

DNA结合抑制因子1在血液肿瘤中的作用

赵杨静¹ 综述 游越¹,徐嘉欣¹,潘艳²,张婷娟¹,周静东¹ 审校

(¹ 江苏大学医学院检验医学系,镇江 212013; ² 淮安市涟水县人民医院检验科,淮安 223400)

摘要 DNA结合抑制因子1(ID1)是最重要的细胞分化抑制因子之一,是维持机体正常造血分化和发育的关键基因。由于缺乏DNA结合基序, ID1通过拮抗碱性螺旋-环-螺旋转录因子的DNA结合能力,调节靶基因转录。ID1异常表达与血液疾病密切相关,包括髓系和淋系白血病、多发性骨髓瘤和骨髓增殖性疾病。ID1参与多种信号通路,促进白血病细胞恶性增殖、侵袭和治疗抵抗,发挥潜在致癌基因作用。针对ID1及其相关致癌信号通路的基因疗法和小分子抑制剂显示出强大的抗白血病效果。该文综述了ID1表达与血液系统疾病发生发展的关系,总结了ID1作为血液肿瘤新的治疗靶点和潜在预后生物标志物的临床意义。

关键词 DNA结合抑制因子1;分化抑制因子1;血液系统疾病;急性髓系白血病;治疗靶点;预后标志物

中图分类号 R 551.3

文献标志码 A **文章编号** 1000-1492(2025)12-2384-07

doi:10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2025.12.024

螺旋-环-螺旋(basic helix-loop-helix, HLH)转录因子家族是细胞分化和发育的关键调节因子,包括I~VII七类成员。DNA结合抑制因子1(inhibitor of DNA binding 1, ID1)也称分化抑制因子1,是1990年由Benezra et al^[1]鉴定出的V类HLH蛋白。作为分化抑制剂, ID1是机体正常造血发育所必需

的生理调节分子,其正确表达决定造血细胞命运^[2-4]。近年来研究^[5]显示致癌基因突变或激酶激活等致病机制导致的ID1异常过表达,参与多种血液系统疾病的发生发展,包括髓系和淋系白血病、骨髓增生性疾病和多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM),是有效的治疗靶点和预后标志物。该文旨在对ID1基因在多种血液病发生发展中的作用、分子机制和预后价值,特别是在急性髓系白血病(acute myeloid leukemia, AML)中的研究进展作一综述。

1 ID1基因结构和生理功能

ID1基因位于人染色体20q11.21,基因全长1222个碱基对。ID1基因由2个外显子间隔1个内含子组成,转录后加工去除内含子,形成较长的

2025-08-16 接收

基金项目:国家自然科学基金项目(编号:82100183,82300164);中国博士后科学基金项目(编号:2024M761197);江苏大学大学生科研立项项目(编号:24A316,24A304);涟水县科技项目(编号:LS202205)

作者简介:赵杨静,女,博士,副教授,硕士生导师;

周静东,男,博士,副主任医师,硕士生导师,通信作者,E-mail:zhoujingdong@ujs.edu.cn

tors, thereby preventing migraine attacks. Currently, several agents, including Rimegepant and Ubrogepant, have either received approval from the U.S. Food and Drug Administration or are in advanced stages of clinical trials. These drugs offer multiple advantages, such as the absence of vasoconstrictive effects, a rapid onset of action, and minimal interference with the immune system. Nevertheless, further investigation is necessary to assess their long-term safety, the potential emergence of drug resistance, and the development of individualized treatment protocols. Moreover, the integration of these novel therapies with existing treatment strategies remains a critical area for future research. This review aims to summarize recent national and international scientific advancements to establish a theoretical basis for the application of precision medicine in migraine management.

Key words CGRP receptor; antagonist; CGRP; migraine; triptans; efficacy

Fund programs National Natural Science Foundation of China (No. 82201356); Science and Technology Project of Binzhou Medical University (No. BY2020KJ17)

Corresponding author Zhuang Wei, E-mail:byzwh1211@163.com

ID_a 异构体,部分保留内含子和跳过第 2 个外显子的可变剪切则形成较短的 ID_b 异构体[图 1,氨基酸序列来自圣裘德儿童研究医院开发的癌症基因组数据平台(<https://pecan.stjude.cloud/>)]。HLH 结构域位于第 1 个外显子,因此 2 个异构体的 HLH 结构域氨基酸序列是相同的^[2]。在白血病细胞裂解物中检测到这 2 种异构体,但迄今为止其功能差异尚不清楚^[6]。

HLH 家族成员有“ α 螺旋 – 环 – α 螺旋 – 碱性 DNA 结合域”结构,因此也被称为碱性 bHLH,其中“ α 螺旋 – 环 – α 螺旋”是将 2 个 bHLH 蛋白进行同源或异源二聚化的区域,将 DNA 结合域折叠成易于结合 DNA 双链的镊子样结构,激活靶基因转录。然而, ID1 蛋白缺乏 DNA 结合域,不与靶基因直接结合,而是与其他 bHLH 蛋白形成异源二聚体,削弱其结合 DNA 的能力,负性调控 HLH 转录因子。ID1 蛋白最常与 I 类 bHLH 的 E 蛋白结合,包括转录因子 3^[2]。

ID1 是决定细胞周期和命运的关键因素,广泛参与机体各大系统和组织的生理发育,包括造血系统、中枢神经、免疫系统、乳腺、皮肤、肌肉、血管和骨骼。ID1 基因 DNA 水平突变并不常见,但其 ID1 表达失调会导致各种发育缺陷和疾病发生^[2,7]。造血是从造血干细胞分化为成熟谱系细胞的过程,利用多种细胞和转基因动物模型,分化抑制剂 ID1 在造血干细胞和直系后代血细胞中的表达和作用已经被

鉴定出来。ID1 表达随着造血细胞的分化和成熟而下降,但在粒 – 单核祖细胞和其后代分化的髓系细胞中重新开启,影响造血谱系发育和细胞命运^[5]。除了在造血细胞中表达, ID1 在造血微环境中的其他基质细胞(如破骨细胞和血管内皮细胞)中的表达,是维持骨髓微环境稳态和功能所必需的^[8]。

2 ID1 在血液系统中的促癌作用

2.1 ID1 异常表达驱动白血病发生发展 ID1 在造血系统恶性肿瘤中经常过度表达,驱动克隆性造血,促进小鼠发生骨髓增生性疾病和血液系统恶性肿瘤^[6,9]。相对于健康人骨髓,骨髓增生异常综合征患者骨髓中 ID1 蛋白表达异常升高^[6]。小鼠胎儿肝红细胞和患者红系细胞中,促红细胞生成素 – Janus 激酶 2 (Janus kinase 2, JAK2) – 信号转导和转录激活因子 5 (signal transducer and activator of transcription 5, STAT5) 通路转录上调 ID1, 促进终末分化细胞存活和抵抗凋亡,是真性红细胞增多症的重要发病机制^[10]。过表达 ID1 的转基因小鼠中神经源性基因座缺口同源蛋白 (neurogenic locus notch homolog protein, Notch) 信号活化,转录因子 3 功能丧失,表现出 T 细胞发育缺陷,患上 T 淋巴细胞白血病 (T-cell lymphoblastic leukemia, T-ALL) 概率升高^[11]。

ID1 基因突变在 AML 患者中并不常见, ID1 异常表达可能不是由其基因突变导致的,而是由融合基因、致癌酪氨酸激酶和其他信号途径等机制诱导

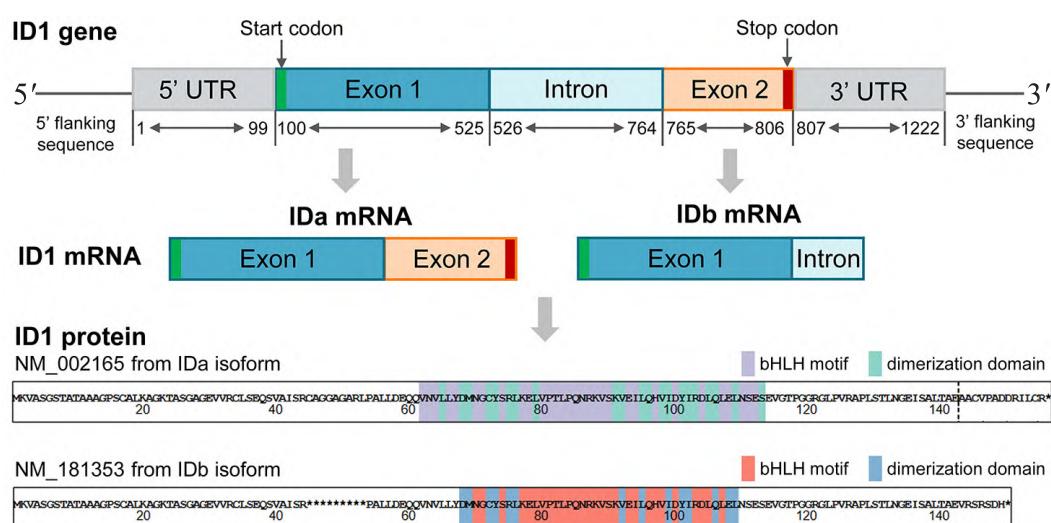


图 1 ID1 基因结构示意图

Fig. 1 Schematic diagram of ID1 gene structure

的^[12]。致癌酪氨酸激酶基因突变或过度表达通过级联激活下游细胞信号通路,促进癌细胞增殖和存活,是白血病形成的重要机制。AML 中主要致癌酪氨酸激酶包括 FMS 样酪氨酸激酶 3 (FMS-related tyrosine kinase 3,FLT3)、JAK、原癌基因 KIT 和断裂点簇集区:艾贝尔逊白血病病毒 1 (breakpoint cluster region: abelson leukemia virus 1,BCR::ABL1) 融合基因等^[13]。特异性激酶抑制剂处理的细胞表达谱鉴定出, ID1 是多种致癌酪氨酸激酶促进白血病细胞增殖和存活的共同下游靶标。BCR::ABL1 激酶抑制剂伊马替尼和 FLT3 内部串联重复序列 (FLT3-internal tandem duplication,FLT3-ITD) 激酶抑制剂 MLN518 都能下调 ID1。在 FLT3-ITD 背景的白血病细胞系 MOLM14 中,FLT3-ITD 可能通过磷脂酰肌醇-3-激酶(phosphoinositide 3-kinase,PI3K)/Akt 激酶(Akt kinase,AKT) 或 JAK-STAT 通路调控 ID1。利用小干扰 RNA 慢病毒敲低 ID1 表达后,MOLM14 和 K562 细胞都出现生长抑制、p27 表达和对死亡配体细胞因子 TRAIL 诱导的凋亡敏感性上调,说明 ID1 是致癌酪氨酸激酶相关白血病的潜在治疗靶点^[14]。在 BCR::ABL1 介导的白血病中,蛋白激酶 PI3K/AKT 处于过度活化状态,抑制叉头框蛋白 O3A (forkhead box O3,FOXO3a),解除 FOXO3a 对 ID1 的转录抑制,从而抑制分化和维持白血病表型^[15]。此外,BCR::ABL1 转化细胞中激活的 BCR::ABL1-STAT5-ID1-基质金属蛋白酶 9 通路增强白血病细胞侵袭造血和非造血器官的能力,促进白血病的病程和恶化,是 BCR::ABL1 转化细胞侵袭和转移的重要机制^[16],ID1 促进白血病的分子机制见图 2。

转录辅助激活因子 p300 可以乙酰化 t(8;21) 易位产生的急性髓系白血病-RUNX1 转录因子 T1 (RUNX1 partner transcriptional co-repressor 1, RUNX1T1, 又称 ETO; AML-ETO) 致癌融合蛋白, p300 和乙酰化的 AML-ETO 共同占据 ID1 基因启动子,是诱导急性白血病的必要条件(图 2)。针对 p300 的 RNA 干扰或化学抑制剂 (Lys-CoA-Tat 和 C646) 均能消除 AML-ETO 的乙酰化,削弱其促进白血病转化的能力^[17]。此外, ID1 通过蛋白 C 端与 AKT1 相互作用,也是促进 t(8;21) 白血病发生的机制之一^[18]。Wang et al^[18]发现骨髓微环境中 ID1 表达可通过非细胞自主方式促进 AML 进展。AML-

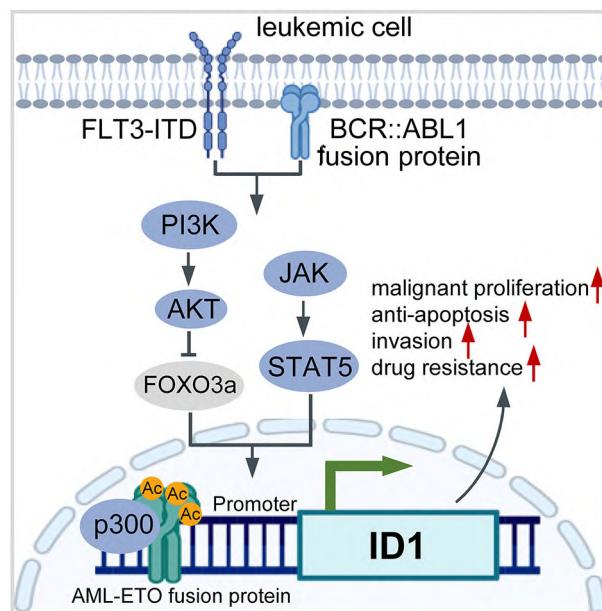


图 2 ID1 促进白血病的分子机制

Fig. 2 The mechanisms of ID1 involved in promoting leukemia

ETO 和赖氨酸甲基转移酶 2A-MLL 家族成员 3 (lysine methyltransferase 2A, KMT2A, 又称 MLL; MLLT3 super elongation complex subunit, MLLT3, 又称 AF9; MLL-AF9) 融合基因驱动的 AML 模型中,白血病干细胞分泌骨形态发生蛋白 6 诱导间充质干细胞中 ID1 的高表达,促进分泌血管生成素样蛋白 7 与白血病干细胞互相作用,从而加速 AML 进展。ID1 基因缺失小鼠 AML 进展受损,存活时间显著延长^[19]。然而,Wang et al^[18]还发现 ID1 缺失会延迟或消除融合基因 MLL-AF9 驱动的婴儿白血病模型中的白血病形成,但会加速出生后白血病形成。这项发现描述了 ID1 基因在婴儿和出生后 MLL-AF9 白血病中的相反作用,但具体机制尚不清楚^[20]。

2.2 ID1 与血液肿瘤耐药 异常表达的 ID1 还参与血液系统恶性肿瘤细胞对临床药物抗性的获得和维持。MM 是一种恶性浆细胞异常增殖的血液系统肿瘤。MM 中 p53 缺失激活 Notch 通路和 ID1 表达,导致肿瘤起始细胞扩增和对抗骨髓瘤药物耐药性增加,包括美法仑、硼替佐米、地塞米松和来那度胺^[21]。MM 患者骨髓微环境中分泌高水平转化生长因子 β 激活 ID1/p21/p27 通路,从而产生对抗骨髓瘤药物硼替佐米、地塞米松、阿霉素和来那度胺的耐药性^[22]。体外过表达 ID1 的急性 B 淋巴细胞白血病 (B-cell acute lymphoblastic leukemia, B-ALL) 细

胞系 NALM6 出现对化疗药物地塞米松和环磷酰胺的耐药性增加,说明 ID1 高表达促进白血病的化疗耐药^[23]。植物化学物质 5-去甲川陈皮素通过下调 ID1 的表达,抑制白血病细胞 THP-1 增殖,增强对化疗药物阿糖胞苷的敏感性^[24]。目前去甲基化药物广泛应用于血液系统肿瘤和实体肿瘤的临床治疗,药理机制主要是诱导抑癌基因的去甲基化和表达上调。然而,去甲基化药物还可能上调癌基因表达,是其潜在的继发性耐药机制之一^[25]。在去甲基化药物地西他滨耐药的慢性髓系白血病细胞模型中,miR-29b 下调导致靶基因 ID1 上调。ID1 在体外和体内实验中促进癌细胞生长、抑制凋亡和增强地西他滨药物抵抗,说明 ID1 可能是白血病患者对去甲基化药物继发耐药的机制之一^[26-27]。

3 ID1 作为白血病治疗靶点的潜力

多项研究^[6,9,14,18]都证明体外细胞中利用 RNA 干扰技术敲低 ID1,以及体内转基因敲除小鼠能抑制白血病细胞增殖,减缓或消除白血病发生。此外,靶向 ID1 及其相关信号途径的小分子抑制剂也显示出强效抗白血病作用。ID1 抑制剂大麻二酚是一种低毒的大麻素,能显著降低 ID1 表达,体外诱导白血病细胞凋亡和生长抑制,体内治疗延长 AML-ETO 白血病模型小鼠的生存时间,阻断白血病发生,并且与 AKT 抑制剂联用有显著的协同作用,且基本不损害正常造血干细胞和祖细胞^[18-19]。但大麻二酚是管制物质,限制了它的广泛使用。

ID1 蛋白主要分布于细胞核中,不利于其特异性抑制剂发挥作用。ID1 是泛素特异性蛋白酶 1 (ubiquitin specific peptidase 1, USP1) 的已知靶点,USP1 可去泛素化 ID1 并使其免于蛋白酶体降解,因此抑制 USP1 为靶向 ID1 提供了一个新的替代策略^[28]。利用 RNA 干扰技术或药理学抑制 USP1 可以促进泛素介导的 ID1 蛋白降解,抑制 AKT 磷酸化,从而导致白血病细胞分化和生长抑制。目前,高通量筛选结合实验证获得的有效 USP1 抑制剂包括 C527、SJB3-019A、SJB2-043、ML323 和 Pimozide,可以以剂量依赖性方式阻断 USP1 的去泛素化酶活性,促进 ID1 降解,在体内外抑制 MM、AML、B-ALL 和 T-ALL 细胞生长和疾病进展^[28-33]。其中, SJB3-019A 通过 USP1/ID/Notch/SRY 盒转录因子 2 通路,触发未成熟浆细胞分化、成熟和凋亡,降低 MM

细胞系和患者肿瘤细胞的活力,比其他抑制剂有更强效和更特异的抗 MM 活性^[31]。

近年来, ID1 在肿瘤免疫微环境中的作用逐渐受到关注。ID1 在实体肿瘤(如黑色素瘤和乳腺癌)中促进树突状细胞分化为髓系抑制细胞,抑制 CD8⁺ T 细胞增殖,抑制抗肿瘤免疫应答^[34]。结直肠癌肿瘤微环境中巨噬细胞高表达 ID1 有利于维持癌症干性,阻碍 CD8⁺ T 细胞募集,促进肿瘤免疫抑制微环境的形成^[35]。奥沙利铂耐药的肝癌中 ID1/原癌基因 MYC 信号激活通过上调免疫检查点程序性死亡配体 1,是导致化疗耐药、免疫逃逸和肿瘤进展的重要原因^[36]。目前,仅有一项研究报道了 ID1 在白血病患者肿瘤免疫微环境中的作用,研究表明 B-ALL 患者中 ID1 过表达与中性粒细胞活化和脱颗粒基因增加有关,调节免疫细胞群体,促进免疫抑制,提示 ID1 基因用于设计新的免疫治疗组合的应用前景^[37]。

4 ID1 作为白血病预后指标

多项研究^[6,19,38]报道了白血病患者大样本队列中 ID1 表达水平与患者临床特征和预后的关系,相对于正常健康对照的骨髓和外周血细胞, ID1 在 AML 患者样本和人髓系白血病细胞系中表达水平更高,尤其是在 M2 和 M5 亚型细胞系中显著升高。ID1 高表达与年龄、5q 和/或 7q 缺失和 t(15;17) 核型、以及 FLT3-ITD 基因突变正相关^[6]。

基于不同人群、样本量和检测方法的大样本队列研究都一致地显示, ID1 高表达 AML 患者的总生存期和无病生存期显著短于低表达患者, ID1 高表达患者的完全缓解率也显著降低^[19,38-42]。对癌症基因组图谱公共数据集的 173 例 AML 患者的转录组测序数据进行生物信息学分析发现, ID1 表达可独立影响患者总生存时间和无病生存时间^[40]。然而,利用定量聚合酶链反应检测中国 102 例、欧洲 269 例和巴西 128 例 AML 患者骨髓样本,多因素分析显示 ID1 过表达是负面预后因素,但可能不是独立危险因素^[38,41-42]。此外,哥伦比亚和西班牙地区新发成年 B-ALL 患者骨髓样本定量聚合酶链反应检测显示, ID1 高表达也提示 B-ALL 患者对诱导治疗反应低和预后不良,可作为患者风险分层的分子指标^[37,43-44]。因此,可以合理推断 ID1 是白血病潜在的癌基因, ID1 高表达与白血病患者较高的核型

风险分类和不良预后呈正相关,可将 ID1 高表达患者归类为高风险白血病人群。

5 结论与展望

分化抑制因子 ID1 作为 bHLH 转录因子家族成员,在造血微环境中的造血细胞和基质细胞中广泛表达,调节造血稳态。尽管由于研究队列和检测方法的差异, ID1 是否可作为独立危险因素仍存在争议,但比较公认的观点是 ID1 异常高表达可预测血液肿瘤患者的临床结局不良。ID1 表达失调可能不是白血病的原发遗传事件,而是由多种致病因素诱导,包括常见血液病相关融合蛋白、致癌激酶和其他致癌信号通路等。ID1 是白血病的致癌基因,可通过调节白血病细胞恶性增殖、凋亡、侵袭和耐药等多种生物学过程,促进血液疾病的发生。

血液系统疾病的治疗仍然是一项临床挑战,药物治疗以化疗为主,辅以免疫疗法和靶向治疗。免疫疗法作为一种新兴治疗策略已显示出显著疗效,尤其对复发或难治性患者。相对于正常骨髓细胞, ID1 在白血病细胞表达更高,这种表达模式提示靶向 ID1 的治疗可能会在正常组织细胞中产生更少的副作用。骨髓微环境中 ID1 表达作为 1 个中心分子节点,发挥启动肿瘤发生和诱导肿瘤免疫逃逸的双重作用。靶向 ID1 及其相关致癌信号通路可能会增强血液系统肿瘤患者对传统化疗和新兴免疫疗法的敏感性,为血液病的分化治疗提供靶点。因此,未来的研究工作应该聚焦于开发更加高效、低毒和高特异的 ID1 相关靶向策略,以及深入研究 ID1 与肿瘤免疫微环境的关系,评价其联合免疫疗法的协同抗白血病作用,从而为 ID1 作为血液恶性肿瘤潜在生物标志物和新治疗靶点的临床应用提供更多证据。

参考文献

- [1] Benezra R, Davis R L, Lockshon D, et al. The protein Id: a negative regulator of helix-loop-helix DNA binding proteins[J]. *Cell*, 1990, 61(1): 49–59. doi: 10.1016/0092-8674(90)90214-y.
- [2] Roschger C, Cabrele C. The Id-protein family in developmental and cancer-associated pathways[J]. *Cell Commun Signal*, 2017, 15(1): 7. doi: 10.1186/s12964-016-0161-y.
- [3] Shen H, Gao Y, Ge D, et al. BRCC3 regulation of ALK2 in vascular smooth muscle cells: implication in pulmonary hypertension [J]. *Circulation*, 2024, 150(2): 132–50. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.123.066430.
- [4] Guo D, Yao B, Shao W W, et al. The critical role of YAP/BMP/ID1 axis on simulated microgravity-induced neural tube defects in human brain organoids[J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2025, 12(5): e2410188. doi: 10.1002/advs.202410188.
- [5] Singh S, Sarkar T, Jakubison B, et al. Inhibitor of DNA binding proteins revealed as orchestrators of steady state, stress and malignant hematopoiesis[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 934624. doi: 10.3389/fimmu.2022.934624.
- [6] Suh H C, Leeansaksiri W, Ji M, et al. Id1 immortalizes hematopoietic progenitors *in vitro* and promotes a myeloproliferative disease *in vivo*[J]. *Oncogene*, 2008, 27(42): 5612–23. doi: 10.1038/onc.2008.175.
- [7] Nair R, Teo W S, Mittal V, et al. ID proteins regulate diverse aspects of cancer progression and provide novel therapeutic opportunities[J]. *Mol Ther*, 2014, 22(8): 1407–15. doi: 10.1038/mt.2014.83.
- [8] Gadomski S, Singh S K, Singh S, et al. Id1 and Id3 maintain steady-state hematopoiesis by promoting sinusoidal endothelial cell survival and regeneration[J]. *Cell Rep*, 2020, 31(4): 107572. doi: 10.1016/j.celrep.2020.107572.
- [9] Singh S, Gudmundsson K O, Sarkar T, et al. Id1 promotes clonal hematopoiesis in mice with Tet2 loss of function[J]. *Sci Adv*, 2025, 11(35): ead5867. doi: 10.1126/sciadv.adr5867.
- [10] Wood A D, Chen E, Donaldson I J, et al. ID1 promotes expansion and survival of primary erythroid cells and is a target of JAK2V617F-STAT5 signaling[J]. *Blood*, 2009, 114(9): 1820–30. doi: 10.1182/blood-2009-02-206573.
- [11] Wang H C, Peng V, Zhao Y, et al. Enhanced Notch activation is advantageous but not essential for T cell lymphomagenesis in Id1 transgenic mice[J]. *PLoS One*, 2012, 7(2): e32944. doi: 10.1371/journal.pone.0032944.
- [12] Tocharontanaphol C, Sinthuwat T, Buathong B, et al. New mutations of the ID1 gene in acute myeloid leukemia patients[J]. *Pathobiology*, 2015, 82(1): 43–7. doi: 10.1159/000370243.
- [13] Megias-Vericat J E, Ballesta-López O, Barragán E, et al. Tyrosine kinase inhibitors for acute myeloid leukemia: a step toward disease control? [J]. *Blood Rev*, 2020, 44: 100675. doi: 10.1016/j.blre.2020.100675.
- [14] Tam W F, Gu T L, Chen J, et al. Id1 is a common downstream target of oncogenic tyrosine kinases in leukemic cells[J]. *Blood*, 2008, 112(5): 1981–92. doi: 10.1182/blood-2007-07-103010.
- [15] Birkenkamp K U, Essafi A, van der Vos K E, et al. FOXO3a induces differentiation of Bcr-Abl-transformed cells through transcriptional down-regulation of Id1[J]. *J Biol Chem*, 2007, 282(4): 2211–20. doi: 10.1074/jbc.M606669200.
- [16] Nieborowska-Skorska M, Hoser G, Rink L, et al. Id1 transcription inhibitor-matrix metalloproteinase 9 axis enhances invasiveness of the breakpoint cluster region/abelson tyrosine kinase-transformed leukemia cells[J]. *Cancer Res*, 2006, 66(8): 4108–

16. doi: 10.1158/0008 - 5472. CAN - 05 - 1584.
- [17] Wang L, Gural A, Sun X J, et al. The leukemogenicity of AML-ETO is dependent on site-specific lysine acetylation [J]. *Science*, 2011, 333 (6043) : 765 - 9. doi: 10.1126/science.1201662.
- [18] Wang L, Man N, Sun X J, et al. Regulation of AKT signaling by Id1 controls t (8;21) leukemia initiation and progression [J]. *Blood*, 2015, 126 (5) : 640 - 50. doi: 10.1182/blood - 2015 - 03 - 635532.
- [19] Fei M Y, Wang Y, Chang B H, et al. The non-cell-autonomous function of ID1 promotes AML progression via ANGPTL7 from the microenvironment [J]. *Blood*, 2023, 142 (10) : 903 - 17. doi: 10.1182/blood.2022019537.
- [20] Man N, Sun X J, Tan Y, et al. Differential role of Id1 in MLL-AF9-driven leukemia based on cell of origin [J]. *Blood*, 2016, 127 (19) : 2322 - 6. doi: 10.1182/blood - 2015 - 11 - 677708.
- [21] Chang Y T, Chiu I, Wang Q J, et al. Loss of p53 enhances the tumor-initiating potential and drug resistance of clonogenic multiple myeloma cells [J]. *Blood Adv*, 2023, 7 (14) : 3551 - 60. doi: 10.1182/bloodadvances.2022009387.
- [22] Wu J, Zhang M, Faruq O, et al. SMAD1 as a biomarker and potential therapeutic target in drug-resistant multiple myeloma [J]. *Biomark Res*, 2021, 9 (1) : 48. doi: 10.1186/s40364 - 021 - 00296 - 7.
- [23] Padilla Agudelo J L, Rincón Reyes D F, Pachón Meza K L, et al. ID1 gene overexpression confers quiescence and chemoresistance in a leukemia cellular model [J]. *Gene Rep*, 2025, 38 : 102110. doi: 10.1016/j.genrep.2024.102110.
- [24] Chen P Y, Wang C Y, Tsao E C, et al. 5-demethylnobiletin inhibits cell proliferation, downregulates ID1 expression, modulates the NF-κB/TNF-α pathway and exerts antileukemic effects in AML cells [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23 (13) : 7392. doi: 10.3390/ijms23137392.
- [25] Liu Y C, Kwon J, Fabiani E, et al. Demethylation and up-regulation of an oncogene after hypomethylating therapy [J]. *N Engl J Med*, 2022, 386 (21) : 1998 - 2010. doi: 10.1056/NEJMoa2119771.
- [26] Wen X M, Zhang T J, Ma J C, et al. Establishment and molecular characterization of decitabine-resistant K562 cells [J]. *J Cell Mol Med*, 2019, 23 (5) : 3317 - 24. doi: 10.1111/jcmm.14221.
- [27] Ma J C, Wen X M, Xu Z J, et al. Abnormal regulation of miR-29b-ID1 signaling is involved in the process of decitabine resistance in leukemia cells [J]. *Cell Cycle*, 2023, 22 (10) : 1215 - 31. doi: 10.1080/15384101.2023.2200312.
- [28] Kuang X Y, Xiong J, Lu T T, et al. Inhibition of USP1 induces apoptosis via ID1/AKT pathway in B-cell acute lymphoblastic leukemia cells [J]. *Int J Med Sci*, 2021, 18 (1) : 245 - 55. doi: 10.7150/ijms.47597.
- [29] Mistry H, Hsieh G, Buhrlage S J, et al. Small-molecule inhibitors of USP1 target ID1 degradation in leukemic cells [J]. *Mol Cancer Ther*, 2013, 12 (12) : 2651 - 62. doi: 10.1158/1535 - 7163. MCT - 13 - 0103 - T.
- [30] Liu S G, Xiang Y N, Wang B S, et al. USP1 promotes the aerobic glycolysis and progression of T-cell acute lymphoblastic leukemia via PLK1/LDHA axis [J]. *Blood Adv*, 2023, 7 (13) : 3099 - 112. doi: 10.1182/bloodadvances.2022008284.
- [31] Das D S, Das A, Ray A, et al. Blockade of deubiquitylating enzyme USP1 inhibits DNA repair and triggers apoptosis in multiple myeloma cells [J]. *Clin Cancer Res*, 2017, 23 (15) : 4280 - 9. doi: 10.1158/1078 - 0432. CCR - 16 - 2692.
- [32] Li X Y, Wu J C, Liu P, et al. Inhibition of USP1 reverses the chemotherapy resistance through destabilization of MAX in the relapsed/refractory B-cell lymphoma [J]. *Leukemia*, 2023, 37 (1) : 164 - 77. doi: 10.1038/s41375 - 022 - 01747 - 2.
- [33] Ishikawa C, Mori N. The antipsychotic drug pimozide is effective against human T-cell leukemia virus type 1-infected T cells [J]. *Eur J Pharmacol*, 2021, 908 : 174373. doi: 10.1016/j.ejphar.2021.174373.
- [34] Papaspyridonos M, Matei I, Huang Y J, et al. Id1 suppresses anti-tumour immune responses and promotes tumour progression by impairing myeloid cell maturation [J]. *Nat Commun*, 2015, 6 : 6840. doi: 10.1038/ncomms7840.
- [35] Shang S, Yang C, Chen F, et al. ID1 expressing macrophages support cancer cell stemness and limit CD8⁺ T cell infiltration in colorectal cancer [J]. *Nat Commun*, 2023, 14 (1) : 7661. doi: 10.1038/s41467 - 023 - 43548 - w.
- [36] Zhang F, Hu K S, Liu W F, et al. Oxaliplatin-resistant hepatocellular carcinoma drives immune evasion through PD-L1 up-regulation and PMN-singular recruitment [J]. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*, 2023, 15 (3) : 573 - 91. doi: 10.1016/j.jcmgh.2022.12.002.
- [37] Poveda-Garavito N, Orozco Castano C A, Torres-Llanos Y, et al. ID1 and ID3 functions in the modulation of the tumour immune microenvironment in adult patients with B-cell acute lymphoblastic leukaemia [J]. *Front Immunol*, 2024, 15 : 1473909. doi: 10.3389/fimmu.2024.1473909.
- [38] Zhou J D, Yang L, Zhu X W, et al. Clinical significance of up-regulated ID1 expression in Chinese de novo acute myeloid leukemia [J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015, 8 (5) : 5336 - 44.
- [39] Tang R, Hirsch P, Fava F, et al. High Id1 expression is associated with poor prognosis in 237 patients with acute myeloid leukemia [J]. *Blood*, 2009, 114 (14) : 2993 - 3000. doi: 10.1182/blood - 2009 - 05 - 223115.
- [40] Zhao Q, Wang Y, Yu D, et al. Comprehensive analysis of ID genes reveals the clinical and prognostic value of ID3 expression in acute myeloid leukemia using bioinformatics identification and experimental validation [J]. *BMC Cancer*, 2022, 22 (1) : 1229. doi: 10.1186/s12885 - 022 - 10352 - 6.
- [41] Damm F, Wagner K, Gorlich K, et al. ID1 expression associates with other molecular markers and is not an independent prognostic

- factor in cytogenetically normal acute myeloid leukaemia [J]. Br J Haematol, 2012, 158 (2): 208 – 15. doi: 10.1111/j.1365 – 2141.2012.09144. x.
- [42] Lima A S, Bezerra M F, Moreira-Aguiar A, et al. Prognostic implications of the ID1 expression in acute myeloid leukemia patients treated in a resource-constrained setting [J]. Hematol Transfus Cell Ther, 2024, 46 (3): 250 – 5. doi: 10.1016/j.htct.2023.04.005.
- [43] Cruz-Rodriguez N, Combita A L, Enciso L J, et al. High expression of ID family and IGJ genes signature as predictor of low induction treatment response and worst survival in adult hispanic patients with B-acute lymphoblastic leukemia [J]. J Exp Clin Cancer Res, 2016, 35: 64. doi: 10.1186/s13046 – 016 – 0333 – z.
- [44] Cruz-Rodriguez N, Combita A L, Enciso L J, et al. Prognostic stratification improvement by integrating ID1/ID3/IGJ gene expression signature and immunophenotypic profile in adult patients with B-ALL [J]. J Exp Clin Cancer Res, 2017, 36(1): 37. doi: 10.1186/s13046 – 017 – 0506 – 4.

The role of inhibitor of DNA binding 1 in hematologic malignancies

Zhao Yangjing¹, You Yue¹, Xu Jiaxin¹, Pan Yan², Zhang Tingjuan¹, Zhou Jingdong¹

(¹Dept of Laboratory Medicine, School of Medicine, Jiangsu University, Zhenjiang 212013;

²Dept of Clinical Laboratory, Lianshui County People's Hospital, Huai'an 223400)

Abstract Inhibitor of DNA binding 1 (ID1) is a crucial regulator of cell differentiation and plays a significant role in maintaining normal hematopoietic differentiation and development. Due to the lack of DNA-binding motif, ID1 functions as a dominant-negative inhibitor of basic helix-loop-helix factors to antagonize their abilities to bind to DNA and transcriptionally regulate target genes. Abnormal expression of ID1 is strongly associated with various hematologic disorders, including myeloid and lymphoblastic leukemia, multiple myeloma and myeloproliferative neoplasms. ID1 acts as a potential oncogene by participating in multiple signaling pathways that promote the malignant proliferation, invasion and therapy resistance in leukemic cells. Significant strides have yielded promising antileukemic effects of ID1 inhibitors, both alone and in combination with targeted therapies against oncogenic signaling pathways. Here, we review the relationship between ID1 expression and the initiation and progression of blood disorders, and summarize the clinical significance of ID1 as a novel therapeutic target and potential prognostic biomarker for hematologic malignancies.

Key words inhibitor of DNA binding 1; differentiation inhibitor 1; hematologic disorders; acute myeloid leukemia; therapeutic target; prognostic biomarker

Fund programs National Natural Science Foundation of China (Nos. 82100183, 82300164); China Postdoctoral Science Foundation (No. 2024M761197); Scientific Research Project for Undergraduates in Jiangsu University (Nos. 24A316, 24A304); Science and Technology Project of Lianshui County (No. LS202205)

Corresponding author Zhou Jingdong, E-mail: zhoujingdong@ujs.edu.cn