

DOI:10.3724/SP.J.1008.2013.00295

## UBE1 与 Bcl-2 在弥漫性大 B 细胞淋巴瘤中的表达及意义

陈冰<sup>1\*</sup>, 苏祖兰<sup>2</sup>

1. 皖南医学院病理学教研室, 芜湖 241001
2. 中山大学附属第三医院病理科, 广州 510630

**[摘要]** **目的** 探讨弥漫性大 B 细胞淋巴瘤(DLBCL)中 Ubiquitin-activating enzyme E1(UBE1)和凋亡抑制基因 Bcl-2 蛋白的表达及临床病理意义。**方法** 收集 80 例 DLBCL 组织和 30 例良性淋巴组织反应性增生(RH),应用免疫组化技术(EnVision 二步法)对 DLBCL 组织进行免疫分型并检测其免疫表型 GCB 型、ABC 型中 UBE1、Bcl-2 蛋白的表达;同时检测 UBE1、Bcl-2 蛋白在 RH 组织中的表达。分析 UBE1、Bcl-2 蛋白表达与 DLBCL 患者临床病理特征的关系,及 DLBCL 组织中 UBE1 与 Bcl-2 表达的相关性。**结果** DLBCL 组织中 UBE1 阳性表达率为 65.0%(52/80),RH 组织中阳性表达率为 13.3%(4/30),两者差异具有统计学意义( $P<0.05$ );GCB 型和 ABC 型的阳性表达率分别为 53.3%(16/30)、72.0%(36/50),两者差异具有统计学意义( $P<0.05$ )。DLBCL 组织中 Bcl-2 阳性表达率为 51.3%(41/80),RH 组织中阳性表达率为 10.0%(3/30),两者差异具有统计学意义( $P<0.05$ );GCB 型和 ABC 型的阳性表达率分别为 36.7%(11/30)、60.0%(30/50),两者差异具有统计学意义( $P<0.05$ )。在 DLBCL 组织中,UBE1 的阳性表达率与患者的年龄、累及结外数目有关( $P<0.05$ );Bcl-2 的阳性表达率与 DLBCL 患者的年龄、Ann Arbor 分期、累及结外数目、国际预后指数等病理特征有关( $P<0.05$ )。UBE1 在 ABC 型中的表达与 Bcl-2 的表达呈正相关( $r=0.582, P=0.001$ )。**结论** UBE1、Bcl-2 蛋白在 DLBCL 的 ABC 型中表达较高,在肿瘤的发生、发展及侵袭中起着一定的作用,UBE1 与 Bcl-2 蛋白的高表达可能提示 DLBCL 患者的不良预后。

**[关键词]** 遍在蛋白活化酶 E1; Bcl-2; 弥漫性大 B 细胞淋巴瘤

**[中图分类号]** R 733.41 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2013)03-0295-05

### Expression of UBE1 and Bcl-2 in diffuse large B cell lymphoma and its clinical significance

CHEN Bing<sup>1\*</sup>, SU Zu-lan<sup>2</sup>

1. Department of Pathology, Wannan Medical College, Wuhu 241001, Anhui, China
2. Department of Pathology, The Third Affiliated Hospital of Sun Yat-Sen University, Guangzhou 510630, Guangdong, China

**[Abstract]** **Objective** To study the expression of ubiquitin-activating enzyme E1 (UBE1) and Bcl-2 in diffuse large B cell lymphoma (DLBCL) and its clinicopathological relevance. **Methods** Tumor tissues were collected from 80 DLBCL patients, and tissues from 30 patients with reactive lymphoid hyperplasia (RH) were taken as controls. Immunohistochemistry detection (EnVision method) was used to detect the expressions of CD10, Bcl-6 and MUM1 in DLBCL tissues for immunology typing of GCB or ABC. The expression of UBE1 and Bcl-2 proteins in DLBCL tissues and RH tissues was assayed by immunohistochemical staining, and its correlation with patients' clinical pathological indices were analyzed. We also analyzed the correlation of UBE1 expression with Bcl-2 expression in DLBCL tissues. **Results** The positive rates of UBE1 were 65.0% (52/80) in DLBCL tissues and 13.3% (4/30) in RH tissues ( $P<0.05$ ). The positive rates of UBE1 were 53.3% (16/30) for GCB type DLBCL and 72.0% (36/50) for ABC type ( $P<0.05$ ). The positive rates of Bcl-2 were 51.3% (41/80) in DLBCL tissues and 10.0% (3/30) in RH tissues ( $P<0.05$ ). The positive rates of Bcl-2 were 36.7% (11/30) for GCB type DLBCL and 60.0% (30/50) for ABC type ( $P<0.05$ ). The positive rate of UBE1 was correlated with age and the extranodal involvement site ( $P<0.05$ ). The positive rate of Bcl-2 was correlated with age, Ann Arbor stage, extranodal involvement site and international prognostic index ( $P<0.05$ ). UBE1 expression was positively correlated with Bcl-2 in ABC type DLBCL ( $r=0.582, P=0.001$ ). **Conclusion** UBE1 and Bcl-2 proteins are highly expressed in ABC type DLBCL tissues, which probably

**[收稿日期]** 2012-12-25 **[接受日期]** 2013-02-20

**[基金项目]** 安徽省教育厅自然科学基金(KJ2013B322). Supported by Natural Science Research Fund of Education Department of Anhui Province (KJ2013B322).

**[作者简介]** 陈冰, 硕士生, 讲师.

\* 通信作者(Corresponding author). Tel: 0553-3932474, E-mail: 281993214@qq.com

plays a role in the development and progression of DLBCL. High expression of UBE1 and Bcl-2 may indicate poor prognosis of DLBCL patients.

[Key words] ubiquitin-activating enzyme E1; Bcl-2 protein; diffuse large B-cell lymphoma

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2013, 34(3): 295-299]

弥漫性大 B 细胞淋巴瘤 (diffuse large B cell lymphoma, DLBCL) 占非霍奇金淋巴瘤 (non-Hodgkin's lymphoma, NHL) 的 30% ~ 40%, 是 NHL 中最常见的一个亚型<sup>[1]</sup>。DLBCL 患者经过联合化疗, 50% 可以得到缓解<sup>[2]</sup>。虽然目前关于 DLBCL 研究较多, 但对其早期诊断和临床分期及预后的预测尚缺乏明确的指标。

遍在蛋白活化酶 E1 (ubiquitin-activating enzyme E1, UBE1) 是一种存在于细胞核内、相对分子质量约为 110 000 的蛋白质, 其编码基因定位于人类染色体 Xp11. 23, 是催化遍在蛋白与底物蛋白结合所需要的第一个酶。研究表明, UBE1 过表达, 遍在蛋白-蛋白酶体系统 (ubiquitin-proteasome system, UPS) 功能障碍与许多肿瘤的发生发展有密切的关系<sup>[3]</sup>。而 *Bcl-2* 是一个重要的凋亡抑制基因, 与 DLBCL 的发生关系密切<sup>[4]</sup>。本研究通过免疫组化技术将 DLBCL 进行免疫分型, 同时检测 UBE1、Bcl-2 蛋白在 DLBCL 各亚型及淋巴组织反应性增生 (reactive lymphoid hyperplasia, RH) 中的表达, 并结合临床病理特征, 探讨其在 DLBCL 发生、发展中的作用及与临床病理特征的关系, 为 DLBCL 的临床诊断与治疗提供实验和理论依据。

### 1 材料和方法

1.1 材料 收集皖南医学院附属弋矶山医院 2007 年 10 月至 2010 年 12 月外检标本中诊断明确的 DLBCL 标本 80 例, 其中男性 44 例、女性 36 例; 年龄 25~82 岁, 中位年龄 60 岁。RH 标本 30 例, 其中男性 18 例、女性 12 例; 年龄 15~69 岁, 中位年龄 55 岁。所有标本均经 10% 中性甲醛溶液固定, 石蜡包埋, 常规 H-E 染色, 所有标本的切片均由 2 位以上长期从事淋巴瘤病理诊断的高年资医师参照 2008 年版 WHO 关于淋巴造血组织肿瘤分类标准进行阅片。

1.2 免疫分型 根据 2008 年版 WHO 关于淋巴造血组织肿瘤分类标准, 采用 CD10、Bcl-6 和 MUM1 进行免疫学分型。CD10、Bcl-6 作为生发中心细胞的标记物, CD10<sup>+</sup> 或 CD10<sup>-</sup>/Bcl-6<sup>+</sup> 为 GCB 型, CD10<sup>-</sup>/Bcl-6<sup>-</sup> 为 ABC 型; MUM1 作为非生发中心细胞来源的标记物, 若 CD10<sup>-</sup>/Bcl-6<sup>+</sup>, 则用 MUM1 分类;

MUM1<sup>+</sup> 为 ABC 型, MUM1<sup>-</sup> 为 GCB 型。

1.3 免疫组织化学 EnVision 二步法检测 4 μm 厚的石蜡切片常规脱蜡至水。高压修复抗原处理后, 冷却至室温, 3% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 处理 10 min。PBS 冲洗 5 min × 3, 加一抗放入 4℃ 冰箱孵育过夜。PBS 冲洗 5 min × 3, 滴加聚合物增强剂, 37℃ 孵育箱孵育 20 min, PBS 冲洗 3 min × 3, 滴加酶标抗鼠/兔聚合物, 37℃ 孵育箱孵育 30 min, PBS 冲洗 5 min × 4。DAB 镜检显色 3~5 min, 自来水冲洗终止显色, 苏木精复染, 脱水透明, 中性树胶封片。UBE1 抗体类型为浓缩型, 稀释倍数为 1 : 200, 购自百奇生物科技 (苏州) 有限公司。Bcl-2、CD10、Bcl-6、MUM1 抗体及 DAB 显色剂、EnVision 二步法试剂盒购自福州迈新生物技术公司。UBE1 抗体以扁桃体作为阴性对照, 以已知的阳性片作阳性对照; Bcl-2 抗体阴性对照以 PBS 代替第一抗体, 以 RH 作为阳性对照; CD10、Bcl-6、MUM1 抗体用已知的阳性片作为阳性对照, PBS 代替一抗作阴性对照。

1.4 免疫组化结果判定 抗体阳性判断标准为: UBE1、Bcl-6 和 MUM1 定位于细胞核, Bcl-2 定位于细胞质, CD10 定位于细胞质或胞膜。高倍镜 (×400) 下计数每个视野肿瘤细胞的阳性表达, 黄色或棕色颗粒为阳性表达, >10% 为阳性; >10% 但 ≤ 25% 为弱阳性 (+), >25% 但 ≤ 50% 为中阳性 (++) , >50% 为强阳性 (+++)。其中 Bcl-2 在 RH 组织中的表达主要观察滤泡生发中心 (因为 Bcl-2 在滤泡周边可以高表达<sup>[5]</sup>), 若滤泡生发中心的细胞未见表达则为阴性片, 若滤泡生发中心的细胞也出现阳性表达则为阳性片。

1.5 统计学处理 应用 SPSS 20.0 软件进行统计学分析, 率之间的比较用 χ<sup>2</sup> 检验, UBE1 和 Bcl-2 表达的相关性采用 Spearman 相关分析, 检验水平 (α) 为 0.05。

### 2 结果

2.1 免疫分型结果 80 例 DLBCL 组织中 CD10 阳性 28 例 (35.0%), Bcl-6 阳性 42 例 (52.5%), MUM1 阳性 50 例 (62.5%)。免疫表型 GCB 30 例 (37.5%), ABC 50 例 (62.5%)。见图 1、表 1。

2.2 UBE1 在 DLBCL 和 RH 组织中的表

达 UBE1主要表达于细胞核,少数表达于细胞质。在DLBCL组织中,UBE1表达阳性细胞多为弥漫分布且核膜着色非常清晰,而且胞质中也有较强的表达(图2A)。而在RH组织中,主要是滤泡生发中心的转化性大细胞表达阳性,但核膜着色较弱,而滤泡周围及间区的细胞则为阴性。在扁桃体中,呈阴性表达。80例DLBCL组织中UBE1阳性表达52例(65.0%),30例RH组织中阳性表达4例(13.3%),两者差异具有统计学意义( $P < 0.05$ ); UBE1在GCB型中阳性表达16例(53.3%,16/30),在ABC型中阳性表达36例(72.0%,36/50),在ABC型中表达较高,两者间的差异具有统计学意义( $P = 0.006$ )。

(30/50),在ABC型中表达较高,两者间的差异具有统计学意义( $P = 0.001$ )。

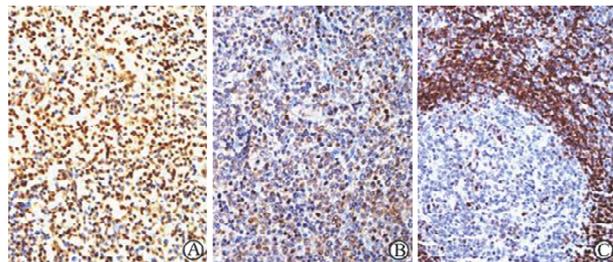


图2 UBE1、Bcl-2在DLBCL组织中的表达及Bcl-2在RH组织中的表达

Fig 2 UBE1 and Bcl-2 expressions in DLBCL tissues and Bcl-2 expression in RH tissues

DLBCL: Diffuse large B cell lymphoma; RH: Reactive lymphoid hyperplasia. Immunohistochemical staining (EnVision method). A: UBE1(++) in DLBCL tissues; B: Bcl-2(++) in DLBCL tissues; C: Bcl-2 in RH tissues (negative expression in germinal center, positive expression outside follicles). Original magnification:  $\times 400$

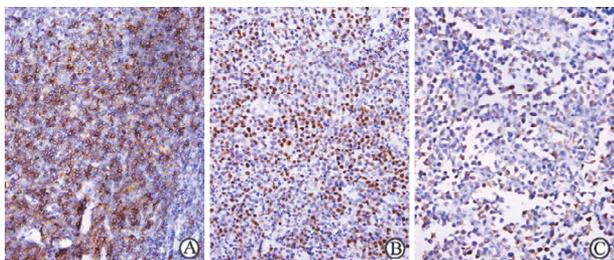


图1 CD10、Bcl-6和MUM1在DLBCL组织中的表达

Fig 1 Expressions of CD10, Bcl-6 and MUM1 in DLBCL tissues

DLBCL: Diffuse large B cell lymphoma. Immunohistochemical staining (EnVision method). A: CD10(++); B: Bcl-6(++); C: MUM1(++). Original magnification:  $\times 400$

表1 80例DLBCL组织的免疫分型

Tab 1 Immunology types of 80 tissues of diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL)

Type	N	CD10		Bcl-6		MUM1	
		+ / ++	-	+ / ++	-	+ / ++	-
GCB	30	28	2	26	4	4	26
ABC	50	0	50	16	34	46	4

2.3 Bcl-2在DLBCL组织和RH组织中的表达 Bcl-2主要表达于细胞质,阳性细胞可呈灶状聚集或弥漫分布。在DLBCL组织中,Bcl-2多为弥漫分布且胞质呈棕黄色颗粒状(图2B)。而在RH组织中,滤泡周围及间区细胞表达阳性,滤泡生发中心的细胞表达为阴性(图2C)。在PBS替代的对照组中,生发中心及滤泡周围均未见表达。80例DLBCL组织中Bcl-2阳性表达41例(51.3%),30例RH中阳性表达3例(10.0%),两者差异具有统计学意义( $P < 0.05$ ); Bcl-2在GCB型中阳性表达率为36.7%(11/30),在ABC型中阳性表达率为60.0%

2.4 DLBCL组织中UBE1和Bcl-2的表达与临床病理特征的关系 UBE1的表达与年龄、累及结外数目有关( $P < 0.05$ ),Bcl-2的表达与年龄、Ann Arbor分期、累及结外数目、国际预后指数(IPI)有关( $P < 0.05$ ,表2)。

2.5 DLBCL组织中UBE1与Bcl-2表达的相关性分析 结果如表3所示,在ABC型中,UBE1的表达与Bcl-2的表达呈正相关( $r = 0.582, P = 0.001$ )。

### 3 讨论

2008年版WHO淋巴造血组织分类标准推荐将DLBCL依据免疫表型分为两个亚型:GCB型和ABC型,其中GCB亚型的预后比ABC型好<sup>[6]</sup>。应用免疫组化技术检测CD10、Bcl-6和MUM1的表达,据此将DLBCL分为GCB型和ABC型,对于指导临床治疗和预后判断具有重要的意义。本研究显示在80例DLBCL中GCB型占37.5%(30/80),ABC型占62.5%(50/80),ABC亚型较GCB型多见。

目前,对于DLBCL的发病机制尚不清楚。与其他肿瘤相似,其发生可能是多条信号通路共同参与的复杂过程。肿瘤细胞凋亡的失衡和肿瘤细胞的增殖是其发生、发展的重要因素。

UPS是广泛存在于真核生物中的蛋白质降解系统,负责大部分细胞内蛋白的代谢,是细胞内蛋白降解的主要方式<sup>[7]</sup>。蛋白质遍在蛋白化还是细胞内调

控蛋白质水平及功能的重要途径,它在细胞周期的调节、信号转导和细胞的应激反应等许多过程中均起着重要作用。遍在蛋白化级联过程的顶端是UBE1,可能负责大多数遍在蛋白化的过程,因而成为药物开发很有吸引力的靶点<sup>[8]</sup>。UBE1的过表达引起的UPS功能障碍可导致一些抑癌基因如*p27*的不稳定,从而造成细胞生理调控机制的紊乱,促进了肿瘤的发生、发展<sup>[9]</sup>。本研究结果显示UBE1在DLBCL组织中的阳性率显著高于RH( $P < 0.05$ ),提示UBE1的过表达在DLBCL发生中起着重要的作用,但UBE1在 $\geq 60$ 岁、累及结外数目超过1个组中的表达反而低于 $< 60$ 岁、累及结外数目不超过1个组,提示UBE1的过表达在肿瘤后期的作用反而低于肿瘤前期,可能与UBE1激活UPS后迅速失活

有关。同时,研究表明UPS是激活转录因子NF- $\kappa$ B的主要途径,导致许多与炎症、细胞存活和增殖相关的基因表达<sup>[10]</sup>。正常情况下,NF- $\kappa$ B位于细胞质内,与抑制因子I $\kappa$ B相互作用,处于失活状态,一旦受到刺激后,释放细胞因子,激活I $\kappa$ B激酶(I $\kappa$ K)复合物,进一步磷酸化I $\kappa$ B蛋白。磷酸化I $\kappa$ B被遍在蛋白化和26S蛋白酶体降解,结果导致NF- $\kappa$ B释放和移位到细胞核内,激活特异靶基因的转录活性<sup>[11]</sup>。因此,UBE1的过表达可能首先激活了UPS,进而参与到NF- $\kappa$ B通路的活化,促进了肿瘤细胞的增殖,参与到DLBCL发生、发展及侵袭过程中。同时,本研究还表明UBE1过表达主要发生在ABC亚型中,提示在分型的基础上探讨UBE1在DLBCL的临床预后判断上具有一定的意义。

表2 DLBCL组织中UBE1和Bcl-2表达与临床病理特征的关系

Tab 2 Relationship of UBE1 and Bcl-2 expressions in DLBCL tissues with clinicopathological features

Characteristics	N	UBE1 (+-+++)			Bcl-2 (+-+++)		
		n(%)	$\chi^2$	P	n(%)	$\chi^2$	P
Sex			0.435	0.509		1.213	0.271
Male	44	30(68.2)			25(56.8)		
Female	36	22(61.1)			16(44.4)		
Age (year)			4.698	0.030		6.004	0.014
$< 60$	36	28(77.8)			13(36.1)		
$\geq 60$	44	24(54.6)			28(63.6)		
Ann Arbor stage			0.020	0.888		11.210	0.001
I/II	38	25(65.8)			12(31.6)		
III/IV	42	27(64.3)			29(69.1)		
No. of extranodal sites			10.676	0.001		34.209	0.001
0-1	37	31(83.8)			32(86.5)		
$> 1$	43	21(48.8)			9(20.9)		
LDH			0.126 <sup>a</sup>	0.723		0.064 <sup>a</sup>	0.800
Normal	70	46(65.7)			35(50.0)		
Elevated	10	6(60.0)			6(60.0)		
IPI			0.293	0.588		10.582	0.001
Low,0-2	60	40(66.7)			20(33.3)		
High,3-5	20	12(60.0)			15(75.0)		

<sup>a</sup>: Value of  $\chi^2$  continuance corrected. DLBCL: Diffuse large B cell lymphoma; LDH: Lactate dehydrogenase; IPI: International prognostic index

表3 DLBCL组织中UBE1与Bcl-2表达的关系

Tab 3 Relationship of UBE1 expression with Bcl-2 expression in DLBCL tissues

Item	GCB type				ABC type			
	UBE1 (+-+++)	UBE1 (-)	r	P	UBE1 (+-+++)	UBE1 (-)	r	P
Bcl-2(+)	5	6	-0.120	0.707	28	2	0.582	0.001
Bcl-2(-)	11	8			8	12		

DLBCL: Diffuse large B cell lymphoma

凋亡抑制基因*Bcl-2*位于人类染色体18q21<sup>[12]</sup>,它通过控制线粒体中凋亡因子的释放在线粒体参与的细胞凋亡途径中起着重要的作用。肿

瘤细胞的永生化的往往是因为肿瘤细胞凋亡过程的异常,且肿瘤细胞的耐药以及对化疗和放疗的敏感性都受到其不同程度的影响。因此,*Bcl-2*在淋巴瘤的

发生、发展过程中都可能起着重要的作用。研究表明,Bcl-2蛋白在滤泡性淋巴瘤中呈高表达<sup>[13]</sup>,也见于DLBCL<sup>[12]</sup>中。本研究结果显示Bcl-2蛋白在DLBCL组织中的阳性率显著高于RH( $P < 0.05$ ),提示Bcl-2蛋白的过表达也参与到DLBCL发生过程中;同时提示在DLBCL和RH中的细胞凋亡环节上存在显著差异,这种差异有助于我们了解DLBCL发生、发展过程中的凋亡特征。研究表明,约30%的DLBCL可发生*Bcl-2*的扩增,从而导致Bcl-2蛋白的高表达<sup>[14]</sup>。且*Bcl-2*是NF- $\kappa$ B的下游关键靶基因之一,活化的NF- $\kappa$ B进入细胞核后可进一步调控*Bcl-2*基因的转录,导致Bcl-2蛋白的高表达<sup>[15]</sup>。因此*Bcl-2*基因的扩增和NF- $\kappa$ B的活化可能是DLBCL发生、发展的重要机制。本研究结果还显示Bcl-2蛋白的表达与患者的年龄、Ann Arbor分期、IPI等病理特征有关,而且分期越往后,Bcl-2蛋白表达率越高,而且研究还表明Bcl-2的过表达也主要发生在ABC亚型中。因此,Bcl-2蛋白的过表达预示DLBCL侵袭性较高及预后不良。对Bcl-2蛋白表达的检测,可作为初步判断DLBCL的恶性程度及预后的重要指标。

本研究结果还显示UBE1与Bcl-2蛋白在ABC亚型表达中呈正相关( $r = 0.582, P = 0.001$ ),提示两者在肿瘤细胞的增殖过程中起着协同促进作用,可能是UBE1激活了UPS,UPS又是激活转录因子NF- $\kappa$ B主要途径,而活化的NF- $\kappa$ B进入细胞核后再调控*Bcl-2*基因的转录,导致Bcl-2蛋白的高表达。此结果提示UBE1与Bcl-2蛋白的高表达可能与DLBCL患者的预后不良有关,同时也为DLBCL的治疗提供了新思路,即是否可以将蛋白酶体抑制剂和针对*Bcl-2*靶点的药物进行联合应用,进而提高化疗药物的疗效及患者的生存率,这需要进一步的临床随访资料及临床用药研究来证实。

#### 4 利益冲突

所有作者声明本文不涉及任何利益冲突。

#### [参考文献]

[1] Fisher R I, Shah P. Current trends in large cell lymphoma[J]. *Leukemia*, 2003, 17: 1948-1960.  
 [2] Armitage J O. My treatment approach to patients with diffuse large B-cell lymphoma[J]. *Mayo Clin Proc*, 2012, 87: 161-171.

[3] Tu Y, Chen C, Pan J, Xu J, Zhou Z G, Wang C Y. The Ubiquitin Proteasome Pathway (UPP) in the regulation of cell cycle control and DNA damage repair and its implication in tumorigenesis[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2012, 5: 726-738.  
 [4] Iqbal J, Sanger W G, Horsman D E, Rosenwald A, Pickering D L, Dave B, et al. BCL2 translocation defines a unique tumor subset within the germinal center B-cell-like diffuse large B-cell lymphoma [J]. *Am J Pathol*, 2004, 165: 159-166.  
 [5] Garcia C F, Swerdlow S H. Best practices in contemporary diagnostic immunohistochemistry: panel approach to hematolymphoid proliferations[J]. *Arch Pathol Lab Med*, 2009, 133: 756-765.  
 [6] Rosenwald A, Wright G, Chan W C, Connors J M, Campo E, Fisher R I, et al. The use of molecular profiling to predict survival after chemotherapy for diffuse large-B-cell lymphoma[J]. *N Engl J Med*, 2002, 346: 1937-1947.  
 [7] Vlachostergios P J, Voutsadakis I A, Papandreou C N. The ubiquitin-proteasome system in glioma cell cycle control[J]. *Cell Div*, 2012, 7: 18.  
 [8] Ungermannova D, Parker S J, Nasveschuk C G, Chapnick D A, Phillips A J, Kuchta R D, et al. Identification and mechanistic studies of a novel ubiquitin E1 inhibitor [J]. *J Biomol Screen*, 2012, 17: 421-434.  
 [9] Bloom J, Pagano M. Deregulated degradation of the cdk inhibitor p27 and malignant transformation[J]. *Semin Cancer Biol*, 2003, 13: 41-47.  
 [10] Kanarek N, Ben-Neriah Y. Regulation of NF- $\kappa$ B by ubiquitination and degradation of the I $\kappa$ Bs[J]. *Immunol Rev*, 2012, 246: 77-94.  
 [11] Hayden M S, Ghosh S. NF- $\kappa$ B, the first quarter-century: remarkable progress and outstanding questions[J]. *Genes Dev*, 2012, 26: 203-234.  
 [12] Tomita N. BCL2 and MYC dual-hit lymphoma/leukemia[J]. *J Clin Exp Hematop*, 2011, 51: 7-12.  
 [13] Kridel R, Sehn L H, Gascoyne R D. Pathogenesis of follicular lymphoma[J]. *J Clin Invest*, 2012, 122: 3424-3431.  
 [14] Pfreundschuh M. Growing importance of MYC/BCL2 immunohistochemistry in diffuse large B-cell lymphomas[J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30: 3433-3435.  
 [15] Zelarayan L, Renger A, Noack C, Zafiriou M P, Gehrke C, van der Nagel R, et al. NF- $\kappa$ B activation is required for adaptive cardiac hypertrophy[J]. *Cardiovasc Res*, 2009, 84: 416-424.