

1p缺失在多发性骨髓瘤中的研究进展

郭 沙*, 龚 珊, 张 瑞, 曲建华#

新疆医科大学第一附属医院, 新疆 乌鲁木齐

收稿日期: 2023年5月7日; 录用日期: 2023年5月31日; 发布日期: 2023年6月8日

摘 要

多发性骨髓瘤(MM)是终末分化的B细胞恶性肿瘤, 被广泛认为是无法治愈的, 因为许多患者要么产生了耐药性, 要么最终复发。为了制定精确有效的治疗策略, 我们必须了解MM的发病机制。在本综述中, 我们描述了一些肿瘤抑制因子在1p缺失中丢失或下调, 总结了它们的生物学功能及其在MM发病机制中的作用, 希望发现潜在的治疗靶点, 促进未来治疗方法的发展。

关键词

多发性骨髓瘤, 1p缺失, 发病机制

Research Progress of 1p Deletion in Multiple Myeloma

Sha Guo*, Shan Gong, Rui Zhang, Jianhua Qu#

The First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang

Received: May 7th, 2023; accepted: May 31st, 2023; published: Jun. 8th, 2023

Abstract

Multiple myeloma (MM) is a terminally differentiated B-cell malignancy that is widely considered incurable because many patients either develop drug resistance or eventually relapse. In order to develop accurate and effective treatment strategies, we must understand the pathogenesis of MM. In this review, we describe the loss or down-regulation of some tumor suppressors in 1p deletion, summarize their biological functions and their roles in the pathogenesis of MM, and hope to find potential therapeutic targets and promote the development of future treatment methods.

*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 郭沙, 龚珊, 张瑞, 曲建华. 1p 缺失在多发性骨髓瘤中的研究进展[J]. 临床医学进展, 2023, 13(6): 9053-9059. DOI: 10.12677/acm.2023.1361267

Keywords

Multiple Myeloma, 1p Deletion, Pathogenesis

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)是单克隆的浆细胞异常增生所致的恶性疾病, 暂无法治愈[1]。MM 占有癌症的 1%, 约占所有血液系统恶性肿瘤的 10% [2]。在过去的二十多年, 患者的生存率有了实质性的改善[3]。MM 具有显著的生物学和遗传异质性, 其特征是具有额外的染色体拷贝(或超二倍体)或与免疫球蛋白重链(IgH)基因所在的 14 号染色体相关的易位, 但预后的改善主要是由针对浆细胞生物学关键组成部分的治疗方案所推动, 而不是潜在的基因组异常[4]。例如蛋白酶体抑制剂硼替唑米可以靶向 DNA 修复通路和/或 NF- κ B 激活, 同时靶向癌症生物学和正常浆细胞生物学。

基因组和表观基因组图谱揭示了异质性和复杂的基线状态, 而进一步的克隆进化推动了 MM 的进展和复发。基因组不稳定性是 MM 中复杂基因组现象的驱动因素之一, 这种复杂性通常会导致细胞分裂过程中的基因组改变, 例如染色体不稳定(chromosomal instability, CIN), 微卫星不稳定和突变频率增加[5]。在这些改变中, CIN 通常会导致染色体拷贝数和结构变化, 根据在不同 MM 阶段检测到的时间线[6], 分为原发性遗传事件和次级遗传事件。在 MGUS 阶段检测到的遗传事件可能是原发事件; 在 MM 阶段存在而在 MGUS 中不存在的可能是继发事件[7]。MM 是导致肿瘤进展的原发性事件, 继发事件和明显的克隆异质性的组合。主要基因组事件的特征通常是获得影响 IGH 基因的超二倍体或易位, 次要基因组事件包括染色体易位(copy number variations, CNVs), 单核苷酸变异。

1 号染色体不稳定性是参与 MM 发病机制最常见的拷贝数变异 CNV 和结构变化, 它通常会导致整个染色体臂和扩增或缺失的间质短区域的 DNA 获得和丢失[8]。全臂水平畸变通常与高危骨髓瘤有关, 最常见的是同染色体的形成, 导致单臂重复和相对染色体臂丢失。已经描述了涉及 1 号染色体短臂和长臂的各种异常, 包括 1q 增益、1p 缺失以及平衡或跳跃易位[8]。

染色体 1p 缺失通常与 MM 的不良预后相关, 包括间质缺失、全臂缺失、拷贝数中性杂合性丢失(loss of heterozygosity, LOH)、完全或部分单亲二倍体(uniparental disomy, UPD)。这些区域中某些基因的表达降低被认为与不良预后相关。除了 1p12, 1p22.1-1p21.3, 1p31 和 1p32 这四个区域, 1p36 上的 p73 也被认为是 MM 的治疗靶点。

2. 1p12

1p12 的参与被认为是 MM 的不良预后因素[9]。通过进行基因定位、基因表达、FISH 和突变分析, 发现该区域具有序列相似性的 46 家族 C (FAM46C) (又名末端转核糖核苷酸酶 5C (TENT5C))基于其复发性纯合性缺失和突变在 MM 中具有致病性和预后意义[10]。有趣的是, 上述缺失和突变在其他癌症中很少被发现[11]。FAM46C 作为真核生物非经典 poly (A)聚合酶, 可以增强 mRNA 稳定性和基因表达[12]。在多发性骨髓瘤中, FAM46C 与纤连蛋白III型结构域 3A (Fibronectin Type III Domain Containing 3A, FNDC3A)形成肿瘤抑制复合物[13]。该复合物在 MM 细胞中具有细胞毒性, 通过损害自噬, 引起蛋白质的积累、

聚集和凋亡[14]。FAM46C 的缺失通过激活 PI3K-Akt 通路促进肿瘤发生,该通路还激活 ERK 和抗凋亡信号,并赋予地塞米松和来那度胺治疗的相对抗性[15]。过表达 FAM46C 下调干扰素调节因子 4 (IRF4)、CCAAT 增强子结合蛋白 β (CEBPB) 和 MYC,同时上调免疫球蛋白(Ig)轻链。

热休克蛋白家族 A (Hsp70)成员 5 (HSPA5)/BIP 在 MM 细胞中诱导大量毒性。在 MM 细胞系中重新引入 FAM46C 可以诱导多聚腺苷酸化引起的细胞死亡,同时稳定那些编码内质网靶向蛋白的 mRNA,因此成为 MM 的一个有趣的靶点。

3. 1p22.1-1p21.3

1p22.1-1p21.3 被认为是 1p 上最常见的缺失区域,金属应答元件结合转录因子 2 (MTF2)、跨膜转运蛋白 5 (TMED5)、核糖体蛋白 L5 (RPL5)和嗜生态病毒整合位点 5 (EVI5)被鉴定为该区域的下调基因。Mtf2 是一种多梳状蛋白,可以有意识地招募多梳抑制复合体 2 (PRC2)到基因组靶点,并被报道具有癌基因和抑癌基因的双重功能[16] [17]。然而,尽管 MTF2 的表达下调与 MM 的总生存期(overall survival, OS)或无进展生存期(progression free survival, PFS)受损无关,但 TMED5 的低表达与短生存期弱相关,并且在这两个基因中都没有发现突变。TMED5 是 Wnt 相关的高尔基体信号基因,可被 MIR-G-1 上调[18]。它通过与 Wnt 家族成员 7B (WNT7B)相互作用促进宫颈癌细胞增殖、迁移、侵袭和 EMT 进程,从而激活经典的 WNT-CTNNB1/ β -catenin 信号通路[19]。以上研究表明 TMED5 是一个候选癌基因。因此,研究 TMED5 表达降低与 MM 患者短期生存的关系是很有意义的。

更多的关注 EVI5 和 RPL5 在 MM 发病和药物反应中的表达下调, mRNA 表达降低与诊断病例中更差的生存相关。这两个基因的失活可能是 MM 进展的驱动因素[20]。EVI5 调节胞质分裂、细胞周期进程、细胞膜运输。除 MM 外, EVI5 在泛癌症项目中被报道为癌基因,调节细胞周期蛋白积累和细胞分裂[21]。EVI5 的缺失如何与更差的生存和 MM 进展相关仍不确定。RPL5 是核糖体的一个组成部分,核糖体是一个大的核糖核蛋白复合体,负责细胞内蛋白质的合成[22]。RPL5 是泛癌症项目中的一个复发性突变基因[23]。在 20%~40%的突变频率较低的 MM 患者中, RPL5 缺失[24]。RPL5 的 mRNA 表达作为硼替佐米初始反应的生物标志物,在硼替佐米初始反应的复发患者中显著降低。将硼替佐米纳入治疗时, RPL5 低的患者具有更好的 PFS [25]。

4. 1p31

1p31.3 包含 14 个基因。泛素特异性肽酶 33 (USP33), 最早被鉴定为一种冯·希佩尔-林道(VHL)肿瘤抑制蛋白相互作用的去泛素化酶, 被发现在该区域低表达[26]。USP33 在多种细胞过程中发挥关键作用。例如, USP33 与 USP20 共同调控细胞表面 β 2AR 信号的内吞后分选和强度; USP33 对中心体稳态也至关重要,因为它调节 CP110 的表达[27]。USP33 的消融被发现通过破坏 CP110 的稳定性来抑制中心体扩增和有丝分裂缺陷[28]; USP33 还可以去泛素化 RalB 促进自噬体形成,这有助于区分 Ral B 在自噬和先天免疫反应中的功能[29]。

定位于 1p31.1 的 MutS 蛋白同源物 4 (MSH4)和 Disabled 1 (DAB1)的表达随着 1p31 的缺失而降低[30]。MSH4 是 Mut H 同源基因家族的一员,其表达仅限于减数分裂组织,在减数分裂时同源染色体的相互重组和正确分离是必需的。由于 MSH4 参与 DNA 修复,MSH4 可能导致癌症中的 DNA 不稳定性[31]。DAB1 是果蝇致残位点的人类同源基因之一;在哺乳动物中,它参与发育中大脑皮层神经元的迁移和分层。DAB1 是一个大的常见脆性位点基因,在多种癌症中失活,因此暗示其作为肿瘤抑制因子的作用[32]。

尚未有研究对上述基因在 MM 中的作用进行研究,需要进一步分析。

5. 1p32

提示 1p32 的缺失是年轻 MM 患者的主要独立预后因素。1p32.3 处的细胞周期蛋白依赖性激酶抑制因子 2C (CDKN2C) 和 Fas 相关因子 1 (FAF1) 是鉴定到的受 1p 纯合缺失影响的 2 个基因[33] [34]。CDKN2C 又称 p18INK4c, 是一种 D 型细胞周期蛋白依赖性激酶(CDK)抑制剂。CDKN2C 通过抑制 Cdk4/Cdk6, 在产生非周期分泌免疫球蛋白(Ig)的浆细胞(PCs)中发挥重要作用, 从而控制 PC 稳态[35]。在晚期 B 细胞终末分化过程中, 它在控制细胞周期阻滞和细胞死亡方面也发挥着重要作用[36]。在大约 40% 的 MM 细胞系中发现 CDKN2C 的缺失, 通过控制 G1-S 转换点与增殖增加有关[37]。CDKN2C 纯合或半合子缺失通常具有更差的 OS, 表明其在 MM 进展中作为肿瘤抑制因子的作用[38]。FAF1 是一种泛素结合蛋白, 也是 DNA 复制叉进展所必需的[39]。FAF1 被报道与 Fas 诱导的细胞杀伤相关, 并增强 Fas 介导的细胞凋亡[40]。在泛癌研究, 它被认为是一种肿瘤抑制因子, 因为它调节细胞凋亡和 NF- κ B 活性, 以及泛素化和蛋白酶体降解以及 FAF1 的丢失, 这可能导致肿瘤发生的多个方面[41]。此外, FAF1 的缺失与 TGF- β 3 的表达呈显著负相关, 后者被报道在晚期癌症中过度激活[42]。FAF1 的缺失被报道与 MM 的不良 OS 相关, 但其发挥的确切作用值得进一步探索。

6. 1p35-1p36

p73 基因定位于 1p36.32, 是 1997 年发现的 p53 肿瘤抑制因子的同源基因。p73 和 Tp53 的 DNA 结合域(DBD)具有 79% 的氨基酸一致性。两种蛋白都能结合相同的 DNA 序列并反式激活相同的启动子。p73 能够编码具有转录活性的 p73 (TAp73)异构体, 这些异构体含有一个反式激活结构域(TA), 以及具有较短的氨基末端缺乏 TA 结构域的显性负调控 Δ Np73 转录异构体。TAp73 产物发挥类似 p53 的功能, 而 Δ Np73 产物则完全相反。TAp73 全长变异体通过激活细胞或病毒致癌基因、特异性 DNA 损伤等诱导细胞凋亡。p53 和 TAp73 可以诱导 Δ Np73 异构体的表达, 后者形成一个显性负反馈环路来调节前者。TAp73 和 Δ Np73 之间的平衡调节细胞对程序性细胞死亡的敏感性[43]。在 MM 中, 虽然 p73 的缺失鲜有报道, 但高达 21% 的患者中可见 p73 的高甲基化, 导致其表达沉默, 观察到罕见突变[44]。对小分子的治疗作用进行了研究。PRIMA-1^{Met}/APR-246 在 MM 中, PRIMA-1^{Met}可以诱导 MM 细胞凋亡, 抑制 MM 细胞的克隆形成和迁移。这种作用不是 p53 依赖的, 而是部分 p73 依赖的, 它诱导 p73 的激活, 上调 Noxa, 下调 MCL-1 [45]。因此, p73 在 MM 发病机制中的作用以及能否作为治疗靶点主要取决于其异构体。p73 全长可能发挥抑癌作用, 截短异构体可能发挥致癌作用。

7. 小结

我们描述了染色体 1p 的缺失的生物学功能以及它们在 MM 中的病理作用。导致各种肿瘤抑制基因的缺失或下调, 如 MTF2、USP33、MSH4 和 DAB1, 在减数分裂、中心体稳态、神经发育等的调控中具有生物学意义。通过研究这些基因功能, 我们可以更好地了解 MM 的发病机制, 发现新的治疗靶点, 并启发未来治疗方法的发展。

基金项目

国家自然科学基金资助项目(项目编号: 8216010085); 新疆维吾尔自治区天山青年创新团队(项目编号: 2022D14008)。

参考文献

- [1] 中国医师协会血液科医师分会, 中华医学会血液学分会. 中国多发性骨髓瘤诊治指南(2022 年修订) [J]. 中华内

- 科杂志, 2022, 61(5): 480-487.
- [2] Rajkumar, S.V. (2022) Multiple Myeloma: 2022 Update on Diagnosis, Risk Stratification, and Management. *American Journal of Hematology*, **97**, 1086-1107. <https://doi.org/10.1002/ajh.26590>
 - [3] Silberstein, J., Tuchman, S. and Grant, S.J. (2022) What Is Multiple Myeloma? *JAMA*, **327**, 497. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.25306>
 - [4] Boise, L.H., Kaufman, J.L., Bahlis, N.J., et al. (2014) The Tao of Myeloma. *Blood*, **124**, 1873-1879. <https://doi.org/10.1182/blood-2014-05-578732>
 - [5] Luo, S., Su, T., Zhou, X., et al. (2022) Chromosome 1 Instability in Multiple Myeloma: Aberrant Gene Expression, Pathogenesis, and Potential Therapeutic Target. *FASEB Journal: Official Publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*, **36**, e22341. <https://doi.org/10.1096/fj.202200354>
 - [6] Neuse, C.J., Lomas, O.C., Schliemann, C., et al. (2020) Genome Instability in Multiple Myeloma. *Leukemia*, **34**, 2887-2897. <https://doi.org/10.1038/s41375-020-0921-y>
 - [7] Hultcrantz, M., Yellapantula, V. and Rustad, E.H. (2020) Genomic Profiling of Multiple Myeloma: New Insights and Modern Technologies. *Best Practice & Research Clinical Haematology*, **33**, Article ID: 101153. <https://doi.org/10.1016/j.beha.2020.101153>
 - [8] Giri, S., Huntington, S.F., Wang, R., et al. (2020) Chromosome 1 Abnormalities and Survival of Patients with Multiple Myeloma in the Era of Novel Agents. *Blood Advances*, **4**, 2245-2253. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2019001425>
 - [9] Panani, A.D., Ferti, A.D., Papaxoinis, C., et al. (2004) Cytogenetic Data as a Prognostic Factor in Multiple Myeloma Patients: Involvement of 1p12 Region an Adverse Prognostic Factor. *Anticancer Research*, **24**, 4141-4146.
 - [10] Boyd, K.D., Ross, F.M., Walker, B.A., et al. (2011) Mapping of Chromosome 1p Deletions in Myeloma Identifies FAM46C at 1p12 and CDKN2C at 1p32.3 as Being Genes in Regions Associated with Adverse Survival. *Clinical Cancer Research: An Official Journal of the American Association for Cancer Research*, **17**, 7776-7784. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-11-1791>
 - [11] Lohr, J.G., Stojanov, P., Carter, S.L., et al. (2014) Widespread Genetic Heterogeneity in Multiple Myeloma: Implications for Targeted Therapy. *Cancer Cell*, **25**, 91-101. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2013.12.015>
 - [12] Liu, S., Chen, H., Yin, Y., et al. (2023) Inhibition of FAM46/TENT5 Activity by BCCIP α Adopting a Unique Fold. *Science Advances*, **9**, eadf5583. <https://doi.org/10.1126/sciadv.adf5583>
 - [13] Zhang, H., Zhang, S.-H., Hu, J.-L., et al. (2021) Structural and Functional Characterization of Multiple Myeloma Associated Cytoplasmic poly(A) Polymerase FAM46C. *Cancer Communications (London, England)*, **41**, 615-630. <https://doi.org/10.1002/cac2.12163>
 - [14] Manfrini, N., Mancino, M., Miluzio, A., et al. (2020) FAM46C and FNDC3A Are Multiple Myeloma Tumor Suppressors That Act in Concert to Impair Clearing of Protein Aggregates and Autophagy. *Cancer Research*, **80**, 4693-4706. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-20-1357>
 - [15] Kanasugi, J., Hanamura, I., Ota, A., et al. (2020) Biallelic Loss of FAM46C Triggers Tumor Growth with Concomitant Activation of Akt Signaling in Multiple Myeloma Cells. *Cancer Science*, **111**, 1663-1675. <https://doi.org/10.1111/cas.14386>
 - [16] Comet, I., Riising, E.M., Leblanc, B., et al. (2016) Maintaining Cell Identity: PRC2-Mediated Regulation of Transcription and Cancer. *Nature Reviews. Cancer*, **16**, 803-810. <https://doi.org/10.1038/nrc.2016.83>
 - [17] Perino, M., van Mierlo, G., Karemaker, I.D., et al. (2018) MTF2 Recruits Polycomb Repressive Complex 2 by Helical-Shape-Selective DNA Binding. *Nature Genetics*, **50**, 1002-1010. <https://doi.org/10.1038/s41588-018-0134-8>
 - [18] Saul, M.C., Majdak, P., Perez, S., et al. (2017) High Motivation for Exercise Is Associated with Altered Chromatin Regulators of Monoamine Receptor Gene Expression in the Striatum of Selectively Bred Mice. *Genes, Brain, and Behavior*, **16**, 328-341. <https://doi.org/10.1111/gbb.12347>
 - [19] Yang, Z., Sun, Q., Guo, J., et al. (2019) GRSF1-Mediated MIR-G-1 Promotes Malignant Behavior and Nuclear Autophagy by Directly Upregulating TMED5 and LMNB1 in Cervical Cancer Cells. *Autophagy*, **15**, 668-685. <https://doi.org/10.1080/15548627.2018.1539590>
 - [20] Liu, Y., Yu, H., Yoo, S., et al. (2019) A Network Analysis of Multiple Myeloma Related Gene Signatures. *Cancers*, **11**, 1452. <https://doi.org/10.3390/cancers11101452>
 - [21] Yan, M., Niu, L., Liu, J., et al. (2021) circEVI5 Acts as a miR-4793-3p Sponge to Suppress the Proliferation of Gastric Cancer. *Cell Death & Disease*, **12**, 774. <https://doi.org/10.1038/s41419-021-04061-4>
 - [22] Małeck, J.M., Odonohue, M.-F., Kim, Y., et al. (2021) Human METTL18 Is a Histidine-Specific Methyltransferase That Targets RPL3 and Affects Ribosome Biogenesis and Function. *Nucleic Acids Research*, **49**, 3185-3203. <https://doi.org/10.1093/nar/gkab088>

- [23] ICGC/TCGA Pan-Cancer Analysis of Whole Genomes Consortium (2023) Author Correction: Pan-Cancer Analysis of Whole Genomes. *Nature*, **614**, E39.
- [24] Hofman, I.J.F., Patchett, S., van Duin, M., *et al.* (2017) Low Frequency Mutations in Ribosomal Proteins RPL10 and RPL5 in Multiple Myeloma. *Haematologica*, **102**, e317-e320. <https://doi.org/10.3324/haematol.2016.162198>
- [25] Hofman, I.J.F., van Duin, M., Bruyne, E., *et al.* (2017) RPL5 on 1p22.1 Is Recurrently Deleted in Multiple Myeloma and Its Expression Is Linked to Bortezomib Response. *Leukemia*, **31**, 1706-1714. <https://doi.org/10.1038/leu.2016.370>
- [26] Zhang, A., Huang, Z., Tao, W., *et al.* (2022) USP33 Deubiquitinates and Stabilizes HIF-2 α to Promote Hypoxia Response in Glioma Stem Cells. *The EMBO Journal*, **41**, e109187. <https://doi.org/10.15252/embj.2021109187>
- [27] Kitamura, H. (2023) Ubiquitin-Specific Proteases (USPs) and Metabolic Disorders. *International Journal of Molecular Sciences*, **24**, 3219. <https://doi.org/10.3390/ijms24043219>
- [28] Chen, S., Liang, Y., Shen, Y., *et al.* (2023) lncRNA XIST/miR-129-2-3p Axis Targets CCP110 to Regulate the Proliferation, Invasion and Migration of Endometrial Cancer Cells. *Experimental and Therapeutic Medicine*, **25**, Article No. 159. <https://doi.org/10.3892/etm.2023.11858>
- [29] Simicek, M., Lievens, S., Laga, M., *et al.* (2013) The Deubiquitylase USP33 Discriminates between RALB Functions in Autophagy and Innate Immune Response. *Nature Cell Biology*, **15**, 1220-1230. <https://doi.org/10.1038/ncb2847>
- [30] Chng, W.J., Gertz, M.A., Chung, T.-H., *et al.* (2010) Correlation between Array-Comparative Genomic Hybridization-Defined Genomic Gains and Losses and Survival: Identification of 1p31-32 Deletion as a Prognostic Factor in Myeloma. *Leukemia*, **24**, 833-842. <https://doi.org/10.1038/leu.2010.21>
- [31] Clark, N., Wu, X. and Her, C. (2013) MutS Homologues hMSH4 and hMSH5: Genetic Variations, Functions, and Implications in Human Diseases. *Current Genomics*, **14**, 81-90. <https://doi.org/10.2174/1389202911314020002>
- [32] Li, L., Hao, J., Yan, C.-Q., *et al.* (2020) Inhibition of microRNA-300 Inhibits Cell Adhesion, Migration, and Invasion of Prostate Cancer Cells by Promoting the Expression of DAB1. *Cell Cycle (Georgetown, Tex.)*, **19**, 2793-2810. <https://doi.org/10.1080/15384101.2020.1823730>
- [33] Wang, H., Meng, H., Wang, J., *et al.* (2020) Clinical Characteristics and Prognostic Values of 1p32.3 Deletion Detected through Fluorescence in Situ Hybridization in Patients with Newly Diagnosed Multiple Myeloma: A Single-Center Study in China. *Frontiers of Medicine*, **14**, 327-334. <https://doi.org/10.1007/s11684-019-0712-x>
- [34] Hebraud, B., Leleu, X., Lauwers-Cances, V., *et al.* (2014) Deletion of the 1p32 Region Is a Major Independent Prognostic Factor in Young Patients with Myeloma: The IFM Experience on 1195 Patients. *Leukemia*, **28**, 675-679. <https://doi.org/10.1038/leu.2013.225>
- [35] Bretz, J., Garcia, J., Huang, X., *et al.* (2011) Noxa Mediates p18INK4c Cell-Cycle Control of Homeostasis in B Cells and Plasma Cell Precursors. *Blood*, **117**, 2179-2188. <https://doi.org/10.1182/blood-2010-06-288027>
- [36] Morse, L., Chen, D., Franklin, D., *et al.* (1997) Induction of Cell Cycle Arrest and B Cell Terminal Differentiation by CDK Inhibitor p18(INK4c) and IL-6. *Immunity*, **6**, 47-56. [https://doi.org/10.1016/S1074-7613\(00\)80241-1](https://doi.org/10.1016/S1074-7613(00)80241-1)
- [37] Kulkarni, M.S., Daggett, J.L., Bender, T.P., *et al.* (2002) Frequent Inactivation of the Cyclin-Dependent Kinase Inhibitor p18 by Homozygous Deletion in Multiple Myeloma Cell Lines: Ectopic p18 Expression Inhibits Growth and Induces Apoptosis. *Leukemia*, **16**, 127-134. <https://doi.org/10.1038/sj.leu.2402328>
- [38] Adamia, S., Bhatt, S., Wen, K., *et al.* (2022) Combination Therapy Targeting Erk1/2 and CDK4/6i in Relapsed Refractory Multiple Myeloma. *Leukemia*, **36**, 1088-1101. <https://doi.org/10.1038/s41375-021-01475-z>
- [39] Franz, A., Pirson, P.A., Pilger, D., *et al.* (2016) Chromatin-Associated Degradation Is Defined by UBXN-3/FAF1 to Safeguard DNA Replication Fork Progression. *Nature Communications*, **7**, Article No. 10612. <https://doi.org/10.1038/ncomms10612>
- [40] Li, Y., Wu, X., Li, J., *et al.* (2022) Circ_0004354 Might Compete with Circ_0040039 to Induce NPCs Death and Inflammatory Response by Targeting miR-345-3p-FAF1/TP73 Axis in Intervertebral Disc Degeneration. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, **2022**, Article ID: 2776440. <https://doi.org/10.1155/2022/2776440>
- [41] Song, S., Park, J.K., Shin, S.C., *et al.* (2022) The Complex of Fas-Associated Factor 1 with Hsp70 Stabilizes the Adherens Junction Integrity by Suppressing RhoA Activation. *Journal of Molecular Cell Biology*, **14**, mjac037. <https://doi.org/10.1093/jmcb/mjac037>
- [42] Xie, F., Jin, K., Shao, L., *et al.* (2017) FAF1 Phosphorylation by AKT Accumulates TGF- β Type II Receptor and Drives Breast Cancer Metastasis. *Nature Communications*, **8**, Article No. 15021. <https://doi.org/10.1038/ncomms15021>
- [43] Omran, Z., Dalhat, M., Abdullah, O., *et al.* (2021) Targeting Post-Translational Modifications of the p73 Protein: A Promising Therapeutic Strategy for Tumors. *Cancers*, **13**, 1916. <https://doi.org/10.3390/cancers13081916>
- [44] Schultheis, B., Krämer, A., Willer, A., *et al.* (1999) Analysis of p73 and p53 Gene Deletions in Multiple Myeloma. *Leukemia*, **13**, 2099-2103. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10602435>

<https://doi.org/10.1038/sj.leu.2401609>

- [45] Saha, M.N., Jiang, H., Yang, Y., Reece, D. and Chang, H. (2018) Correction: PRIMA-1Met/APR-246 Displays High Antitumor Activity in Multiple Myeloma by Induction of p73 and Noxa. *Molecular Cancer Therapeutics*, **17**, 1143.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29717080>
<https://doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-18-0096>