

# 一个MYSM1基因突变致骨髓衰竭综合征4型家系报道附文献复习

黄娟 詹晓芸 赵阿兰 武贝 杨琰 谭沛 万丽君 芦映红

华中科技大学同济医学院附属湖北妇幼保健院,湖北省妇幼保健院儿童血液科,武汉430030

通信作者:芦映红,Email:lyh66512@163.com

**【摘要】目的** 报道1例MYSM1基因复合杂合变异致骨髓衰竭综合征4型患儿临床表现及全外显子检测结果,同时报道其家系全外显子检测结果,为早期诊断此类骨髓衰竭综合征提供典型案例。**方法** 报道1例1月龄骨髓衰竭综合征4型患儿临床诊断过程,并对患儿及其家系成员外周血DNA进行全外显子测序,使用BWA、GATK等软件对测序结果进行注释分析。**结果** 本例1月龄骨髓衰竭综合征4型患儿,表现为全血细胞减少、多指畸形,影像学示非特异性脑白质改变及囊肿,淋巴细胞亚群分类示CD3<sup>+</sup>CD19<sup>+</sup>B细胞降低。通过家系全外显子测序检测,鉴定患儿携带分别遗传自父母的MYSM1基因复合杂合性变异NM\_001085487.2:c.1607\_c.1611delAAGAG和c.1432C>T。家系验证证实先证者父亲携带的c.1432C>T突变来源于先证者祖父,先证者母亲携带的c.1607\_c.1611delAAGAG突变来自于先证者外祖父,其他家系成员均不携带突变。**结论** 本研究新发现MYSM1致病性变异c.1607\_c.1611delAAGAG,国内外尚未见报道。本例为BMFS4的早期诊断提供了典型案例,并扩展了MYSM1基因致病性变异谱和表型谱。

**【关键词】** MYSM1突变; 骨髓衰竭综合征4型; 家系

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2021.02.007

## A novel compound heterozygous mutation in MYSM1 gene in a 1-month-old girl: a bone marrow failure syndrome 4 family survey and literature review

Huang Juan, Zhan Xiaoyun, Zhao Alan, Wu Bei, Yang Yan, Tan Pei, Wan Lijun, Lu Yinghong

Department of Hematology, Maternal and Child Hospital of Tongji Medical College of HUST, Maternal and Child Hospital of Hubei Province, Wuhan 430030, China

Corresponding author: Lu Yinghong, Email: lyh66512@163.com

**【Abstract】 Objective** To report the clinical manifestations and total exon detection results of one case of MYSM1 gene complex heterozygosity mutation of bone marrow failure syndrome 4 and the results of total exon detection of her family to provide a case phenotype for the early diagnosis of bone marrow failure syndrome 4. **Methods** A 1-month-old girl with severe anemia was sequenced with trio-WES. Similarly, the family was also sequenced with tribo-WES to confirm the molecular diagnosis. BWA, GATK, and other software were used for annotation analysis of sequencing results. After polymerase chain reaction, Sanger sequencing was performed by ABI3730 sequencer to verify the target sequence. Moreover, the verification results were obtained by the sequence analysis software. The clinical diagnosis of this girl was reported and the relevant pieces of literature were reviewed. **Results** The girl presented with pancytopenia, polydactyly, nonspecific white matter changes, and cysts. However, CD3<sup>+</sup>CD19<sup>+</sup>B decreased. The child was identified with MYSM1 complex heterozygous mutation by whole-exome sequencing, NM\_001085487.2:c.1607\_c.1611delAAGAG and c.1432C>T, which was respectively inherited from his parents. Genealogy verification confirmed that the c.1432C>T mutation carried by the father was from the grandfather (father's father), whereas the c.1607\_c.1611delAAGAG mutation carried by the mother was from the grandfather (mother's father), whereas the grandmothers, aunts, and uncle did not carry the mutation. The child was diagnosed with BMFS4 combined with clinical phenotypic and molecular genetic findings. **Conclusion** This case provides a case phenotype for the early diagnosis of BMFS4 and extends the pathogenicity variation and phenotype spectrum of the MYSM1 gene. The newly discovered pathogenic variant of MYSM1 c.1607\_c.1611delAAGAG has not been reported at home

or abroad.

【Key words】 MYSM1 mutation; Bone marrow failure syndrome type 4; Family survey  
DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2021.02.007

骨髓衰竭综合征 4 型 (BMFS4, ORPHA: 508542, MIM: #618116) 是一种 MYSM1 基因突变致所致的罕见 (发病率 < 1/10 万) 骨髓衰竭性疾病。该病报道极少, 所见案例的临床表现有小头畸形、低位耳、皮肤干燥、湿疹、血小板减少、白细胞减少、贫血、面部畸形、反复呼吸道感染、低丙种球蛋白血症、骨髓细胞减少、四肢近端短小等<sup>[1]</sup>。由于其缺少特异性较高的综合征表型, 单靠临床诊断相对困难。我们近日采用二代测序及家系调查确诊 1 例 BMFS4 患儿, 现报道如下并文献复习。

### 病例资料

先证者, 女, 31 d。系第 2 胎第 1 产, 孕 38 周 +3 d 因“宫内窘迫”在当地医院行剖宫产, 出生体重 2 650 g, 头围 33 cm, 身长 49 cm。血常规示 WBC  $3.42 \times 10^9/L$ 、RBC  $1.24 \times 10^{12}/L$ 、HGB 52 g/L, 在当地医院紧急输注同型红细胞 (Rh<sup>+</sup> AB 型) 123 ml 后转我院新生儿进一步诊治。新生儿住院期间多次查血常规: WBC 波动于  $(1.76 \sim 3.57) \times 10^9/L$ , RBC 波动于  $(3.34 \sim 4.57) \times 10^{12}/L$ , HGB 波动于 107 ~ 150 g/L, PLT 波动于  $(70 \sim 124) \times 10^9/L$ 。头颅磁共振成像 (MRI): 双侧顶叶皮质层下白质 T2 信号增强, 左侧侧脑室前角旁室管膜下囊肿 (图 1)。骨髓象: 骨髓增生略减低, 粒红比为 4.59:1; 粒系占 0.496, 各阶段比例大致正常; 红系占 0.108, 以中、晚幼红细胞为主; 淋巴细胞占 0.376, 偶见幼稚淋巴细胞。血小板散在、聚集均易见, 较易找到巨核细胞。予抗感染对症支持治疗, 病情好转出院。满月后为进一步诊治再次入院。入院查体: 体温 36.5 °C, 脉率 138 次/min, 呼吸 35 次/min, 体重 3.5 kg。头围 36 cm, 身长 53 cm, 神清, 反应可。面色苍白, 头颅、面部无畸形, 耳位正常, 皮肤光滑, 全身未见皮疹, 颈软, 双侧胸廓对称, 心肺听诊无异常。腹软, 肝右肋缘下 2.5 cm, 脾肋缘下未触及, 肠鸣音正常, 右手大拇指外有一指, 呈蒂状连接, 可见指甲。四肢对称, 无短小。肛门及外阴无畸形。骨髓象: 骨髓增生略减低, 粒系占 0.728, 原始+早幼粒细胞占 0.064, 中性粒细胞轻度核左移; 红系未见; 淋巴细胞占 0.260, 偶见幼稚淋巴细胞。血小板散在、聚集均易见, 较易见巨核细胞, 偶见小巨核细胞。外周血淋巴细胞亚群分类: NK

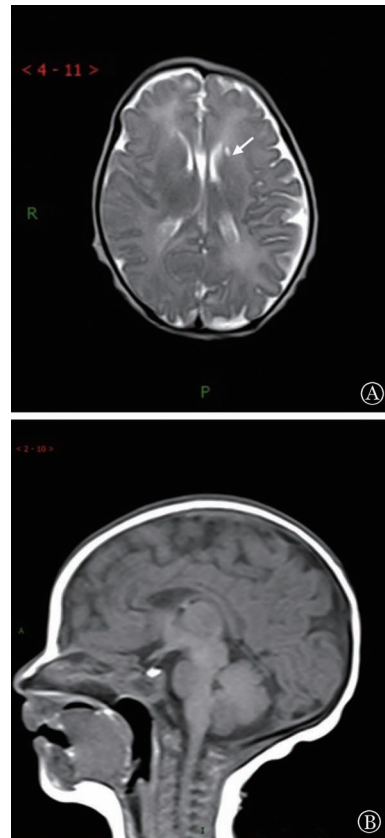


图 1 骨髓衰竭综合征 4 型患儿颅脑横截面 (A)、矢状面 (B) MRI 示左侧侧脑室前角旁室管膜下囊肿 (箭头所示)

(29.17%)、CD3<sup>+</sup> (66.89%)、CD3<sup>+</sup>/CD4<sup>+</sup> (32.16%)、CD3<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> (32.07%)、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> (1.00%)、CD3<sup>-</sup>CD19<sup>+</sup> (3.21%), 免疫球蛋白及补体含量大致正常: IgA < 0.07 g/L (参考值 < 0.34 g/L)、IgG 3.6 g/L (参考值 2.0 ~ 6.9 g/L)、IgM 0.04 g/L (参考值 0.06 ~ 0.66 g/L)、C3 0.63 g/L (参考值 0.65 ~ 1.39 g/L)、C4 0.16 g/L (参考值 0.16 ~ 0.38 g/L)。患儿父母体健, 非近亲婚配, 无特殊疾病及家族史。

先证者及其父母外周血样本送北京智因东方转化医学研究中心有限公司进行基因检测, 全基因组拷贝数变异测序 (CNVseq) 未发现临床意义的致病性 CNV 变异; Trio 全外显子组测序 (trioWES) 示先证者携带 MYSM1 基因 c.1607\_c.1611delAAGAG 和 c.1432C>T 复合杂合突变 (图 2)。根据美国医学遗传学学院临床实践指南 (ACMG), 2 个变异均为基因功能丧失 (LOF) 变异, 移码突变 c.1607\_c.1611delAAGAG 未见于 dbSNP、ClinVar、千

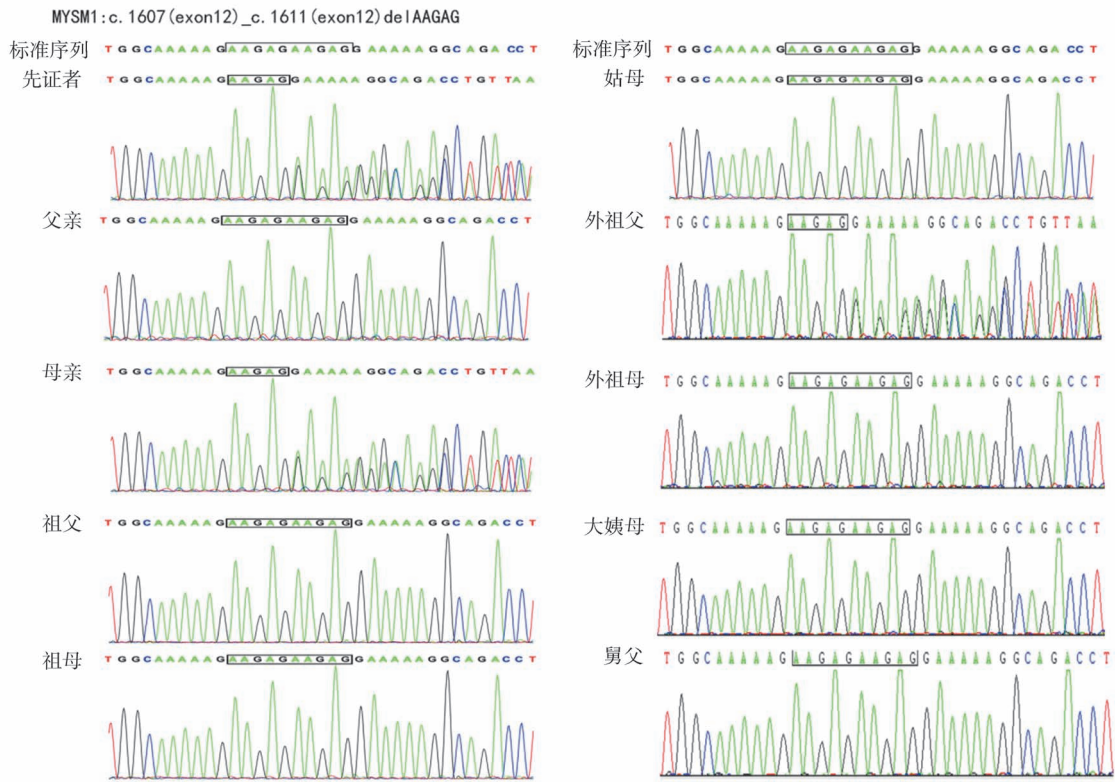


图 2 Sanger 测序验证骨髓衰竭综合征 4 型家系 MYSM1 基因复合杂合突变情况

人基因组及 EXAC 等基因变异数据库, 为新发现的变异, 导致转录提前终止 E536Gfs\*7; 截断突变 c.1432C>T 导致提前终止的转录产物 p.R478X,351 (rs748065332); 2 个变异经多个软件进行功能预测, 均为致病或危害性。最后, 通过 Sanger 测序对 MYSM1 基因变异进行了家系(患儿祖父母、外祖父母、姑母、大姨母及舅父)验证。患儿的突变分别来源于父母, 其中先证者父亲携带的 c.1432C>T 突变来源于先证者祖父, 先证者母亲携带的 c.1607\_c.1611delAAGAG 突变来自于先证者外祖父(图 3)。

诊断: BMFS4。目前随访至患儿 4 月龄, 体重 5.5 kg, 头围 41 cm, 身高 64 cm。无感染, WBC 波动于  $(1.39 \sim 2.81) \times 10^9/L$ 、RBC 波动于  $(1.80 \sim 2.51) \times 10^{12}/L$ 、HGB 55 ~ 138 g/L、PLT  $(175 \sim 275) \times 10^9/L$ 。HGB 下降至 70 g/L 以下即予同型(Rh<sup>+</sup> AB 型)红细胞输注, 共 3 次, 每次 0.5 U。目前正在移植配型中。

### 讨论并文献复习

先天性骨髓造血衰竭是一组少见的遗传性异质性疾病, 多以先天性躯体畸形、骨髓造血衰竭及

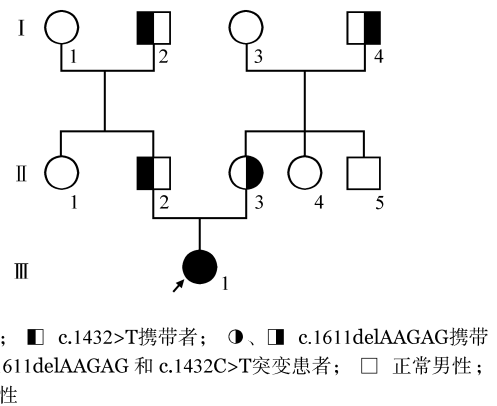


图 3 骨髓衰竭综合征 4 型家系图谱

易患肿瘤为主要特点<sup>[2]</sup>。常见的先天性骨髓衰竭性疾病主要包括 Fanconi 贫血、先天性角化不良、Shwachman-Diamond 综合征和无巨核细胞的血小板减少症、Diamond-Blackfan 贫血、伴桡骨缺失的血小板减少症、严重的先天性中性粒细胞减少症等。此类疾病临床表现多种多样, 单靠临床诊断相对困难, 极易出现误诊或漏诊<sup>[3]</sup>。BMFS4 发病率极低, 目前仅报道 8 例, 其临床及实验室相关检查详

见表 1<sup>[1,4-8]</sup>。

2013 年 Alsultan 等<sup>[4]</sup>首次报道一对先天性骨髓衰竭姐弟检测出 MYSM1 基因突变。姐姐生后 4 月龄出现贫血(HGB 62 g/L),面部有畸形。染色体核型正常,血清铁蛋白,叶酸、维生素 B<sub>12</sub>正常,血红蛋白电泳正常,Coomb's 试验阴性,葡萄糖-6-磷酸脱氢酶活性正常。半岁时骨髓细胞形态学提示:骨髓增生略减低,各系比例及形态无明显异常。患儿 5 月龄至 9 月龄之间每月需输血 1 次,至 9 月龄贫血改善并逐渐脱离输血。4 岁时血小板出现下降,外周血 B 细胞减少,NK 细胞显著减少。其胞弟在 15 月龄时出现重度贫血(HGB 44 g/L),病情进展和姐姐相似,但输血依赖时间较长,持续至 2 岁 9 月

龄。骨髓红系病态造血,粒系增生减低,巨核增生减低,见小巨核和单圆核。

2015 年 Le Guen 等<sup>[5]</sup>报道 1 例 MYSM1 基因突变男孩,父母近亲结婚,出生即有贫血(HGB 50 g/L),白细胞减少,小头畸形(头围 32 cm),后鼻孔闭锁,双耳失聪。头颅核磁影像学正常,骨髓红系前体细胞和巨核系细胞缺如,CD34 造血祖细胞减少,CD19<sup>+</sup>细胞表面不表达 IgM。外周血 B 细胞缺乏。出生后即予人血丙种球蛋白替代治疗、复方磺胺甲恶唑预防感染,截止确诊时(4 月龄)未出现感染。

2017 年 Bahrami 等<sup>[6]</sup>报道 2 例 MYSM1 基因突变致骨髓衰竭姊妹。父母近亲结婚,姐妹均早产。姐姐出生时重度贫血(HGB 30 g/L),2 岁前反复呼

表 1 9 例 MYSM1 基因突变患儿临床及实验室特征

例号	参考文献	发表时间(年)	性别	确诊年龄/月龄	突变位点	蛋白变异	国籍	父母是否近亲结婚	染色体核型
1	Alsultan 等 <sup>[4]</sup>	2013	女	4 岁	c.1168G>T	pE390	沙特阿拉伯	是	正常
2	Alsultan 等 <sup>[4]</sup>	2013	男	3 岁	c.1168G>T	pE390	沙特阿拉伯	是	正常
3	Le Guen <sup>[5]</sup>	2015	男	15 月龄	c.1967A>G	pH656R	土耳其	是	正常
4	Bahrami 等 <sup>[6]</sup>	2017	女	28 月龄	c.1168G>T	pE390	科威特	是	正常
5	Bahrami 等 <sup>[6]</sup>	2017	女	3 月龄	c.1168G>T	pE390	科威特	是	正常
6	Ulisch 等 <sup>[11]</sup>	2018	-	-	chr1:59141211:G>A	pE390	-	-	-
7	Nanda 等 <sup>[7]</sup>	2019	女	5 岁	c.1168G>T	pE390	科威特	是	正常
8	Li 等 <sup>[8]</sup>	2020	女	18 月龄	c.399G>A、c.1467C>G	p.L133Lp.Y489	中国	否	正常
9	本例	2021	女	1 月龄	c.1607_c.1611delAAGAG、c.1432C>T	pE390	中国	否	正常

例号	参考文献	WBC (×10 <sup>9</sup> /L)	HGB (g/L)	PLT (×10 <sup>9</sup> /L)	骨髓细胞形态学	B 细胞 (μL)	T 细胞 (μL)	NK 细胞 (μL)	确诊后治疗
1	Alsultan 等 <sup>[4]</sup>	1.4	11.1	60	增生略减低	318	3487	86	-
2	Alsultan 等 <sup>[4]</sup>	0.5	9.8	116	增生减低,红系、巨核系病态造血	92	4684	69	-
3	Le Guen <sup>[5]</sup>	2.9	7.5	249	红系前体细胞缺乏,红系和巨核系增生减低;粒系发育正常;CD34 细胞减少,CD19 <sup>+</sup> 细胞不表达 IgM	0	1183	130	-
4	Bahrami 等 <sup>[6]</sup>	3.4	12	81	粒系、红系、巨核系增生减低,发育不良	71	114	583	异基因干细胞移植,2年后血象正常
5	Bahrami 等 <sup>[6]</sup>	3.1	13	282	粒系、红系、巨核系增生减低,发育不良	27	680	107	异基因干细胞移植,2年后血象正常
6	Ulisch 等 <sup>[11]</sup>	-	-	-	-	-	-	-	-
7	Nanda 等 <sup>[7]</sup>	6.3~6.9	8.8~9.5	55~145	粒系占 40%,发育正常;偶见红系发育不良,巨核系发育受抑制	减少	正常	正常	-
8	Li 等 <sup>[8]</sup>	1.7	45	64	粒系、巨核系减少,非造血细胞增生	12	745	48	-
9	本例	1.97	65	239	骨髓增生略减低,红系未见,偶见幼稚淋巴细胞;血小板散在、聚集均易见,较易见巨核细胞,偶见小巨核细胞	32	647	292	等待移植

注:-:未提及

吸道感染,2岁4月龄确诊。患儿身材矮小,骨骼轻度畸形,包括:胸廓轻度不对称,肱骨短小,掌骨短。皮肤干燥,三角头畸形,面中部发育不全,齿龈增生,双眼白内障,脑萎缩、神经系统发育延迟,心脏卵圆孔未闭。妹妹出生时HGB 20 g/L,2岁之前患上呼吸道感染2次,予复方磺胺甲恶唑预防感染。体格发育异常,身材矮小,骨骼畸形,包括:手臂斜方肌萎缩,手指短,双侧锁骨突出。皮肤干燥,湿疹,副乳突,面中部发育不全,齿龈增生,出牙延迟,脑萎缩、神经系统发育延迟及心肌致密不全。2例患儿均接受异基因干细胞移植,2年后外周血象正常。

2018年Ulisch等<sup>[1]</sup>报道1例Diamond-Blackfan贫血患儿存在MYSM1基因突变,但未描述该患儿详细情况。2019年Nanda等<sup>[7]</sup>报道1例因“双下肢皮下结节(红斑性疼痛)1周”就诊的5岁女孩检测出MYSM1基因突变。患儿父母近亲结婚,生后即诊断网织红细胞减少症,反复肺部感染。确诊时严重贫血,白细胞减少。身高、体重均在正常儿童10%区间以内,智力障碍,面部皮肤粗糙。骨髓粒系占40%,发育正常;偶见红系发育不良,巨核系发育受抑制。外周血B细胞少,染色体核型正常。

最近报道的1例系18月龄女孩。该患儿2月龄时患肺炎,血象提示贫血,白细胞减少、中性粒细胞减少。5月龄血小板开始出现轻度下降,外周血B细胞和NK细胞缺乏,IgA、IgM、IgE均正常范围,IgG轻度下降、G6PD酶活性正常。骨髓粒系和巨核系增生减低,非造血细胞增生,临床诊断“先天性骨髓衰竭”。10月龄因“全血细胞减少症”行BMF靶向测序未发现异常,18月龄时经WES测序证实为MYSM1突变<sup>[8]</sup>。

目前所见案例的临床表现有小头畸形、低位耳、皮肤干燥、湿疹、血小板减少、白细胞减少、贫血、面部畸形、呼吸道反复感染、低丙种球蛋白血症、骨髓细胞减少、四肢近端短小等,因此又称“先天性进行性骨髓衰竭伴B细胞免疫缺陷-骨骼发育不良症”<sup>[9]</sup>,但总体上缺少特异性较高的综合征表型。本例患儿突出的临床发现为全血细胞减少,其中B细胞比率与绝对值降低的表现符合BMFS4,因此消化道感染可能是免疫球蛋白减少所导致的免疫功能低下、继发感染,而并非常见的呼吸道感染,这需要引起临床医师的警惕;本例患儿除外右手大拇指多指外,未见头面部及肢体近端畸形,而所见

的多指畸形更缺少特异性,表明外表畸形并非BMFS4诊断的可靠依据;MRI所见脑白质未见于以往报道,这可能是该患儿发育障碍的器质性基础,然而还有待于长时间的随访。总之,较为完善的基因检测是BMFS4几乎唯一的确诊方法,此外,对于MYSM1基因不同突变位点的鉴定,也有利于总结其基因型-表型关联,探索BMFS4表型异质性的分子机制。

目前对人类MYSM1基因的作用机制还知之甚少。MYSM1是参与造血和淋巴细胞分化的关键分子之一<sup>[9]</sup>,MYSM1基因完全敲除小鼠表现为严重的造血缺陷,包括B细胞发育障碍、NK细胞缺陷以及造血干细胞的自我更新和谱系重建能力受损,结果导致严重贫血<sup>[10]</sup>。而目前报道的BMFS4病例似乎显示出不同MYSM1位点突变所导致轻重不一、呈谱系分布的表型特征。文献[8]报道的BMFS4患儿,为p.Y489\*和c.399G>A同义突变导致的5~6号外显子转录缺失,表现为B细胞和NK细胞显著降低和严重贫血,与MYSM1完全敲除的小鼠表型一致。文献[6]患儿为p.E390\*纯合子,除了B细胞、NK细胞缺陷以及造血障碍,均有身材矮小和轻度畸形以及与脑实质减少相关的神经发育迟缓;由于该2例患儿父母系近亲结婚,因此尚不能排除其他遗传性缺陷所导致的先天缺陷,然而所发现的脑器质性改变相关的神经发育迟缓,则需要引起足够的重视,尤其在本例患儿发现有脑白质改变,应考虑对发育迟缓的预后进行随访监测。文献[7]患儿为纯合p.E390\*,仅有外周血B细胞减少。本例患儿所携带的R478X(rs748065332)突变也见于文献[1],然而该报道未对患者的表型进行详细描述。总之,目前的案例对于MYSM1特定位点基因型-表型关联的理解并没有建设性的帮助,除了显著的B细胞分化/发育障碍,携带相同变异的BMFS4患者间表型仍可能具有较高的异质性。

对于BMFS4患者的表型异质性,MYSM1介导的基因毒性压力应激(GSR)<sup>[11]</sup>可能是合理的解释,该理论引入了任何可能造成DNA损伤的、非遗传性的环境暴露因素。MYSM1基因的主要功能最早被发现是介导组蛋白H2A去泛素化<sup>[12]</sup>,进而通过对上调p53基因的表达,调控下游淋巴细胞凋亡相关基因的表达,在淋巴细胞早期发育和其他组织分化过程中起重要作用<sup>[13-15]</sup>,最近的研究则显示,MYSM1的细胞对GSR敏感性增高,使造血系统中淋巴干细

胞的发育易于受到环境暴露影响<sup>[6,16]</sup>。因此我们推测,包括围产期在内的GSR暴露因素,可能是造成BMFS4患儿表型异质性的主要原因。鉴于该病为常染色体隐性遗传,异基因造血干细胞移植是骨髓造血衰竭的唯一治愈疗法<sup>[17]</sup>。

本例患儿确诊时仅1月龄,主要临床表现为骨髓造血衰竭,通过全外显子测序及家系调查确诊BMFS4。新发现的MYSM1致病性变异c.1607\_c.1611delAAGAG,国内外尚未见报道。此外,该患者新发现的多指畸形以及脑白质改变也扩展了BMFS4的表型谱。

### 参考文献

- [1] Ulirsch JC, Verboon JM, Kazerounian S, et al. The Genetic Landscape of Diamond-Blackfan Anemia[J]. *Am J Hum Genet*, 2018, 103(6):930-947. DOI: 10.1016/j.ajhg.2018.10.027.
- [2] 竺晓凡. 儿童骨髓衰竭综合征[J]. *实用儿科临床杂志*, 2007, 22(3):165-167.
- [3] 张莉, 张凤奎. 先天性骨髓造血衰竭[J]. *国际输血及血液学杂志*, 2009, 32(4):293-299.
- [4] Alsultan A, Shamseldin HE, Osman ME, et al. MYSM1 is mutated in a family with transient transfusion-dependent anemia, mild thrombocytopenia, and low NK- and B-cell counts [J]. *Blood*, 2013, 122 (23):3844- 3845. DOI: 10.1182/blood-2013-09-527127.
- [5] Le Guen T, Touzot F, André-Schmutz I, et al. An in vivo genetic reversion highlights the crucial role of Myb-Like, SWIRM, and MPN domains 1 (MYSM1) in human hematopoiesis and lymphocyte differentiation [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2015, 136(6):1619-1626.e5. DOI: 10.1016/j.jaci.2015.06.008.
- [6] Bahrami E, Witzel M, Racek T, et al. Myb-like, SWIRM, and MPN domains 1 (MYSM1) deficiency: Genotoxic stress-associated bone marrow failure and developmental aberrations [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2017, 140(4):1112-1119. DOI: 10.1016/j.jaci.2016.10.053.
- [7] Nanda A, Al-Abboh H, Zahra A, et al. Neutrophilic Panniculitis in a child with MYSM1 deficiency [J]. *Pediatr Dermatol*, 2019, 36(2):258-259. DOI: 10.1111/pde.13757.
- [8] Li N, Xu Y, Yu T, et al. Further delineation of bone marrow failure syndrome caused by novel compound heterozygous variants of MYSM1 [J]. *Gene*, 2020, 757:144938. DOI: 10.1016/j.gene.2020.144938.
- [9] Förster M, Belle JI, Petrov JC, et al. Deubiquitinase MYSM1 Is Essential for Normal Fetal Liver Hematopoiesis and for the Maintenance of Hematopoietic Stem Cells in Adult Bone Marrow [J]. *Stem Cells Dev*, 2015, 24 (16):1865- 1877. DOI: 10.1089/scd.2015.0058.
- [10] Belle JI, Langlais D, Petrov JC, et al. p53 mediates loss of hematopoietic stem cell function and lymphopenia in Mysm1 deficiency [J]. *Blood*, 2015, 125(15):2344-2348. DOI: 10.1182/blood-2014-05-574111.
- [11] Yang J, Yu Y, Hamrick HE, et al. ATM, ATR and DNA-PK: initiators of the cellular genotoxic stress responses [J]. *Carcinogenesis*, 2003, 24(10):1571-1580. DOI: 10.1093/carcin/bgg137.
- [12] Zhu P, Zhou W, Wang J, et al. A histone H2A deubiquitinase complex coordinating histone acetylation and H1 dissociation in transcriptional regulation [J]. *Mol Cell*, 2007, 27(4):609-621. DOI: 10.1016/j.molcel.2007.07.024.
- [13] Gatzka M, Tasdogan A, Hainzl A, et al. Interplay of H2A deubiquitinase 2A-DUB/Mysm1 and the p19(ARF)/p53 axis in hematopoiesis, early T-cell development and tissue differentiation [J]. *Cell Death Differ*, 2015, 22 (9):1451- 1462. DOI: 10.1038/cdd.2014.231.
- [14] Le Guen T, Touzot F, André-Schmutz I, et al. An in vivo genetic reversion highlights the crucial role of Myb-Like, SWIRM, and MPN domains 1 (MYSM1) in human hematopoiesis and lymphocyte differentiation [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2015, 136(6):1619-1626.e5. DOI: 10.1016/j.jaci.2015.06.008.
- [15] Nijnik A, Clare S, Hale C, et al. The critical role of histone H2A-deubiquitinase Mysm1 in hematopoiesis and lymphocyte differentiation [J]. *Blood*, 2012, 119 (6):1370- 1379. DOI: 10.1182/blood-2011-05-352666.
- [16] Fiore A, Liang Y, Lin YH, et al. Deubiquitinase MYSM1 in the Hematopoietic System and beyond: A Current Review [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(8):3007. DOI: 10.3390/ijms21083007.
- [17] 刘晨曦, 张凤奎. 骨髓造血衰竭分子遗传学研究进展 [J]. *中华血液学杂志*, 2017, 38 (1): 79- 82. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2017.01.020.

(收稿日期:2020-09-09)

(本文编辑:刘爽)