

早幼粒细胞白血病蛋白调控恶性肿瘤发生发展的分子机制研究进展

苏力德^{1,2a}, 邵一鸣^{1,2a}, 郝睿^{1,2a}, 王茜茜^{2a}, 邵娜³, 马丽亚⁴, 那仁满都拉^{1,2a,2b,4*} (1.内蒙古医科大学药学院, 呼和浩特 010000; 2.浙江大学医学院, a.公共卫生学院, b.药理研究所, 杭州 310000; 3.浙江大学医学院附属妇产科医院药剂科, 杭州 310000; 4.浙江大学医学院附属第一医院血液科, 杭州 310000)

摘要: 早幼粒细胞白血病蛋白(promyelocytic leukemia protein, PML)参与调节细胞凋亡、衰老、DNA 修复等多种生物学过程。同时, PML 蛋白作为一种肿瘤抑制因子, 在多种肿瘤中的表达均有明显下调的趋势, 表明其与肿瘤的形成密切相关。虽然已有较多文献对 PML 蛋白参与恶性肿瘤发生发展的分子机制进行了深入研究, 但是并未被系统地归纳总结。本文深入剖析当前研究现状, 从 PML 蛋白调控细胞凋亡、抑制细胞生长、抑制癌细胞转化和迁移、促进细胞衰老, 以及抑制血管生成等方面, 全面总结了 PML 蛋白在肿瘤发生发展过程中的调节机制, 以期为 PML 蛋白的全面认知及为相关恶性肿瘤的预防和治疗提供新思路。

关键词: 早幼粒细胞白血病蛋白; 肿瘤细胞; 细胞凋亡; 细胞衰老; 调节血管生成; 研究进展

中图分类号: R966 文献标志码: A 文章编号: 1007-7693(2020)07-0886-05

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2020.07.021

引用本文: 苏力德, 邵一鸣, 郝睿, 等. 早幼粒细胞白血病蛋白调控恶性肿瘤发生发展的分子机制研究进展[J]. 中国现代应用药学, 2020, 37(7): 886-890.

Research Progress of Promyelocytic Leukemia Protein in the Regulation of Malignant Tumors Occurrence and Development

SU Lide^{1,2a}, SHAO Yiming^{1,2a}, HAO Rui^{1,2a}, WANG Qianqian^{2a}, BU Na³, MA Liya⁴, NARANMANDURA Hua^{1,2a,2b,4*} (1.College of Pharmaceutical Sciences, Inner Mongolia Medical University, Hohhot 010000, China; 2.Zhejiang University, School of Medicine, a.School of Public Health, b.Department of Pharmacology, Hangzhou 310000, China; 3.Department of Pharmacy, Women's Hospital, School of Medicine, Zhejiang University, Hangzhou 310000, China; 4.Department of Hematology, the First Affiliated Hospital, College of Medicine, Zhejiang University, Hangzhou 310000, China)

ABSTRACT: Promyelocytic leukemia protein(PML) is a tumor suppressor that involved in the regulation of various biological processes such as cell apoptosis, cell senescence, and DNA repair. In several type of tumors, PML protein was found to be significantly down-regulated, indicating that it plays an important role on preventing tumor formation. Although there are many literatures focusing on the molecular mechanism of PML protein in regulating the development of malignant tumors, but it has not been systematically summarized. In this review, the current research status, and comprehensively summarize the effect of PML protein on tumorigenesis including the regulation of cell apoptosis, cell proliferation, cell migration and metastasis, cellular senescence, and angiogenesis was analyzed. In order to provide a new idea for treatment of related malignant tumors.

KEYWORDS: promyelocytic leukemia protein(PML); tumor cells; cell apoptosis; cellular senescence; regulation of angiogenesis; research progress

肿瘤是指机体细胞在体内外各种致癌因素的作用下, 造成细胞内抑癌或原癌基因突变导致细胞功能调控异常, 进而引起细胞过度增殖而形成的赘生物^[1]。科学界一般将肿瘤分为良性和恶性两大类。恶性肿瘤亦称癌, 其肿瘤细胞分化程度较良性肿瘤低, 生长相对迅速, 与周围组织无明显界限, 常呈浸润性生长而侵入邻近组织器官, 对机体危害极大^[2]。最新的报告显示, 全球恶性肿瘤的发病率和死亡率呈逐年上升趋势, 恶性肿瘤已

成为威胁人类生命和健康的重要因素^[3]。

抑癌蛋白是一类存在于正常细胞中的重要蛋白, 具有促进细胞分化和衰老进程等诸多作用。早幼粒细胞白血病蛋白(promyelocytic leukemia protein, PML)是一种重要的抑癌蛋白, 最早被发现于急性早幼粒细胞白血病(acute promyelocytic leukemia, APL)患者^[4]。PML 蛋白在正常细胞中通常聚集于细胞核内, 形成点状的 PML 核小体(PML nuclear bodies, PML-NBs), 参与调节细胞的

基金项目: 国家自然科学基金项目(81673521, 81872942, 81603125, 81600139)

作者简介: 苏力德, 男, 硕士生 Tel: 15709781437 E-mail: 2017120059@stu.immu.edu.cn *通信作者: 那仁满都拉, 男, 博士, 教授, 博导 Tel: (0571)88206736 E-mail: narenman@zju.edu.cn

凋亡、衰老、DNA 修复等多种生物学过程^[3-4]。

研究显示, PML 蛋白在多种恶性肿瘤(如胃癌、前列腺癌、结肠腺癌、乳腺癌等)中均出现了表达下调或者基因缺失的现象^[5], 提示 PML 蛋白在恶性肿瘤的发生发展中扮演着重要的角色。进一步研究发现, PML 蛋白可通过抑制细胞增殖、细胞迁移以及肿瘤细胞的血管生成, 从而起到抗肿瘤的作用^[5-6]。因此, 深入探究 PML 蛋白的结构与功能及其与肿瘤形成和治疗之间的关系成为科学界关注的热点。本文详细介绍了 PML 蛋白的结构和功能, 阐述了 PML 蛋白在细胞凋亡、细胞衰老、血管生成等一系列细胞生理活动中的作用, 并重点探讨 PML 蛋白在肿瘤发生发展及治疗过程中扮演的角色, 拟为相关恶性肿瘤的预防和治疗提供新思路。

1 PML 蛋白的结构和功能

1.1 PML 蛋白及 PML-NBs

PML 蛋白属于三重基序蛋白(tripartite motif, TRIM)家族的一员, 故其又被称为 TRIM19 蛋白。PML 蛋白具有 TRIM 家族蛋白特有的 RBCC 结构域, 该区域由 1 个锌指(ring finger)结构域、2 个 B-box 结构域和 1 个卷曲螺旋(coiled-coil domain, CC)结构域组成, 见图 1, 对维持 PML 蛋白的正常结构和功能起到关键性作用^[6]。

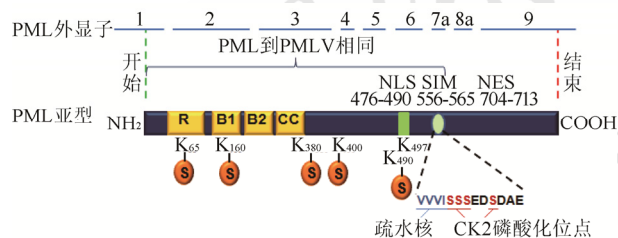


图 1 PML-I 蛋白结构域示意图

Fig. 1 Schematic representation of PML-I protein

目前已证实 PML 基因共有 9 个外显子, 其可通过选择性剪切表达 7 种具有不同功能的 PML 蛋白亚型, 见图 2。由于选择性剪切大多发生于第 4~9 个外显子中, 因此所有 PML 亚型蛋白在 N-端区域都保留了相同的 RBCC/TRIM 结构域, 而 C 端序列则各不相同, 这一差异也造成了 PML 各亚型具有其独特的生物学功能及细胞内分布^[7]。

PML-NBs 是一种存在于细胞核内的动态多蛋白复合体^[8], 它是以 PML 蛋白为骨架, 同时招募斑点蛋白 Sp100、死亡结构域结合蛋白(death domain-associated protein, DAXX)以及小泛素相关修饰物 1~3(SUMO-1~3)等多种蛋白组成的球状亚

细胞结构^[9]。迄今已发现 200 多种不同的蛋白可被招募至 PML-NBs^[10]。PML-NBs 的数量和分布均受细胞类型、细胞周期以及细胞状态的影响^[11], 通常每个细胞中约含有 10~20 个 PML-NBs^[11-12]。

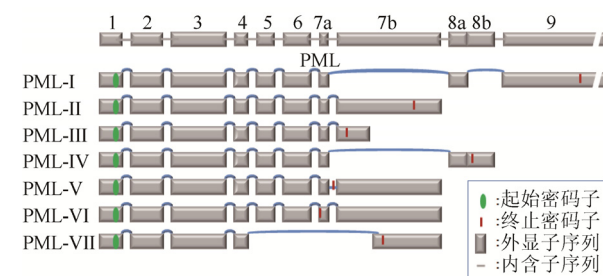


图 2 PML 基因及其亚型结构示意图

Fig. 2 Structural representation of the PML gene and PML isoforms

然而, 在 APL 患者体内, 由于 15 号染色体上的 PML 基因与 17 号染色体上的 RAR α 基因发生易位融合, 从而特征性表达 PML-RAR α 融合蛋白, 进而破坏 PML-NBs 的正常结构, 使得 PML 蛋白呈弥散状分布于细胞核内, 并丧失其基本的生物学功能, 最终导致疾病的发生^[13]。三氧化二砷(As₂O₃)作为临床上治疗 APL 的一线药物(治疗缓解率达 98%), 可诱导细胞内弥散分布的 PML 蛋白及 PML-RAR α 融合蛋白重新聚集为点状的 PML-NBs, 并经由 SUMO 化、泛素化等修饰, 最终诱导融合癌蛋白 PML-RAR α 经蛋白酶途径降解, 以达到治疗 APL 的目的^[14]。这一过程也提示, 具有正常生物学功能的 PML 蛋白及 PML-NBs 可能对肿瘤的发生发展起到抑制的作用^[15]。

1.2 PML 蛋白的功能

PML 蛋白通过 PML-NBs 发挥相应的生物学功能, 它具有参与造血祖细胞分化、修复 DNA 损伤、调节蛋白质合成、调节基因转录、调节基因组稳定性等多种生物学功能^[16]。

翻译后修饰是 PML 蛋白实现调节功能的一种重要方式, 它会激活 PML 蛋白的生物活性^[17], 促进 PML-NBs 的形成, 例如 SUMO 化会帮助招募其他相关功能蛋白^[16-17], 促进 PML-NBs 行使其生物学功能; 泛素化会加快 PML 蛋白降解; 磷酸化会调节 PML 蛋白 SUMO 化和泛素化作用。

2 PML 蛋白在肿瘤发生发展中的调节作用

2.1 PML 蛋白诱导细胞凋亡

细胞凋亡是由基因控制的细胞自主的有序死亡过程, 当与细胞凋亡信号感受、整合和执行相关的分子异常时, 可导致肿瘤的发生^[18]。现有研

究表明, PML 蛋白可促进肿瘤细胞的凋亡, 例如 Guo 等^[19]发现, 在 γ 射线下, PML 敲除的小鼠胸腺细胞表现出较为明显的抗凋亡特性, 提示 PML 蛋白参与了 γ 射线诱导的细胞凋亡, 并起到关键性作用。

PML 蛋白通过多种信号途径诱导细胞凋亡^[19-20]。一方面, PML 蛋白通过 DAXX-Fax 途径促进细胞凋亡。DAXX 蛋白是一种凋亡相关蛋白, 它在核内可与 PML-NBs 发生共定位^[20]。当 DAXX 定位于细胞核内并被招募至 PML-NBs 时, 会使细胞对 Fax 蛋白所诱导的细胞凋亡更加敏感^[21]。另一方面, PML 蛋白也参与了 p53 途径所介导的细胞凋亡。PML 蛋白可激活并招募凋亡活化基因 p53 蛋白至 PML-NBs, 通过结合并抑制 p53 负调节因子 MDM2, 促使 p53 在细胞内快速积聚, 从而防止细胞异常生长和恶性转化, 最终促进肿瘤细胞的凋亡^[22]。

除此之外, PML 蛋白还可通过其他途径促进细胞的凋亡进程。JNK 信号通路是丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)的重要通路之一, 可参与细胞应激(如 UV 照射)所诱导的细胞凋亡^[23]。研究发现, UV 照射不能引起 PML 敲除的小鼠纤维原细胞经由 JNK 途径凋亡, 证明 PML 蛋白同样参与 JNK 信号通路所诱导的细胞凋亡^[24]。由此可见, PML 蛋白通过多种途径促进肿瘤细胞的凋亡过程, 从而发挥其抑癌作用。

2.2 PML 蛋白调节细胞衰老

PML 蛋白不仅参与调控细胞凋亡, 还对细胞衰老有一定的调节作用。细胞衰老是指初级哺乳动物细胞经过一定数量的传代后, 所经历的一种永久性的生长停滞^[25]。目前科学界普遍认为, 细胞分裂后端粒的逐渐侵蚀、变短是细胞衰老的主要诱因^[25-26]。端粒长度由端粒酶维持, 端粒酶在胚胎发育过程中被广泛表达, 但随着机体进一步生长发育, 这种酶则主要在干细胞等少数成体细胞中表达。端粒延长替代机制(alternative lengthening of telomere, ALT)是一种不依赖端粒酶而保证细胞持续分裂的方式。ALT 仅在一些异常情况下的细胞中发生, 如肿瘤细胞、永生化细胞等。现有研究表明, 在 ALT 细胞系中存在特殊的 PML-NBs, 称为 ALT 相关的 PML 小体(APBs)^[26], 它是端粒重组的重要场所。Jeyapalan 等^[27]将 ALT 细胞系与端粒酶阳性细胞系融合后发现, 所形成的杂交细胞中 APBs 数量明显减少, 且 ALT 被抑制, 提示 APBs 在 ALT 途径维持的永生化细胞中扮演着重

要的角色。不仅如此, 当 APBs 结构被破坏时, ALT 细胞中端粒逐渐缩短, 也证明 APBs 与 ALT 之间存在着直接关联^[28]。Wu 等^[28-29]报道, PML 家族蛋白中的 PML-III 型蛋白对 APBs 的形成十分重要。并且 PML-III 型蛋白可通过其 C 端的第 480~633 个氨基酸区域, 将端粒结合蛋白 TRF1 招募至 APBs, 该蛋白可调节端粒长度, 维持端粒稳定性。此外, PML-p53 信号通路也可参与调控细胞衰老; PML 基因启动子含有 p53 应答元件, 当 PML 转录水平上调时, p53 通路被激活, PML 以 PML-p53 信号通路诱导细胞衰老^[29]。

2.3 PML 蛋白调节血管生成

肿瘤血管的形成是肿瘤发生、生长、浸润与转移的重要条件, 其受生长因子、抑制因子以及 PI3K/Akt/mTOR 信号通路调控^[30]。磷脂酰肌醇 3 激酶(PI3K)可激活下游靶蛋白 Akt, 当 Akt 活化后, 进一步激活下游的哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR), mTOR 蛋白可以促进血管生长因子 VEGF 的分泌, 从而促进肿瘤血管的新生^[31], 见图 3。PML 蛋白可参与调控 PI3K/Akt/mTOR 信号通路从而抑制肿瘤血管新生。RHEB 作为 mTOR 激活蛋白可激活 mTOR, 是 mTOR 的正调节因子。PML 蛋白可抑制 RHEB, 从而抑制 mTOR 的激活, 最终抑制肿瘤血管的生成^[32]。与此同时, PML 蛋白还可将 PI3K/Akt/mTOR 信号通路的负调控因子蛋白磷酸酶 2A(PP2A)招募至 PML-NBs, 从而进一步抑制肿瘤血管新生^[33]。

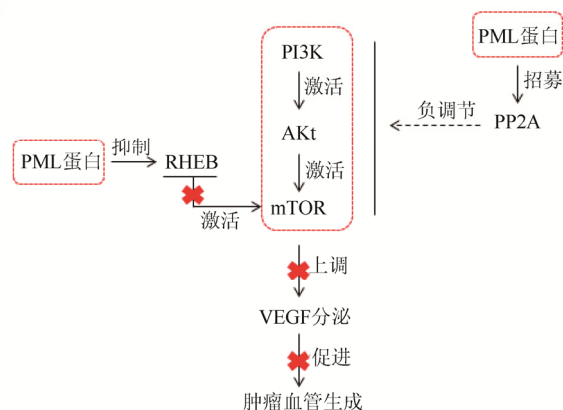


图3 PML 蛋白抑制肿瘤血管生成途径示意图

Fig. 3 Mechanistic representation of tumor angiogenesis mediated by PML protein

2.4 PML 蛋白调节细胞黏附、增殖和迁移

细胞黏附性、增殖及迁移速度对肿瘤转移起着关键作用, 研究表明, PML 蛋白可参与调控细

细胞的黏附增殖及迁移过程。研究者们检测了正常小鼠(PML^{+/+})和 PML 基因敲除小鼠(PML^{-/-})胚胎成纤维细胞(MEFs)内的蛋白表达差异,发现 PML^{+/+}和 PML^{-/-}MEFs 细胞之间的许多差异表达蛋白在细胞黏附、迁移、形态和胞质分裂中起着关键作用^[34]。进一步实验结果表明,PML^{-/-}和 PML^{+/+}MEFs 细胞不仅在形态上有所区别,并且与 PML^{+/+}MEFs 相比,PML^{-/-}MEFs 的黏附性较差,增殖较快,迁移速度较慢^[35]。与此同时,Reineke 等^[36]发现,当使用整合素 $\beta 1$ (Integrin- $\beta 1$)下调 MDA-MB-231 细胞中 PML 基因的表达后,MDA-MB-231 细胞的迁移速率被明显抑制。以上结果表明,PML 蛋白可增加细胞的黏附性,减少细胞的增殖及迁移,从而对肿瘤的转移起到抑制作用。

2.5 PML 蛋白可通过其抗病毒作用阻碍恶性肿瘤的发生

近年来,学者们发现病毒感染具有潜在的致癌性,与恶性肿瘤的发生发展有着密切关系。研究显示,在一些宫颈癌、淋巴瘤、肝癌等肿瘤患者的血清中均发现相应病毒的抗体。研究者们发现 1 型单纯疱疹病毒(herpes simplex virus 1, HSV-1)、人类乳头瘤病毒(human papilloma virus, HPV)、EB 病毒(epstein-barr virus, EBV)等病毒是造成外阴癌、宫颈癌、Burkitt's 淋巴瘤发生的主要原因。

研究结果显示,HSV-1 病毒的 ICP0 蛋白、HPV 病毒的 E6、E7 蛋白和 EBV 病毒的 BZLF-1 等蛋白在病毒感染宿主细胞过程中都与 PML-NBs 发生共定位^[37],这一点提示在病毒感染宿主细胞时,PML 蛋白也许参与了人体抗病毒反应。后续研究发现,PML-NBs 中包括 PML、Sp100 在内的重要组成蛋白都具有使病毒基因沉默的作用,因此,PML-NBs 在机体抗病毒预防恶性肿瘤发生过程中具有重要作用^[37-38]。

干扰素(interferon, IFN)是通过抗病毒治疗恶性肿瘤的常用药物^[38],PML 蛋白也参与了 IFN 介导的细胞抗病毒反应。在 PML 和 Sp100 蛋白基因启动子上存在干扰素激活应答元件(IFN-stimulated response elements, ISRE)和干扰素 γ 激活位点(gamma-activated site, GAS)。IFN 能够通过结合到应答元件诱导包括 PML 和 Sp100 在内的许多 PML-NBs 相关蛋白的表达,从而增加细胞中 PML-NBs 的数量、大小及完整性,见图 4,进而调节淋巴细胞功能,增加巨噬细胞的吞噬作用,增强机体免疫功能。IFN 的应用可有效提高毛细胞

白血病、黑色素瘤、非霍奇金淋巴瘤等多种白血病和实体肿瘤的治疗效果^[39]。

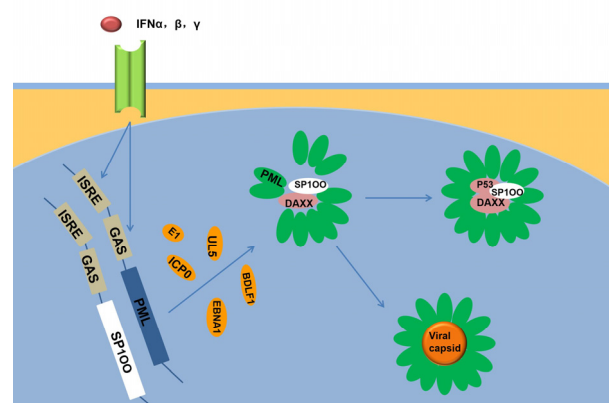


图 4 PML 蛋白参与 IFN 介导的细胞抗病毒反应示意图

Fig. 4 Involvement of PML protein in IFN-mediated cellular anti-viral response

2.6 PML 蛋白对肿瘤的正向调节作用

然而,与其肿瘤抑制功能相反,PML 蛋白在极少数肿瘤中也可促进肿瘤的发生发展。例如,在三阴性乳腺癌和基底细胞样型乳腺癌中,PML 基因的表达量较正常细胞明显增高^[40];另外,PML 蛋白低表达的慢性髓细胞白血病患者具有更好的整体生存率^[41],表明 PML 蛋白的过高表达与其癌症的发生存在关联。总之,PML 蛋白在肿瘤细胞中具有双重作用,研究者们推测这与肿瘤细胞的微环境有关,但详细机制尚未完全阐明。

3 结论与展望

尽管 PML 蛋白在肿瘤发生发展过程中的部分生物学功能已得到阐明,但其具体作用机制还需进一步研究。与此同时,对于 PML 蛋白的深入研究也将有助于推动一系列相关疾病的治疗。在早期研究中,研究者主要关注的是 PML 蛋白对细胞凋亡、细胞衰老以及肿瘤发生发展的作用。但近期研究显示,PML 蛋白在炎症反应、乳腺发育、神经系统和脑认知等生理活动中也具有其特定功能。总而言之,这些发现不仅指明了进一步探索 PML 蛋白生物学功能的新方向,完善对 PML 蛋白的认知,也为将来以 PML 为生物靶点的临床治疗提供了理论基础。

REFERENCES

- [1] LI X Y, TAO L N, ZHANG J, et al. Efficacy and safety of lienal polypeptide injection combined with chemotherapy in the treatment of cancer: A meta-analysis [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2019, 36(8): 977-984.
- [2] EVANS D G R, SALVADOR H, CHANG V Y, et al. Cancer and central nervous system tumor surveillance in pediatric

- neurofibromatosis 1 [J]. *Clin Cancer Res*, 2017, 23(12): e46-e53.
- [3] SKUSE, ALANNA. Constructions of cancer in early modern England: Ravenous natures [J]. 2015. Doi: 10.1057/9781137487537.
 - [4] HSU K S, KAO H Y. PML: Regulation and multifaceted function beyond tumor suppression [J]. *Cell Biosci*, 2018(8): 5. Doi: 10.1186/s13578-018-0204-8.
 - [5] IMATAKI O, UEMURA M. Chromosomal abnormality of acute promyelocytic leukemia other than PML-RARA: A case report of acute promyelocytic leukemia with del(5q) [J]. *BMC Clin Pathol*, 2016(16): 16. Doi: 10.1186/s12907-016-0038-4.
 - [6] NISOLE S, MAROUI M A, MASCLE X H, et al. Differential roles of PML isoforms [J]. *Front Oncol*, 2013(3): 125. Doi: 10.3389/fonc.2013.00125.
 - [7] HA J S, DO Y R, KI C S, et al. Identification of a novel PML-RARG fusion in acute promyelocytic leukemia [J]. *Leukemia*, 2017, 31(9): 1992-1995.
 - [8] LALLEMANDBREITENBACH V, DE T H. PML nuclear bodies. [J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2010, 2(5): a000661. Doi: 10.1101/cshperspect.a000661.
 - [9] VAN DAMME E, LAUKENS K, DANG T H, et al. A manually curated network of the PML nuclear body interactome reveals an important role for PML-NBs in SUMOylation dynamics [J]. *Int J Biol Sci*, 2010, 6(1): 51-67.
 - [10] GUAN D Y, KAO H Y. The function, regulation and therapeutic implications of the tumor suppressor protein, PML [J]. *Cell Biosci*, 2015(5): 60. Doi: 10.1186/s13578-015-0051-9.
 - [11] SAHIN U, LALLEMAND-BREITENBACH V, DE THÉ H. PML nuclear bodies: Regulation, function and therapeutic perspectives [J]. *J Pathol*, 2014, 234(3): 289-291.
 - [12] SALSMAN J, RAPKIN L M, MARGAM N N, et al. Myogenic differentiation triggers PML nuclear body loss and DAXX relocalization to chromocentres [J]. *Cell Death Dis*, 2017, 8(3): e2724. Doi: 10.1038/cddis.2017.151.
 - [13] SONG C L, WANG L N, WU X Y, et al. PML recruits TET2 to regulate DNA modification and cell proliferation in response to chemotherapeutic agent [J]. *Cancer Res*, 2018, 78(10). Doi: 10.1158/0008-5472.CAN-17-3091.
 - [14] LALLEMAND-BREITENBACH V, ZHU J, CHEN Z, et al. Curing Apl through Pml/Rara degradation by As₂O₃ [J]. *Trends Mol Med*, 2011, 18(1): 36-42.
 - [15] HAO R, SU L D, SHAO Y M, et al. Involvement of PML proteins in treatment of acute promyelocytic leukemia with arsenic trioxide [J]. *J Zhejiang Univ Med Sci [浙江大学学报 (医学版)]*, 2018, 47(5): 541-551.
 - [16] NIWA-KAWAKITA M, FERHI O, SOILHI H, et al. PML is a ROS sensor activating p53 upon oxidative stress [J]. *J Exp Med*, 2017, 214(11): 3197-3206.
 - [17] RONCHINI C, BROZZI A, RIVA L, et al. PML-RARA-associated cooperating mutations belong to a transcriptional network that is deregulated in myeloid leukemias [J]. 2017, 31(9). Doi: 10.1038/leu.2016.386.
 - [18] XU L, ZENG Z P, ZHANG W D, et al. RXR α ligand Z-10 induces PML-RAR α cleavage and APL cell apoptosis through disrupting PML-RAR α /RXR α complex in a cAMP-independent manner [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(7): 12311-12322.
 - [19] GUO A, SALOMONI P, LUO J, et al. The function of PML in p53-dependent apoptosis [J]. *Nat Cell Biol*, 2000, 2(10): 730-736.
 - [20] MEINECKE I, CINSKI A, BAIER A, et al. Modification of nuclear PML protein by SUMO-1 regulates Fas-induced apoptosis in rheumatoid arthritis synovial fibroblasts [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2007, 104(12): 5073-5078.
 - [21] ZHANG Y. Post-translational modification of DAXX [J]. *J Int Pathol Clin Med (临床与病理杂志)*, 2014, 34(6): 808-812.
 - [22] BERNARDI R, SCAGLIONI P P, BERGMANN S, et al. PML regulates p53 stability by sequestering Mdm2 to the nucleolus [J]. *Nat Cell Biol*, 2004, 6(7): 665-672.
 - [23] TOURNIER C, HESS P, YANG D D, et al. Requirement of JNK for stress-induced activation of the cytochrome c-mediated death pathway [J]. *Science*, 2000, 288(5467): 870-874.
 - [24] ZHONG S, SALOMONI P, RONCHETTI S, et al. Promyelocytic leukemia protein(PML) and Daxx participate in a novel nuclear pathway for apoptosis [J]. *J Exp Med*, 2000, 191(4): 631-640.
 - [25] COOKE H J, SMITH B A. Variability at the telomeres of the human X/Y pseudoautosomal region [J]. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol*, 1986, 51(1): 213-219.
 - [26] YEAGER T R, NEUMANN A A, ENGLEZOU A, et al. Telomerase-negative immortalized human cells contain a novel type of promyelocytic leukemia(PML) body [J]. *Cancer Res*, 1999, 59(17): 4175-4179.
 - [27] JEYAPALAN J N, MENDEZ-BERMUDEZ A, ZAFFARONI N, et al. Evidence for alternative lengthening of telomeres in liposarcomas in the absence of ALT-associated PML bodies [J]. *Int J Cancer*, 2008, 122(11): 2414-2421.
 - [28] WU X M, TANG W R, LUO Y. ALT: Alternative lengthening of telomere [J]. *Hereditas (遗传)*, 2009, 31(12): 1185-1191.
 - [29] IVANSCHITZ L, DE THÉ H, LE BRAS M. PML, SUMOylation, and senescence [J]. *Front Oncol*, 2013(3): 171. Doi: 10.3389/fonc.2013.00171. eCollection 2013.
 - [30] IWANAMI A, GINI B, ZANCA C, et al. PML mediates glioblastoma resistance to mammalian target of rapamycin (mTOR)-targeted therapies [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2013, 110(11): 4339-4344.
 - [31] BERNARDI R, GUERNAH I, JIN D, et al. PML inhibits HIF-1 α translation and neoangiogenesis through repression of mTOR [J]. *Nature*, 2006, 442(7104): 779-785.
 - [32] LIN Y C, LU L T, CHEN H Y, et al. SCP phosphatases suppress renal cell carcinoma by stabilizing PML and inhibiting mTOR/HIF signaling [J]. *Cancer Res*, 2014, 74(23): 6935-6946.
 - [33] SALSMAN J, STATHAKIS A, PARKER E, et al. PML nuclear bodies contribute to the basal expression of the mTOR inhibitor DDIT4 [J]. *Sci Rep*, 2017(7): 45038. Doi: 10.1038/srep45038.
 - [34] REGAD T, CHELBI-ALIX M K. Role and fate of PML nuclear bodies in response to interferon and viral infections [J]. *Oncogene*, 2001, 20(49): 7274-7286.
 - [35] EVERETT R D, CHELBI-ALIX M K. PML and PML nuclear bodies: Implications in antiviral defence [J]. *Biochimie*, 2007, 89(6/7): 819-830.
 - [36] REINEKE E L, LIU Y, KAO H Y. Promyelocytic leukemia protein controls cell migration in response to hydrogen peroxide and insulin-like growth factor-1 [J]. *J Biol Chem*, 2010, 285(13): 9485-9492.
 - [37] TANG M K, LIANG Y J, CHAN J Y, et al. Promyelocytic leukemia (PML) protein plays important roles in regulating cell adhesion, morphology, proliferation and migration [J]. *PLoS One*, 2013, 8(3): e59477. Doi: 10.1371/journal.pone.0059477.
 - [38] CHEN S J, DAI L F, LI D D, et al. Cost-minimization analysis of interferon- α 1b combined with oseltamivir in treating pneumonia caused by influenza virus in children [J]. *Chin J Mod Appl Pharm (中国现代应用药理学)*, 2019, 36(8): 970-973.
 - [39] GRÖTZINGER T, STERNSDORF T, JENSEN K, et al. Interferon-modulated expression of genes encoding the nuclear-dot-associated proteins Sp100 and promyelocytic leukemia protein(PML) [J]. *Eur J Biochem*, 1996, 238(2): 554-560.
 - [40] CARRACEDO A, WEISS D, LELIAERT A K, et al. A metabolic prosurvival role for PML in breast cancer [J]. *J Clin Invest*, 2012, 122(9): 3088-3100.
 - [41] ITO K, BERNARDI R, MOROTTI A, et al. PML targeting eradicates quiescent leukaemia-initiating cells [J]. *Nature*, 2008, 453(7198): 1072-1078.

收稿日期: 2019-07-11

(本文责编: 沈倩)