

# ZCCHC10 通过激活 P53 促进急性髓系白血病细胞中 CCL18 基因的转录

刘凯丽<sup>1,2</sup>, 宁贻崇<sup>1,3</sup>, 周昊<sup>1</sup>, 周建林<sup>1</sup>, 夏良娥<sup>3\*</sup>

(1. 湖南师范大学 生命科学学院, 中国湖南 长沙 410081; 2. 株洲景炎学校, 中国湖南 株洲 412000; 3. 右江民族医学院附属崇左医院, 中国广西 崇左 532200)

**摘要:** 肿瘤抑制因子 P53 是一种转录因子, 可激活一系列靶基因的转录, 从而调控细胞周期停滞、DNA 修复、免疫、炎症和细胞凋亡等多种生理或病理过程。前期研究表明, CCHC 型锌指蛋白 10 (zinc finger CCHC-type containing 10, ZCCHC10) 通过激活 P53 在肺癌和急性髓系白血病中发挥抑癌作用。为进一步探讨 ZCCHC10 在急性髓系白血病中的作用机制, 本文通过 RNA 测序 (RNA sequencing, RNA-seq) 技术对过表达 ZCCHC10 或空载体的 ML2 细胞进行了转录组分析, 一共鉴定到 1 284 个差异基因 [ $|\log_2(\text{fold change})| \geq 1, q \text{ 值} < 0.05$ ], 包括 778 个上调基因和 506 个下调基因。其中, 趋化因子 CCL18 在过表达 ZCCHC10 的 ML2 细胞中上调 18 倍。生物信息学分析显示, CCL18 基因启动子上含有两个 P53 反应元件。生物素标记 DNA 亲和实验和染色质免疫共沉淀实验证实, P53 可结合到 CCL18 基因启动子上。荧光素酶活性分析表明, P53 可以增强 CCL18 基因启动子的活性。这些研究表明 ZCCHC10 通过激活 P53 促进 CCL18 基因的表达。

**关键词:** 急性髓系白血病 (AML); CCHC 型锌指蛋白 10 (ZCCHC10); 肿瘤抑制因子 P53; CC 趋化因子配体 18 (CCL18); 转录调控

中图分类号: Q75, R733.7

文献标志码: A

文章编号: 1007-7847(2024)02-0121-07

## ZCCHC10 Promotes Transcription of CCL18 Gene by Activating P53 in Acute Myeloid Leukemia Cells

LIU Kaili<sup>1,2</sup>, NING Yichong<sup>1,3</sup>, ZHOU Hao<sup>1</sup>, ZHOU Jianlin<sup>1</sup>, XIA Liang<sup>3\*</sup>

(1. College of Life Sciences, Hunan Normal University, Changsha 410081, Hunan, China; 2. Zhuzhou Jingyan Middle School, Zhuzhou 412000, Hunan, China; 3. Chongzuo Affiliated Hospital of Youjiang Medical University for Nationalities, Chongzuo 532200, Guangxi, China)

**Abstract:** The tumor suppressor P53 is a transcription factor that activates transcription of a number of target genes to regulate cell cycle arrest, DNA repair, immunity, inflammation, and apoptosis. Our previous study showed that zinc finger CCHC-type containing 10 (ZCCHC10) plays an anti-oncogenic role through activating P53 in lung cancer and acute myeloid leukemia. To further investigate the mechanism of ZCCHC10 in acute myeloid leukemia, transcriptome analysis of ML2 cells overexpressing ZCCHC10 gene or empty vector was performed by RNA sequencing (RNA-seq), and a total of 1 284 differentially expressed genes were identified [ $|\log_2(\text{fold change})| \geq 1, q \text{ value} < 0.05$ ], including 778 upregulated genes and 506 downregulated genes. The chemokine CCL18 was significantly upregulated (18-fold) in ZCCHC10-overexpressing ML2 cells. Bioinformatics analysis revealed that the CCL18 gene promoter contains two P53 response elements. Biotin-labeled DNA affinity assay and chromatin immunoprecipitation (ChIP) assay confirmed the binding of P53 to the CCL18 promoter. Luciferase activity analysis showed that P53 enhanced CCL18 promoter activity. The study suggests that ZCCHC10 promotes CCL18 gene expression through activating P53.

收稿日期: 2023-05-22; 修回日期: 2023-10-20; 网络首发日期: 2024-04-17

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(82070155); 中央引导地方科技发展资金项目(崇科 2022ZY1002)

作者简介: 刘凯丽(1995—), 女, 湖南茶陵人, 硕士; \*通信作者: 夏良娥(1980—), 女, 湖北荆州人, 副主任药师, 主要从事药理学、药理学研究, E-mail: 13737191919@ymun.edu.cn。

**Key words:** acute myeloid leukemia (AML); zinc finger CCHC-type containing 10 (ZCCHC10); tumor suppressor P53; C-C motif chemokine ligand 18 (CCL18); transcriptional regulation

(*Life Science Research*, 2024, 28(2): 121–127)

急性髓系白血病(acute myeloid leukemia, AML)是一种血液系统恶性肿瘤,是成人急性白血病最常见的类型,在白血病中存活率最低(5年存活率为24%)<sup>[1]</sup>,其特征为骨髓、外周血或其他组织中未成熟髓系祖细胞的克隆性扩增<sup>[2]</sup>。AML是一种高度异质性疾病,其发病机制涉及多种细胞遗传学和分子遗传学的异常<sup>[2]</sup>。因此,研究AML中的基因表达调控,对于阐明AML的发病机制和寻找诊断以及治疗靶点具有重要意义。

趋化因子是一类分子质量约10 kD的小分子分泌蛋白质,因能诱导细胞趋化迁移而得名。趋化因子通过与细胞表面受体结合,调节细胞的趋化迁移、黏附、定位以及细胞-细胞之间的相互作用<sup>[3]</sup>。根据N-末端半胱氨酸(Cys, C)的数量和位置,趋化因子可分为CC、CXC、CX3C和XC等4个亚家族<sup>[3]</sup>。CC趋化因子配体18(C-C motif chemokine ligand 18, CCL18)是CC亚家族的趋化因子,在其N-末端有一个-Cys-Cys-基序。在肿瘤组织中,CCL18主要由M2型巨噬细胞分泌,M2型巨噬细胞中CCL18的表达是M1型巨噬细胞中的19倍<sup>[4]</sup>。癌症相关纤维细胞<sup>[5]</sup>和癌细胞(如黑色素瘤细胞<sup>[6]</sup>、肾癌细胞<sup>[7]</sup>等)也表达CCL18。在大部分肿瘤中,CCL18水平升高与患者预后不良有关<sup>[8]</sup>。CCL18可以促进肿瘤细胞的增殖、迁移和上皮间质转化,并驱动肿瘤免疫抑制微环境<sup>[8]</sup>。但是,在皮肤T细胞淋巴瘤<sup>[9]</sup>和急性淋巴细胞白血病<sup>[10]</sup>中,CCL18不仅不促进肿瘤细胞增殖,反而通过干扰CXCL12/CXCR4信号通路,抑制细胞增殖。这些结果说明,CCL18在不同类型的肿瘤中可能发挥不同的作用。

肿瘤抑制因子P53是一种转录因子,可激活一系列靶基因的转录,从而调控细胞周期停滞、DNA修复、免疫、炎症和细胞凋亡等多种生理或病理过程<sup>[11]</sup>。近期的研究表明,P53也可以上调趋化因子(如CXCL10<sup>[12]</sup>和CCL4<sup>[13]</sup>)的转录。

CCHC型锌指蛋白10(zinc finger CCHC-type containing 10, ZCCHC10)是一个含有C-X2-C-X4-H-X4-C保守序列的锌指蛋白。本团队首次报道了ZCCHC10蛋白是肿瘤抑制因子P53的激活因子<sup>[14]</sup>,并发现ZCCHC10蛋白通过抑制泛素连接酶

MDM2介导的P53泛素化,增强P53的稳定性,在肺癌和AML中发挥抑癌作用<sup>[14-15]</sup>。

为进一步研究ZCCHC10在AML中的作用机制,本研究采用RNA测序(RNA sequencing, RNA-seq)技术分析了在AML细胞中过表达ZCCHC10对基因表达的影响,发现ZCCHC10可以影响趋化因子和趋化因子受体的表达;随后的生物素标记DNA亲和实验、染色质免疫共沉淀(chromatin immunoprecipitation, ChIP)实验以及荧光素酶活性分析表明,ZCCHC10通过激活P53促进AML细胞中CCL18基因的转录。

## 1 材料与方法

### 1.1 主要试剂和抗体

胎牛血清购买自德国Serana公司,RPMI 1640和DMEM培养基购买自美国Gibco公司,转染试剂Lipofectamine 2000购自美国Invitrogen公司,双荧光素酶活性检测试剂盒购自上海碧云天生物技术股份有限公司。谷胱甘肽琼脂糖微珠和链霉素偶联微珠购自美国ThermoFisher Scientific公司。除P53抗体购自美国Cell Signaling Technology公司之外,其他抗体均购自武汉爱博泰克生物科技有限公司。

### 1.2 细胞培养

人肾上皮细胞HEK293和AML细胞系(ML2和OCI-AML3)均通过上海钰博生物科技有限公司购自美国ATCC公司。细胞在添加有10%胎牛血清和1%双抗(青霉素和链霉素)的RPMI 1640或DMEM培养基中于37℃、5%CO<sub>2</sub>条件下培养。

### 1.3 质粒构建

萤火虫荧光素酶报告基因载体pTAL-Luc和海肾荧光素酶报告基因载体pRL-SV40都购自美国Clontech公司,原核表达载体pGEX-4T-2购自德国Amersham公司。HA-P53表达质粒HA-p53为本实验室构建<sup>[14]</sup>。首先,在上海生工生物工程股份有限公司合成CCL18基因启动子中的一段含有两个P53反应元件(P53 response element, p53RE)的DNA序列(-1 413~-711),并将其插入到pTAL-Luc载体中,得到的重组质粒命名为p53RE-Luc。然后,通过重叠PCR将p53RE-Luc

的两个 p53RE 进行突变,得到的重组质粒命名为 mp53RE-Luc。此外,用 *Bam*H I 和 *Eco*R I 酶解 HA-p53 质粒,并将 p53 基因亚克隆到 pGEX-4T-2 载体中,构建 GST-P53 表达质粒。

#### 1.4 质粒转染和荧光素酶活性分析

HEK293 细胞培养在 24 孔板中,利用转染试剂 Lipofectamine 2000 将等量(0.2  $\mu$ g)的 p53RE-Luc (或 mp53RE-Luc)质粒和 pRL-SV40 质粒与不同量(0、0.1  $\mu$ g、0.2  $\mu$ g、0.4  $\mu$ g)的 HA-p53 质粒共转染到细胞中。转染 24 h 后,吸出培养液,将双荧光素酶活性检测试剂盒中的细胞裂解液按 200  $\mu$ L/孔加入到 24 孔板中,细胞充分裂解后 1 200 r/min 离心 5 min,取 20  $\mu$ L 上清液,加入 100  $\mu$ L 双荧光素酶检测试剂,室温孵育 5 min 之后在荧光与化学发光酶标仪 Fluoroskan FL (Thermo Scientific)上检测萤火虫荧光素酶和海肾荧光素酶的活性,并计算两者的比值。每个处理重复 3 次。

#### 1.5 转录组测序

将稳定表达 ZCCHC10 基因或空载体的 ML2 细胞株<sup>[15]</sup>送至安诺优达基因科技(北京)有限公司进行转录组测序,两组细胞各送 3 个样。测序平台为 Illumina 平台。测序得到的原始数据存储在 GEO 数据库(<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/>),登录号为 GSE159016。对差异表达基因[ $|\log_2(\text{fold change})| \geq 1$ ,  $q$  值 $<0.05$ ]进行京都基因和基因组数据库(Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes, KEGG)信号通路分析。

#### 1.6 GST-P53 的表达和纯化

将 GST-p53 质粒转化大肠杆菌 BL21 (本实验室保存),筛选获得含有 GST-p53 的转化子,并接种到 200 mL 的 2YT 细菌培养液(16 g 蛋白胨、10 g 酵母粉、5 g 氯化钠,加 800 mL 去离子水溶解,调 pH 至 7.0,然后加去离子水定容到 1 000 mL)中,37  $^{\circ}$ C 振荡培养至对数生长期。加入 0.1 mmol/L 的异丙基硫代- $\beta$ -D-半乳糖苷(isopropylthio- $\beta$ -D-galactoside, IPTG)诱导 6 h。5 000g 离心 10 min 收集菌液;用 15 mL 细菌裂解液(上海生工生物工程股份有限公司)重悬,冰浴 20 min,加入 20% Triton X-100 使其最终浓度为 1%,4  $^{\circ}$ C 下轻轻振荡 30 min,超声 200~300 s,12 000g 离心 30 min 后取上清;将谷胱甘肽琼脂糖微珠加入上清中,4  $^{\circ}$ C 结合 2 h;用清洗液清洗 3 次并保存每次的清洗液;用洗脱液洗脱 3 次并保存每次的洗脱液,收集的洗脱液即 GST 纯化的蛋白质,保存在-80  $^{\circ}$ C

备用;将原始菌液、原始裂解液、每一次清洗及洗脱后的样品取一定量变性后进行 SDS-PAGE 电泳,用考马斯亮蓝染色,清洗后观察蛋白质纯化的结果。

#### 1.7 生物素标记 DNA 亲和实验

在上海生工生物工程股份有限公司合成含有野生型或突变型 p53RE 的 DNA,并在 DNA 的 5' 端标记一个生物素分子。将纯化的 GST-P53 和 50  $\mu$ L 的链霉素偶联微珠混匀,4  $^{\circ}$ C 孵育 10 min,再加入生物素标记的 DNA 探针,继续 4  $^{\circ}$ C 孵育过夜。4  $^{\circ}$ C、1 000~2 000 r/min 离心 1 min,去除上清液,回收含有结合复合物的磁珠。清洗磁珠,4  $^{\circ}$ C、1 000~2 000 r/min 离心 1 min,去除上清液,回收含有结合复合物的磁珠;加入加样缓冲液,95~100  $^{\circ}$ C 下加热 10 min,通过离心去除珠子,保留上清液;进行电泳和 Western-blot 分析。

#### 1.8 Western-blot

电泳和 Western-blot 按照文献[15]进行,每孔上样 20  $\mu$ L,使用 10% SDS-PAGE 胶分离蛋白质。

#### 1.9 染色质免疫共沉淀

参照文献[15]的方法进行:1) 用甲醛处理 ML2 细胞之后,将细胞置于冰上,用超声波将染色质随机切断成平均大小为 500 bp 的小片段;2) 分别用 IgG 抗体(阴性对照)和 P53 抗体进行免疫沉淀;3) 以沉淀下来的 DNA 片段作为 PCR 模板,同时以未进行免疫沉淀的 DNA 片段(Input)作为阳性对照 PCR 模板;4) 取 10  $\mu$ L PCR 产物,使用 2% 的琼脂糖凝胶进行电泳并拍照。

#### 1.10 统计学处理

利用 Microsoft Excel 2010 进行数据统计并绘图。用 Student's *t*-test 分析两组间的差异,用 *P* 值表示显著性水平,\*表示  $P \leq 0.05$ ,\*\*表示  $P \leq 0.01$ 。每组数据都根据 3 个或以上的独立实验获得平均值 $\pm$ 标准差( $\bar{x} \pm s$ ),当  $P < 0.05$  时,结果才被认为具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 ZCCHC10 调控趋化因子和趋化因子受体的表达

通过 RNA-seq 技术对过表达 ZCCHC10 或空载体的 ML2 细胞进行转录组分析,一共鉴定到 1 284 个差异表达基因[ $|\log_2(\text{fold change})| \geq 1$ ,  $q$  值 $<0.05$ ],其中,778 个基因表达升高,506 个基因表达下降(图 1)。对这 1 284 个差异表达基因进行

KEGG 信号通路富集分析。根据  $P$  值从小到大排列, 差异表达基因富集的前 3 个信号通路依次是细胞外基质(extracellular matrix, ECM)-受体相互作用、细胞因子-细胞因子受体相互作用和造血细胞系(表 1)。其中, 细胞因子-细胞因子受体相互作用通路包括 11 个趋化因子[CCL2、CCL4、CCL4L2、CCL8、CCL18、CCL20、CXCL7 (PPBP)、CXCL10、CXCL12、CXCL13、CXCL14]和 1 个趋化因子受体 CCR7; CCL18 和 CXCL7 在过表达 *ZCCHC10* 的细胞中表达增加, 而其他趋化因子的表达则下降(表1)。与对照组相比, 在 *ZCCHC10* 过表达细胞中 CCL18 和 CXCL7 的表达水平分别增加了 17.64 倍[ $|\log_2(\text{fold change})|=4.14, P=0.0008, q=0.0033$ ] 和 2.11 倍[ $|\log_2(\text{fold change})|=1.08, P=0.0015, q=0.0059$ ]。

## 2.2 *CCL18* 基因启动子上含有 P53 反应元件

上述研究表明 *ZCCHC10* 促进 *CCL18* 基因的转录, 而 *ZCCHC10* 可以作为 P53 的激活因子起作用<sup>[14]</sup>。因此, 为了探究 *ZCCHC10* 基因是否通过 P53 调控 *CCL18* 基因的转录, 我们首先通过生物信息学方法分析了 *CCL18* 基因的启动子。真核生物中蛋白质编码基因的核心启动子大都含有一个起始子(initiator)序列和一个 TATA 盒<sup>[16]</sup>。人类基因的转录起始位点(即+1 位)一般为 A, 起始子位于-3 至+3 位, 其保守序列为 BBCABW (B=C/G/T, W=A/T)<sup>[17]</sup>。TATA 盒通常位于-30 至-23 位或-31 至-24 位, 保守序列为 TATAWAAR (W=A/T, R=A/G)<sup>[16]</sup>。基于 TSSW 软件(<http://www.softberry.com/>)的分析显示, *CCL18* 基因含有一个典型的起始子序列(CCCAGA, 位于-3 至+3 位) 和一个典型的 TATA

表 1 差异表达基因富集最显著的 3 个 KEGG 信号通路

Table 1 Three KEGG signaling pathways with the most significant enrichment of differentially expressed genes

Name	P value	Upregulated gene	Downregulated gene
ECM-receptor interaction	7.48E-11	<i>CHAD, COL1A1, COL4A2, COL6A3, GP1BA, ITGA11, ITGA2B, ITGA3, ITGAV, ITGB3, ITGB5, ITGB8, LAMB2P1, LAMA3, SPPI, THBS3-AS1, TNXB</i>	<i>THBS1, THBS4</i>
Cytokine-cytokine receptor interaction	1.05E-09	<i>CCL18, CXCL7 (PPBP), CSF1, FLT4, IL1RAP, KITLG, LIF, LIFR, TGFB1, TNFRSF21</i>	<i>AMH, BMP2, CCL2, CCL20, CCL4, CCL4L2, CCL8, CCR7, CXCL10, CXCL12, CXCL13, CXCL14, IL17D, IL18RAP, IL1B, IL1R2, IL20RB, PRL, TNFRSF1B, TNFRSF9</i>
Hematopoietic cell lineage	1.43E-06	<i>CD22, CSF1, GP1BA, HLA-DQA1, ITGA2B, ITGA3, ITGB3, KITLG, TFRC</i>	<i>CD1C, CD1D, CD38, HLA-DMB, IL1B, IL1R2</i>

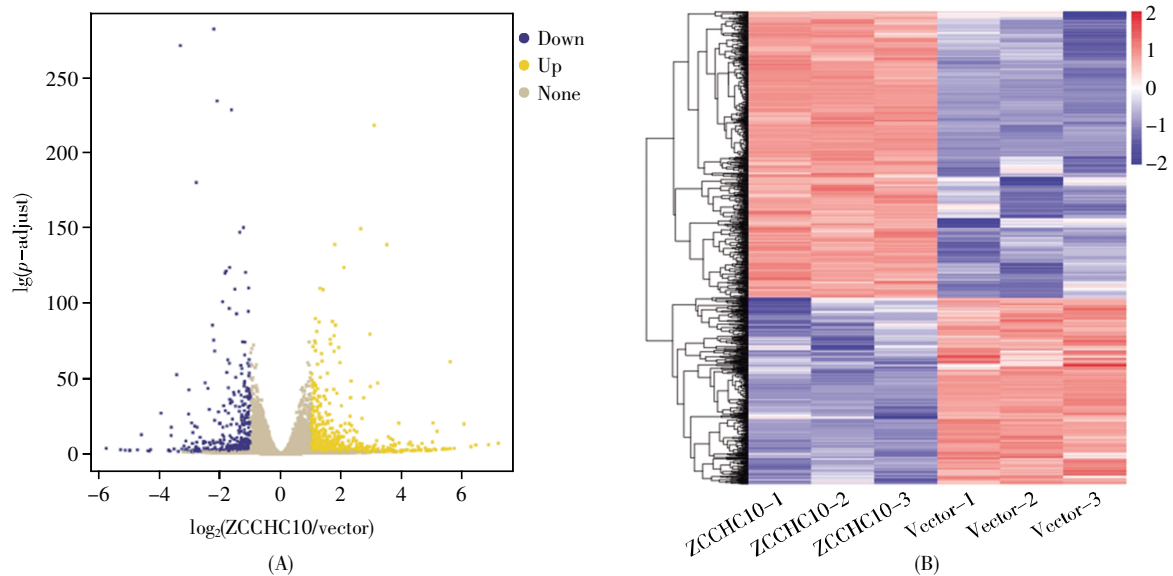


图 1 ML2-ZCCHC10 细胞和 ML2-Vector 细胞中差异表达基因的火山图(A)和热图(B)

Fig.1 Volcano plot (A) and heatmap (B) for the differentially expressed genes between ML2-ZCCHC10 and ML2-Vector cells

盒(TATAAAAA, 位于-31 至-24 位) (图 2A)。基于 JASPAR 软件(<https://jaspar.genereg.net/>)的预测结果显示, *CCL18* 基因启动子上含有两个 P53 反应元件(p53RE), 分别位于-1 413 至-1 394 (p53RE1) 和-727 至-711 (p53RE2)。

### 2.3 P53 可以结合到 *CCL18* 基因的启动子

我们采用染色质免疫共沉淀-PCR 方法去验证在 ML2 细胞中 P53 是否能结合到 *CCL18* 基因启动子的 p53RE 上。结果表明: p53RE1 和 p53RE2 都可以被 P53 抗体沉淀下来(图 2B), 说明 P53 能与 *CCL18* 基因启动子的 p53RE1 和 p53RE2 结合。

此外, 我们利用细菌表达系统表达了 GST-P53 融合蛋白质(图 2C), 采用生物素标记 DNA 亲和实验分析了 P53 是否直接和 p53RE1、p53RE2 结合。结果表明: 野生型的 p53RE1 和 p53RE2 可以将 GST-P53 沉淀下来, 而突变的 p53RE1 和 p53RE2 不能将 GST-P53 沉淀下来(图 2D), 说明 P53 能否结合到 *CCL18* 基因启动子区的关键是

两个反应元件(p53RE1 和 p53RE2)。

### 2.4 P53 促进 *CCL18* 基因的转录

上述实验证实 P53 可以结合到 *CCL18* 基因的启动子上。接着, 我们通过荧光素酶活性分析检测 P53 是否通过结合到 *CCL18* 启动子上促进其转录。结果(图 3)表明: 随着 P53 的表达增加, 转染 p53RE-Luc 细胞的荧光素酶活性增加, 而转染 mp53RE-Luc 细胞的荧光素酶活性无显著变化, 说明 P53 通过结合到 *CCL18* 启动子区的 p53RE 上促进 *CCL18* 基因的转录。

## 3 讨论

许多研究表明: *CCL18* 的表达与癌症患者的预后相关<sup>[8]</sup>。在大多数癌症(如乳腺癌、肺癌、卵巢癌、胰腺癌等)中, 血清或肿瘤组织中 *CCL18* 高表达的患者预后不良<sup>[8]</sup>, 但 *CCL18* 高表达的结肠癌<sup>[18]</sup>和胃腺癌<sup>[19]</sup>患者的预后反而好于低表达的患者。*CCL18* 在 AML 中的表达及其与预后的关系, 尚

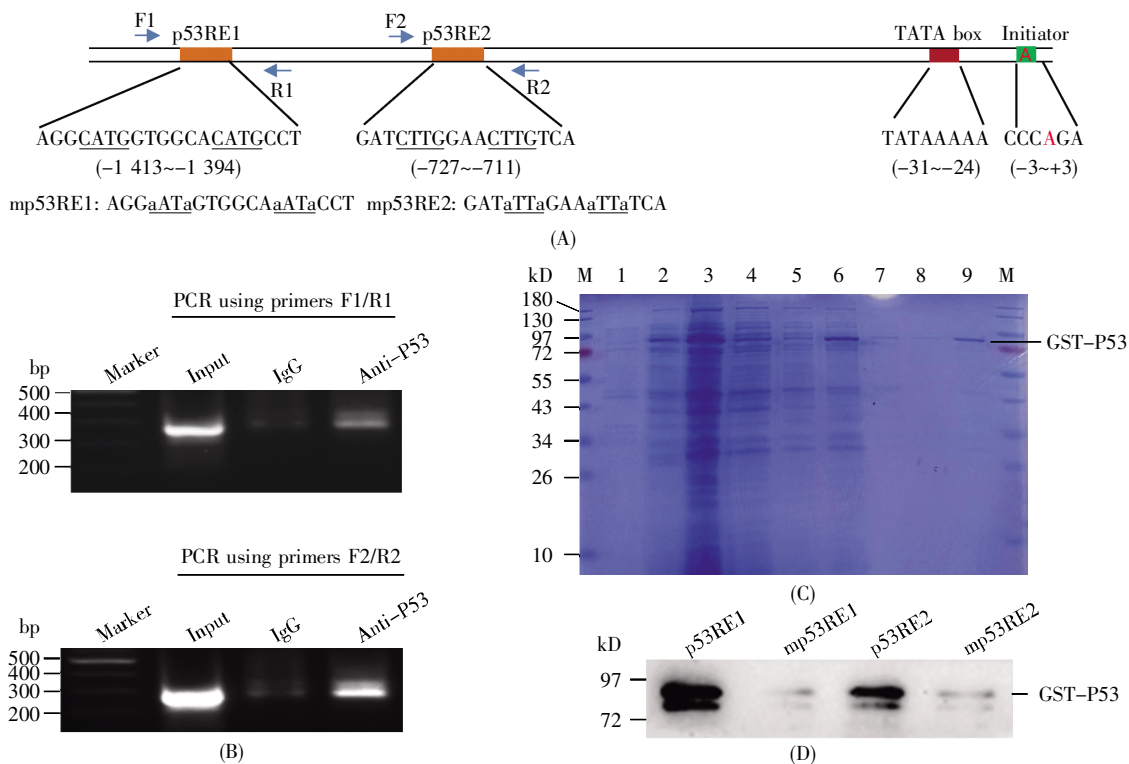


图 2 P53 可以结合到 *CCL18* 基因的启动子上

(A) *CCL18* 基因启动子示意图。F1/R1 和 F2/R2 表示用于染色质免疫共沉淀-PCR 实验的引物对; (B) 染色质免疫共沉淀-PCR 产物的电泳图; (C) 细菌蛋白质电泳图。M: 蛋白质分子量标准, 1: 未诱导的细菌裂解液, 2: IPTG 诱导后的细菌裂解液, 3: IPTG 诱导细菌裂解后的上清液, 4-6: 3 次清洗液, 7-9: 3 次洗脱液; (D) 生物素标记 DNA 亲和实验。

### Fig.2 P53 binds to the *CCL18* promoter

(A) Schematic of the *CCL18* promoter. F1/R1 and F2/R2 are primer pairs for ChIP-PCR; (B) Electrophoresis of ChIP-PCR products; (C) Electrophoresis of the bacterial proteins. M: Protein molecular weight marker. 1: Lysate of uninduced bacteria. 2: Lysate of IPTG-induced bacteria. 3: Supernatant of bacterial lysate. 4-6: Washing solution. 7-9: Elution solution; (D) Biotin-labeled DNA affinity assay.

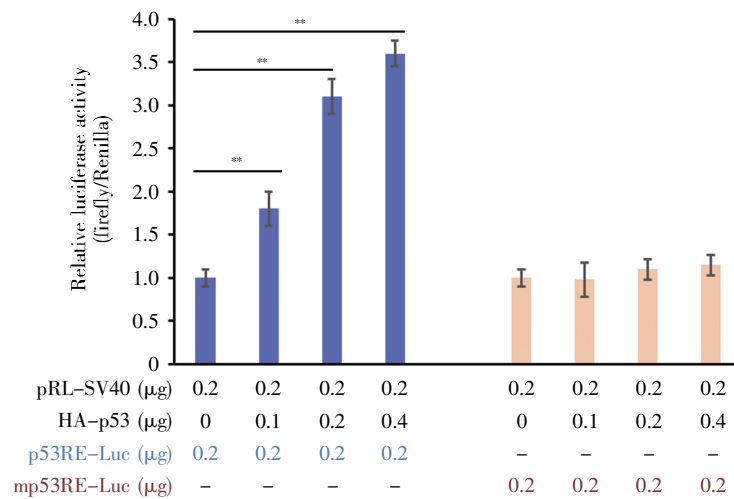


图 3 荧光素酶活性分析

Fig.3 Luciferase activity analysis

未见报道。

P53 是一个重要的肿瘤抑制因子, 几乎所有的癌症都存在 P53 信号通路障碍<sup>[1]</sup>。大约 50% 的癌症都存在 p53 基因突变, 在其他没有发生 p53 基因突变的癌症中, P53 正调控因子的下调或/和负调控因子的上调可以导致野生型 P53 功能的失活<sup>[1]</sup>。在 AML 中, p53 基因的突变频率不到 10%, 但 P53 功能是失活的<sup>[20]</sup>。本团队前期的研究表明: ZCC-HC10 是 P53 的激活因子; 在 AML 中, ZCCHC10 基因的表达被抑制可能是 P53 失活的原因之一<sup>[15]</sup>。在本研究中, 我们通过转录组学分析发现, 在 AML 细胞中过表达 ZCCHC10 可以促进 CCL18 的表达。生物信息学分析显示, CCL18 基因启动子上含有两个 p53RE。进一步的生物素标记 DNA 亲和实验、染色质免疫共沉淀实验和荧光素酶活性分析实验证实, P53 可结合到 CCL18 基因启动子上并促进 CCL18 的转录。这些研究提示, CCL18 是 P53 的靶基因, 可能作为 P53 的一个效应分子, 在 AML 中发挥作用。但 CCL18 基因在 AML 中的作用和分子机制, 有待进一步研究。

### 参考文献(References):

- [1] SHALLIS R M, WANG R, DAVIDOFF A, *et al.* Epidemiology of acute myeloid leukemia: recent progress and enduring challenges[J]. *Blood Reviews*, 2019, 36: 70–87.
- [2] CHAKRABORTY S, PARK C Y. Pathogenic mechanisms in acute myeloid leukemia[J]. *Current Treatment Options in Oncology*, 2022, 23(11): 1522–1534.
- [3] LI H Y, WU M, ZHAO X. Role of chemokine systems in cancer and inflammatory diseases[J]. *MedComm*, 2022, 3(2): e147.
- [4] MARTINEZ F O, GORDON S, LOCATI M, *et al.* Transcriptional profiling of the human monocyte-to-macrophage differentiation and polarization: new molecules and patterns of gene expression[J]. *Journal of Immunology*, 2006, 177(10): 7303–7311.
- [5] PENG Q L, ZHAO L Y, HOU Y X, *et al.* Biological characteristics and genetic heterogeneity between carcinoma-associated fibroblasts and their paired normal fibroblasts in human breast cancer[J]. *PLoS One*, 2013, 8(4): e60321.
- [6] XU L B, ZHANG Y, ZHAO Z G, *et al.* The long non-coding RNA CRNDE competed endogenously with miR-205 to promote proliferation and metastasis of melanoma cells by targeting CCL18[J]. *Cell Cycle*, 2018, 17(18): 2296–2308.
- [7] YANG C M, JI S, LI Y, *et al.* Beta-catenin promotes cell proliferation, migration, and invasion but induces apoptosis in renal cell carcinoma[J]. *OncoTargets and Therapy*, 2017, 10: 711–724.
- [8] KORBECKI J, OLBROMSKI M, DZIEGIEL P. CCL18 in the progression of cancer[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2020, 21(21): 7955.
- [9] GÜNTHER C, ZIMMERMANN N, BERNDT N, *et al.* Up-regulation of the chemokine CCL18 by macrophages is a potential immunomodulatory pathway in cutaneous T-cell lymphoma[J]. *The American Journal of Pathology*, 2011, 179(3): 1434–1442.
- [10] CATUSSE J, WOLLNER S, LEICK M, *et al.* Attenuation of CXCR4 responses by CCL18 in acute lymphocytic leukemia B cells[J]. *Journal of Cellular Physiology*, 2010, 225(3): 792–800.
- [11] 周建林. 癌症中 p53 失活的分子机制和靶向 p53 的抗癌药物研究进展[J]. *生命科学研究(ZHOU Jianlin. Research progress on molecular mechanism of p53 inactivation in cancers and drugs targeting p53)*, 2021, 25(3): 189–196.
- [12] WAHYUNI T, TANAKA S, IGARASHI R, *et al.* CXCL10 is a novel anti-angiogenic factor downstream of p53 in cardiomyocytes[J]. *Physiological Reports*, 2022, 10(9): e15304.
- [13] EWUNKEM A J, DEVE M, HARRISON S H, *et al.* Diepoxybutane induces the p53-dependent transactivation of the CCL4 gene that mediates apoptosis in exposed human lymphoblasts[J]. *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology*, 2023, 37(5): e23316.
- [14] NING Y C, HUI N, QING B, *et al.* ZCCHC10 suppresses lung cancer progression and cisplatin resistance by attenuating MD-2-mediated p53 ubiquitination and degradation[J]. *Cell Death & Disease*, 2019, 10(6): 414.

- [15] ZHOU H, ZHANG Q, HUANG W, *et al.* Epigenetic silencing of ZCCHC10 by the lncRNA SNHG1 promotes progression and venetoclax resistance of acute myeloid leukemia[J]. *International Journal of Oncology*, 2023, 62(5): 64.
- [16] DANINO Y M, EVEN D, IDESES D, *et al.* The core promoter: at the heart of gene expression[J]. *Biochimica et Biophysica Acta*, 2015, 1849(8): 1116–1131.
- [17] VO NGOC L, CASSIDY C J, HUANG C Y, *et al.* The human initiator is a distinct and abundant element that is precisely positioned in focused core promoters[J]. *Genes & Development*, 2017, 31(1): 6–11.
- [18] YUAN R X, CHEN Y F, HE X S, *et al.* CCL18 as an independent favorable prognostic biomarker in patients with colorectal cancer[J]. *The Journal of Surgical Research*, 2013, 183(1): 163–169.
- [19] LEUNG S Y, YUEN S T, CHU K M, *et al.* Expression profiling identifies chemokine (C–C motif) ligand 18 as an independent prognostic indicator in gastric cancer[J]. *Gastroenterology*, 2004, 127(2): 457–469.
- [20] QUINTÁS-CARDAMA A, HU C, QUTUB A, *et al.* p53 pathway dysfunction is highly prevalent in acute myeloid leukemia independent of TP53 mutational status[J]. *Leukemia*, 2017, 31(6): 1296–1305.

(上接第 112 页)

- [14] FREDRIKSSON-LIDMAN K, VAN ITALLIE C M, TIETGENS A J, *et al.* Sorbin and SH3 domain-containing protein 2 (SORBS2) is a component of the acto-myosin ring at the apical junctional complex in epithelial cells[J]. *PLoS One*, 2017, 12(9): e0185448.
- [15] CLOUGH E, BARRETT T. The Gene Expression Omnibus database[M]/MATHÉ E, DAVIS S. *Statistical Genomics. Methods in Molecular Biology*, Vol. 1418. New York: Humana Press, 2016: 93–110.
- [16] MCGEARY S E, LIN K S, SHI C Y, *et al.* The biochemical basis of microRNA targeting efficacy[J]. *Science*, 2019, 366(6472): eaav1741.
- [17] TANG Z F, LI C W, KANG B X, *et al.* GEPIA: a web server for cancer and normal gene expression profiling and interactive analyses[J]. *Nucleic Acids Research*, 2017, 45(W1): W98–W102.
- [18] LIVAK K J, SCHMITTGEN T D. Analysis of relative gene expression data using real-time quantitative PCR and the  $2^{-\Delta\Delta CT}$  method[J]. *Methods*, 2001, 25(4): 402–408.
- [19] 李祺瑞, 陈美娟. 细胞自噬与非小细胞肺癌关系的研究进展[J]. *中国肿瘤*(LI Qirui, CHEN Meijuan. *Advances on the relationship between autophagy and non-small cell lung cancer*)[J]. *China Cancer*, 2022, 31(5): 380–386.
- [20] 刘玉兰, 何凤屏, 郭伟强, 等. MicroRNA-10 调控 PTEEN 基因在促进胰腺癌细胞增殖和迁移的作用[J]. *中国医学创新*(LIU Yulan, HE Fengping, GUO Weiqiang, *et al.* The role of PTEEN gene regulated by microRNA-10 in promoting proliferation and migration of pancreatic cancer cells)[J]. *Medical Innovation of China*, 2022, 19(25): 29–34.
- [21] KOMOLL R M, HU Q L, OLAREWAJU O, *et al.* MicroRNA-342-3p is a potent tumour suppressor in hepatocellular carcinoma[J]. *Journal of Hepatology*, 2021, 74(1): 122–134.
- [22] LI Y, LIU Y S, YAO J, *et al.* Downregulation of miR-484 is associated with poor prognosis and tumor progression of gastric cancer[J]. *Diagnostic Pathology*, 2020, 15: 25.
- [23] HU Y, WU F X, LIU Y K, *et al.* DNMT1 recruited by EZH2-mediated silencing of miR-484 contributes to the malignancy of cervical cancer cells through MMP14 and HNF1A[J]. *Clinical Epigenetics*, 2019, 11: 186.
- [24] 石峰, 王明荣. 细胞自噬及其与肿瘤关系的研究进展[J]. *中国细胞生物学学报*(SHI Feng, WANG Mingrong. *Progress in studies on the relationship between autophagy and cancer*)[J]. *Chinese Journal of Cell Biology*, 2011, 33(12): 1366–1373.
- [25] ONORATI A V, DYCZYNSKI M, OJHA R, *et al.* Targeting autophagy in cancer[J]. *Cancer*, 2018, 124(16): 3307–3318.
- [26] 赵浩然, 李满. 肝细胞癌相关 RNA 结合蛋白研究进展[J]. *实用肿瘤学杂志*(ZHAO Haoran, LI Man. *Research progress of hepatocellular carcinoma-related RNA binding protein*)[J]. *Practical Oncology Journal*, 2021, 35(6): 576–579.
- [27] LI C Y, ZHENG Y, LIU Y, *et al.* The interaction protein of SORBS2 in myocardial tissue to find out the pathogenic mechanism of LVNC disease[J]. *Aging*, 2022, 14(2): 800–810.
- [28] WANG J, WANG X T, LIU D W, *et al.* Induction and deduction in sepsis-induced cardiomyopathy: five typical categories[J]. *Chinese Medical Journal*, 2020, 133(18): 2205–2211.
- [29] ZHANG T, CHEN S X, PENG Y, *et al.* NOVA1-mediated SORBS2 isoform promotes colorectal cancer migration by activating the Notch pathway[J]. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 2021, 9: 673873.