (TA) 2bp 插入与 HbF 水平升高有关<sup>[37, 44, 58]</sup>。染色体 6q23 上 135,460,326-135,460,328 bp 的 3bp 缺失与 *rs9399137* 表现出完全连锁不平衡, 且包含该 3bp 缺失多态性的 DNA 片段具有增强子活性, 该活性因此缺失而得到进一步增强<sup>[50]</sup>。

### 2.3 *HBSIL-MYB*基因间区功能元件和机制研究

*MYB* 和 *HBSIL* 的低水平表达与 HbF 含量升高有明显的相关性, 目前研究 *MYB* 在造血系统和红细胞生成中的作用较为深入, 但 *HBSIL* 在造血过程中的作用尚不清楚。有研究表明, *HBSIL-MYB* 基因间区存在多个 DNase I 超敏位点<sup>[17]</sup>, 以此筛选出的功能元件能与结构蛋白 CTCF 或红细胞转录因子 GATA1、TAL1、LDB1 和 KLF1 等结合, 调节 *MYB* 基因的表达, 进而影响 HbF 水平<sup>[9, 16]</sup>。

20 世纪 90 年代, Wolff 等<sup>[59]</sup> 研究发现在 Amp-

hotropic murine retrovirus 4070A 病毒诱导的 DBA/2 小鼠单核细胞白血病模型 (AMPH-ML) 中, *HBSIL-MYB* 基因间区发生了插入突变, 其中大约三分之二的 AMPH-ML 在 *c-myb* 位点有插入突变, 导致 *c-myb* mRNA 表达异常, 其翻译产物氨基端被截断。但是, 在大约三分之一的 AMPH-ML 中, 病毒插入 *HBSIL-MYB* 基因间区。此外, 有学者报道将转基因片段插入 *c-myb* 基因上游 77k 处, *c-myb* 基因表达显著降低, 引起贫血、血小板增多等造血系统功能失调, 笔者推测是 -77k 区域可能存在的增强子遭到破坏所致, 该增强子指导 *c-myb* 基因的表达<sup>[60]</sup>。Zhang 等<sup>[61]</sup> 研究发现, 小鼠骨髓 M1 细胞 *c-myb* 启动子上游 -28k 处 DNA 元件可以与 *c-myb* 启动子形成 DNA-loop 环, 转录因子 Hoxa9、Meis1 和 PU.1 结合这些远端元件进而调控 *c-myb* 的转录。

在人类白血病中, 也存在类似的远端增强子调控机制。Stadhouders 等<sup>[1]</sup> 在人类红系祖细胞的 *HBSIL-MYB* 基因间区发现了一系列控制 *MYB* 表达的红系特异性增强子元件, 且在该区域内有关键的红系转录因子的结合, *HBSIL-MYB* 基因间变异降低了转录因子的结合, 破坏增强子-启动子环, 影响了远端调控序列和启动子的长程相互作用。Li 等<sup>[13]</sup> 在三种不同的表达 *MYB* 的人血液细胞系 (人红白血病细胞 K562、人组织细胞淋巴瘤细胞 U937、人早幼粒白血病细胞 HL-60) 中的研究发现, 人 *MYB* 基因上游 -34k 和 -88k 区域可以与 *MYB* 启动子相互作用, H3K4me1 和 H3K27ac 在这些区域的富集进一步证实了 -34k 和 -88k 区域的增强子活性, 且转录因子 GATA1、TAL1 和 c-Jun 在 -34k 和 -88k 区域结合, 参与建立和稳定长距离染色质相互作用, 调控 *MYB* 表达。

上述这些研究表明, *HBSIL-MYB* 基因间区存在的 DNA 元件对 *MYB* 表达、造血系统正常发育和肿瘤的发生发展具有重要的调控作用。

#### 2.4 *HBSIL-MYB* 基因区域其他功能

研究发现, *HBSIL-MYB* 基因区域 *rs9376092* 多态性对骨髓增生性肿瘤 (MPN) 产生了影响, 与钙网蛋白 (CALR) 或 MPL 阳性的 MPN 相关<sup>[62]</sup>, 且与我国台湾人群真性红细胞增多症的发生风险成负相关, 能够降低正常髓系细胞 *MYB* 表达<sup>[63]</sup>。在 *HBSIL-MYB*、*TMPRSS6*、*USP49* 和 *CCND3* 四个数量位点中, *HBSIL-MYB* 中的 *rs9402686* ( $p = 8.44 \times 10^{-27}$ )、*rs4895441* ( $p = 1.44 \times 10^{-26}$ )、*rs9376092* ( $p =$

$1.46 \times 10^{-26}$ ) 是影响欧洲、日本和中国人红细胞特征最显著的因子<sup>[64]</sup>。

在健康伊朗人群中检测发现, *Xmn1-HBG2* 对 HbF 变异的影响显著高于 *BCL11A* 和 *HBSIL-MYB* 的 SNPs<sup>[65]</sup>, 非裔美国人 *rs9494145* 中最显著的 SNP 也只解释了 HbF 表型变异的 3.2%<sup>[66]</sup>。因此, *HBSIL-MYB* 基因区域不一定对所有人群的 HbF 水平造成显著性影响。在正常的 14 700 个日本人样本中, *rs7775698* (T/C) 影响血球容积比 (Hct) ( $p = 9.52 \times 10^{-11}$ )、红细胞平均血红蛋白量 (MCH) ( $p = 7.31 \times 10^{-48}$ )、平均红细胞体积 (MCV) ( $p = 3.44 \times 10^{-56}$ )、红细胞计数 (RBC) ( $p = 7.31 \times 10^{-48}$ ) 和血小板计数 (PLT) ( $p = 2.54 \times 10^{-14}$ )<sup>[67]</sup>; *rs4895441* (G/A) 影响白细胞计数 (WBC) ( $p = 1.67 \times 10^{-9}$ ), 而高白细胞计数是冠心病 (CAD) 和心肌梗死 (MI) 的重要危险因素<sup>[32, 67]</sup>, 提示这些 SNPs 具有潜在的疾病风险。

#### 2.5 针对 *HBSIL-MYB* 的临床诊断和治疗应用

*HBSIL-MYB* 基因区域的 SNP 是治疗干预和预测疾病严重程度的重要靶点, 适合以此为基础对不同地区人种开发特异性药物, 使用基因组编辑技术开展基因治疗。目前我国已建立了先进的基因诊断技术, 如使用 DNA 探针杂交、寡核苷酸杂交和对特异遗传标记进行限制性片段多态性分析 (RFLP) 等。羟基脲 (hydroxyurea) 已被证明是刺激 SCD 患者 HbF 升高的有效药物, 但位于 *HMIP-2* 的 *rs9399137* 和 *rs9402686* 的基因型均未促进羟基脲诱导的 HbF 表达增加<sup>[68]</sup>, 还需进一步研究其他 *HMIP* 位点是否与羟基脲起到协同作用。沙利度胺 (thalidomide) 可促进 *HBSIL-MYB* 基因区域组蛋白 H4 乙酰化, 从而诱导  $\gamma$ -珠蛋白基因表达, 增加 HbF 合成<sup>[69]</sup>。莫能菌素 (monensin) 及其相关化合物是小鼠 AML 细胞中 *MYB* 的抑制剂, 能增加  $\gamma$ -珠蛋白链的含量, 有益于地中海贫血症和镰刀型贫血症的治疗<sup>[70]</sup>。对 *HMIP* 和其他尚未发现的变异进行临床基因分型, 可能有助于对患者诊断检测和设计合理的治疗预后方案。SCD 的临床严重程度不仅与 HbF 水平相关, 还与输血、门诊及住院次数和是否服用过羟基脲等因素有关<sup>[38]</sup>。未来应采用更大的样本进行进一步的研究, 以充分认识其潜在的临床价值。骨髓移植 (BMT) 是治疗贫血的一种重要方法<sup>[71]</sup>, 将来可以通过分子生物学技术将患者骨髓细胞 *HBSIL-MYB* 区域进行改造修饰, 使机体自发地产生造血干细胞, 让患者免受长期输血的困扰。

### 3 总结和展望

*HBS1L-MYB* 基因间区 126 kb 具有丰富的与红系发育及其他功能相关的 SNP 和正在开发研究的非编码序列, 其功能元件对血液系统起到重要的调控作用, 且能影响 *HBS1L* 和 *MYB* 的表达, 具有复杂的生物学功能。地中海贫血症已成为广西等高发地区重要的社会性公共卫生问题, 重型  $\beta$ -地中海贫血症患者必须依赖输血才得以存活<sup>[72]</sup>。而遗传性血红蛋白疾病的其他主要治疗方案包括铁螯合、造血干细胞移植 (HSCT)、新兴基因疗法和红系成熟剂 (erythroid maturation agent) 等<sup>[73]</sup>, 存在价格高昂和治愈率不稳定的问题, 可能留下如中风和神经认知损害等后遗症<sup>[38]</sup>。人体许多表型差异、对药物或疾病的易感性等等都可能与 SNP 有关, 未来应用 GWAS 开发标记更多 SNP 位点, 实施个性化诊断, 开发特异性靶向药物等是减轻血红蛋白疾病患者的临床表型、减少输血频率和降低死亡率的一种重要措施。

#### [参 考 文 献]

- [1] Stadhouders R, Aktuna S, Thongjuea S, et al. HBS1L-MYB intergenic variants modulate fetal hemoglobin via long-range MYB enhancers. *J Clin Invest*, 2014, 124: 1699-710
- [2] Wahlberg K, Jiang J, Rooks H, et al. The HBS1L-MYB intergenic interval associated with elevated HbF levels shows characteristics of a distal regulatory region in erythroid cells. *Blood*, 2009, 114: 254-62
- [3] Menzel S, Jiang J, Silver N, et al. The HBS1L-MYB intergenic region on chromosome 6q23.3 influences erythrocyte, platelet, and monocyte counts in humans. *Blood*, 2007, 110: 3624-6
- [4] Dever TE, Green R. The elongation, termination, and recycling phases of translation in eukaryotes. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2012, 4: a013706
- [5] Wakkrap C, Verrier SB, Zhouravleva G, et al. The product of the mammalian orthologue of the *Saccharomyces cerevisiae* HBS1 gene is phylogenetically related to eukaryotic release factor 3 (eRF3) but does not carry eRF3-like activity. *FEBS Lett*, 1998, 440: 387-92
- [6] Pandit RA, Svasti S, Sripichai O, et al. Association of SNP in exon 1 of HBS1L with hemoglobin F level in  $\beta$ 0-thalassemia/hemoglobin E. *Int J Hematol*, 2008, 88: 357-61
- [7] Ramsay RG, Gonda TJ. MYB function in normal and cancer cells. *Nat Rev Cancer*, 2008, 8: 523-34
- [8] Mucenski ML, McLain K, Kier AB, et al. A functional c-myc gene is required for normal murine fetal hepatic hematopoiesis. *Cell*, 1991, 65: 677-89
- [9] Sullivan J, Feeley B, Guerra J, et al. Identification of the major positive regulators of c-myc expression in hematopoietic cells of different lineages. *J Biol Chem*, 1997, 272: 1943-9
- [10] Sankaran VG, Menne TF, Scepanovic D, et al. MicroRNA-15a and -16-1 act via MYB to elevate fetal hemoglobin expression in human trisomy 13. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2011, 108: 1519-24
- [11] Stenman G, Andersson MK, Andren Y. New tricks from an old oncogene: gene fusion and copy number alterations of MYB in human cancer. *Cell Cycle*, 2010, 9: 2986-95
- [12] 屈潇, 尹芳, 秦环龙. c-myc转录因子在细胞中作用机制研究进展. *生命的化学*, 2019, 39: 323-7
- [13] Li MJ, Jiang PL, Cheng K, et al. Regulation of MYB by distal enhancer elements in human myeloid leukemia. *Cell Death Dis*, 2021, 12: 223
- [14] Wang XD, Angelis N, Thein SL. MYB - A regulatory factor in hematopoiesis. *Gene*, 2018, 665: 6-17
- [15] Upadhye D, Jain D, Trivedi Y, et al. Influence of single nucleotide polymorphisms in the BCL11A and HBS1L-MYB gene on the HbF levels and clinical severity of sickle cell anaemia patients. *Ann Hematol*, 2016, 95: 1201-3
- [16] Jiang J, Best S, Menzel S, et al. cMYB is involved in the regulation of fetal hemoglobin production in adults. *Blood*, 2006, 108: 1077-83
- [17] Thein SL, Menzel S, Peng X, et al. Intergenic variants of HBS1L-MYB are responsible for a major quantitative trait locus on chromosome 6q23 influencing fetal hemoglobin levels in adults. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2007, 104: 11346-51
- [18] Paikari A, Sheehan VA. Fetal haemoglobin induction in sickle cell disease. *Br J Haematol*, 2018, 180: 189-200
- [19] Steinberg MH. Fetal hemoglobin in sickle cell anemia. *Blood*, 2020, 136: 2392-400
- [20] Palstra RJ, de Laat W, Grosveld F.  $\beta$ -globin regulation and long-range interactions. *Adv Genet*, 2008, 61: 107-42
- [21] 杜萌. Hb E/ $\beta$ -地贫患者胎儿血红蛋白相关数量性状位点多态性分析及造血干细胞体外培养[D]. 昆明: 昆明理工大学, 2017
- [22] Weatherall DJ. The evolving spectrum of the epidemiology of thalassemia. *Hematol Oncol Clin North Am*, 2018, 32: 165-75
- [23] Costa Leonardo FV, Stephan M, Flavia BA, et al. European chromosome 6 haplotypes significantly augment fetal hemoglobin levels in brazilian sickle cell anemia patients: influence of four HBS1L-MYB intergenic region SNPs. *Blood*, 2012, 120: 1002
- [24] He YY, Lin WX, Luo JM. Influences of genetic variation on fetal hemoglobin. *Pediatr Hematol Oncol*, 2011, 28: 708-17
- [25] Lorey FW, Cunningham GC, Vichinsky E, et al. Detection of Hb E/ $\beta$ -thalassemia versus homozygous EE using high-performance liquid chromatography results from newborns. *Biochem Med Metab Biol*, 1993, 49: 67-73
- [26] 苏恒学, 梁亮, 李友琼, 等. 血红蛋白E病中血红蛋白A2和血红蛋白F水平及其分布研究. *中国临床新医学*, 2019, 12: 1300-2
- [27] 陈媛, 葛世军, 易薇, 等. 云南德宏地区HbE/ $\beta$ -地中海贫

- 血患者HBBP1、HBG2和HBS1L-MYB多态性与Hb F水平的相关性研究. 中国优生与遗传杂志, 2018, 26: 21-5+33
- [28] Pakdee N, Yamsri S, Fucharoen G, et al. Variability of hemoglobin F expression in hemoglobin EE disease: hematological and molecular analysis. *Blood Cells Mol Dis*, 2014, 53: 11-5
- [29] Fucharoen S, Fucharoen G, Laosombat V, et al. Double heterozygosity of the  $\beta$ -Malay and a novel  $\beta$ -thalassemia gene in a Thai patient. *Am J Hematol*, 1991, 38: 142-4
- [30] Zhuang JL, Jiang YY, Wang YB, et al. Molecular analysis of  $\alpha$ -thalassemia and  $\beta$ -thalassemia in Quanzhou region Southeast China. *J Clin Pathol*, 2020, 73: 278-82
- [31] 于春蓝, 刘容容, 赖永榕. 广西重型 $\beta$ 地中海贫血HBS1L-MYB基因多态性与胎儿血红蛋白的相关性研究. 广西医学, 2015, 37: 589-91
- [32] Soranzo N, Spector TD, Mangino M, et al. A genome-wide meta-analysis identifies 22 loci associated with eight hematological parameters in the HaemGen consortium. *Nat Genet*, 2009, 41: 1182-90
- [33] Pule GD, Mowla S, Novitzky N, et al. A systematic review of known mechanisms of hydroxyurea-induced fetal hemoglobin for treatment of sickle cell disease. *Expert Rev Hematol*, 2015, 8: 669-79
- [34] Akbulut-Jeradi N, Fernandez MJ, AL Khaldi R, et al. Unique polymorphisms at BCL11A, HBS1L-MYB and HBB loci associated with HbF in kuwaiti patients with sickle cell disease. *J Pers Med*, 2021, 11: 567
- [35] Delgado M, Ginete C, Santos B, et al. Genotypic diversity among Angolan children with sickle cell anemia. *Int J Environ Res Public Health*, 2021, 18: 5417
- [36] El-Ghamrawy M, Yassa ME, Tousson AMS, et al. Association between BCL11A, HSB1L-MYB, and XmnI  $\gamma$ G-158 (C/T) gene polymorphism and hemoglobin F level in Egyptian sickle cell disease patients. *Ann Hematol*, 2020, 99: 2279-88
- [37] Fanis P, Kousiappa I, Phylactides M, et al. Genotyping of BCL11A and HBS1L-MYB SNPs associated with fetal haemoglobin levels: a SNaPshot minisequencing approach. *BMC Genomics*, 2014, 15: 108
- [38] Wonkam A, Ngo Bitoungui VJ, Vorster AA, et al. Association of variants at BCL11A and HBS1L-MYB with hemoglobin F and hospitalization rates among sickle cell patients in Cameroon. *PLoS One*, 2014, 9: e92506
- [39] Jomoui W, Tepakhan W, Yamsri S, et al. A novel SNP rs11759328 on Rho GTPase-activating protein 18 gene is associated with the expression of Hb F in hemoglobin E-related disorders. *Ann Hematol*, 2020, 99: 23-9
- [40] Qadah T, Noorwali A, Alzahrani F, et al. Detection of BCL11A and HBS1L-MYB genotypes in sickle cell anemia. *Indian J Hematol Blood Transfus*, 2020, 36: 705-10
- [41] Bitoungui VJ, Ngogang J, Wonkam A. Polymorphism at BCL11A compared to HBS1L-MYB loci explains less of the variance in HbF in patients with sickle cell disease in Cameroon. *Blood Cells Mol Dis*, 2015, 54: 268-9
- [42] Cyrus C, Vatte C, Borgio JF, et al. Existence of HbF enhancer haplotypes at HBS1L-MYB intergenic region in transfusion-dependent Saudi  $\beta$ -thalassemia patients. *Biomed Res Int*, 2017, 2017: 1972429
- [43] Lim LN, Teh LK, Yu KS, et al. Genetic variants of HBS1L-MYB with Hb subtypes level among Filipino  $\beta^0$ -deletion carriers co-inherited with  $-\alpha$  3.7 deletion thalassaemia. *Meta Gene*, 2020, 26: 100769
- [44] Adeyemo TA, Ojewunmi OO, Oyetunji IA, et al. A survey of genetic fetal-haemoglobin modifiers in Nigerian patients with sickle cell anaemia. *PLoS One*, 2018, 13: e0197927
- [45] Zhang L, Zhang QQ, Tang YH, et al. LOVD-DASH: A comprehensive LOVD database coupled with diagnosis and an at-risk assessment system for hemoglobinopathies. *Hum Mutat*, 2019, 40: 2221-9
- [46] 王琳, 崔莹莹. RH因子和HBS1L-MYB基因多态性与重型 $\beta$ 地中海贫血患儿输血效果的关系探讨. 实用预防医学, 2019, 26: 1521-4
- [47] Lai YL, Chen Y, Chen BY, et al. Genetic variants at BCL11A and HBS1L-MYB loci influence Hb F levels in Chinese Zhuang  $\beta$ -thalassemia intermedia patients. *Hemoglobin*, 2016, 40: 405-10
- [48] 靳婵婵. HBS1L-MYB和HBG2基因多态性与胎儿血红蛋白水平升高的相关性研究[D]. 昆明: 昆明理工大学, 2015
- [49] Bashir S, Mahmood S, Mohsin S, et al. Modulatory effect of single nucleotide polymorphism in Xmn1, BCL11A and HBS1L-MYB loci on foetal haemoglobin levels in  $\beta$ -thalassemia major and intermedia patients. *J Pak Med Assoc*, 2021, 71: 1394-8
- [50] Farrell JJ, Sherva RM, Chen ZY, et al. A 3-bp deletion in the HBS1L-MYB intergenic region on chromosome 6q23 is associated with HbF expression. *Blood*, 2011, 117: 4935-45
- [51] Lettre G, Sankaran VG, Bezerra MA, et al. DNA polymorphisms at the BCL11A, HBS1L-MYB, and  $\beta$ -globin loci associate with fetal hemoglobin levels and pain crises in sickle cell disease. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2008, 105: 11869-74
- [52] Creary LE, Ulug P, Menzel S, et al. Genetic variation on chromosome 6 influences F cell levels in healthy individuals of African descent and HbF levels in sickle cell patients. *PLoS One*, 2009, 4: e4218
- [53] Cardoso GL, Diniz IG, Silva AN, et al. DNA polymorphisms at BCL11A, HBS1L-MYB and Xmn1-HBG2 site loci associated with fetal hemoglobin levels in sickle cell anemia patients from Northern Brazil. *Blood Cells Mol Dis*, 2014, 53: 176-9
- [54] Munkongdee T, Tongsimma S, Ngamphiw C, et al. Predictive SNPs for  $\beta(0)$ -thalassemia/HbE disease severity. *Sci Rep*, 2021, 11: 10352
- [55] Rujito L, Basalamah M, Siswandari W, et al. Modifying effect of XmnI, BCL11A, and HBS1L-MYB on clinical appearances: A study on  $\beta$ -thalassemia and hemoglobin E/ $\beta$ -thalassemia patients in Indonesia. *Hematol Oncol Stem Cell Ther*, 2016, 9: 55-63
- [56] Sales RR, Belisário AR, Faria G, et al. Functional

- polymorphisms of *BCL11A* and *HBS1L-MYB* genes affect both fetal hemoglobin level and clinical outcomes in a cohort of children with sickle cell anemia. *Ann Hematol*, 2020, 99: 1453-63
- [57] Fong C, Menzel S, Lizarralde MA, et al. Genetic variants associated with fetal hemoglobin levels show the diverse ethnic origin in Colombian patients with sickle cell anemia. *Biomedica*, 2015, 35: 437-43
- [58] Nunoon M, Makarasara W, Mushiroda T, et al. A genome-wide association identified the common genetic variants influence disease severity in *PLoS One*, 2009, 4: e4218
- [59] Wolff L, Koller R, Davidson W. Acute myeloid leukemia induction by amphotropic murine retrovirus (4070A): clonal integrations involve *c-myb* in some but not all leukemias. *J Virol*, 1991, 65: 3607-16
- [60] Mukai HY, Motohashi H, Ohenda O, et al. Transgene insertion in proximity to the *c-myb* gene disrupts erythroid-megakaryocytic lineage bifurcation. *Mol Cell Biol*, 2006, 26: 7953-65
- [61] Zhang JF, Han BS, Li XX, et al. Distal regulation of *c-myb* expression during IL-6-induced differentiation in murine myeloid progenitor M1 cells. *Cell Death Dis*, 2016, 7: e2364
- [62] Trifa AP, Banescu C, Bojan AS, et al. *MECOM*, *HBS1L-MYB*, *THRB-RARB*, *JAK2*, and *TERT* polymorphisms defining the genetic predisposition to myeloproliferative neoplasms: A study on 939 patients. *Am J Hematol*, 2018, 93: 100-6
- [63] Tapper W, Jones AV, Kralovics R, et al. Genetic variation at *MECOM*, *TERT*, *JAK2* and *HBS1L-MYB* predisposes to myeloproliferative neoplasms. *Nat Commun*, 2015, 6: 6691
- [64] Sun KJ, Soo KS. Comparison of erythrocyte traits among European, Japanese and Korean. *Genomics Informatics*, 2010, 8: 159-63
- [65] Keyhani E, Jafari Vesiehsari M, Talebi Kakroodi S, et al. The impact of *XmnI-HBG2*, *BCL11A* and *HBS1L-MYB* single nucleotide polymorphisms on Hb F variation of hematologically normal Iranian individuals. *Hemoglobin*, 2016, 40: 198-201
- [66] Bae HT, Baldwin CT, Sebastiani P, et al. Meta-analysis of 2040 sickle cell anemia patients: *BCL11A* and *HBS1L-MYB* are the major modifiers of HbF in African Americans. *Blood*, 2012, 120: 1961-2
- [67] Kamatani Y, Matsuda K, Okada Y, et al. Genome-wide association study of hematological and biochemical traits in a Japanese population. *Nat Genet*, 2010, 42: 210-5
- [68] Friedrich JR, Sheehan V, Flanagan JM, et al. The role of *BCL11A* and *HMIP-2* polymorphisms on endogenous and hydroxyurea induced levels of fetal hemoglobin in sickle cell anemia patients from southern Brazil. *Blood Cells Mol Dis*, 2016, 62: 32-7
- [69] Yang K, Wu Y, Ma YN, et al. The association of *HBG2*, *BCL11A*, and *HBS1L-MYB* polymorphisms to thalidomide response in Chinese  $\beta$ -thalassemia patients. *Blood Cells Mol Dis*, 2020, 84: 102442
- [70] Yusenko MV, Trentmann A, Andersson MK, et al. Monensin, a novel potent *MYB* inhibitor, suppresses proliferation of acute myeloid leukemia and adenoid cystic carcinoma cells. *Cancer Lett*, 2020, 479: 61-70
- [71] Paciaroni K, Lucarelli G, Martelli F, et al. Transfusion-independent  $\beta(0)$ -thalassemia after bone marrow transplantation failure: proposed involvement of high parental HbF and an epigenetic mechanism. *Am J Blood Res*, 2014, 4: 27-32
- [72] 于春蓝. 广西105例重型 $\beta$ 地中海贫血*BCL11A*基因、*HBS1L-MYB*基因和*XmnI-HBG2*基因多态性与HbF的相关性研究[D]. 南宁: 广西医科大学, 2015
- [73] Chen JM, Zhu WJ, Liu J, et al. Safety and efficacy of thalidomide in patients with transfusion-dependent  $\beta$ -thalassemia: a randomized clinical trial. *Signal Transduct Target Ther*, 2021, 6: 405