

儿童急性淋巴细胞白血病PAX5基因的研究进展

罗雅心, 方睿涵, 吴学东*

南方医科大学南方医院儿科, 广东 广州

收稿日期: 2024年10月28日; 录用日期: 2024年11月21日; 发布日期: 2024年11月28日

摘要

急性淋巴细胞白血病是儿童常见的血液系统恶性肿瘤。最常见的遗传改变基因之一是PAX5基因。PAX5基因的表达贯穿B细胞发育的整个过程, 其改变包括拷贝数变异、重排、基因内扩增、选择性剪切和点突变等。PAX5与伴侣基因产生融合蛋白通过干扰白血病细胞中正常PAX5蛋白的转录活性而发挥竞争性抑制剂的作用。PAX5基因相关的B-ALL亚型PAX5 P80R在儿童病例中与较差预后相关, PAX5alt亚型患者被归为高风险的频率高于标准风险。本文就PAX5基因在急性淋巴细胞白血病中的发病机制、融合基因及治疗策略进行综述。

关键词

急性淋巴细胞白血病, PAX5基因, 儿童

Research Progress of PAX5 Gene in Children with Acute Lymphoblastic Leukemia

Yaxin Luo, Ruihan Fang, Xuedong Wu*

Department of Pediatrics, Nanfang Hospital, Southern Medical University, Guangzhou Guangdong

Received: Oct. 28th, 2024; accepted: Nov. 21st, 2024; published: Nov. 28th, 2024

Abstract

Acute lymphoblastic leukemia (ALL) is a common hematologic malignancy in children, with one of the most frequently altered genes being the PAX5 gene. The expression of the PAX5 gene is involved throughout the entire process of B-cell development, and its alterations include copy number variations, rearrangements, intragenic amplifications, alternative splicing, and point mutations. The

*通讯作者。

文章引用: 罗雅心, 方睿涵, 吴学东. 儿童急性淋巴细胞白血病 PAX5 基因的研究进展[J]. 亚洲儿科病例研究, 2024, 12(3): 13-19. DOI: 10.12677/acrp.2024.123003

fusion proteins formed by PAX5 and its partner genes act as competitive inhibitors by interfering with the normal transcriptional activity of the PAX5 protein in leukemic cells. The PAX5 gene-related B-ALL subtype PAX5 P80R was associated with a poorer prognosis in childhood cases, and patients with the PAX5alt subtype were classified as high risk more often than the standard risk. This review summarizes the role of the PAX5 gene in the pathogenesis of ALL, its fusion genes, and related therapeutic strategies.

Keywords

Acute Lymphoblastic Leukemia, PAX5 Gene, Children

Copyright © 2024 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

PAX5 基因属于 paired-box (PAX) 结构家族, 包含 9 个高度保守的结构域, 是 B 细胞发育和维持的主要调控因子, 也是 B 细胞急性淋巴细胞白血病中最常见的遗传改变靶点之一。PAX 基因在人类 B 细胞急性淋巴细胞白血病中被鉴定为单倍剂量不足的抑癌基因, 即 PAX 单等位基因突变或缺失后, 另一个等位基因正常表达翻译后的蛋白水平不足以维持正常的生理功能, 导致特定表型出现[1]。全面的基因组研究强调 PAX5 是 B-ALL 中最常见的变异基因, 大约三分之一的儿童和成人病例中存在 PAX5 的改变[2]。鉴于 PAX5 的多种基因变异, 已经定义了一种不同的 B-ALL 基因亚型: PAX5 P80R 和 PAX5alt [2]。PAX5 P80R 亚型在不同的队列研究中表现出不同的预后影响, 表明需要进一步研究以准确阐明其临床意义。相反, PAX5alt 亚型患者的预后一直较差, 特别是在同时存在 IKZF1 缺失的情况下[3]。因此, 了解 PAX5 基因的遗传背景和潜在机制对于揭示 B-ALL 的发病机制和探索其临床意义至关重要, 本文现就近年来 PAX5 基因在儿童急性淋巴细胞白血病的研究进展进行综述。

2. PAX5 在 B 细胞发育中的作用

PAX5 基因的表达贯穿 B 细胞发育的整个过程, 其表达水平与 B 细胞发育阶段相关[4]。造血过程中谱系限制性祖细胞的形成受到转录因子网络的严格控制, 包括 PAX5、IKZF1 和 EBF1 等基因的协调作用, 值得注意的是 pro-B 细胞在敲除 PAX5 基因的情况下保留了谱系混杂的能力, 通过适当细胞因子刺激后可分化成其他谱系[5]。PAX5 通过调整基因表达谱来保障 B 细胞的发育, 一方面上调 CD19 和 BLNK 等 B 细胞特异基因的表达, 另一方面下调 FLT3 和 CCL3 等不适合 B 细胞系的基因来抑制替代谱系的选择[6]。PAX5 和 IKZF1 通常被描述为代谢守门人, 其突变破坏了下代谢相关基因的调节, 如胰岛素受体、葡萄糖转运蛋白-1、葡萄糖转运蛋白-6、葡萄糖-6-磷酸脱氢酶和己糖激酶-2 等, 这些基因编码控制葡萄糖摄取和蛋白质利用[7]。葡萄糖的异常摄取和 ATP 的过量产生是促进肿瘤发展和致癌生长的主要因素, 比如葡萄糖转运蛋白-1 的过表达通过增加糖酵解和能量产生来维持癌细胞代谢, 促进了 B-ALL 的恶性转化[7]。此外, PAX5 和 EBF1 积极参与相互的正调节环, 但在 Myc 调控中发挥相反的作用, 并且协同调节 IL-7 信号和叶酸代谢[8] [9]。

3. PAX5 基因在 ALL 中的改变

3.1. 拷贝数变异

PAX5 缺失是 B-ALL 中 PAX5 拷贝数改变最常见的形式, 通常只影响一个等位基因, 其转录物无表

达或表达缺乏功能域截断蛋白, 导致该等位基因功能丧失[10]。在 B-ALL 中, PAX5 杂合性缺失通常伴随关键细胞周期调节因子 CDKN2A 或 CDKN2B 基因的完全缺失[11]。大量研究表明, PAX5 杂合性缺失需要其他致癌病变才能引起明显的恶性转化[10]。成熟细胞中 PAX5 双等位基因缺失会导致白血病的分化和发育, 中位发病时间为 9 个月, 相反 PAX5 杂合缺失小鼠从未发生白血病, 其与 STAT5 协同作用在小鼠中会迅速诱导白血病的发生, 中位发病时间分别为 55 天和 109 天[12]。PAX5 和 EBF1 的复合杂合突变在小鼠中过度激活 IL-7 信号通路从而增加 ALL 的发生频率[13]。与 BCR::ABL1 单独作用相比, PAX5 杂合缺失与 BCR::ABL1 协同作用可产生潜伏期更短且发病率更高的 B-ALL, 这种协同效应可能是 BCR::ABL1 病例中 PAX5 频繁缺失的原因[14]。

3.2. 重排

约有 2.5% 的儿童 B-ALL 患者发生 PAX5 重排与其他基因融合导致 B 细胞发育受阻, 其转录物翻译得到的融合蛋白干扰正常 B 细胞的分化和成熟, 影响 PAX5 的功能并促进白血病的发展[15][16]。在 ALL 中, 涉及 PAX5 基因的染色体易位已被确定为重要的遗传事件[17]。这些易位破坏了 PAX5 基因, 并导致 PAX5 与来自其他染色体的伴侣基因形成融合基因, 这些融合基因编码嵌合蛋白, 可以破坏正常的 B 细胞发育并促进白血病的发生[15]。PAX5 常见的伴侣基因有 ETV6 基因、ELN 基因、FOXP1 基因和 PML 基因等[18]-[20]。PAX5 与不同伴侣基因产生的融合基因表现出不同的 DNA 结合和基因调控活性, 其患病率和预后同样受到特定的融合基因和其他存在的遗传改变的影响。因此, 检测 PAX5 的重排对于 ALL 的诊断和分类、风险分层和治疗选择至关重要。

3.3. 基因内扩增

PAX5 基因内扩增(PAX5-iAmp)在 B-ALL 中发生率约为 0.5%~1.4%, 利用转录组基因表达谱进行无监督分层聚类, 存在 PAX5-iAmp 的 B-ALL 病例形成了一个紧密的聚类, 可以归入 PAX5alt 亚型[21][22]。扩增大多发生在编码 PAX5 的 DNA 结合和八肽结构域的外显子 2 至 5, 考虑到 PAX5-iAmp 扩增的配对结构域, DNA 结合区拷贝数的增加可能会改变与 PAX5 靶基因的结合, 从而导致 B 细胞分化和转化失调[21]。PAX5-iAmp 在 B-ALL 中的具体作用仍需进一步的功能研究。

3.4. 选择性剪接

在正常 B 细胞发育过程中发现了 PAX5 基因的选择性剪切。通过使用两个不同的启动子, PAX5 基因可以产生两个不同的异构体 PAX5A 和 PAX5B [23]。其中 PAX5A 仅在 B 细胞中表达, 而 PAX5B 在所有表达 PAX5 的组织中均有活性, 如神经系统、睾丸和 B 系细胞[23]。在 B-ALL 中, 其他 PAX5 异构体缺失外显子 2、外显子 8-9 或外显子 5 [24][25]。考虑到 B-ALL 中频繁的 PAX5 基因内缺失, B-ALL 中观察到的异构体可能与局灶性缺失而非选择性剪切有关。

3.5. 点突变

点突变在 B-ALL 中的发生率为 7%~10%, 其中 PAX5 P80R 是 PAX5 最常见的序列突变, 位于配对结构域, 具有该突变的 B-ALL 患者被归类为以 PAX5 双等位基因改变、CDKN2A/B 纯合缺失、RAS 信号热点激活突变为特征的新亚型[26]。PAX5 的双等位基因改变与缺失、拷贝中性的杂合性缺失或另一个等位基因的有害突变有关[2]。基因集富集分析提示 B 细胞特异性基因的失调, 表明 PAX5 P80R 降低了 PAX5 的调节活性[2]。PAX5 非同义性突变在 PAX5alt 亚型的发生率为 30%, 而在其他 B-ALL 中的发生率不到 5%, 其在 PAX5alt 亚型中最常见的两个突变是 R38H 和 R140L, 常富含 RAS 信号突变作为协同事件[2]。

4. PAX5 相关伴侣基因

PAX5 融合蛋白被认为是通过干扰白血病细胞中正常 PAX5 蛋白的转录活性而发挥竞争性抑制剂的作用,不同的 PAX5 融合蛋白主要调控不同的基因,其转录活性由伴侣蛋白决定[27]。研究表明,与没有 PAX5 融合基因的患者相比,存在 PAX5 融合基因的患者具有独特的临床和遗传特征,他们往往更年轻,白细胞计数更高,更可能存在其他的基因异常[27]。

4.1. ETV6 基因

ETV6 基因属于 ETS 转录因子家族,可以与超过 30 个染色体发生易位产生融合基因。在 PAX5::ETV6 融合基因中,ETV6 的 DNA 结合域是白血病融合蛋白的一部分,这表明正常 ETV6 靶基因的表达改变参与了白血病的发病机制[28]。PAX5::ETV6 是最常被描述的 PAX5 易位,PAX5 结构域与几乎整个 ETV6 转录因子融合在一起[18]。小鼠实验表明 PAX5::ETV6 影响了部分 B 细胞特异性基因的表达,提示 PAX5::ETV6 在控制细胞存活和致癌 STAT5 信号传导方面发挥了作用[12]。

4.2. FOXP1 基因

FOXP1 是 FOX 转录因子的其中一种,在免疫控制中起关键作用,调节淋巴细胞的存活到胸腺细胞的发育[29]。FOXP1 的突变会引起 B 细胞发育的紊乱,其与 PAX5 的融合抑制了 PAX5 的活性,这可能通过阻止造血细胞转化为成熟的 B 细胞而导致白血病的发生[30]。PAX5::FOXP1 在比较少的 B-ALL 病例中检测到[29]。

4.3. ELN 基因

ELN 编码一种弹性纤维,其降解产物弹性因子可诱导单核细胞增殖,促进癌症进展[31]。在 DG75 细胞里,PAX5::ELN 能够下调 BLNK、LEF1 和 MB1,但不能影响 CD19 和 BLK 的转录[32]。PAX5::ELN 发生时,pro-B 细胞群明显增加,这与骨髓中未成熟 B 细胞和循环 B 细胞的减少有关,表明 PAX5::ELN 可能阻止了白血病前期的 B 细胞分化[33]。

4.4. PML 基因

PML 基因定位于核小体,是转录因子和肿瘤抑制因子,参与维甲酸受体 α 基因的易位[34]。PAX5::PML 融合蛋白在细胞核中发现,定位于被称为 PML 核体的离散亚核室中,对 PAX5 和 PML 均有负面影响[34]。尽管保留了 PAX5 的 DNA 结合结构域,PAX5::PML 基因在体外几乎没有显示出 DNA 结合活性[35]。PAX5-PML 的共表达抑制了 PML 的聚合化,破坏了 PML 核体,使 HeLa 细胞具有凋亡抗性,三氧化二砷处理可诱导 PML 核体重构,并克服 PAX5-PML 在 HeLa 细胞中的抗凋亡作用[35]。

5. PAX5 在治疗中的作用

持续的 PAX5 缺失对维持体内白血病细胞的恶性状态至关重要,重新激活白血病细胞的分化潜能有望克服分化障碍,提供新的治疗策略切入点。在小鼠 B-ALL 模型中,通过 Tet-off 转基因 shPAX5 恢复 PAX5 的表达能够重塑 B 细胞发育实现分化和免疫表型成熟,实现持久的疾病缓解[36]。此外,在携带 PAX5 缺失的 B-ALL 患者样本中恢复 PAX5 的表达能够导致能量危机和细胞死亡[7]。另一方面,强制表达 PAX5 的两个旁系同源基因 PAX2 或 PAX8 能够抑制 PAX5 杂合性突变的 B-ALL 细胞生长。这些同源基因调节 PAX5 靶基因,恢复 B 细胞分化,从而弥补 B-ALL 细胞中 PAX5 单倍体不足[37]。特异性生物标志物同样可以作为个体化治疗的靶点。MEGF10 基因仅在 PAX5 P80R B-ALL 亚型中过表达,这可能是

该亚型的生物标志物和潜在治疗靶点[2]。PAX5 融合基因阳性的患者通常具有独特的临床和遗传特征，包括较年轻的发病年龄、更高的白细胞计数以及伴随其他遗传异常，靶向治疗如酪氨酸激酶抑制剂和免疫疗法在治疗 PAX5 融合阳性患者中展现出潜力，这些特征使得风险分层和个体化治疗成为可能。

6. PAX5 对 ALL 预后的影响

PAX5 基因相关的 B-ALL 亚型 PAX5alt 和 PAX5 P80R 在儿童病例中的复发率分别为 7.1%和 1.0% [38]。在成人 B-ALL 病例中，PAX5 P80R 与良好的预后相关，而在儿童病例中 PAX5 P80R 与较差预后相关[38]。根据美国国家癌症研究所的标准，PAX5alt 亚型患者被归为高风险的频率高于标准风险[39]。

7. 结语与展望

PAX5 基因是 B 细胞发育和维持的主要调控因子，贯穿 B 细胞发育的整个过程，其表达水平与 B 细胞发育阶段相关。目前在急性淋巴细胞白血病中发现了许多与 PAX5 基因相关的异常，包括缺失、基因重排、序列变异、基因内扩增，PAX5 基因与伴侣基因产生的融合蛋白通过干扰白血病细胞中正常 PAX5 蛋白的转录活性而发挥竞争性抑制剂的作用。PAX5 基因相关的 B-ALL 亚型 PAX5 P80R 在儿童病例中与较差预后相关，PAX5alt 亚型患者被归为高风险的频率高于标准风险。持续的 PAX5 缺失对维持体内白血病细胞的恶性状态至关重要，重新激活白血病细胞的分化潜能有望为治疗提供新的切入点，不同亚型中特异性生物标志物也可以为风险分层和个体化治疗提供新方向。因此 PAX5 基因在急性淋巴细胞白血病中的发病机制和治疗靶点仍需要进一步的深入研究。

参考文献

- [1] Mullighan, C.G., Goorha, S., Radtke, I., Miller, C.B., Coustan-Smith, E., Dalton, J.D., *et al.* (2007) Genome-Wide Analysis of Genetic Alterations in Acute Lymphoblastic Leukaemia. *Nature*, **446**, 758-764. <https://doi.org/10.1038/nature05690>
- [2] Gu, Z., Churchman, M.L., Roberts, K.G., Moore, I., Zhou, X., Nakitandwe, J., *et al.* (2019) Pax5-Driven Subtypes of B-Progenitor Acute Lymphoblastic Leukemia. *Nature Genetics*, **51**, 296-307. <https://doi.org/10.1038/s41588-018-0315-5>
- [3] Li, Z., Lee, S.H.R., Chin, W.H.N., Lu, Y., Jiang, N., Lim, E.H., *et al.* (2021) Distinct Clinical Characteristics of DUX4- and PAX5-Altered Childhood B-Lymphoblastic Leukemia. *Blood Advances*, **5**, 5226-5238. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2021004895>
- [4] Simmons, S., Knoll, M., Drewell, C., Wolf, I., Mollenkopf, H., Bouquet, C., *et al.* (2012) Biphenotypic B-Lymphoid/Myeloid Cells Expressing Low Levels of PAX5: Potential Targets of BAL Development. *Blood*, **120**, 3688-3698. <https://doi.org/10.1182/blood-2012-03-414821>
- [5] Mikkola, I., Heavey, B., Horcher, M. and Busslinger, M. (2002) Reversion of B Cell Commitment Upon Loss of PAX5 Expression. *Science*, **297**, 110-113. <https://doi.org/10.1126/science.1067518>
- [6] Schebesta, A., McManus, S., Salvagiotto, G., Delogu, A., Busslinger, G.A. and Busslinger, M. (2007) Transcription Factor PAX5 Activates the Chromatin of Key Genes Involved in B Cell Signaling, Adhesion, Migration, and Immune Function. *Immunity*, **27**, 49-63. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2007.05.019>
- [7] Chan, L.N., Chen, Z., Braas, D., Lee, J., Xiao, G., Geng, H., *et al.* (2017) Metabolic Gatekeeper Function of B-Lymphoid Transcription Factors. *Nature*, **542**, 479-483. <https://doi.org/10.1038/nature21076>
- [8] Somasundaram, R., Jensen, C.T., Tingvall-Gustafsson, J., Åhsberg, J., Okuyama, K., Prasad, M., *et al.* (2021) EBF1 and PAX5 Control Pro-B Cell Expansion via Opposing Regulation of the *Myc* Gene. *Blood*, **137**, 3037-3049. <https://doi.org/10.1182/blood.2020009564>
- [9] Ramamoorthy, S., Kometani, K., Herman, J.S., Bayer, M., Boller, S., Edwards-Hicks, J., *et al.* (2020) EBF1 and PAX5 Safeguard Leukemic Transformation by Limiting IL-7 Signaling, *Myc* Expression, and Folate Metabolism. *Genes & Development*, **34**, 1503-1519. <https://doi.org/10.1101/gad.340216.120>
- [10] Familiades, J., Bousquet, M., Lafage-Pochitaloff, M., Béné, M., Beldjord, K., de Vos, J., *et al.* (2009) PAX5 Mutations Occur Frequently in Adult B-Cell Progenitor Acute Lymphoblastic Leukemia and PAX5 Haploinsufficiency Is Associated with *BCR-ABL1* and *TCF3-PBX1* Fusion Genes: A GRAALL Study. *Leukemia*, **23**, 1989-1998. <https://doi.org/10.1038/leu.2009.135>

- [11] Kim, M., Choi, J.E., She, C.J., Hwang, S.M., Shin, H.Y., Ahn, H.S., *et al.* (2011) PAX5 Deletion Is Common and Concurrently Occurs with CDKN2A Deletion in B-Lineage Acute Lymphoblastic Leukemia. *Blood Cells, Molecules, and Diseases*, **47**, 62-66. <https://doi.org/10.1016/j.bcmd.2011.04.003>
- [12] Heltemes-Harris, L.M., Willette, M.J.L., Ramsey, L.B., Qiu, Y.H., Neeley, E.S., Zhang, N., *et al.* (2011) Ebf1 or Pax5 Haploinsufficiency Synergizes with STAT5 Activation to Initiate Acute Lymphoblastic Leukemia. *Journal of Experimental Medicine*, **208**, 1135-1149. <https://doi.org/10.1084/jem.20101947>
- [13] Prasad, M.A.J., Ungerback, J., Åhsberg, J., Somasundaram, R., Strid, T., Larsson, M., *et al.* (2015) Ebf1 Heterozygosity Results in Increased DNA Damage in Pro-B Cells and Their Synergistic Transformation by Pax5 Haploinsufficiency. *Blood*, **125**, 4052-4059. <https://doi.org/10.1182/blood-2014-12-617282>
- [14] Martín-Lorenzo, A., Auer, F., Chan, L.N., García-Ramírez, I., González-Herrero, I., Rodríguez-Hernández, G., *et al.* (2018) Loss of Pax5 Exploits Sca1-Bcr-Ablp190 Susceptibility to Confer the Metabolic Shift Essential for Pb-ALL. *Cancer Research*, **78**, 2669-2679. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-17-3262>
- [15] Kanayama, T., Imamura, T., Mayumi, A., Soma, E., Sakamoto, K., Hayakawa, F., *et al.* (2020) Functional Analysis of a Novel Fusion Protein PAX5-KIDINS220 Identified in a Pediatric Ph-Like ALL Patient. *International Journal of Hematology*, **112**, 714-719. <https://doi.org/10.1007/s12185-020-02944-4>
- [16] Poppe, B., de Paep, P., Michaux, L., Dastugue, N., Bastard, C., Herens, C., *et al.* (2005) PAX5/IGH Rearrangement Is a Recurrent Finding in a Subset of Aggressive B-NHL with Complex Chromosomal Rearrangements. *Genes, Chromosomes and Cancer*, **44**, 218-223. <https://doi.org/10.1002/gcc.20214>
- [17] Jurado, S., Fedl, A.S., Jaritz, M., Kostanova-Poliakova, D., Malin, S.G., Mullighan, C.G., *et al.* (2022) The PAX5-JAK2 Translocation Acts as Dual-Hit Mutation That Promotes Aggressive B-cell Leukemia via Nuclear STAT5 Activation. *The EMBO Journal*, **41**, e108397. <https://doi.org/10.15252/embj.2021108397>
- [18] Smeenk, L., Fischer, M., Jurado, S., Jaritz, M., Azaryan, A., Werner, B., *et al.* (2017) Molecular Role of the PAX5-ETV6 Oncoprotein in Promoting B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia. *The EMBO Journal*, **36**, 718-735. <https://doi.org/10.15252/embj.201695495>
- [19] Fortschegger, K., Anderl, S., Denk, D. and Strehl, S. (2014) Functional Heterogeneity of PAX5 Chimeras Reveals Insight for Leukemia Development. *Molecular Cancer Research*, **12**, 595-606. <https://doi.org/10.1158/1541-7786.mcr-13-0337>
- [20] Imoto, N., Hayakawa, F., Kurahashi, S., Morishita, T., Kojima, Y., Yasuda, T., *et al.* (2016) B Cell Linker Protein (BLNK) Is a Selective Target of Repression by PAX5-PML Protein in the Differentiation Block That Leads to the Development of Acute Lymphoblastic Leukemia. *Journal of Biological Chemistry*, **291**, 4723-4731. <https://doi.org/10.1074/jbc.m115.637835>
- [21] Jean, J., Kovach, A.E., Doan, A., Oberley, M., Ji, J., Schmidt, R.J., *et al.* (2022) Characterization of PAX5 Intragenic Tandem Multiplication in Pediatric B-Lymphoblastic Leukemia by Optical Genome Mapping. *Blood Advances*, **6**, 3343-3346. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2021006328>
- [22] Zaliava, M., Stuchly, J., Winkowska, L., Musilova, A., Fiser, K., Slamova, M., *et al.* (2019) Genomic Landscape of Pediatric B-Other Acute Lymphoblastic Leukemia in a Consecutive European Cohort. *Haematologica*, **104**, 1396-1406. <https://doi.org/10.3324/haematol.2018.204974>
- [23] Busslinger, M., Klis, N., Pfeffer, P., Graninger, P.G. and Kozmik, Z. (1996) Deregulation of PAX-5 by Translocation of the Emu Enhancer of the IgH Locus Adjacent to Two Alternative PAX-5 Promoters in a Diffuse Large-Cell Lymphoma. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **93**, 6129-6134. <https://doi.org/10.1073/pnas.93.12.6129>
- [24] Sadakane, Y., Zaitzu, M., Nishi, M., Sugita, K., Mizutani, S., Matsuzaki, A., *et al.* (2006) Expression and Production of Aberrant PAX5 with Deletion of Exon 8 in B-Lineage Acute Lymphoblastic Leukaemia of Children. *British Journal of Haematology*, **136**, 297-300. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2006.06425.x>
- [25] Santoro, A., Bica, M.G., Dagnino, L., Agueli, C., Salemi, D., Cannella, S., *et al.* (2009) Altered mRNA Expression of PAX5 Is a Common Event in Acute Lymphoblastic Leukaemia. *British Journal of Haematology*, **146**, 686-689. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2009.07815.x>
- [26] Bastian, L., Schroeder, M.P., Eckert, C., Schlee, C., Sanchez, J.O., Kämpf, S., *et al.* (2019) PAX5 Biallelic Genomic Alterations Define a Novel Subgroup of B-Cell Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia. *Leukemia*, **33**, 1895-1909. <https://doi.org/10.1038/s41375-019-0430-z>
- [27] Nebral, K., Denk, D., Attarbaschi, A., König, M., Mann, G., Haas, O.A., *et al.* (2008) Incidence and Diversity of PAX5 Fusion Genes in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. *Leukemia*, **23**, 134-143. <https://doi.org/10.1038/leu.2008.306>
- [28] Kwiatkowski, B.A., Zielinska-Kwiatkowska, A.G., Bauer, T.R. and Hickstein, D.D. (2000) The ETS Family Member Tel Antagonizes the Fli-1 Phenotype in Hematopoietic Cells. *Blood Cells, Molecules, and Diseases*, **26**, 84-90. <https://doi.org/10.1006/bcmd.2000.0282>
- [29] Coffey, P.J. and Burgering, B.M.T. (2004) Forkhead-Box Transcription Factors and Their Role in the Immune System.

- Nature Reviews Immunology*, **4**, 889-899. <https://doi.org/10.1038/nri1488>
- [30] Katoh, M. and Katoh, M. (2004) Human FOX Gene Family (Review). *International Journal of Oncology*, **25**, 1495-1500. <https://doi.org/10.3892/ijo.25.5.1495>
- [31] Gray, W.R., Sandberg, L.B. and Foster, J.A. (1973) Molecular Model for Elastin Structure and Function. *Nature*, **246**, 461-466. <https://doi.org/10.1038/246461a0>
- [32] Bousquet, M., Broccardo, C., Quelen, C., Meggetto, F., Kuhlein, E., Delsol, G., *et al.* (2006) A Novel PAX5-ELN Fusion Protein Identified in B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia Acts as a Dominant Negative on Wild-Type PAX5. *Blood*, **109**, 3417-3423. <https://doi.org/10.1182/blood-2006-05-025221>
- [33] Jamrog, L., Chemin, G., Fregona, V., Coster, L., Pasquet, M., Oudinet, C., *et al.* (2018) PAX5-ELN Oncoprotein Promotes Multistep B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia in Mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **115**, 10357-10362. <https://doi.org/10.1073/pnas.1721678115>
- [34] Kurahashi, S., Hayakawa, F., Miyata, Y., Yasuda, T., Minami, Y., Tsuzuki, S., *et al.* (2011) PAX5-PML Acts as a Dual Dominant-Negative Form of Both PAX5 and PML. *Oncogene*, **30**, 1822-1830. <https://doi.org/10.1038/onc.2010.554>
- [35] Zhong, S., Salomoni, P., Ronchetti, S., Guo, A., Ruggero, D. and Pandolfi, P.P. (2000) Promyelocytic Leukemia Protein (PML) and Daxx Participate in a Novel Nuclear Pathway for Apoptosis. *The Journal of Experimental Medicine*, **191**, 631-640. <https://doi.org/10.1084/jem.191.4.631>
- [36] Liu, G.J., Cimmino, L., Jude, J.G., Hu, Y., Witkowski, M.T., McKenzie, M.D., *et al.* (2014) PAX5 Loss Imposes a Reversible Differentiation Block in B-Progenitor Acute Lymphoblastic Leukemia. *Genes & Development*, **28**, 1337-1350. <https://doi.org/10.1101/gad.240416.114>
- [37] Hart, M.R., Anderson, D.J., Porter, C.C., Neff, T., Levin, M. and Horwitz, M.S. (2018) Activating PAX Gene Family Paralogues to Complement PAX5 Leukemia Driver Mutations. *PLOS Genetics*, **14**, e1007642. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1007642>
- [38] Jia, Z. and Gu, Z. (2022) PAX5 Alterations in B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia. *Frontiers in Oncology*, **12**, Article 1023606. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.1023606>
- [39] Iacobucci, I., Kimura, S. and Mullighan, C.G. (2021) Biologic and Therapeutic Implications of Genomic Alterations in Acute Lymphoblastic Leukemia. *Journal of Clinical Medicine*, **10**, Article No. 3792. <https://doi.org/10.3390/jcm10173792>