

缺氧骨髓微环境与急性髓系白血病的相關研究

王爱博¹, 李文倩^{2*}

¹青海大学研究生院, 青海 西宁

²青海省人民医院血液科, 青海 西宁

收稿日期: 2023年5月9日; 录用日期: 2023年6月2日; 发布日期: 2023年6月12日

摘要

急性白血病中最常见的类型是急性髓系白血病, 约占成人病例的80%, 且生存率很低。急性髓系白血病是一种侵袭性的血液系统恶性肿瘤, 而缺氧是肿瘤的常见现象。近年来, 众多研究发现缺氧骨髓微环境在急性髓系白血病发病机制中发挥重要作用。因此, 有必要对缺氧骨髓微环境与急性髓系白血病的能量代谢、血管生成、调控细胞增殖、促进细胞归巢、耐药等方面的关系进行阐述。

关键词

缺氧骨髓微环境, 急性髓系白血病, HIF-1 α , 发病机制

Study of Hypoxic Bone Marrow Microenvironment Associated with Acute Myeloid Leukemia

Aibo Wang¹, Wenqian Li^{2*}

¹Graduate School of Qinghai University, Xining Qinghai

²Department of Hematology, Qinghai Provincial People's Hospital, Xining Qinghai

Received: May 9th, 2023; accepted: Jun. 2nd, 2023; published: Jun. 12th, 2023

Abstract

The most common type of acute leukemia is acute myeloid leukemia, which accounts for approx-

*通讯作者。

imately 80% of adult cases and has a poor survival rate. Acute myeloid leukemia is a highly heterogeneous hematologic neoplasm. Hypoxia is a common phenomenon in neoplasms. In recent years, numerous studies have found that the hypoxic bone marrow microenvironment plays an important role in the pathogenesis of acute myeloid leukemia. Therefore, it is necessary to elaborate the relationship between the hypoxic bone marrow microenvironment and acute myeloid leukemia in terms of energy metabolism, angiogenesis, regulation of cell proliferation, promotion of cell homing, and drug resistance.

Keywords

Hypoxic Bone Marrow Microenvironment, Acute Myeloid Leukemia, HIF-1 α , 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

急性髓系白血病(Acute myeloid leukemia, AML)是侵袭性的血液系统恶性肿瘤,其特征是造血干/祖细胞分化潜力受阻,伴随细胞遗传学畸变,复杂性体细胞突变和基因表达改变[1]。其死亡率高,预后较差,对人类健康构成了巨大的威胁。近年来,众多研究涉及缺氧微环境在促进血管生成,加速细胞侵袭、转移,支持细胞耐药中的重要作用及缺氧靶向治疗的新进展。缺氧是实体肿瘤微环境中的一种常见情况,在能量代谢、血管生成和转移等各种生物过程中发挥重要作用[2] [3]。然而,缺氧在AML中的病理生理学作用仍有争议。在骨髓(Bone marrow, BM)中,低氧分压(pO₂)是生理性的,与正常BM相比,白血病BM中缺氧微环境被扩展,并伴有白血病干细胞(Leukemia stem cells, LSC)的增殖[4]。缺氧的BM微环境也被证明有助于急性白血病的进展,耐药性和微小残留病(MRD)的发生[5] [6] [7]。为了应对缺氧,细胞会改变其缺氧相关基因表达,这已被证明与各种实体瘤的预后相关。

2. 骨髓缺氧微环境

AML的发生、发展不仅依赖于细胞固有致癌基因的改变,也与骨髓微环境(BMM)密切相关。BMM包括各种造血、非造血细胞,细胞外基质以及分泌的各种细胞因子,共同参与血细胞的生成,支持组织器官造血[8] [9]。低氧是BMM和造血干细胞(HSC)生态位的重要组成部分,骨髓的低氧微环境,称为低氧生态位,可支持HSC的静止并维持长期的增殖活动,缺氧还影响造血祖细胞(HPC)的扩增并增强红细胞生成和巨核细胞生成[10]。然而,在AML中,一旦受到AML细胞信号的刺激,小动脉的内皮细胞(EC)和周围的间充质干细胞(MSC)就会发生变化。然后小动脉的通透性增加,随后BM中的氧梯度消失,导致整个BM生态位和HSC循环极度缺氧,导致BMM紊乱和重塑,从而将正常的HSC微环境转变为异常的LSC微环境。MSC是骨髓造血微环境的重要组分,在LSC微环境中,MSC产生炎症细胞因子IL-6,可能对免疫细胞和免疫抑制产生相反的作用。TNF- α 是血液系统恶性肿瘤发生的关键介质,白血病发生时MSC产生TNF- α 增多,可能有助于肿瘤生长和免疫抑制。MSC还产生IL-10,这是一种抗炎细胞因子,被认为是AML患者的不良预后因素[11]。此外,MSC还可以分泌生长因子,如GM-CSF和G-CSF,直接参与耐药性。微环境中的MSC、多种免疫和非免疫细胞及其分泌的各种因子,能够发挥驱动慢性炎症、免疫抑制和促血管生成等作用。AML细胞能够在这样的环境中适应和生长,而被宿主免疫监视系统发现和根除的可能性大大降低,从而支持AML的发生、发展及耐药[12] [13]。

3. 缺氧诱导因子(HIF)

缺氧诱导因子(hypoxia-inducible factor, HIF), 在正常组织细胞对缺氧的急性反应中起重要作用, 而在肿瘤细胞中, HIF 诱导能量代谢的变化, 并阻止缺氧诱导的细胞坏死。迄今已发现的 HIF 包括 HIF-1、HIF-2、HIF-3, HIF 目前关于 HIF-1 的研究较多, 它是一种异二聚体 bHLH-PAS 复合物, 主要由 HIF-1 α 和 HIF-1 β 两个亚基构成。在常氧状态下, HIF-1 α 亚单位被脯氨酰羟化酶(PHD)羟化。然后羟化的亚基与 VHL 肿瘤抑制蛋白(pVHL)结合形成复合物, 被 E3 连接酶识别, 并通过蛋白酶体途径诱导 HIF 的降解[14]。此外, 抑制 HIF 的因子(FIH)通过羟化作用抑制 HIF 的转录活性。在缺氧条件下, PHD 和 FIH 的下调会诱发 HIF-1 α 的稳定并促使其转位到细胞核, 在那里 HIF-1 α 与 HIF-1 β 相连接。在细胞核中 HIF-1 α/β 复合物与缺氧反应元件(HRE)结合, 调节一些基因的转录。HIF-1 α 诱导许多与癌细胞生长和生存、血管生成、转移、癌症代谢、癌症干细胞维持和对各种癌症治疗方式的抵抗有关的基因表达[15]。血管内皮生长因子(VEGF); 内分泌腺源性 VEGF (EGVEGF), 胰岛素样生长因子-2 (IGF2), P53 和 P21; 转化生长因子- β (TGF- β); 葡萄糖转运体 1,3 (GLUT1,3; 乳酸脱氢酶-A (LDHA); 基质金属蛋白酶(MMPs)和一氧化氮合成酶(NOS₂)等是癌症期间 HIF-1 α 上调的基因。而且这些基因的表达产物几乎均可以保护细胞抵抗缺氧所致的损伤, 促进肿瘤细胞恶性转化[16]。

4. 缺氧 BMM 在 AML 发病机制中的作用

缺氧 BMM 可通过 HIF-1 α 在 AML 发病机制中发挥作用。HIF-1 α 下游基因众多, 而这些下游基因的表达与能量代谢, 血管生成, 细胞存活和增殖, 细胞归巢和迁移, 化疗和放射抗性、遗传不稳定性、免疫逃避、和干细胞维护等细胞功能有关[17]。

4.1. 调节能量代谢

20 世纪 90 年代, Otto Warburg 首次观察到肿瘤比周围正常组织消耗更多的葡萄糖, 从而提出了有氧糖酵解现象, 这种现象现在被称为 Warburg 效应。有氧糖酵解的发生可归因于增殖细胞(如肿瘤细胞)对 ATP 的代谢需求增加[18]。葡萄糖可以在糖酵解途径中随着乳酸的产生而消耗, 或者通过线粒体中的三羧酸循环(TCA)和氧化磷酸化(OXPHOS)将丙酮酸转化为二氧化碳和氧气[19]。丙酮酸激酶(PK)作为一种糖酵解途径的酶, 催化糖酵解的最终步骤, 即从磷酸烯醇丙酮酸(PEP)生成丙酮酸, 然后从细胞质转移到线粒体中, 在线粒体中发生氧化呼吸。一般来说, 在缺氧条件下, 癌细胞的代谢从 OXPHOS 变为糖酵解代谢。低氧影响许多代谢途径, 包括糖酵解、三羧酸循环和磷酸戊糖途径, 以创造一个酸性环境, 并减少活性氧(ROS), 从而促进癌细胞增殖[16]。

4.2. 促进血管生成

缺氧和血管形成是许多血液系统恶性肿瘤的两个常见特征。恶性造血细胞高度消耗氧气, 分泌促血管生成分子, 如血管内皮生长因子 A(VEGFA)22 和白细胞介素, 并通过 BM-MS137 诱导胎盘生长因子(PIGF)分泌。新生血管不仅提供了更多的营养和氧气, 而且也会促进恶性细胞的生存、增殖和耐药性。例如, 恶性造血细胞产生的 VEGFA 刺激血管生成, 但也以自分泌的方式向恶性细胞发出信号, 以促进其自身的生存和增殖[1]。

有研究发现, 缺氧和 HIF-1 α 、HIF-2 α 在肿瘤血管生成过程中发挥重要作用[20]。HIF-1 α 作为 VEGF 的上游靶基因, 当进入细胞核后, 可以与靶基因 VEGF DNA 结合, 启动 VEGF mRNA 的转录。组织缺氧时, HIF-1 α 促进 VEGF 转录, 同时能增加 VEGF mRNA 的稳定性, 从而上调 VEGF 表达, VEGF 能特异性促进血管内皮细胞分裂增殖, 具有较强的血管通透性, 且与细胞外基质相联系, 促进肿瘤血管的生

成和浸润[21]。此外, HIF-1 α 还能刺激一种叫做 HuR 的 RNA 结合蛋白高表达, 该蛋白可与 VEGF mRNA 的 3'非转录区结合, 减少 VEGF 的降解, 从而提高 VEGF 水平。因此, HIF-1 α 通过影响 VEGF 的表达可能会增加 AML 白血病细胞的增殖和侵袭性[22]。同时, VEGF 信号不仅刺激血管生成, 而且还诱导细胞因子, 如粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)、巨噬细胞-集落刺激因子(M-CSF)、粒细胞-集落刺激因子(G-CSF)、IL-6 和不同类型细胞产生的干细胞因子(SCF)的分泌, 从而促进恶性造血细胞增殖。

4.3. 调控细胞增殖、凋亡

在缺氧条件下, 由于线粒体损伤, 细胞无法为蛋白质合成和其他重要生物过程提供足够的能量, 因而导致细胞周期停滞和凋亡。许多研究表明, HIF-1 α 在缺氧诱导的细胞凋亡过程中具有关键功能[23]。p53 作为一种肿瘤抑制蛋白可以直接与 HIF-1 α 亚基相互作用, 因此这种相互作用在缺氧条件下稳定并激活 p53。这些数据表明, HIF-1 α 的表达可能导致缺氧细胞内 p53 蛋白的积累, 从而通过 p53 刺激导致细胞凋亡。

HIF-1 α 表达促进多种生长因子的生成(如 TGF- α , IGF2、FGF 等), 与 HIF-1 α 下游受体结合, 通过 PI3K/Akt/mTOR、JAK/STAT 信号通路促进细胞增殖。HIF-1 α 表达水平上调后, HIF-1 α 与 EPO 的低氧结合区域结合, 激活 EPO 表达, 使红细胞生成增加, 调控红系干/祖细胞分化, 也促进血液向组织转运 O₂ [24]。此外, HIF-1 α 通过自分泌活动因子(autocrine motility factor, AMF), 调控红系干/祖细胞的迁移。HIF-1 α 通过自分泌信号转导途径促进自身生成, 促进 AML 肿瘤细胞发生发展。

正常的 HSC 维持细胞内缺氧并稳定 HIF-1 α 蛋白。在 HIF-1 α 缺陷小鼠中, HSC 以 p16(Ink4a)/p19(Arf) 依赖的方式失去了细胞周期的静止性, 并且在包括骨髓移植, 骨髓抑制或衰老在内的各种应激条件下, HSC 数量均下降[25]。Wang 等研究发现 HIF-1 α 通过阻断 Hes1 基因与启动子 N-box 结合, 阻断 Hes1 基因自我调节, 使 Notch 信号通路中的 Hes1 表达持续上调, 维持 LSC 的自我更新。此外, 在 AML 移植小鼠模型中, 沉默 HIF-1 α 和使用 HIF-1 α 抑制剂棘霉素(echinomycin), 可诱导 LSC 凋亡, 使移植小鼠 LSC 生长能力受损[26]。最新研究发现, HIF-1 α 靶基因同样在 TP53 突变型和野生型 AML 细胞中富集, 棘霉素与靶基因的启动子区域结合, 抑制 HIF-1 α 活性, 杀伤 TP53 突变的 HSC, 并直接杀伤 AML LSC 亚群[27]。对新诊断 AML 患者及健康个体外周血提取的总 RNA 进行实时荧光定量 PCR 分析的研究结果显示, 外周血 HIF-1 α 水平可作为 AML 髓外浸润和疾病进展的早期指标物[28]。因此, 抑制 HIF-1 α 及其下游因子表达可能成为 AML 患者的新治疗方法。

4.4. 加速细胞的迁移和归巢

在 AML 的临床诊断中, 经常检测到骨髓间充质干细胞(MSCs)的减少或丢失, 这种“丢失”现象实际上是由于 MSCs 转化为 CA-MSCs 后表型发生了变化。因此, MSCs 被认为是一种重要的肿瘤基质调节因素, 具有促肿瘤和抗肿瘤作用[29]。有研究证明 MSCs 在正常条件下分泌 CXCL6, 以维持动脉生态位的稳定性。然而, 在缺氧 BMM 中, AML 细胞促进 MSCs 分泌大量炎症因子 CXCL2。CXCL2 扮演着“沟通者”的角色, 将 AML 细胞和骨髓间充质干细胞“联合”在 BMM 中, 创造出有利于 AML 细胞的生长微环境, 使其更好地生存和增殖。CXCL2 促进 AML 细胞和 MSCs 的迁移, 这证明了这一点。先前的研究表明, CXCR4 在所有 AML 细胞中都作为内部分子表达, 在某些特定的 AML 细胞中作为表面分子表达, 而在缺氧条件下其表达水平上调。体外细胞培养和异种移植模型证实了 CXCL12/CXCR4 轴在 AML 细胞归巢中的基本作用[30]。同样, CXCL2/CXCR2 也促进 AML 细胞的迁移和归巢, 并且 CXCR2 的表达在缺氧条件下上调。CXCL2 通过与受体 CXCR2 结合发挥作用。相关研究表明, 阻断 CXCR2 的作用会削弱体内 AML 细胞的生长, CXCR2 表达水平较高与临床预后不佳有关[31]。此外, 有研究发现 CXCL2

在难治性 AML 患者中的表达显著增加, 且总体生存时间较短[12]。

4.5. 支持耐药

药物代谢受到缺氧下药物代谢酶和转运蛋白的药代动力学、表达和功能变化的显著影响。缺氧通过 HIF-1 α 影响细胞色素 P450 (CYP450) 的转录和功能[32]。CYP450 参与抗肿瘤介导的 AML 细胞对化疗的耐药性[33]。药物分解代谢过程途径, 如“外源性代谢过程”、“药物分解代谢过程”、“其他药物代谢酶”、“细胞色素 P450 药物代谢”和“细胞色素 P450 对外源性药物的代谢”显著富集, 这可能与 AML 缺氧微环境中化疗药物浓度和敏感性变化有关。缺氧可能会促进血管生成, 扰乱细胞介导的免疫平衡, 并影响药代动力学, 导致不良预后。缺氧还可以通过激活磷酸肌醇 3-激酶(PI3K)/哺乳动物雷帕霉素靶点(mTOR)途径并与 PIM 表达协同作用, 为 AML 细胞提供生存优势[34]。AML 细胞中 PIM 和 PI3K 协同激活 mTORC1/S6K/4EBP1 途径促进自身增殖、防止线粒体介导的细胞凋亡。mTOR 是线粒体最重要的功能调节器之一, mTOR 的抑制可以减少线粒体损伤, 并有益于 HSC 的生存[35]。mTOR 通路在缺氧条件下维持 AML 细胞处于 G0/G1 期, 这表明缺氧有助于 AML 细胞的化疗耐药性[36]。

5. 结语

AML 作为一种多发的恶性血液系统肿瘤, 严重影响了人类的健康。证据表明, 缺氧是癌症进展的首要驱动因素和主要调节因素。因此, 靶向缺氧是预防癌症发展的最重要途径之一。缺氧 BMM、HIF-1 α 通过调节能量代谢、促进血管生成、调控细胞增殖/凋亡、加速细胞归巢以及支持耐药性等方面促进 AML 的发生、发展。由于缺氧在癌症发展的不同阶段具有复杂甚至相反的功能, 所以需要进一步研究缺氧 BMM、HIF-1 α 对 LSC 及 HSC 的作用机制, 以寻找新的 AML 靶向治疗方法的方法。

参考文献

- [1] Mendez-Ferrer, S., Bonnet, D., Steensma, D.P., *et al.* (2020) Bone Marrow Niches in Haematological Malignancies. *Nature Reviews Cancer*, **20**, 285-298. <https://doi.org/10.1038/s41568-020-0245-2>
- [2] Zhong, J., Wu, H., Bu, X., *et al.* (2021) Establishment of Prognosis Model in Acute Myeloid Leukemia Based on Hypoxia Microenvironment, and Exploration of Hypoxia-Related Mechanisms. *Frontiers in Genetics*, **12**, Article 727392. <https://doi.org/10.3389/fgene.2021.727392>
- [3] Godet, I., Shin, Y.J., Ju, J.A., *et al.* (2019) Fate-Mapping Post-Hypoxic Tumor Cells Reveals a ROS-Resistant Phenotype That Promotes Metastasis. *Nature Communications*, **10**, Article No. 4862. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-12412-1>
- [4] Sendker, S., Waack, K. and Reinhardt, D. (2021) Far from Health: The Bone Marrow Microenvironment in AML, A Leukemia Supportive Shelter. *Children (Basel)*, **8**, Article 371. <https://doi.org/10.3390/children8050371>
- [5] Kuek, V., Hughes, A.M., Kotecha, R.S. and Cheung, L.C. (2021) Therapeutic Targeting of the Leukaemia Microenvironment. *International Journal of Molecular Sciences*, **22**, Article 6888. <https://doi.org/10.3390/ijms22136888>
- [6] Bruno, S., Mancini, M., De Santis, S., *et al.* (2021) The Role of Hypoxic Bone Marrow Microenvironment in Acute Myeloid Leukemia and Future Therapeutic Opportunities. *International Journal of Molecular Sciences*, **22**, Article 6857. <https://doi.org/10.3390/ijms22136857>
- [7] Kaweme, N.M. and Zhou, F. (2021) Optimizing NK Cell-Based Immunotherapy in Myeloid Leukemia: Abrogating an Immunosuppressive Microenvironment. *Frontiers in Immunology*, **12**, Article 683381. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.683381>
- [8] Pinho, S. and Frenette, P.S. (2019) Haematopoietic Stem Cell Activity and Interactions with the Niche. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, **20**, 303-320. <https://doi.org/10.1038/s41580-019-0103-9>
- [9] Gomes, A.C., Saraiva, M. and Gomes, M.S. (2021) The Bone Marrow Hematopoietic Niche and Its Adaptation to Infection. *Seminars in Cell & Developmental Biology*, **112**, 37-48. <https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2020.05.014>
- [10] Bapat, A., Schippel, N., Shi, X., *et al.* (2021) Hypoxia Promotes Erythroid Differentiation through the Development of Progenitors and Proerythroblasts. *Experimental Hematology*, **97**, 32-46. <https://doi.org/10.1016/j.exphem.2021.02.012>
- [11] Shalapour, S. and Karin, M. (2019) Pas de Deux: Control of Anti-Tumor Immunity by Cancer-Associated Inflammation.

- tion. *Immunity*, **51**, 15-26. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2019.06.021>
- [12] Li, L., Zhao, L., Man, J. and Liu, B. (2021) CXCL2 Benefits Acute Myeloid Leukemia Cells in Hypoxia. *International Journal of Laboratory Hematology*, **43**, 1085-1092. <https://doi.org/10.1111/ijlh.13512>
- [13] Ciciarello, M., Corradi, G., Forte, D., Cavo, M. and Curti, A. (2021) Emerging Bone Marrow Microenvironment-Driven Mechanisms of Drug Resistance in Acute Myeloid Leukemia: Tangle or Chance? *Cancers*, **13**, Article 5319. <https://doi.org/10.3390/cancers13215319>
- [14] Tommasini-Ghelfi, S., Murnan, K., Kouri, F.M., et al. (2019) Cancer-Associated Mutation and Beyond: The Emerging Biology of Isocitrate Dehydrogenases in Human Disease. *Science Advances*, **5**, eaaw4543. <https://doi.org/10.1126/sciadv.aaw4543>
- [15] Fernandes, M.T., Calado, S.M., Mendes-Silva, L. and Bragança, J. (2020) CITED2 and the Modulation of the Hypoxic Response in Cancer. *World Journal of Clinical Oncology*, **11**, 260-274. <https://doi.org/10.5306/wjco.v11.i5.260>
- [16] Rashid, M., Zadeh, L.R., Baradaran, B., et al. (2021) Up-Down Regulation of HIF-1 α in Cancer Progression. *Gene*, **798**, Article ID: 145796. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2021.145796>
- [17] Zhu, G., Wang, L., Meng, W., et al. (2021) LOXL2-Enriched Small Extracellular Vesicles Mediate Hypoxia-Induced Premetastatic Niche and Indicates Poor Outcome of Head and Neck Cancer. *Theranostics*, **11**, 9198-9216. <https://doi.org/10.7150/thno.62455>
- [18] Li, X., Yang, Y., Zhang, B., et al. (2022) Lactate Metabolism in Human Health and Disease. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, **7**, Article No. 305. <https://doi.org/10.1038/s41392-022-01151-3>
- [19] Martinez-Outschoorn, U.E., Peiris-Pages, M., Pestell, R.G., Sotgia, F. and Lisanti, M.P. (2017) Cancer Metabolism: A Therapeutic Perspective. *Nature Reviews Clinical Oncology*, **14**, 11-31. <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2016.60>
- [20] 马苑, 付秀华, 王立红. 肿瘤缺氧微环境的研究进展[J]. 癌症进展, 2020, 18(2): 109-112, 147.
- [21] 周程继, 贾家猛, 王贤芝, 等. 缺氧微环境与胃肠道肿瘤转移的关系研究进展[J]. 西部医学, 2017, 29(9): 1328-1331.
- [22] 侯艳, 李文倩, 冯建明, 等. 低氧诱导因子-1 α 参与慢性粒细胞白血病发病机制的研究进展[J]. 国际免疫学杂志, 2018, 41(5): 578-581.
- [23] Karagiota, A., Kourti, M., Simos, G. and Mylonis, I. (2019) HIF-1 α -Derived Cell-Penetrating Peptides Inhibit ERK-Dependent Activation of HIF-1 and Trigger Apoptosis of Cancer Cells under Hypoxia. *Cellular and Molecular Life Sciences*, **76**, 809-825. <https://doi.org/10.1007/s00018-018-2985-7>
- [24] 刘文静, 李大启. 缺氧骨髓微环境在急性髓细胞白血病中的研究现状[J]. 国际输血及血液学杂志, 2022, 45(4): 284-289.
- [25] Takubo, K., Goda, N., Yamada, W., et al. (2010) Regulation of the HIF-1 α Level Is Essential for Hematopoietic Stem Cells. *Cell Stem Cell*, **7**, 391-402. <https://doi.org/10.1016/j.stem.2010.06.020>
- [26] Wang, Y., Liu, Y., Malek, S.N., Zheng, P. and Liu, Y. (2011) Targeting HIF1 α Eliminates Cancer Stem Cells in Hematological Malignancies. *Cell Stem Cell*, **8**, 399-411. <https://doi.org/10.1016/j.stem.2011.02.006>
- [27] Wang, Y., Liu, Y., Bailey, C., et al. (2020) Therapeutic Targeting of TP53-Mutated Acute Myeloid Leukemia by Inhibiting HIF-1 α with Echinomycin. *Oncogene*, **39**, 3015-3027. <https://doi.org/10.1038/s41388-020-1201-z>
- [28] Hoseinkhani, Z., Rastegari-Pouyani, M., Oubari, F., et al. (2019) Contribution and Prognostic Value of TSGA10 Gene Expression in Patients with Acute Myeloid Leukemia (AML). *Pathology—Research and Practice*, **215**, 506-511. <https://doi.org/10.1016/j.prp.2019.01.003>
- [29] Sharma, M., Ross, C. and Srivastava, S. (2019) Ally to Adversary: Mesenchymal Stem Cells and Their Transformation in Leukaemia. *Cancer Cell International*, **19**, Article No. 139. <https://doi.org/10.1186/s12935-019-0855-5>
- [30] Kong, F., He, H., Bai, H., et al. (2022) A Biomimetic Nanocomposite with Enzyme-Like Activities and CXCR4 Antagonism Efficiently Enhances the Therapeutic Efficacy of Acute Myeloid Leukemia. *Bioactive Materials*, **18**, 526-538. <https://doi.org/10.1016/j.bioactmat.2022.03.022>
- [31] Tang, W., Li, Z., Li, X. and Huo, Z.H. (2020) High CXCR2 Expression Predicts Poor Prognosis in Adult Patients with Acute Myeloid Leukemia. *Therapeutic Advances in Hematology*, **11**, 1-13. <https://doi.org/10.1177/2040620720958586>
- [32] Min, Q., Feng, S.L., Lu, H., et al. (2019) Modulation of Drug-Metabolizing Enzymes and Transporters under Hypoxia Environment. *Acta Physiologica Sinica*, **71**, 336-342.
- [33] Alonso, S., Su, M., Jones, J.W., et al. (2015) Human Bone Marrow Niche Chemoprotection Mediated by Cytochrome P450 Enzymes. *Oncotarget*, **6**, 14905-14912. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.3614>
- [34] Li, X., Su, Y., Madlambayan, G., et al. (2019) Antileukemic Activity and Mechanism of Action of the Novel PI3K and Histone Deacetylase Dual Inhibitor CUDC-907 in Acute Myeloid Leukemia. *Haematologica*, **104**, 2225-2240.

<https://doi.org/10.3324/haematol.2018.201343>

- [35] Watanabe, D., Nogami, A., Okada, K., *et al.* (2019) FLT3-ITD Activates RSK1 to Enhance Proliferation and Survival of AML Cells by Activating mTORC1 and eIF4B Cooperatively with PIM or PI3K and by Inhibiting Bad and BIM. *Cancers*, **11**, Article 1827. <https://doi.org/10.3390/cancers11121827>
- [36] Hira, V., Van Noorden, C., Carraway, H.E., Maciejewski, J.P. and Molenaar, R.J. (2017) Novel Therapeutic Strategies to Target Leukemic Cells That Hijack Compartmentalized Continuous Hematopoietic Stem Cell Niches. *Biochimica et Biophysica Acta—Reviews on Cancer*, **1868**, 183-198. <https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2017.03.010>