靶向抑制 ERG 的小分子多肽通过下调 c-Myc 杀伤急性淋巴性白血病 细胞的机制研究

李子林,张旭,屠凌岚,程丽艳*(杭州医学院,杭州 310053)

摘要:目的 研究靶向抑制 ERG 的小分子多肽杀伤急性淋巴性白血病(acute lymphoblastic leukemia, ALL)细胞的机制。 方法 CellTiter-Glo[®]细胞活力测定试剂盒检测不同浓度的小分子多肽对 ERG 阳性的 ALL 细胞系增殖和活力的影响; Annexin V/PI 双染法检测小分子多肽对 ERG 阳性的 ALL 细胞系的凋亡诱导情况;裸鼠皮下瘤模型用于评估小分子多肽 对 ERG 阳性的 ALL 细胞系在体内杀伤作用; Western blotting 检测蛋白酶体抑制剂对小分子多肽降解 ERG 蛋白的拮抗作 用; 慢病毒包装的质粒转染 ALL 细胞系,干扰 ERG 的表达,观察其对 c-Myc 的影响; 慢病毒包装的质粒转染 ALL 细胞 系沉默 c-Myc 的表达,观察其对筑巢因子 GDF15表达的影响。结果 靶向降解 ERG 的小分子多肽在体内外模型中均可 以杀伤 ALL 细胞系;在质粒转染敲低 ERG 及 c-Myc 表达的细胞系,GDF15表达被明显抑制。结论 本研究明确了小分 子多肽在体外和体内具有杀伤 ERG 阳性 ALL 细胞的作用,其通过蛋白酶体降解的方式抑制 ERG 的表达,并可能通过 c-Myc 来抑制筑巢因子 GDF15 的表达,从而发挥杀伤 ERG 阳性的 ALL 细胞系的作用。

关键词:小分子多肽;ERG; c-Myc; 急性淋巴细胞性白血病

中图分类号: R965.2 文献标志码: A 文章编号: 1007-7693(2023)11-1469-06 **DOI:** 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.20222605

引用本文: 李子林, 张旭, 屠凌岚, 等. 靶向抑制 ERG 的小分子多肽通过下调 c-Myc 杀伤急性淋巴性白血病细胞的机制研 究[J]. 中国现代应用药学, 2023, 40(11): 1469-1474.

Study on the Mechanism of Killing Acute Lymphoblastic Leukemia Cells by Small Molecule Peptides Targeting ERG that Inhibit C-Myc Expression

LI Zilin, ZHANG Xu, TU Linglan, CHENG Liyan* (Hangzhou Medical College, Hangzhou 310053, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To study the mechanism of killing acute lymphoblastic leukemia(ALL) cells by targeting small molecule peptides that inhibit ERG. **METHODS** CellTiter-Glo[®] cell viability assay kit was used to detect the effect of different concentrations of small molecule polypeptides on the proliferation and viability of ERG-positive ALL cell lines; Annexin V/PI double staining method was used to detect the apoptosis induction of molecular polypeptides on ERG-positive ALL cell lines. The nude mouse subcutaneous tumor model was used to evaluate the killing effect of small-molecule polypeptides on ERG-positive ALL cell lines, which interfered with the expression of ERG positive ALL cell lines; lentiviral-packaged plasmid transfected into ALL cell lines to silence c-Myc expression, and observed its effect on nesting factor GDF15 expression. **RESULTS** Small molecule peptides targeting ERG degradation could kill ALL cell lines *in vivo*; by plasmid transfection. **CONCLUSION** This study clarifies that small molecule polypeptides have the effect of killing ERG-positive ALL cells *in vitro* and *in vivo*; by plasmid transfection. **CONCLUSION** This study clarifies that small molecule polypeptides have the effect of killing ERG-positive ALL cells *in vitro* and *in vivo*; acute lymphoblastic leukemia

急性淋巴细胞性白血病(acute lymphoblastic leukemia, ALL)是一种儿童常见的严重危及生命的 恶性肿瘤。在 < 10岁的小儿中发病率约 3/100 000~4/100 000^[1]。随着治疗技术不断完善, ALL 预后已取得很大改善, ALL 患者的 5年生存率 已达到 80%^[2-3]。然而仍有 20%的 ALL 患者, 特别

是高危组患者,病情难以缓解或易复发,因此针 对这部分 ALL 患者探索其复发机制及新的治疗手 段仍然刻不容缓。多项研究发现一部分难治易复 发的 ALL 患者 ERG 蛋白的表达增高^[4-7]。ERG 是 ETS(V-ets erythroblastosis virus E26)信号依赖转录 因子癌基因家族的一员。本课题组回顾了近十年研

基金项目:浙江省教育厅项目(Y202146049)

作者简介: 李子林, 男, 硕士生 E-mail: 881012021012@hmc.edu.cn *通信作者: 程丽艳, 女, 硕士, 助理研究员 E-mail: 2020000167@hmc.edu.cn

中国现代应用药学 2023 年 6 月第 40 卷第 11 期

究报道,发现白血病患者中高表达 ERG 者预后差, 复发率明显增高^[8]。转录因子 ERG 蛋白表达异常, 可以促进 c-Myc、c-Jun 等的转录表达^[9-11], c-Myc 又可以通过下游通路诱导肿瘤的发生发展。本实验 通过体内外实验验证靶向抑制 ERG 的小分子多肽 杀伤 ALL 细胞的作用及其可能的作用机制。

1 仪器与试剂

Synery 2 酶标仪(Bio-Tek 公司); G2018031907 倒置显微镜(Nexcope 公司); 3111 细胞培养箱 (Themo 公司); FRESCO 17 台式高速低温离心机 均购自(Themo 公司);超净工作台(苏州净化设备); R20A06010154 移液器(德国 Eppendorf); FACS Celesta 流式细胞仪(BD FACS Celesta); 1658001 电泳槽、电泳仪、转膜装置和凝胶成像分析仪(美 国 Bio-Rad 公司); NightOWL IILB 983 型活体动 物可见光成像系统(德国 Berthold 公司); ChemiDocTMXRS⁺凝胶成像显示仪(美国 Bio-Rad 公司)。

小分子多肽 EIP1(GenicBio Limited, 批号: GP17062002) 及其阴性对照药 CTM(GenicBio Limited, 批号: GP17066642); SAHA(Sigma 公司, 批号: 149647-78-9); CellTiter-Glo® 细胞活性测定 试剂盒(美国 Promega 公司, 批号: G7572); FBS(Gibco 公司, 批号: 10099-141C); RPMI-1640 细胞培养基(Hyclone 公司, 批号: C11875500BT); Annexin V-FITC 和 PI 细胞凋亡检测试剂盒(BD 公 司, 批号: 556547); 荧光素酶报告基因试剂盒(美 国 Promega 公司, 批号: E1910); ERG、Rac1、 c-Myc 单克隆抗体(CST 公司, 批号: 16606S, 2465S, 5605T); MG132(Sigma 公司, 批号: M8699); shERG 及其阴性对照 shCtl(Santa Cruz, 批号: sc-42497)、shc-Myc 及其阴性对照 shCtl(Santa Cruz, 批号: sc-29226)。

NSG(NOD/SCIDyCnull)小鼠,雄性,实验动 物生产许可证号: SCXK(浙)2019-0002; 实验动物 使用许可证号: SYXK(浙)2019-0011; 购自上海斯 来克实验动物有限公司, 饲养于杭州医学院实验 动物中心。

2 方法

 $\cdot 1470 \cdot$

2.1 细胞增殖试验

取对数生长的 ALL 细胞系, 加受试药物作用 48 h 后转移到 96 孔底透黑板,选用 CellTiter- Glo® 细胞活性测定试剂盒测定不同处理组的细胞活率 (按照说明书操作)。

Chin J Mod Appl Pharm, 2023 June, Vol.40 No.11

2.2 细胞凋亡测定

取对数期生长的 ALL 细胞系, 铺 6 孔板, 分 组药物处理。24 h 后收集细胞, 用冷 PBS 洗涤细 胞 2 次, 然后将细胞以 1×10⁶·mL⁻¹的浓度重悬在 1×结合缓冲液中。将 100 µL 溶液(1×10⁵ 个细胞) 转移到 5 mL 培养管中。加入 5 µL FITC Annexin V 和 5 µL PI。轻轻涡旋细胞并在室温(25 ℃)下避光 孵育 15 min。向每个管中加入 400 μL 1×结合缓冲 液。在1h内通过流式细胞术进行分析测定。

2.3 RNA 提取及 Real-Time PCR

参照操作手册,提取细胞总 RNA,以 Roche 公司的 Transcriptor First Strand cDNA Synthesis Kit 合成 cDNA, 以 Roche 公司 FastStart Universal SYBR Green Master(ROX)试剂盒进行实时荧光定 量 PCR, 以 GAPDH 作为内参基因, 内参及 ERG mRNA 引物序列购买自上海生工;扩增条件:94 ℃ 预变性 30 s, 94 ℃变性 40 s, 58 ℃退火 30s, 72 ℃ 延伸 60 s, 40 个循环; 3 次独立实验后得到的数据, 结果显示为 2-ΔΔCt 法(ΔCt=实验样本处理组 Ct 值-对照样本 Ct 值), 以指示 RNA 水平的相对差异。 2.4 ERGshRNA、c-Myc shRNA 重组慢病毒的包 装及转染

细胞用 1.5 mL EP 管离心收集然后用 100~ 200 µL 的无血清培养液稀释细胞沉淀,以细胞完 全浸没在培养基中为准;按照病毒感染复数 (multiplicity of infection, MOI)[MOI=(病毒滴度× 病毒体积)/细胞数目]计算所需病毒颗粒数量,吸 取病毒液加入细胞中,将1.5 mL EP 管放在 37 ℃ 培养箱中孵育 30 min; 将管中混合溶液吸出加到 培养皿中;加入足够量的新鲜培养液,加入 6 μg·mL⁻¹ Polybrene,提高转染效率;48 h 后换液, 递增嘌呤霉素浓度,进行阳性细胞筛选;96h 后 观察细胞阳性率。

2.5 构建稳定的白血病异位小鼠模型

雄性裸鼠于 6 周龄双侧腋下皮下注射转染荧 光素酶的 ALL 细胞, 密度为 1×10⁶·mL⁻¹, 于给药 后第2,4,6周应用 NightOWL II LB 983 活体动 物可见光成像系统对小鼠进行活体成像各 1 次, 观察肿瘤的筑巢、侵袭及转移情况。

2.6 Western blotting 法检测细胞中 ERG 蛋白以及 下游效应蛋白 c-Myc、GDF15 表达水平

收集细胞,加入裂解液后冰上匀浆,4℃ 12 000 r·min⁻¹ 离心 15 min, 取上清液蛋白定量后 进行 SDS-PAGE; 电泳结束后样品电转至硝酸纤 维素膜,然后进行免疫反应,依次进行室温封闭 1h,4℃—抗孵育过夜,室温二抗孵育2h,TBST 洗膜2h,加ECL溶液,准确孵育1min;用 ChemiDocTMXRS⁺凝胶成像显示仪显影,用Image labTM软件读取条带灰度值,以GAPDH为内参进 行统计分析。

2.7 统计学处理

运用 SPSS13.0 统计学软件进行数据分析,采用 Graphpad Prism 6.0 软件进行数据的分析作图。 多组间比较采用单因素方差分析,两组间比较采用 Student's t 检验分析,实验结果以 $\bar{x} \pm s$ 表示。 P < 0.05 为差异有统计学意义。

3 结果

3.1 ERG 在 ALL 不同细胞系的表达情况

选择 4 种 ALL 细胞系,在 RNA 和蛋白水平测 定细胞系内总 ERG 的表达水平。在蛋白质水平上 HAL-01 和 REH 总 ERG 蛋白的表达量与表达量极低的 MOLT-4 细胞系比较,差异有显著的统计学意义(P<0.000 1),见图 1A,1B。在 RNA 水平上 4 个细胞系中 HAL-01 和 REH 高表达 ERG,见图 1C。 3.2 小分子多肽 EIP1 对高表达 ERG 的 ALL 细胞系生物学活性的影响

以 CTM 为阴性对照,用不同浓度的小分子多 肽 EIP1 与高表达 ERG 的 HAL-01 及 REH 细胞系 作用 48 h 后,检测其对 ERG 蛋白表达的影响,结 果发现 EIP1 可以剂量依赖地抑制 ERG 蛋白的表 达,见图 2A,2B。用 CellTiter-Glo[®]细胞活性测定 试剂盒测定 EIP1 对 HAL-01 细胞活率的影响,分 别设置 6,12,24,48,72 h 5 个时间点,发现 EIP1 可以时间依赖性抑制 HAL-01 的活力,见图 2C。 在与 HDAC 抑制剂 SAHA 协同体外抑制 HAL-01





A-不同细胞系总 ERG 蛋白的表达; B-ERG 总蛋白的表达量; C-ERG mRNA 水平的表达量。与 MOLT-4 比较, ¹⁾P<0.000 1。 **Fig. 1** Expression levels of ERG in different cell lines

A-expression of total ERG protein in different cell lines; B-expression of total ERG protein; C-expression of ERG mRNA level. Compared with MOLT-4, $^{1)}P<0.000$ 1.





A-不同浓度的 EIP1 对 HAL-01 细胞系 ERG 的降解作用; B-不同浓度的 EIP1 对 REH 细胞系 ERG 的降解作用; C-不同时间点下 EIP1(10 μmol·L⁻¹) 对 HAL-01 细胞系活率的影响; D-EIP1(10 μmol·L⁻¹)与 SAHA(0.5 μmol·L⁻¹)对 HAL-01 细胞系活率影响的协同作用。

Fig. 2 EIP1 degradation of ERG and its effect on cell viability

A-degradation effect of EIP1 at different concentrations on ERG of HAL-01 cell line; B-degradation effect of EIP1 at different concentrations on ERG of REH cell line; C-effect of EIP1 on the viability of HAL-01 cell line at different time points; D-synergistic effect of EIP1 and SAHA on the viability of HAL-01 cell line.

中国现代应用药学 2023 年 6 月第 40 卷第 11 期

的活率的实验中,发现 EIP1 与 SAHA 联合给药可 以明显提高对细胞活性的抑制,抑制率>95%,见 图 2D。

3.3 小分子多肽 EIP1 通过抑制 ERG 促进细胞凋亡 使用流式细胞术确定不同剂量的 SAHA 和 EIP1 对表达 ERG 的 ALL 细胞系凋亡的影响。在 细胞凋亡的早期,用荧光探针标记的膜联蛋白 V 与易位的磷脂酰丝氨酸结合,细胞核的 PI 染色显 示晚期凋亡("死")细胞。使用流式细胞仪分 2 个 阶段检测细胞凋亡的发生。结果表明,SAHA 和 EIP1 处理 24 h 后,均能以剂量依赖性方式促进早 期凋亡和凋亡,差异具有统计学差异(P<0.000 1),见图 3。



图 3 EIP1 诱导 ERG 表达阳性的 ALL 细胞系凋亡 A-不同浓度的药物对 HAL-01 早期凋亡的影响; B-不同浓度的药 物对 HAL-01 凋亡的影响。与 EIP1 比较, ¹⁾P<0.000 1。

Fig. 3 EIP1 induced apoptosis in ERG-positive ALL cell lines

A–effects of different concentrations of drugs on the early apoptosis of HAL-01; B-effects of different concentrations of drugs on the apoptosis of HAL-01. Compared with EIP1, $^{1)}P$ <0.000 1.

3.4 小分子多肽 EIP1 对异位白血病模型中肿瘤 细胞进程的影响

用慢病毒包装的 luciferase 质粒转染 HAL-01 细胞系,以 $1 \times 10^{6} \cdot mL^{-1}$ 的浓度异位接种于裸鼠皮下。平均肿瘤体积在 100 mm³开始给药(大约 4 周), 给药剂量为 10 mg·kg⁻¹,给药周期是 6 周,每周给 药 5 次,腹腔注射给药。分别于给药后的 0, 1, 2 周用小动物成像仪进行活体成像,结果发现在不 同的时间点 EIP1 给药组的肿瘤进程被明显抑制, 给药 2 周后肿瘤体积的差异具有统计学差异 (*P*<0.05),见图 4。



图 4 EIP1 对异位白血病模型中肿瘤细胞进程的影响(*n*=6) A-小动物成像结果; B-肿瘤体积变化曲线。与 EIP1 比较, ¹⁾*P*<0.05。 **Fig. 4** Effect of EIP1 on tumor cell progression in an ectopic leukemia model(*n*=6)

A–small animal imaging results; B–tumor volume change curve. Compared with EIP1, $^{1)}P\!<\!0.05.$

3.5 干扰 ERG 的表达对其下游因子 c-Myc 的影响

为了观察小分子多肽 EIP1 对 ERG 蛋白降解 作用的内在机制,笔者用蛋白酶体抑制剂 MG132 预先处理细胞 24 h,发现 MG132 可以拮抗 EIP1 的作用,ERG 蛋白质的降解作用消失,未预先给 予 MG132 的组别 ERG 蛋白正常降解,见图 5A; 为了进一步验证干扰 ERG 表达对高表达 ERG 的 ALL 细胞系的抑制作用的下游因子,笔者用慢病 毒包装的 shRNA 质粒分别敲低 HAL-01 细胞系内 ERG 及 c-Myc 的表达,图 5B 中显示,目标蛋白 敲低效率>70%;用 EIP 降解 ERG 的细胞系中 c-Myc 的表达明显降低,同样在干扰 ERG 表达细 胞系中 c-Myc 的表达也被抑制,同时发现这 2 组 的下游肿瘤筑巢相关因子 GDF15 的表达也被抑 制;在干扰 c-Myc 表达的细胞系中也发现 GDF15 的表达下降,见图 5C。



图 5 干扰 ERG 的表达对其下游因子 c-Myc 的影响 A-EIP1 降解 ERG 的机制; B-慢病毒转染干扰 ERG 及 c-Myc 的表达; C-干扰 c-Myc 对 GDF15 表达的影响。

Fig. 5 Effects of interfering ERG expression on its downstream factor c-Myc

A-mechanism of EIP1 degradation of ERG; B-lentiviral transfection interferes with the expression of ERG and c-Myc; C-interferes with the effect of c-Myc on the expression of GDF15.

4 讨论

本课题组前期应用噬菌体展示文库经过 4 轮 富集筛选获得了一系列可与 ERG 蛋白特异性结合 的多肽片段。序列分析发现筛选获得的多肽均包 含有一个 7 个氨基酸的保守片段,并且随着筛选 过程,该片段富集程度显著增加。ForteBio Octet Red 多通道生物分子相互作用系统检测出一个与 ERG 蛋白高度结合的氨基酸保守片段。然后笔者 在多肽片段上以共价键形式连接了 HIV-TAT,帮 助多肽片段穿透细胞膜从而能与转录因子 ERG 蛋 白结合。基于共晶体结构优化其结构,合成多肽 药物 ERG Inhibitory Peptides(EIP1, LPPYLFT)。

笔者在体外实验中发现靶向 ERG 的小分子多 肽 EIP1 有良好的抑制 ALL 细胞系增殖、促进肿瘤 细胞凋亡的作用,其抑制肿瘤细胞的作用在动物 模型上也得到印证。HDACi 是非常有前景的表观 遗传学治疗试剂,可以诱发肿瘤细胞的生长抑制、 细胞周期阻滞、早衰和细胞死亡,这些机制可能 与 HDACs 的多靶点和多底物有关^[12-13]。笔者在实 验中发现 EIP1 有良好的协同 HDACi SAHA 抑制 ALL 细胞系增殖的效果,可以作为下一步探索研 究的方向。

c-Mvc 属于核蛋白类调控基因,其异常表达是 癌变过程中较早出现的分子变异,在肿瘤细胞转 化、恶化、迁移等方面均扮演着重要角色[14-15], 是目前研究最为广泛的癌基因之一[16-17]。人类的 多种恶性肿瘤,如乳腺癌、肺癌、骨肉瘤、白血 病等都与 c-Myc 的异常表达密切相关[18-22]。 c-Myc 通过与筑巢因子 GDF15 启动子中的 E-box 基序 结合反式激活 GDF15 表达,从而促进肿瘤的发生 发展^[23-24]。在实验中笔者发现抑制 ERG 表达的靶 向小分子多肽 EIP1 可以明显抑制 c-Myc 的表达, 同样笔者在质粒干扰ERG表达的ALL细胞系中也 发现 c-Myc 的表达受到明显的抑制。这两种实验 条件下,GDF15的表达也受到抑制。笔者推断 EIP1 杀伤 ALL 肿瘤细胞可能是通过下调 c-Myc 从而抑 制 GDF15 的表达实现的,更为深入的实验还在进 行之中。

REFERENCES

- INABA H, MULLIGHAN C G. Pediatric acute lymphoblastic leukemia[J]. Haematologica, 2020, 105(11): 2524-2539.
- [2] INABA H, PUI C H. Immunotherapy in pediatric acute lymphoblastic leukemia[J]. Cancer Metastasis Rev, 2019, 38(4): 595-610.
- [3] KATO M, MANABE A. Treatment and biology of pediatric acute lymphoblastic leukemia[J]. Pediatr Int, 2018, 60(1): 4-12.

·1473 ·

Chin J Mod Appl Pharm, 2023 June, Vol.40 No.11

中国现代应用药学 2023 年 6 月第 40 卷第 11 期

- [4] KOBAYASHI Y. Strategy for treatment of acute lymphoblastic leukemia[J]. Rinsho Ketsueki, 2018, 59(10): 2019-2027.
- [5] LI S S, HUANG W, WU Y Y, et al. Rare and favorable prognosis of pediatric acute lymphoblastic leukemia with TLS-ERG fusion gene: Case report with long-term follow-up and review of literature[J]. Cancer Genet, 2021(256/257): 51-56.
- [6] SCHWAB C, HARRISON C J. Advances in B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia genomics[J]. Hemasphere, 2018, 2(4): e53.
- [7] COX E, WADE R, PERON M, et al. The clinical and cost effectiveness of inotuzumab ozogamicin for the treatment of adult relapsed or refractory B-cell acute lymphoblastic leukaemia: An evidence review group evaluation of a NICE single technology appraisal[J]. PharmacoEconomics, 2019, 37(9): 1081-1091.
- [8] FANG J F, YUAN H N, SONG Y F, et al. E-26 transformation-specific related gene expression and outcomes in cytogenetically normal acute myeloid leukemia: A meta-analysis[J]. Chin Med J (Engl), 2017, 130(12): 1481-1490.
- [9] CIVENNI G, ALBINO D, SHINDE D, et al. Transcriptional reprogramming and novel therapeutic approaches for targeting prostate cancer stem cells[J]. Front Oncol, 2019(9): 385.
- [10] FRANK S, NELSON P, VASIOUKHIN V. Recent advances in prostate cancer research: Large-scale genomic analyses reveal novel driver mutations and DNA repair defects[J]. F1000Research, 2018(7): F1000FacultyRev-F1000Faculty 1173.
- [11] DEROUANE F, BRIGITTE H, PLACIDE N. Epithelioid angiosarcoma arising after an endovascular aneurysm repair: Case report and review of the literature[J]. Acta Clin Belg, 2021, 76(5): 397-401.
- [12] SURAWEERA A, O'BYRNE K J, RICHARD D J. Combination therapy with histone deacetylase inhibitors (HDACi) for the treatment of cancer: Achieving the full therapeutic potential of HDACi[J]. Front Oncol, 2018(8): 92.
- [13] GOMEZ S, TABERNACKI T, KOBYRA J, et al. Combining epigenetic and immune therapy to overcome cancer

resistance[J]. Semin Cancer Biol, 2020(65): 99-113.

- [14] WU H, YANG T Y, LI Y, et al. Tumor necrosis factor receptor-associated factor 6 promotes hepatocarcinogenesis by interacting with histone deacetylase 3 to enhance c-myc gene expression and protein stability[J]. Hepatology, 2019, 71(1): 148-163.
- [15] DHANASEKARAN R, DEUTZMANN A, MAHAUAD-FERNANDEZ W D, et al. The MYC oncogene - the grand orchestrator of cancer growth and immune evasion[J]. Nat Rev Clin Oncol, 2022, 19(1): 23-36.
- [16] HARTL M, BISTER K. MYC analysis in cancer and evolution[J]. Methods Mol Biol, 2021(2318): 87-117.
- [17] KOVALSKI J R, XU Y, RUGGERO D. Examining myc-dependent translation changes in cellular homeostasis and cancer[J]. Methods Mol Biol, 2021(2318): 255-266.
- [18] SADEGHI S, HOJATI Z, TABATABAEIAN H. Cooverexpression of *EpCAM* and *c-myc* genes in malignant breast tumours[J]. J Genet, 2017, 96(1): 109-118.
- [19] FARIA M H, KHAYAT A S, BURBANO R R, et al. C-MYC amplification and expression in astrocytic tumors[J]. Acta Neuropathol, 2008, 116(1): 87-95.
- [20] TANG H Y, GOLDMAN A R, ZHANG X, et al. Measuring MYC-mediated metabolism in tumorigenesis[J]. Methods Mol Biol, 2021(2318): 231-239.
- [21] PARK J E, JUNG J H, LEE H J, et al. Ribosomal protein L5 mediated inhibition of c-Myc is critically involved in sanggenon G induced apoptosis in non-small lung cancer cells[J]. Phytother Res, 2021, 35(2): 1080-1088.
- [22] REYES-GONZÁLEZ J M, VIVAS-MEJÍA P E. C-MYC and epithelial ovarian cancer[J]. Front Oncol, 2021(11): 601512.
- [23] LI S, MA Y M, ZHENG P S, et al. GDF15 promotes the proliferation of cervical cancer cells by phosphorylating AKT1 and Erk1/2 through the receptor ErbB2[J]. J Exp Clin Cancer Res, 2018, 37(1): 80.
- [24] XIONG X Y, YUAN J P, ZHANG N S, et al. Silencing of IncRNA PVT1 by miR-214 inhibits the oncogenic GDF15 signaling and suppresses hepatocarcinogenesis[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2020, 521(2): 478-484.

收稿日期: 2022-09-28 (本文责编: 蔡珊珊)