

· 论 著 ·

急性淋巴细胞白血病患者 SENP1 和 c-myb 表达的研究*

李庆容, 徐双年, 张建民, 陈洁平[△]

(第三军医大学西南医院血液科, 重庆 400038)

摘要:目的 探讨急性淋巴细胞白血病(ALL)患者骨髓标本中小泛素样修饰蛋白特异性蛋白酶 1(SENP1)和 c-myb 蛋白表达及其相关性,为阐明 SENP1 和 c-myb 在 ALL 中的作用、机制及与预后的关系提供依据。方法 选取经确诊的 ALL 患者 31 例(ALL 组,其中含 B-ALL 22 例,T-ALL 1 例,未分类 ALL 8 例),将其分为低/中危组($n=6$)和高危组($n=25$);另选取同期经形态学确诊的增生性骨髓象、增生性贫血患者 31 例作为对照组。采用 real-time PCR 及免疫细胞化学染色(SP 法)检测 SENP1、c-myb 在 ALL 及对照组骨髓标本中 mRNA 及蛋白表达。结果 ALL 患者骨髓标本及骨髓涂片中 SENP1、c-myb 均高表达,与对照组患者比较,差异有统计学意义($P<0.05$),Pearson 相关性分析发现,SENP1 与 c-myb 高表达具有相关性。SENP1、c-myb 的表达在低/中危组低于高危组,但差异无统计学意义($P>0.05$)。结论 ALL 患者骨髓标本中存在着 SENP1、c-myb 的高表达,SENP1 与 c-myb 可能与 ALL 的发生、发展相关;但在不同危险度分级 ALL 患者中尚不能证明 SENP1 与 c-myb 表达有差异。

关键词:小泛素相关修饰蛋白类;泛素蛋白连接酶类;基因,myb;前体细胞淋巴瘤母细胞白血病淋巴瘤

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2014.10.006

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2014)10-1171-04

Study on expression of SENP1 and c-myb gene in patients with acute lymphoblastic leukemia*

Li Qingrong, Xu Shuangnian, Zhang Jianmin, Chen Jieping[△]

(Department of Hematology, Southwest Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400038, China)

Abstract: Objective To investigate the SENP1 and c-myb gene expression and their correlations in bone marrow specimens in the patients with acute lymphoblastic leukemia(ALL) to provide the basis for expounding the role, mechanism and prognosis of SENP1 and c-myb in ALL. **Methods** 31 patients diagnosed with ALL(22 cases of B-ALL, 1 case of T-ALL and 8 cases of uncategorized ALL; 6 cases in the low/medium risk group, 25 cases in the high risk group) and 31 patients with proliferative bone marrow and hyperplastic anemia diagnosed by the morphology were taken as the control group. The real-time PCR and immunocytochemical staining(SP method) were adopted to detect the mRNA and protein expressions of SENP1 and c-myb in the bone marrow specimens of the ALL patients and the control group. **Results** The expression of SENP1 and c-myb were both increased in the bone marrow specimens and smears of ALL patients, which showed the statistical difference compared with the control group($P<0.05$), the Pearson correlation analysis found that the high expression of SENP1 and c-myb had correlation. The expression of SENP1 and c-myb in the low/medium risk group were lower than that in the high risk group, but the difference had no statistical significance. **Conclusion** The high expression of SENP1 and c-myb exists in the bone marrow specimens of the ALL patients, SENP1 and c-myb could possibly have the correlation with the occurrence and development of ALL; but now the differences of SENP1 and c-myb expression among different risk groups of ALL patients are yet to be proven.

Key words: small ubiquitin-related modifier proteins; ubiquitin-protein ligases; genes, myb; precursor cell lymphoblastic leukemia-lymphoma

急性淋巴细胞白血病(acute lymphoblastic leukemia, ALL),是造血系统的恶性克隆性疾病,占儿童急性白血病的 80%^[1],ALL 的发病与增殖失控、分化受阻及凋亡抑制等均密切相关,目前 ALL 的发病机制尚未完全清楚^[2]。小泛素样修饰蛋白(small ubiquitin-related modifier protein, SUMO)是一种类泛素蛋白,参与蛋白修饰。通过与底物蛋白共价连接从而调节蛋白之间的相互作用、蛋白的定位、蛋白在核浆间的转运、蛋白的转录活性以及拮抗泛素化等^[3-4]。SUMO 修饰的逆反应过程(去 SUMO 化)是由 6 个 SUMO 特异性蛋白酶(SUMO-specific proteases, SENPs)家族来完成的,其中 SENP1 可催化大量蛋白的去 SUMO 化,已有研究证实 SENP1 与多种肿瘤发生、发展相关^[3,5]。c-myb 基因是细胞核内原癌基因,它表达 c-myb 转录因子,作用于相应靶基因,调节细胞的增殖、分化,且

研究发现 c-myb 基因在髓系及淋巴系白血病中均过表达^[6-7]。有研究显示,c-myb 能被 SUMO 化修饰^[8-9]。目前尚不清楚 SENP1 与 c-myb 之间的相互作用,本研究推测 SENP1 调控 c-myb 在 ALL 中可能发挥重要作用。本课题通过检测 ALL 患者中 SENP1 及 c-myb 的 mRNA 和蛋白表达情况,并结合临床相关资料,分析 SENP1、c-myb 基因在 ALL 中的作用及机制。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2012 年 1 月至 2013 年 7 月本院血液科 ALL 患者 31 例(ALL 组),男 20 例,女 11 例;年龄 7~71 岁,中位 36.39 岁。其中 B-ALL 22 例,T-ALL 1 例,未分类 ALL 8 例。均按 WHO 标准,经临床与骨髓形态学、免疫分型、分子生物学和细胞遗传学确诊为 ALL 的初治患者。诊断标准均符合张之南等编著的《血液病诊断及疗效标准》,根据 ALL 危险

* 基金项目:国家自然科学基金资助项目(NSFC,81270605,30971066);重庆市自然科学基金资助项目(CSTC,2008BA5001);第三军医大学重大临床科研课题基金资助项目(2012XLC03)。 作者简介:李庆容(1986-),在读硕士研究生,主要从事临床血液恶性疾病研究。 △ 通讯作者, Tel:13983766908; E-mail: chenjpxn@163.com。

评估(年龄、初治时白细胞数目、诊断分型、融合基因表达情况、初治反应等)将患者分为低/中危组($n=6$)和高危组($n=25$)。另选取同期经形态学确诊的增生性骨髓象、增生性贫血患者 31 例作为对照组,男 21 例,女 10 例;年龄 15~71 岁,中位 40.97 岁。收集所有患者的骨髓标本及骨髓涂片。

1.2 方法

1.2.1 骨髓标本制备 取新鲜骨髓 2~4 mL,用红细胞裂解液的裂解方法去除骨髓标本中红细胞,获得细胞沉淀,分装,一半离心管直接保存于 $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$,一半离心管分别加入 1 mL Trizol 于 $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ 保存。所有新鲜骨髓标本均在 4 h 内处理。

1.2.2 标本 RNA 提取 选用 TaKaRa 公司的试剂提取 RNA,将加有 1 mL Trizol 的骨髓细胞标本解冻后,按照试剂要求步骤进行,最后获得 RNA 溶解于 20 μL 焦碳酸二乙酯(DEPC)处理水中。用酶标仪测 RNA 质量及纯度。

1.2.3 mRNA 反转录 应用 TaKaRa 逆转录试剂盒(RR037A)转录合成 cDNA。配成 20 μL 体系。冰上加样操作($5\times$ PrimeScript Buffer 4 μL , PrimeScript RT Enzyme Mix I 1 μL , Oligo dT Primer 1 μL , Random 6 mers 1 μL , RNA 最大量为 1 000 ng,加 RNase Free dH_2O 至 20 μL)。反转录条件:反转录反应 $37\text{ }^{\circ}\text{C}$ 15 min,反转录酶的失活反应 $85\text{ }^{\circ}\text{C}$ 5 s。

1.2.4 real-time PCR 选用 TaKaRa 定量 PCR 试剂盒(RR081A)进行定量 PCR 实验,反应体系为 20 μL 体系,cDNA 模板 1 μL ,3 个复孔。选择 GAPDH 做内参对照。内参及目的基因引物均由上海生工生物合成提供。GAPDH 上游引物:5'-CTT TGG TAT CGT GGA AGG ACT C-3',下游引物:5'-GTA GAG GCA GGG ATG ATG TTC T-3';目的基因 SENP1 上游引物:5'-AAG ATT CCC AGA CTC CAA CTC CCA-3',下游引物:5'-TGA ATG TTC CCG CTC CTG CAA T-3';c-myb 上游引物:5'-GTC ACA AAT TGA CTG TTA CAA CAC CAT-3',下游引物:5'-TTC TAC TAG ATG AGA GGG TGT CTG AGG-3'。选择 Bio-Rad PCR 仪进行扩增。PCR 扩增程序:95 $^{\circ}\text{C}$ 预变性 30 s;PCR 反应 95 $^{\circ}\text{C}$ 变性 5 s;60 $^{\circ}\text{C}$ 退火

20 s;65 $^{\circ}\text{C}$ 延伸 15 s,共 40 个循环。反应结束后,立即 65 $^{\circ}\text{C}$ 15 s 进行溶解曲线分析。按公式 $2^{-\Delta\Delta\text{Ct}}$ 公式计算 SENP1、c-myb 的相对表达水平。

1.2.5 免疫细胞化学染色(SP 法) SENP1 兔抗人单克隆抗体购自 Gene Tex 公司,c-myb 鼠抗人单克隆抗体购自 MILL-PORRE 公司,S-P 试剂盒、DAB 酶底物染色试剂盒均购自北京中杉金桥生物技术有限公司。采用骨髓涂片的 SP 法,用 10% 甲醛固定,现配 3% 过氧化氢除去内源性过氧化物酶,经 DAB 染色后,苏木素复染,中性树胶封片。以去离子水代替一抗作阴性对照。结果判断:SENP1 阳性细胞染色定位于细胞核,以细胞核中呈现棕黄色或棕褐色细小颗粒作为阳性细胞;c-myb 的阳性细胞染色定位于细胞核与细胞质中,呈现浅黄色、棕黄色或棕褐色细小颗粒,以细胞核为主。其阳性表达率的计算方法:取每张涂片在高倍显微镜下选 10 个不同视野,计数细胞总数和阳性细胞数得到阳性表达率,阳性细胞数大于或等于 20% 为阳性。

1.3 统计学处理 采用 SPSS17.0 统计分析软件进行分析。计量资料采用 $\bar{x}\pm s$ 表示,两样本均数用 t 检验,独立样本采用单因素方差分析,若方差齐用 LSD 法分析,若方差不齐,用非参数检验分析。组间 SENP1、c-myb 的相关表达采用 Pearson 相关性分析,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 SENP1、c-myb 基因在两组患者骨髓标本中的表达 通过计算 c-myb 的 $\Delta\Delta\text{Ct}$ 及 $2^{-\Delta\Delta\text{Ct}}$ 内参对照为每行对应 GAPDH 值(表 1),结果显示 SENP1、c-myb 在 ALL 组患者骨髓标本的表达分别 2.33 ± 1.59 、 5.76 ± 4.47 ,高于对照组 1.00 ± 0.00 ,差异有统计学意义($P<0.05$);SENP1 及 c-myb 在不同危险度分级 ALL 患者中的表达结果显示,SENP1、c-myb 在 ALL 低/中危组骨髓标本表达低于高危组,但差异无统计学意义($P>0.05$),见表 2。通过组间 SENP1、c-myb 的相关表达采用 Pearson 相关性分析,发现 ALL 中 SENP1 表达与 c-myb 表达呈正相关($r=0.976$, $P=0.000$)。

表 1 两组患者骨髓标本中 SENP1 及 c-myb 的 mRNA 表达

| SENP1 | | | | | | | | c-myb | | | | | |
|-----------|-----------|-------------------|-----------|-----------|-------------------|-------------------------|------------------------------|-----------|-------------------|-----------|-------------------|-------------------------|------------------------------|
| ALL 组 | | | 对照组 | | | | | ALL 组 | | 对照组 | | | |
| SENP1 平均值 | GAPDH 平均值 | ΔCt | SENP1 平均值 | GAPDH 平均值 | ΔCt | $\Delta\Delta\text{Ct}$ | $2^{-\Delta\Delta\text{Ct}}$ | c-myb 平均值 | ΔCt | c-myb 平均值 | ΔCt | $\Delta\Delta\text{Ct}$ | $2^{-\Delta\Delta\text{Ct}}$ |
| 23.56 | 17.55 | 6.01 | 24.72 | 18.86 | 5.86 | 0.15 | 0.90 | 18.64 | 1.09 | 22.51 | 3.65 | -2.56 | 5.90 |
| 24.08 | 17.28 | 6.80 | 23.60 | 17.05 | 6.54 | 0.26 | 0.84 | 18.41 | 1.13 | 20.59 | 3.54 | -2.41 | 5.31 |
| 22.94 | 17.13 | 5.81 | 22.72 | 16.08 | 6.64 | -0.83 | 1.78 | 19.03 | 1.90 | 19.47 | 3.39 | -1.49 | 2.80 |
| 23.62 | 16.80 | 6.82 | 23.43 | 16.39 | 7.04 | -0.22 | 1.16 | 19.89 | 3.09 | 20.51 | 4.12 | -1.03 | 2.04 |
| 24.36 | 16.77 | 7.59 | 22.90 | 15.91 | 6.99 | 0.60 | 0.66 | 18.50 | 1.73 | 19.88 | 3.97 | -2.24 | 4.72 |
| 22.57 | 15.60 | 6.97 | 22.60 | 15.23 | 7.37 | -0.39 | 1.31 | 19.66 | 4.06 | 19.84 | 4.61 | -0.54 | 1.45 |
| 21.86 | 16.61 | 5.25 | 23.86 | 16.26 | 7.60 | -2.35 | 5.10 | 17.87 | 1.26 | 20.72 | 4.46 | -3.20 | 9.19 |
| 23.61 | 16.51 | 7.10 | 22.82 | 16.72 | 6.10 | 1.00 | 0.50 | 20.30 | 3.79 | 20.59 | 3.87 | -0.08 | 1.06 |
| 21.60 | 16.44 | 5.15 | 23.62 | 16.21 | 7.41 | -2.26 | 4.79 | 18.69 | 2.25 | 21.42 | 5.21 | -2.96 | 7.78 |
| 22.24 | 16.12 | 6.12 | 23.08 | 16.67 | 6.41 | -0.29 | 1.22 | 18.08 | 1.96 | 22.70 | 6.03 | -4.07 | 16.8 |
| 22.68 | 15.43 | 7.25 | 23.60 | 16.45 | 7.15 | 0.09 | 0.94 | 18.72 | 3.29 | 21.40 | 4.95 | -1.66 | 3.16 |
| 22.53 | 16.64 | 5.89 | 23.06 | 16.00 | 7.06 | -1.16 | 2.23 | 18.12 | 1.48 | 19.71 | 3.71 | -2.23 | 4.69 |
| 21.73 | 16.55 | 5.18 | 22.66 | 15.55 | 7.11 | -1.93 | 3.81 | 19.73 | 3.81 | 20.59 | 5.04 | -1.86 | 3.63 |
| 22.30 | 16.52 | 5.78 | 23.49 | 15.66 | 7.83 | -2.05 | 4.14 | 23.32 | 6.80 | 21.69 | 6.03 | 0.77 | 0.59 |
| 21.64 | 16.70 | 4.94 | 22.70 | 16.27 | 6.43 | -1.49 | 2.80 | 18.06 | 1.36 | 19.88 | 3.61 | -2.25 | 4.76 |
| 23.04 | 18.13 | 4.91 | 23.89 | 17.65 | 6.24 | -1.33 | 2.51 | 23.39 | 5.16 | 21.72 | 4.07 | 1.09 | 0.47 |
| 22.85 | 16.78 | 6.07 | 23.60 | 16.20 | 7.40 | -1.33 | 2.51 | 19.92 | 3.14 | 22.83 | 6.63 | -3.49 | 11.23 |
| 22.32 | 17.49 | 4.83 | 23.40 | 16.26 | 7.13 | -2.31 | 4.96 | 18.16 | 0.67 | 20.39 | 4.13 | -3.46 | 11.00 |
| 21.30 | 15.65 | 5.66 | 22.39 | 16.39 | 6.00 | -0.34 | 1.27 | 18.40 | 2.75 | 20.75 | 4.36 | -1.61 | 3.05 |
| 22.40 | 17.77 | 4.63 | 22.71 | 15.85 | 6.86 | -2.23 | 4.69 | 18.15 | 0.38 | 20.31 | 4.46 | -4.08 | 16.91 |

续表 1 两组患者骨髓标本中 SENP1 及 c-myb 的 mRNA 表达

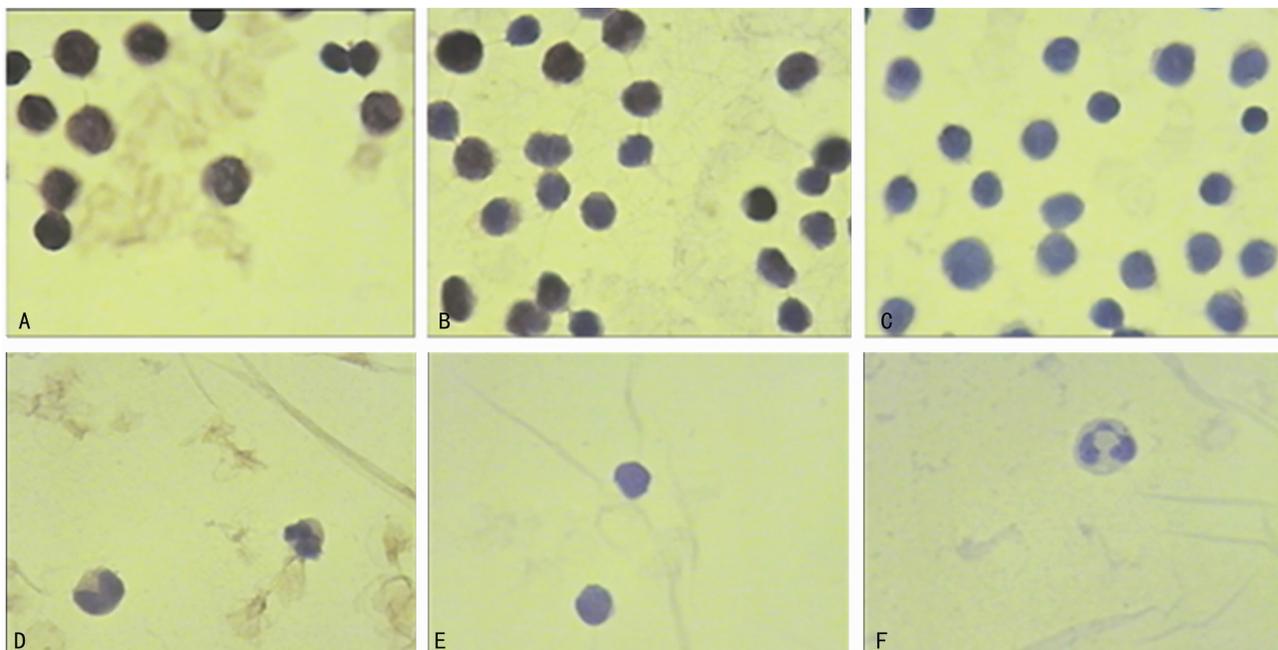
| ALL 组 | | 对照组 | | | ALL 组 | | 对照组 | | ALL 组 | | 对照组 | | ALL 组 | | 对照组 | |
|-----------|-----------|-------------------|-----------|-----------|-------------------|-----------|-------------------|-----------|-------------------|-----------|-------------------|-----------|-------------------|-----------|-------------------|-----------|
| SENP1 平均值 | GAPDH 平均值 | $\Delta\Delta Ct$ | SENP1 平均值 | GAPDH 平均值 | $\Delta\Delta Ct$ | c-myb 平均值 |
| 21.89 | 16.20 | 5.69 | 22.60 | 15.74 | 6.86 | 17.90 | 1.70 | 19.95 | 4.21 | 17.90 | 1.70 | 19.95 | 4.21 | 17.90 | 1.70 | 19.95 |
| 22.86 | 16.29 | 6.57 | 24.22 | 17.08 | 7.14 | 19.75 | 3.46 | 21.10 | 4.02 | 19.75 | 3.46 | 21.10 | 4.02 | 19.75 | 3.46 | 21.10 |
| 22.89 | 16.53 | 6.36 | 24.27 | 16.58 | 7.69 | 18.90 | 2.37 | 22.17 | 5.59 | 18.90 | 2.37 | 22.17 | 5.59 | 18.90 | 2.37 | 22.17 |
| 21.72 | 17.20 | 4.52 | 22.70 | 15.43 | 7.27 | 18.49 | 1.29 | 20.58 | 5.15 | 18.49 | 1.29 | 20.58 | 5.15 | 18.49 | 1.29 | 20.58 |
| 22.77 | 16.58 | 6.19 | 22.90 | 16.19 | 6.71 | 18.82 | 2.24 | 21.33 | 5.14 | 18.82 | 2.24 | 21.33 | 5.14 | 18.82 | 2.24 | 21.33 |
| 22.10 | 15.36 | 6.74 | 22.52 | 16.31 | 6.21 | 18.58 | 3.22 | 20.05 | 3.74 | 18.58 | 3.22 | 20.05 | 3.74 | 18.58 | 3.22 | 20.05 |
| 21.32 | 15.89 | 5.43 | 22.44 | 15.90 | 6.54 | 18.64 | 2.75 | 20.34 | 4.44 | 18.64 | 2.75 | 20.34 | 4.44 | 18.64 | 2.75 | 20.34 |
| 25.59 | 15.97 | 9.61 | 22.68 | 15.72 | 6.96 | 16.64 | 1.56 | 19.33 | 3.61 | 16.64 | 1.56 | 19.33 | 3.61 | 16.64 | 1.56 | 19.33 |
| 21.87 | 16.77 | 5.10 | 23.38 | 17.00 | 6.38 | 19.06 | 2.29 | 20.65 | 3.65 | 19.06 | 2.29 | 20.65 | 3.65 | 19.06 | 2.29 | 20.65 |
| 22.44 | 16.55 | 5.89 | 24.15 | 16.88 | 7.28 | 18.92 | 2.37 | 22.32 | 5.44 | 18.92 | 2.37 | 22.32 | 5.44 | 18.92 | 2.37 | 22.32 |
| 23.46 | 17.73 | 5.73 | 24.72 | 18.21 | 6.51 | 20.22 | 2.50 | 22.61 | 4.40 | 20.22 | 2.50 | 22.61 | 4.40 | 20.22 | 2.50 | 22.61 |

表 2 各组患者骨髓标本中 SENP1 和 c-myb 的 mRNA 表达水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | n | SENP1 | c-myb |
|-------|----|--------------------------|--------------------------|
| 对照组 | 31 | 1.00 ± 0.00 | 1.00 ± 0.00 |
| ALL 组 | 31 | 2.33 ± 1.59 ^a | 5.76 ± 4.47 ^a |
| 低/中危组 | 6 | 1.63 ± 0.91 | 3.97 ± 2.19 |
| 高危组 | 25 | 2.50 ± 1.67 | 6.20 ± 4.76 |

^a: $P < 0.05$, 与对照组比较。

2.2 SENP1、c-myb 蛋白在两组患者骨髓涂片中的表达 在 ALL 组 31 例患者中, SENP1 均是阳性表达 (31/31, 100%), c-myb 在 25 例 (80.65%) 患者中高表达。对照组 31 例患者中, SENP1 阳性表达者 10 例 (32.26%); c-myb 在 7 例 (22.59%) 患者中高表达, 其余 SENP1、c-myb 阳性细胞计数均在 20% 以下。ALL 组患者 SENP1、c-myb 表达高于对照组, 差异有统计学意义 ($P = 0.00$), 两组患者骨髓涂片中 SENP1、c-myb 蛋白表达, 见图 1。



A: ALL 组 SENP1; B: ALL 组 c-myb; C: ALL 组阴性对照; D: 对照组 SENP1; E: 对照组 c-myb; F: 对照组阴性对照。

图 1 两组患者骨髓涂片中 SENP1、c-myb 蛋白表达比较 ($\times 1000$)

3 讨论

SUMO 是一种与泛素化过程相似的类泛素蛋白。SUMO 化修饰通过与底物蛋白共价连接而调节蛋白之间的相互作用、蛋白的定位、蛋白在细胞质和细胞核间的转运、蛋白的转录活性以及拮抗泛素化等^[3-4]。SUMO 化修饰通过活化、结合、连接、修饰进行。SUMO 化修饰的去 SUMO 化或称逆反应过程, 由一组 SUMO 特异性蛋白酶家族 SENPs 完成^[4]。SENPs 家族成员共有 6 个成员, 其中 SENP1 可修饰广泛的底物, 是一种核蛋白酶, 能对多种 SUMO 化修饰蛋白进行去 SUMO

化^[5,10]。目前已知, SENP 家族在蛋白 SUMO 化和去 SUMO 化修饰的动态过程中发挥着重要作用。已有研究证实 SENP1 与多种肿瘤的发生发展密切相关, 如急性早幼粒细胞白血病^[5,11]。

c-myb 是一种核内原癌基因, 位于人类 6q22-24, 编码一种核转录因子^[7], 由 pelicci 等^[6]首次在急性髓细胞白血病中发现。c-myb 是造血及其他领域细胞增殖、分化的重要调节因子^[7,12], c-myb 能调控造血分化并且是造血过程必需的转录因子^[13]。体内外研究显示, c-myb 表达下调可以促进造血干细

胞分化^[14]。有研究表明,前 B 细胞分化必须要有 c-myb 基因的存在^[15]。现有研究发现 c-myb 在白血病及其他许多恶性肿瘤(乳腺癌、直肠癌、肝细胞癌等)组织中高表达^[7]。

本研究应用 real-time PCR 及兔抗人 SENP1 抗体检测 ALL 组患者的骨髓标本 SENP1 表达情况,结果均显示 SENP1 在 ALL 组患者中较对照组高表达,差异有统计学意义($P < 0.05$)。提示 SENP1 基因在 ALL 的发生、发展中可能起一定作用。应用 real-time PCR 及鼠抗人 c-myb 抗体检测 ALL 组患者的骨髓标本 c-myb 表达情况,结果显示 c-myb 在 ALL 组患者中较对照组高表达,差异有统计学意义($P < 0.05$)。提示 c-myb 基因可能在 ALL 的发生、发展中起一定作用。同时,本研究结果发现在 ALL 组患者中 SENP1 表达与 c-myb 表达呈正相关,提示 SENP1 可能对 c-myb 有调控作用。已有文献提示,c-myb 在细胞核内能被 SUMO 化,并调节 c-myb 活性^[8-9]。本研究结果为阐明 SENP1 与 c-myb 在 ALL 中的作用及机制提供了新的线索。

参考文献:

- [1] Vrooman LM, Silverman LB. Childhood acute lymphoblastic leukemia; update on prognostic factors[J]. *Curr Opin Pediatr*, 2009, 21(1): 1-8.
- [2] Schuler D, Szende B. Apoptosis in acute leukemia[J]. *Leuk Res*, 2004, 28(7): 661-666.
- [3] Geiss-Friedlander R, Melchior F. Concepts in sumoylation; a decade on[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2007, 8(12): 947-956.
- [4] Yeh ET, Gong L, Kamitani T. Ubiquitin-like proteins: new wines in new bottles[J]. *Gene*, 2000, 248(1): 1-14.
- [5] Kim JH, Baek SH. Emerging roles of desumoylating enzymes[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2009, 1792(3): 155-162.
- [6] Pelicci PG, Lanfrancone L, Brathwaite MD, et al. Amplification of the c-myc oncogene in a case of human acute myelogenous leukemia[J]. *Science*, 1984, 224(9): 1117-1121.
- [7] Thompson MA, Ramsay RG. Myb: an old oncoprotein with new roles[J]. *Bioessays*, 1995, 17(4): 341-350.
- [8] Kanei-Ishii C, Nomura T, Egoh A, et al. Fbxw5 suppresses nuclear c-myc activity via DDB1-Cul4-Rbx1 ligase-mediated sumoylation[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2012, 426(1): 59-64.
- [9] Saether T, Pattabiraman DR, Alm-Kristiansen AH, et al. A functional SUMO-interacting motif in the transactivation domain of c-Myb regulates its myeloid transforming ability[J]. *Oncogene*, 2011, 30(2): 212-222.
- [10] Hay RT. SUMO-specific proteases; a twist in the tail[J]. *Trends Cell Biol*, 2007, 17(8): 370-376.
- [11] Zhu J, Zhou J, Peres L, et al. A sumoylation site in PML/RARA is essential for leukemic transformation[J]. *Cancer Cell*, 2005, 7(2): 143-153.
- [12] Zhou YE, O'Rourke JP, Edwards JS, et al. Single Molecule Analysis of c-myc Alternative Splicing Reveals Novel Classifiers for Precursor B-ALL[J]. *PLoS One*, 2011, 6(8): 1-11.
- [13] Greig KT, Carotta S, Nutt SL. Critical roles for c Myb in hematopoietic progenitor cells[J]. *Semin Immunol*, 2008, 20(4): 247-256.
- [14] Lieu YK, Reddy EP. Conditional c-myc knockout in adult hematopoietic stem cells leads to loss of self-renewal due to impaired proliferation and accelerated differentiation[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2009, 106(51): 21689-21694.
- [15] Fahl SP, Crittenden RB, Allman D, et al. C-Myb is required for pro-B cell differentiation[J]. *J Immunol*, 2009, 183(9): 5582-5592.

(收稿日期:2013-10-14 修回日期:2013-12-07)

(上接第 1170 页)

- [6] Belletti B, Baldassarre G. Stathmin; a protein with many tasks. New biomarker and potential target in cancer[J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2011, 15(11): 1249-1266.
- [7] Long M, Yin G, Liu L, et al. Adenovirus-mediated Aurora A shRNA driven by stathmin promoter suppressed tumor growth and enhanced paclitaxel chemotherapy sensitivity in human breast carcinoma cells[J]. *Cancer Gene Ther*, 2012, 19(4): 271-281.
- [8] Sabherwal Y, Mahajan N, Helseth DL, et al. PDEF down-regulates stathmin expression in prostate cancer[J]. *Int J Oncol*, 2012, 40(6): 1889-1899.
- [9] Tan HT, Wu W, Ng YZ, et al. Proteomic analysis of colorectal cancer metastasis: stathmin-1 revealed as a player in cancer cell migration and prognostic marker[J]. *Proteome Res*, 2012, 11(2): 1433-1445.
- [10] Li N, Jiang P, Du W, et al. Siva1 suppresses epithelial-mesenchymal transition and metastasis of tumor cells by inhibiting stathmin and stabilizing microtubules[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2011, 108(31): 12851-12856.
- [11] Ke B, Wu LL, Liu N, et al. Overexpression of stathmin 1 is associated with poor prognosis of patients with gastric cancer[J]. *Tumour Biol*, 2013, 34(5): 3137-3145.
- [12] Wang XQ, Lui EL, Cai Q, et al. p27Kip1 promotes migration of metastatic hepatocellular carcinoma cells[J]. *Tumour Biol*, 2008, 29(4): 217-223.
- [13] Wang X, Chen Y, Han QB, et al. Proteomic identification of molecular targets of gambogic acid; role of stathmin in hepatocellular carcinoma[J]. *Proteomics*, 2009, 9(2): 242-253.
- [14] Hsieh SY, Huang SF, Yu MC, et al. Stathmin1 overexpression associated with polyploidy, tumor-cell invasion, early recurrence, and poor prognosis in human hepatoma[J]. *Mol Carcinog*, 2010, 49(5): 476-487.
- [15] Gan L, Guo K, Li Y, et al. Up-regulated expression of stathmin may be associated with hepatocarcinogenesis[J]. *Oncol Rep*, 2010, 23(4): 1037-1043.

(收稿日期:2013-09-24 修回日期:2013-12-22)