

酸性核磷酸蛋白32在恶性肿瘤中的研究进展

康玥坤，龚科瑞

华北理工大学附属医院，河北 唐山

收稿日期：2025年9月17日；录用日期：2025年10月27日；发布日期：2025年11月3日

摘要

酸性核磷酸蛋白32B (Acidic Nuclear Phosphate Protein 32B, ANP32B)是ANP32家族中的一员，ANP32蛋白参与多种生理过程，包括细胞分化、凋亡和细胞增殖。近年来的研究证据表明，ANP32B与多种恶性肿瘤的发生发展及预后密切相关。鉴于ANP32B在恶性肿瘤中的重要作用，其有望成为肿瘤诊断与预后评估的新兴生物标志物。本文旨在综述ANP32B在恶性肿瘤研究中的最新进展。

关键词

酸性核磷酸蛋白，32B，恶性肿瘤，增殖，凋亡，预后

Research Progress of Acidic Nuclear Phosphoprotein 32 in Malignant Tumor

Yuekun Kang, Kerui Gong

Affiliated Hospital of North China University of Science and Technology, Tangshan Hebei

Received: September 17, 2025; accepted: October 27, 2025; published: November 3, 2025

Abstract

Acidic nuclear phosphate protein 32b (ANP32b) is a member of ANP32 family, which is involved in many physiological processes, including cell differentiation, apoptosis and cell proliferation. Recent research evidence shows that ANP32B is closely related to the occurrence, development and prognosis of various malignant tumors. In view of its important role in malignant tumors, ANP32B is expected to become a new biomarker for tumor diagnosis and prognosis evaluation. The purpose of this paper is to review the latest progress of ANP32B in the study of malignant tumors.

Keywords

Acidic Nuclear Phosphoprotein 32b, Malignant Tumor, Proliferation, Apoptosis, Prognosis

Copyright © 2025 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

酸性核磷酸蛋白 32 (Acidic Nuclear Phosphate Protein 32, ANP32)家族是一类在进化上高度保守的蛋白质。根据人类基因组数据库(GenBank)的记录, 该家族包含 9 个成员, 均为智人来源, 具体为 ANP32A 至 E (其中 ANP32E 涵盖 5 种转录变体)。这些家族成员的氨基酸序列长度介于 220 至 290 个残基之间。其结构特点是包含 N 端的亮氨酸富集重复区(Leucine-Rich Repeat, LRR)和 C 端的低复杂度酸性区段(Low Complexity Acidic Region, LCAR)。正是这两个区域赋予了翻译后蛋白显著的酸性特征, 使其能够与细胞核内的碱性蛋白(如组蛋白)紧密结合, 因此 ANP32 家族成员的主要亚细胞定位是细胞核[1]-[5]。ANP32 家族成员参与多种生物学过程, 包括染色质重塑[6] [7]、细胞内物质转运[8] [9]和细胞凋亡[10] [11]等。此外, 该家族的蛋白还能与 SET、KLF5、pRB、NM23H1 和 Axin-110 等多种蛋白结合并相互作用[5], 因此, ANP32 家族与肿瘤的发生发展密切相关。

酸性核磷酸蛋白 32B (Acidic Nuclear Phosphate Protein 32 family member B, ANP32B)是 ANP32 家族的一个成员[12]。它也具有多个同义词, 如 PHAPI2、SSP29、PAL31 或 APRIL [13]。ANP32B 最初是从人类 B 淋巴细胞系 H2LCL 的细胞质中分离纯化, 并被认为与人类白细胞抗原 II 类分子(Human Leukocyte Antigen class II, HLA-II)相关的细胞内信号转导过程有关[14]。后续研究表明, ANP32B 在凋亡小体形成后能够促进 caspase-9 的激活, 从而揭示了其在细胞凋亡过程中作为肿瘤抑制物的调控作用[15]。目前的研究提示, ANP32B 与白血病[11] [16]-[19]、肝癌[20]-[22]、乳腺癌[23] [24]、胰腺癌[25]、结直肠癌[26]、以及前列腺癌[27]等多种肿瘤的发生存在关联。本文旨在综述 ANP32B 的结构特征、生物学功能及其在恶性肿瘤发生发展中的最新研究进展, 为恶性肿瘤的临床诊断和治疗新靶点的探索提供参考思路。

2. ANP32B 的结构与生物学行为

ANP32B 是高度保守的酸性富亮氨酸核磷酸蛋白 32 (ANP32)家族的成员。ANP32 蛋白参与多种生理过程, 包括细胞分化、凋亡和细胞增殖。ANP32B 被鉴定为 caspase-3 的新型直接底物, 并作为白血病细胞凋亡的负调节因子。ANP32B 通过调节树突状细胞成熟因子 CD83 的 mRNA 向细胞质的转运来控制其表达。它还调节转录因子 Kruppel 样因子 5 (KLF5)的活性。酸性核磷酸蛋白 32B (ANP32B)被确定为与 DNA 结合蛋白 Krüppel 样因子相互作用的蛋白, 并被证明以启动子区域特异性的方式介导组蛋白掺入。ANP32B 还参与细胞凋亡、进入 S 期和淋巴母细胞调节。ANP32B 的组蛋白伴侣活性与 ANP32B 同源物 ANP32A 是 INHAT (乙酰转移酶抑制剂)复合物组成部分的证据相一致, 该复合物含有组蛋白伴侣 TAF-I (模板活化因子-I), 可直接结合核心组蛋白, 抑制核心组蛋白 H3 和 H4 的乙酰化。ANP32A 和 ANP32B 的氨基酸同一性为 69.8%, ANP32 磷酸化蛋白家族成员由 N 端进化保守的富含亮氨酸重复(LRR)结构域和 C 端可变阴离子区组成。ANP32B 是 ANP32 家族的成员, 该家族是酸性、核进化保守的磷蛋白, 其特征是 N 末端区域含有参与蛋白质 - 蛋白质相互作用的 LRR, C 末端区域为简单的酸性, 含有许多天冬氨酸和谷氨酸残基[6] [7] [23]。LRR 参与激素 - 受体相互作用和酶抑制[6]、基因表达调控[27]、早期哺乳动物发

育[9]和凋亡信号传导[25]。C 末端酸性结构域可能在核小体组装过程中结合组蛋白伴侣[6]。最近, ANP32B 已被证明可作为组蛋白伴侣, 也能结合转录因子来调节转录[26] [27]。

3. ANP32B 对肿瘤的调控作用

3.1. ANP32B 与肝细胞肝癌

肝细胞肝癌(HCC)是世界范围内最常见的恶性肿瘤之一[28]。近年来, 通过早期诊断和更有效的治疗, HCC 的预后已得到显著改善[29]。然而, 晚期患者或局部区域治疗后病情进展的患者预后不良[30]。HCC 患者具有两大特点。一是 HCC 常导致多中心致癌, 局部区域治疗后常出现复发。二是 HCC 常伴有肝硬化。重复或侵入性治疗有导致肝衰竭的风险。预测预后和治疗效果的标志物对于选择治疗方法具有重要意义。

据报道, 在肝细胞肝癌(HCC)中, 酸性富含亮氨酸的核磷蛋白 32 家族成员 A (ANP32A)可促进肿瘤生长, 并作为不良预后的标志物[31] [32]。此外, 蛋白质组学分析表明 ANP32A 是 HCC 组织中的潜在标志物[33]。在肝脏中, ANP32A 充当生长因子[34], 并保护肝细胞免受 CCL4 诱导的损伤[35]。ANP32A 还能减轻乙醇喂养引起的氧化损伤和纤维化[36]。

ANP32B mRNA 表达的低肿瘤/非肿瘤比例与晚期 UICC 分期相关。在人类肝细胞肝癌组织中, TUNEL 阳性细胞与 ANP32B 表达同时存在。肝细胞癌中 ANP32B 的下调可能导致对细胞凋亡的敏感性降低, 从而促进肿瘤进展。这些发现表明, ANP32B 与细胞凋亡相关, 可作为肝细胞肝癌的预后标志物。此外, ANP32B 可作为肝细胞肝癌基因治疗的治疗靶点。因此, 抑制 ANP32B 的下调应能阻止肝细胞肝癌的发展。此外, 识别下调 ANP32B 的因子可能有助于识别与 ANP32B 相关的肝细胞癌凋亡调控靶点。

ANP32B 调节 Bad 磷酸化以及 Bak 和 Bax 的表达, 从而调控肝细胞肝癌中的细胞凋亡。尤其值得一提的是, ANP32B 的下调在抑制细胞凋亡方面发挥着作用。ANP32B 可能成为肝细胞肝癌治疗的一个潜在靶点。

3.2. ANP32B 与血液系统肿瘤

ATRA 信号传导通过 RARa 髓系细胞分化[37] [38], 在此期间, RARa 视黄酸反应元件(RARE)位于 RARb [19]和 RARc [20]等许多基因的启动子中, 并刺激负责 ATRA 诱导分化的基因转录。最近, ANP32B 被鉴定为一种新型组蛋白伴侣, 与转录因子 KLF5 特异性结合, 通过抑制启动子组蛋白乙酰化导致 KLF5 下游基因的转录抑制[39]。基于这些发现, 我们提出 RARa 是另一种由 ANP32B 调节的转录因子。因此, 我们试图检查 ANP32B 是否能调控 RARa 的转录活性, 发现 ANP32B 过表达显著抑制了 RARa 荧光素酶报告基因测定法对 RARb 启动子的 ATRA 依赖性激活。ANP32B 如何抑制 RARa 的 ATRA 激活转录活性仍有待研究 ANP32B 的下调不仅增强了白血病细胞的细胞凋亡, 而且还有助于 ATRA 诱导的白血病细胞分化。因此, ANP32B 可能作为白血病治疗的潜在治疗靶点。

首次为 ANP32B 在 B-ALL 中的抑癌作用提供了证据。与非白血病对照相比, CML 患者的 ANP32B 表达较高, 而通过数据库分析和临床患者样本发现 B-ALL 患者的 ANP32B 表达受到抑制, ANP32B 表达低的患者预后较差。DNA 高甲基化和翻译后调控是抑癌基因失调的常见机制[40] [41], 因此 B-ALL 患者中 ANP32B 下调的潜在机制有待进一步研究。使用了两种特征明确的小鼠模型来研究 Anp32b 缺陷对 B-ALL 发生和发展的影响。定向祖细胞 B 细胞中的 N-myc 过表达能够诱导前 B-ALL/淋巴瘤[42]。BCR-ABL p190 诱导的小鼠模型是一种与人类相关的模型, 反映了人类疾病的病理, 因为人类 B-ALL 细胞通常含有 BCR-ABL p190 融合基因[43]。Yang 等人研究表明[44], Anp32b 缺陷在两种模型中均显著促进 B-ALL 的发展, 这表明 ANP32B 对由不同基因突变体驱动的不同类型 B-ALL 具有相同的影响。证明 ANP32B 与

PU.1 相互作用并增强其转录活性, 从而抑制小鼠 B-ALL 的发生发展。值得注意的是, ANP32B 在 B-ALL 患者中表达较低, 因此上调 ANP32B 的表达有望成为治疗 B-ALL 的一种极具前景的治疗策略。

3.3. ANP32B 与前列腺癌

前列腺癌(PC)影响着全球数百万男性; 其发病率和死亡率都在上升[45]。尽管降低 AR 信号的雄激素剥夺治疗(ADT)最初有效, 但随后调控基因的突变最终导致去势抵抗性前列腺癌(CRPC), 这与病情进一步进展和侵袭性相关[46][47]。多西他赛和第二代雄激素受体靶向药物(恩杂鲁胺和阿比特龙)是 CRPC 的传统标准治疗方法[48][49]; 耐药性不可避免地会出现。新的治疗策略至关重要。

Zhou 等人[50]发现 ANP32B 敲低后 c-Myc 蛋白和 mRNA 水平降低, 这表明 ANP32B 组蛋白伴侣可能直接与 c-Myc 结合, 从而调节其转录活性或上游控制通路, 如 MAPK/ERK/P38 [51], JAK/STAT 通路[52], PI3K/AKT 通路[53]和/或经典的 WNT/ β -catenin 通路[54], 间接影响 c-Myc 活性。我们发现 c-Myc 活性受 ANP32B 调控, 这是一个新发现; ANP32B 下游存在一条新的致癌途径。

c-Myc 是一种“全局”转录因子, 影响免疫系统和许多下游事件, 包括细胞增殖、分化、存活和凋亡[53]。我们发现 ANP32B 敲低会抑制 PC 细胞生长/增殖, 而异位 c-Myc 表达可挽救这些缺陷。细胞周期分析表明, 异位 c-Myc 还可挽救 shANP32B 细胞中的细胞周期 G0/G1 阻滞以及细胞周期蛋白 D1 和 E1 以及 p-Rb 蛋白表达。我们发现 c-Myc 显著影响细胞周期和细胞增殖。在之前的研究中, shRNA 介导的 10 种癌细胞系中的 c-Myc 敲低引发了 G0/G1 细胞周期阻滞[53][54]。c-Myc 诱导 CDK2、CDK4 和 CDK6 [32]以及细胞周期蛋白 D1 [54]、D2 [56]、D3 [57]、E1 [58]、E2 [59]的表达。细胞周期蛋白 E1/2-CDK2 复合物是 G1 末期 Rb 磷酸化所必需的[60]。此外, c-Myc 可以反式激活 AP4 以消除 TGF- β 诱导的 p21 表达[61]。这些研究结果以及我们的研究结果表明 ANP32B 通过 c-Myc 信号传导调节 PC 细胞增殖和细胞周期。

ANP32B 敲低可降低 c-Myc 信号, 进而抑制前列腺癌(PC)细胞生长。Zhou 等人研究表明[62]ANP32B 与 c-Myc 信号之间存在调控关联, 这进一步加深了对 c-Myc 如何调控恶性肿瘤的认识。ANP32B 在 PC 组织中的水平较高, 尤其是在高 GS 患者中。因此, ANP32B 既可以作为 PC 的有用预后生物标志物, 也可以作为有价值的治疗靶点。

3.4. ANP32B 与乳腺癌

ANP32B 蛋白在乳腺癌患者中高表达, 且其表达水平与乳腺癌组织的组织学分级直接相关。这些数据提示 ANP32B 可作为乳腺癌治疗的预测指标。肿瘤和敲低模型中 ANP32B 的表达升高也与 p-AKT 的高表达相关, 提示 ANP32B 可能通过其作用机制影响细胞增殖和肿瘤进展。

已证实激活的 AKT 通路在正常细胞和乳腺癌细胞增殖中发挥重要作用[63][64]。我们发现, 在 ANP32B 敲低的细胞中, p-AKT 水平显著降低。此外, 恢复 AKT 或维持 AKT 的组成性活性表达可以挽救 ANP32B 缺陷对细胞增殖的抑制, ANP32B 缺陷对乳腺癌细胞增殖的抑制主要通过激活 AKT 介导。

Yang 等人研究[65]表明, ANP32B 通过对 p-AKT 的正向调控, 发挥着细胞增殖的主要促进作用。在生理学背景下, ANP32B 的敲除会阻碍哺乳动物的正常发育; 而在病理学背景下, ANP32B 的缺失则可抑制肿瘤的生长和转化。值得注意的是, ANP32B 在乳腺癌患者中检测出率较高, 因此 ANP32B 有望成为乳腺癌治疗的潜在靶点。

4. 小结与展望

综上所述, ANP32B 在转录及翻译后水平上, 均参与调控细胞增殖、细胞凋亡、细胞周期进程和基

因表达等关键生物学过程。近年来的研究报道提示, ANP32B 可作为关键的细胞辅助因子或限制因子, 参与多种病毒在人体内复制的过程。然而, 相较于其广泛的生物学功能, 目前关于 ANP32B 在肿瘤发生发展中的研究仍显不足。已有证据表明, ANP32B 可通过调控周期相关蛋白(如 Bcl-2、Bad、Bak 和 Bax)来影响肿瘤细胞的凋亡进程; 此外, ANP32B 也可能与 MARK 及 PI3K-AKT 信号通路相互作用, 从而在肿瘤发生中发挥促进作用。基于这些发现, ANP32B 展现出成为新型恶性肿瘤预后生物标志物及潜在药物治疗靶点的潜力。然而, ANP32B 在肿瘤发生发展中的具体作用机制仍需通过大样本、多角度地深入研究加以阐明。特别是在肿瘤侵袭转移、血管生成以及抗肿瘤药物耐药性等方面, 相关研究尚待深入, 以期填补现有知识空白, 为肿瘤的诊断、治疗和预防策略创新提供新的科学依据。

参考文献

- [1] Kadkol, S.S., Brody, J.R., Epstein, J.I., Kuhajda, F.P. and Pasternack, G.R. (1998) Novel Nuclear Phosphoprotein pp32 Is Highly Expressed in Intermediate- and High-Grade Prostate Cancer. *The Prostate*, **34**, 231-237. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1097-0045\(19980215\)34:3<231::aid-pros11>3.0.co;2-f](https://doi.org/10.1002/(sici)1097-0045(19980215)34:3<231::aid-pros11>3.0.co;2-f)
- [2] Mutai, H., Toyoshima, Y., Sun, W., Hattori, N., Tanaka, S. and Shiota, K. (2000) PAL31, a Novel Nuclear Protein, Expressed in the Developing Brain. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **274**, 427-433. <https://doi.org/10.1006/bbrc.2000.3133>
- [3] Pan, W., da Graca, L.S., Shao, Y., Yin, Q., Wu, H. and Jiang, X. (2009) PHAPI/pp32 Suppresses Tumorigenesis by Stimulating Apoptosis. *Journal of Biological Chemistry*, **284**, 6946-6954. <https://doi.org/10.1074/jbc.m805801200>
- [4] Khan, M.Z., Vaidya, A. and Meucci, O. (2011) CXCL1 2-Mediated Regulation of ANP32A/LANP, a Component of the Inhibitor of Histone Acetyl Transferase (INHAT) Complex, in Cortical Neurons. *Journal of Neuroimmune Pharmacology*, **6**, 163-170.
- [5] Reilly, P.T., Yu, Y., Hamiche, A., *et al.* (2014) Cracking the ANP32 Whips: Important Functions, Unequal Requirement, and Hints at Disease Implications. *Bioessays*, **36**, 1062-1071.
- [6] Katayose, Y., Li, M., Al-Murrani, S.W.K., Shenolikar, S. and Damuni, Z. (2000) Protein Phosphatase 2A Inhibitors, I1PP2A and I2PP2A, Associate with and Modify the Substrate Specificity of Protein Phosphatase 1. *Journal of Biological Chemistry*, **275**, 9209-9214. <https://doi.org/10.1074/jbc.275.13.9209>
- [7] Habrukowich, C., Han, D.K., Le, A., Rezaul, K., Pan, W., Ghosh, M., *et al.* (2010) Sphingosine Interaction with Acidic Leucine-Rich Nuclear Phosphoprotein-32a (ANP32A) Regulates PP2A Activity and Cyclooxygenase (COX)-2 Expression in Human Endothelial Cells. *Journal of Biological Chemistry*, **285**, 26825-26831. <https://doi.org/10.1074/jbc.m110.147058>
- [8] Moore, M.J. and Rosbash, M. (2001) TAPing into mRNA Export. *Science*, **294**, 1841-1842. <https://doi.org/10.1126/science.1067676>
- [9] Fries, B., Heukeshoven, J., Hauber, I., Grüttner, C., Stocking, C., Kehlenbach, R.H., *et al.* (2007) Analysis of Nucleocytoplasmic Trafficking of the Hur Ligand APRIL and Its Influence on CD83 Expression. *Journal of Biological Chemistry*, **282**, 4504-4515. <https://doi.org/10.1074/jbc.m608849200>
- [10] Kim, H., Jiang, X., Du, F. and Wang, X. (2008) PHAPI, CAS, and Hsp70 Promote Apoptosome Formation by Preventing Apaf-1 Aggregation and Enhancing Nucleotide Exchange on Apaf-1. *Molecular Cell*, **30**, 239-247. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2008.03.014>
- [11] Shen, S.M., Yu, Y., Wu, Y.L., *et al.* (2010) Downregulation of ANP32B, a Novel Substrate of Caspase-3, Enhances Caspase-3 Activation and Apoptosis Induction in Myeloid Leukemic Cells. *Carcinogenesis*, **31**, 419-426. <https://doi.org/10.1093/carcin/bgp320>
- [12] Matilla, A. and Radrizzani, M. (2005) The Anp32 Family of Proteins Containing Leucine-Rich Repeats. *The Cerebellum*, **4**, 7-18. <https://doi.org/10.1080/14734220410019020>
- [13] Leo, V.I., Bunte, R.M. and Reilly, P.T. (2016) BALB/c-Congenic Anp32b-Deficient Mice Reveal a Modifying Locus That Determines Viability. *Experimental Animals*, **65**, 53-62. <https://doi.org/10.1538/expanim.15-0062>
- [14] Vaesen, M., Barnikol-Watanabe, S., Gotz, H., *et al.* (1994) Purification and Characterization of Two Putative HLA Class II Associated Proteins: PHAPI and PHAPII. *Biological Chemistry Hoppe-Seyler*, **375**, 113-126.
- [15] Jiang, X., Kim, H., Shu, H., Zhao, Y., Zhang, H., Kofron, J., *et al.* (2003) Distinctive Roles of PHAP Proteins and Prothymosin- α in a Death Regulatory Pathway. *Science*, **299**, 223-226. <https://doi.org/10.1126/science.1076807>
- [16] Sun, W., Kimura, H., Hattori, N., Tanaka, S., Matsuyama, S. and Shiota, K. (2006) Proliferation Related Acidic Leucine-

- Rich Protein PAL31 Functions as a Caspase-3 Inhibitor. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **342**, 817-823. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2006.02.026>
- [17] Sun, W., Hattori, N., Mutai, H., Toyoshima, Y., Kimura, H., Tanaka, S., *et al.* (2001) PAL31, a Nuclear Protein Required for Progression to the S Phase. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **280**, 1048-1054. <https://doi.org/10.1006/bbrc.2000.4244>
- [18] Yu, Y., Shen, S., Zhang, F., Wu, Z., Han, B. and Wang, L. (2012) Acidic Leucine-Rich Nuclear Phosphoprotein 32 Family Member B (ANP32B) Contributes to Retinoic Acid-Induced Differentiation of Leukemic Cells. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **423**, 721-725. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2012.06.025>
- [19] Li, C.X., Shen, S.M., Wang, L.S., *et al.* (2015) Caspase-3-Resistant Uncleavable form of Acidic Leucine-Rich Nuclear Phosphoprotein 32B Potentiates Leukemic Cell Apoptosis. *Molecular Medicine Reports*, **11**, 2813-2818.
- [20] Ohno, Y., Koizumi, M., Nakayama, H., *et al.* (2017) Downregulation of ANP32B Exerts Anti-Apoptotic Effects in Hepatocellular Carcinoma. *PLOS ONE*, **12**, e0177343.
- [21] 朱迪, 朱晓娜, 杨烁, 等. 酸性亮氨酸核磷酸蛋白 32B 在肝癌组织表达增强并促进肝癌细胞生长的研究[J]. 诊断学理论与实践, 2019, 18(2): 170-176.
- [22] 朱迪. ANP32B 在肝癌发生发展中的作用研究[D]: [硕士学位论文]. 上海: 上海交通大学, 2019.
- [23] Reilly, P.T., Afzal, S., Gorrini, C., *et al.* (2011) Acidic Nuclear Phosphoprotein 32kDa (ANP32) B-Deficient Mouse Reveals a Hierarchy of ANP32 Importance in Mammalian Development. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **108**, 10243-10248.
- [24] Yang, S., Zhou, L., Reilly, P.T., Shen, S., He, P., Zhu, X., *et al.* (2016) ANP32B Deficiency Impairs Proliferation and Suppresses Tumor Progression by Regulating AKT Phosphorylation. *Cell Death & Disease*, **7**, e2082. <https://doi.org/10.1038/cddis.2016.8>
- [25] D'Angelo, A., Sobhani, N., Roviello, G., *et al.* (2019) Tumour Infiltrating Lymphocytes and Immune-Related Genes as Predictors of Outcome in Pancreatic Adenocarcinoma. *PLOS ONE*, **14**, e0219566.
- [26] Uzozie, A.C., Selevsek, N., Wahlander, A., Nanni, P., Grossmann, J., Weber, A., *et al.* (2017) Targeted Proteomics for Multiplexed Verification of Markers of Colorectal Tumorigenesis. *Molecular & Cellular Proteomics*, **16**, 407-427. <https://doi.org/10.1074/mcp.m116.062273>
- [27] Snezhkina, A.V., Lukyanova, E.N., Fedorova, M.S., *et al.* (2019) Novel Genes Associated with the Development of Carotid Paragangliomas. *Journal of Molecular Biology*, **53**, 613-626.
- [28] Bosch, F.X., Ribes, J., Díaz, M. and Cléries, R. (2004) Primary Liver Cancer: Worldwide Incidence and Trends. *Gastroenterology*, **127**, S5-S16. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2004.09.011>
- [29] Saraswat, V.A., Pandey, G. and Shetty, S. (2014) Treatment Algorithms for Managing Hepatocellular Carcinoma. *Journal of Clinical and Experimental Hepatology*, **4**, S80-S89.
- [30] Siegel, A.B., Olsen, S.K., Magun, A. and Brown, R.S. (2010) Sorafenib: Where Do We Go from Here? *Hepatology*, **52**, 360-369.
- [31] Zhu, B., Li, X., Liu, Y., Chang, J., Liu, Y., Zhang, D., *et al.* (2010) Involvement of Hepatopoietin Cn in the Development of Human Hepatocellular Carcinoma. *Clinical & Experimental Metastasis*, **27**, 571-580. <https://doi.org/10.1007/s10585-010-9346-8>
- [32] Chang, J. (2010) Hepatopoietin Cn Suppresses Apoptosis of Human Hepatocellular Carcinoma Cells by Up-Regulating Myeloid Cell Leukemia-1. *World Journal of Gastroenterology*, **16**, 193. <https://doi.org/10.3748/wjg.v16.i2.193>
- [33] Li, C., Ruan, H., Liu, Y., Xu, M., Dai, J., Sheng, Q., *et al.* (2011) Quantitative Proteomics Reveal Up-Regulated Protein Expression of the SET Complex Associated with Hepatocellular Carcinoma. *Journal of Proteome Research*, **11**, 871-885. <https://doi.org/10.1021/pr2006999>
- [34] 崔春平, 张大庆, 石炳祥, 杜绍江, 吴丹, 魏平, 等. 新型人类肝脏生长因子——肝细胞生成素的分离及功能鉴定[J]. 肝脏病学, 2008(47): 986-995.
- [35] 崔春平, 魏平, 刘燕, 张大庆, 王立新, 吴程特. 肝细胞生成素 Cn 对四氯化碳诱导大鼠肝损伤的保护作用[J]. 肝病学研究, 2009(39): 200-206.
- [36] Liu, Y., Saiyan, S., Men, T., Gao, H., Wen, C., Liu, Y., *et al.* (2013) Hepatopoietin Cn Reduces Ethanol-Induced Hepatotoxicity via Sphingosine Kinase 1 and Sphingosine 1-phosphate Receptors. *The Journal of Pathology*, **230**, 365-376. <https://doi.org/10.1002/path.4194>
- [37] Zhu, J. (2001) Lineage Restriction of the Raralpha Gene Expression in Myeloid Differentiation. *Blood*, **98**, 2563-2567. <https://doi.org/10.1182/blood.v98.8.2563>
- [38] Collins, S.J. (2002) The Role of Retinoids and Retinoic Acid Receptors in Normal Hematopoiesis. *Leukemia*, **16**, 1896-1905. <https://doi.org/10.1038/sj.leu.2402718>

- [39] de The, H., del Mar Vivanco-Ruiz, M., Tiollais, P., Stunnenberg, H. and Dejean, A. (1990) Identification of a Retinoic Acid Responsive Element in the Retinoic Acid Receptor & Beta Gene. *Nature*, **343**, 177-180. <https://doi.org/10.1038/343177a0>
- [40] Lehmann, J.M., Zhang, X.K. and Pfahl, M. (1992) RAR Gamma 2 Expression Is Regulated through a Retinoic Acid Response Element Embedded in Sp1 Sites. *Molecular and Cellular Biology*, **12**, 2976-2985. <https://doi.org/10.1128/mcb.12.7.2976>
- [41] Munemasa, Y., Suzuki, T., Aizawa, K., Miyamoto, S., Imai, Y., Matsumura, T., *et al.* (2008) Promoter Region-Specific Histone Incorporation by the Novel Histone Chaperone ANP32B and DNA-Binding Factor Klf5. *Molecular and Cellular Biology*, **28**, 1171-1181. <https://doi.org/10.1128/mcb.01396-07>
- [42] Kulis, M. and Esteller, M. (2010) DNA Methylation and Cancer. In: *Advances in Genetics*, Elsevier, 27-56. <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-380866-0.60002-2>
- [43] Chen, L., Liu, S. and Tao, Y. (2020) Regulating Tumor Suppressor Genes: Post-Translational Modifications. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, **5**, Article No. 90. <https://doi.org/10.1038/s41392-020-0196-9>
- [44] Sugihara, E., Shimizu, T., Kojima, K., Onishi, N., Kai, K., Ishizawa, J., *et al.* (2012) Ink4a and Arf Are Crucial Factors in the Determination of the Cell of Origin and the Therapeutic Sensitivity of Myc-Induced Mouse Lymphoid Tumor. *Oncogene*, **31**, 2849-2861. <https://doi.org/10.1038/onc.2011.462>
- [45] Chen, C., Hao, X., Lai, X., Liu, L., Zhu, J., Shao, H., *et al.* (2021) Oxidative Phosphorylation Enhances the Leukemogenic Capacity and Resistance to Chemotherapy of B Cell Acute Lymphoblastic Leukemia. *Science Advances*, **7**, eabd6280. <https://doi.org/10.1126/sciadv.abd6280>
- [46] Yang, Q., Liu, H.R., Yang, S., Wei, Y.S., *et al.* (2023) ANP32B Suppresses B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia through Activation of PU.1 in Mice. *Cancer Science*, **114**, 2882-2894. <https://doi.org/10.1111/cas.15822>
- [47] Siegel, R.L., Miller, K.D., Wagle, N.S. and Jemal, A. (2023) Cancer Statistics, 2023. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **73**, 17-48. <https://doi.org/10.3322/caac.21763>
- [48] Rebello, R.J., Oing, C., Knudsen, K.E., Loeb, S., Johnson, D.C., Reiter, R.E., *et al.* (2021) Prostate Cancer. *Nature Reviews Disease Primers*, **7**, Article No. 9. <https://doi.org/10.1038/s41572-020-00243-0>
- [49] Pagliarulo, V., Bracarda, S., Eisenberger, M.A., Mottet, N., Schröder, F.H., Sternberg, C.N., *et al.* (2012) Contemporary Role of Androgen Deprivation Therapy for Prostate Cancer. *European Urology*, **61**, 11-25. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2011.08.026>
- [50] Sandhu, S., Moore, C.M., Chiong, E., Beltran, H., Bristow, R.G. and Williams, S.G. (2021) Prostate Cancer. *The Lancet*, **398**, 1075-1090. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(21\)00950-8](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(21)00950-8)
- [51] Cornford, P., van den Bergh, R.C.N., Briers, E., Van den Broeck, T., Cumberbatch, M.G., De Santis, M., *et al.* (2021) EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part II-2020 Update: Treatment of Relapsing and Metastatic Prostate Cancer. *European Urology*, **79**, 263-282. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2020.09.046>
- [52] Wang, X., Wei, Y., Hu, B., Liao, Y., Wang, X., Wan, W., *et al.* (2022) C-Myc-Driven Glycolysis Polarizes Functional Regulatory B Cells That Trigger Pathogenic Inflammatory Responses. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, **7**, Article No. 105. <https://doi.org/10.1038/s41392-022-00948-6>
- [53] Lu, X., An, L., Fan, G., Zang, L., Huang, W., Li, J., *et al.* (2022) EGFR Signaling Promotes Nuclear Translocation of Plasma Membrane Protein TSPAN8 to Enhance Tumor Progression via Stat3-Mediated Transcription. *Cell Research*, **32**, 359-374. <https://doi.org/10.1038/s41422-022-00628-8>
- [54] Scholz, B.A., Sumida, N., de Lima, C.D.M., Chachoua, I., Martino, M., Tzelepis, I., *et al.* (2019) WNT Signaling and AHCTF1 Promote Oncogenic MYC Expression through Super-Enhancer-Mediated Gene Gating. *Nature Genetics*, **51**, 1723-1731. <https://doi.org/10.1038/s41588-019-0535-3>
- [55] Wang, H., Mannava, S., Grachtchouk, V., Zhuang, D., Soengas, M.S., Gudkov, A.V., *et al.* (2008) C-myc Depletion Inhibits Proliferation of Human Tumor Cells at Various Stages of the Cell Cycle. *Oncogene*, **27**, 1905-1915. <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1210823>
- [56] Bouchard, C., Dittrich, O., Kiermaier, A., Dohmann, K., Menkel, A., Eilers, M., *et al.* (2001) Regulation of Cyclin D2 Gene Expression by the Myc/Max/Mad Network: Myc-Dependent TRRAP Recruitment and Histone Acetylation at the cyclin D2 Promoter. *Genes & Development*, **15**, 2042-2047. <https://doi.org/10.1101/gad.907901>
- [57] Yu, Q., Ciemerych, M.A. and Sicinski, P. (2005) Ras and Myc Can Drive Oncogenic Cell Proliferation through Individual D-Cyclins. *Oncogene*, **24**, 7114-7119. <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1208853>
- [58] Zeller, K.I., Zhao, X., Lee, C.W.H., Chiu, K.P., Yao, F., Yustein, J.T., *et al.* (2006) Global Mapping of C-Myc Binding Sites and Target Gene Networks in Human B Cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **103**, 17834-17839. <https://doi.org/10.1073/pnas.0604129103>
- [59] Qi, Y., Tu, Y., Yang, D., Chen, Q., Xiao, J., Chen, Y., *et al.* (2007) Cyclin a but Not Cyclin D1 Is Essential for C-Myc-

-
- Modulated Cell-Cycle Progression. *Journal of Cellular Physiology*, **210**, 63-71. <https://doi.org/10.1002/jcp.20816>
- [60] Nevins, J.R. (2001) The Rb/E2F Pathway and Cancer. *Human Molecular Genetics*, **10**, 699-703. <https://doi.org/10.1093/hmg/10.7.699>
- [61] Jung, P., Menssen, A., Mayr, D. and Hermeking, H. (2008) AP4 Encodes a C-MYC-Inducible Repressor of p21. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **105**, 15046-15051. <https://doi.org/10.1073/pnas.0801773105>
- [62] Dillon, R.L., White, D.E. and Muller, W.J. (2007) The Phosphatidylinositol 3-Kinase Signaling Network: Implications for Human Breast Cancer. *Oncogene*, **26**, 1338-1345. <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1210202>
- [63] Skeen, J.E., Bhaskar, P.T., Chen, C., Chen, W.S., Peng, X., Nogueira, V., *et al.* (2006) Akt Deficiency Impairs Normal Cell Proliferation and Suppresses Oncogenesis in a P53-Independent and Mtorc1-Dependent Manner. *Cancer Cell*, **10**, 269-280. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2006.08.022>
- [64] Zhou, F., Li, F., Xie, F., Zhang, Z., Huang, H. and Zhang, L. (2014) TRAF4 Mediates Activation of TGF- β Signaling and Is a Biomarker for Oncogenesis in Breast Cancer. *Science China Life Sciences*, **57**, 1172-1176. <https://doi.org/10.1007/s11427-014-4727-x>
- [65] Yang, S., Zhou, L., Reilly, P.T., Shen, S., He, P., Zhu, X., *et al.* (2016) ANP32B Deficiency Impairs Proliferation and Suppresses Tumor Progression by Regulating AKT Phosphorylation. *Cell Death & Disease*, **7**, e2082. <https://doi.org/10.1038/cddis.2016.8>