

淋巴瘤诊断及预后分子标志物研究进展

张明 石远凯 韩晓红

The progress of diagnostic and prognostic molecular markers of lymphoma Zhang Ming, Shi Yuankai, Han Xiaohong

Corresponding author: Shi Yuankai, Department of Medical Oncology, Cancer Institute/Hospital, Peking Union Medical College & Chinese Academy of Medical Sciences; Beijing Key Laboratory of Clinical Study on Anticancer Molecular Target Drugs, Beijing 100021, China. Email: syuankai@cicams.ac.cn

淋巴瘤是一类起源于淋巴造血系统的单克隆增殖性疾病,主要分为霍奇金淋巴瘤(HL)和非霍奇金淋巴瘤(NHL)两大类。NHL在过去30年间,发病率以每年3%~5%的速度递增,世界范围内其发病率增长了约1倍,在我国常见恶性肿瘤中居第8位,成为增长速度最迅猛的常见恶性肿瘤之一^[1]。HL的发病率及占恶性肿瘤的比例远低于NHL,近十几年一直呈下降趋势^[2]。淋巴瘤准确的诊断和分类是影响其治疗及预后的关键,最新的WHO淋巴瘤分类标准基于不同类型淋巴瘤在临床特征、组织学形态、免疫表型、分子遗传学特征等方面的差异进行分类。特别是分子遗传特征,可以补充普通病理检查不能提供的信息,成为亚型间鉴别的重要手段^[3]。大量新发现的遗传学改变作为特异分子标志为淋巴瘤准确分型分期提供了强有力的支持,帮助临床医生更好地进行淋巴瘤诊断、治疗方案的选择、预后的判定、残余病变的检测等。因此肿瘤标志物研究对于淋巴瘤的诊治具有十分重要的意义,本文我们就常见淋巴瘤类型在DNA及RNA水平分子标志物研究进展作一综述。

HL在每年新发恶性肿瘤病例中占1%,好发于年轻人,约占恶性淋巴瘤的18%。HL含有特征性的HRS细胞,且遗传变异也多发生在此类细胞。如3、6、7、8、11、12、13、15号染色体克隆数目增多或缺失,频发的TP53、MDM2蛋白过表达等。Steidl等^[4]在两个HL细胞系中利用RNA-Seq技术获取数个变异,他们选取其中最显著的定位于16号染色体短臂的MHC-II转化激活因子CIITA基因融合,利用原位荧光

杂交技术在55例HL患者组织微阵列中进行检测,发现15%的患者有该种基因重排。体外实验发现CIITA基因融合可导致HLA-II类分子表达下调及CD273、CD274过表达,T细胞失活可能是淋巴瘤细胞免疫逃逸的机制之一。c-Met基因编码的蛋白具有酪氨酸活性,可以与多种调节蛋白作用调节细胞增殖、生存、迁移等。c-Met在多种人类恶性肿瘤中均出现下调,影响肿瘤的发病和预后。Xu等^[5]利用免疫组织化学法检测c-Met在德国及荷兰经典HL患者中的表达,发现52%的患者可以检测到c-Met的表达,且c-Met表达的患者5年无进展生存率达到了94%,c-Met缺乏的患者5年生存率为74%,两组间差异显著,因此在CHL患者中c-Met的表达往往预示着较好的预后。另一个验证性研究发现这一组织标志物较CD68、HLA-II及EB病毒状态能更好地预测生存^[6]。

miRNA是一类具有调控功能的非编码RNA,与肿瘤发生发展密切相关。Jones等^[7]利用RNA芯片检测14例原发CHL组织标本和8名健康人淋巴结发现新的疾病相关miRNA(miR-494、miR-1973),随后将miR-494、miR-1973以及以前发现的miR-21、miR-155作为治疗反应标志物,利用实时定量PCR技术检测42例CHL患者治疗前、中、后血标本,结果显示miR-494、miR-1973、miR-21水平均高于对照组,而在治疗后获得缓解的病例中这些miRNA都恢复到了正常水平,其中miR-494、miR-1973水平在部分缓解(PR)和完全缓解(CR)患者中仍有明显差别,该研究说明循环游离miRNA能很好地反映治疗效果。

NHL是一组高度异质性疾病,亚型间在生物学行为、病理形态、临床特征等方面具有明显差异。随着新型靶向药物在临床的应用,患者5年生存率有了明显提升。即便如此,仍有很多患者达不到CR或者出现复发,进展甚至死亡,因此这就要求临床工作能做出更准确的诊断、更好的评估预后因素,合理制定治疗方案。近几年,以二代测序为代表的分子生物学技术发展迅速,大量测序研究为进一步认识肿瘤发生发展、诊断分型、判断预后提供了更为有效的确证性信息。

弥漫大B细胞淋巴瘤(DLBCL)是起源于B淋巴细胞的一类存在较大异质性的肿瘤,呈弥漫性生长,依据基因表达谱的不同可分为两大类:生发中心B细胞样(GCB-like)型,表达正常生发中心B细胞特征性基因,预后较好;活化B细胞样(ABC-like)型,表达活化外周B细胞和浆细胞特征基因,预后较前者差,GCB型较ABC型对一线R-CHOP方案有更好的反应。DLBCL常见的染色体重排包括t(3;14)(q27;q32)、t(14;18)(q32;q21)、t(8;14)(q24;q32),位于14号染色体上的IGH基因分别与3号染色体BCL-6基因、18号染色

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2015.04.022

基金项目:国家高技术研究发展计划(863计划)(2011AA02A110);国家重大新药创制科技重大专项(2012ZX09303012);抗肿瘤分子靶向药物临床研究北京市重点实验室2012年度阶梯计划项目(Z121102009212055)

作者单位:100021 北京,中国医学科学院、北京协和医学院肿瘤医院内科;抗肿瘤分子靶向药物临床研究北京市重点实验室

通信作者:石远凯,Email:syuankai@cicams.ac.cn

体 Bcl-2 基因、8 号染色体 G-MYC 基因发生易位,导致相应蛋白的过表达,影响细胞正常的信号转导。Morin 等^[8]联合全基因组、外显子组及转录组测序,发现约 22% 的 DLBCL 患者中存在 EZH2 基因突变,且均为 GCB 型。EZH2 基因编码一种组蛋白甲基转移酶,负责组蛋白 H3 赖氨酸 K27 位点的三重甲基化,并具有某些基因调控功能。研究中观察到的突变基本都定位于 EZH2 蛋白 SET 结构域,导致该蛋白催化结构域的酪氨酸部分被几个非同义氨基酸所取代。虽然针对 EZH2 在肿瘤细胞中功能的研究仍无定论^[9-10],但是后续研究发现 EZH2 特异性抑制剂在肿瘤细胞系和小鼠模型中均具有抑制肿瘤生长的作用^[11-13]。Morin 等^[14]的另一项研究中,对 40 例 DLBCL 患者及 13 个 DLBCL 细胞系进行全基因组测序发现了多个新基因突变,其中最令人感兴趣的是参与调节 B 细胞归巢及迁移的 3 个基因 S1PR2、GNA13、GNAI2,它们分别编码 S1P 受体蛋白、G_{α13} 和 G_{β2} 两个小 GTP 酶,其中 GNA13 突变约发生于 33% 的 GCB 型 DLBCL。S1P 受体是一类 G 蛋白偶联受体,通过与不同 G 蛋白偶联影响细胞的生存、分化、运动等,研究表明 GCB 型 DLBCL 中 S1PR2 突变及正常 G_{α13} 蛋白缺乏会影响淋巴细胞迁移抑制功能,G_{β2} 蛋白则与 G_{α13} 的效果相反促进淋巴细胞迁移,后续的动物实验表明缺乏 G_{α13} 蛋白的小鼠更易发展成为源于 GCB 的淋巴瘤^[15]。基于以上发现,研究人员在 178 例经 R-CHOP 方案治疗的 DLBCL 患者中检测 GNA13 基因突变,遗憾是并未发现该突变与预后显著的相关性。Scott 等^[16]在 96 例 DLBCL 患者中运用 RNA 序列分析技术发现约 5% 的病例含有一个新的基因融合, TBL1XR1 和 TP63,这种基因融合仅发生于 GCB 型 DLBCL。利用原位荧光杂交,将该结果在另外 187 例独立样本中进行验证并得到确认,82 例 GCB 患者中 4 例包含该融合,105 例 ABC 未检测出该融合。TP63 蛋白主要包含两种亚型,N 端含有 TA 结构域的 TA-TP63 和缺失 TA 结构域的 ΔN-TP63,前者与 TP53 功能相似,参与凋亡诱导,后者则通过促进上皮基底细胞增殖维持复层上皮结构。TBL1XR1 则参与 NCoR/SMRT 复合体泛素化和发挥转录抑制效应,推测 TBL1XR1/TP63 融合蛋白可能具有与 ΔN-TP63 相似的功能,同时 TBL1XR1 功能受限,从而使肿瘤细胞具有生长优势,但具体机制仍不十分清楚,需要相关研究进一步探索。

对于 ABC 型 DLBCL, Ngo 等^[17]利用 RNA 干涉和 RNA-Seq 等手段确认在约 29% 的 ABC 型 DLBCL 患者中存在 MYD88 基因突变。后续研究发现,MYD88 突变是一个功能获得性突变,在 Toll/IL-1 受体结构域存在相同的 L265P 氨基酸替换。Toll 样受体接受信号后,MYD88 可以作为衔接蛋白激活 NF-κB 信号通路,这也解释了在 ABC 型 DLBCL 中观察到的 NF-κB 信号通路组成性激活。后续针对 DLBCL 全基因组范围测序陆续发现了 CREBBP、E300、MLL2、MEF2B 以及 B2M、CD58 等基因突变,前一组突变大多数与组蛋白的乙酰化或者甲基化相关^[18-19],而 B2M 和 CD58 两个基因的突变则与 DLBCL 肿瘤微环境改变相关。β₂-微球蛋白(B₂M)是 MHC I 类分子的组成部分,为细胞毒性 T 淋巴细

胞(CTL)识别肿瘤细胞所必需。约 29% 的 DLBCL 含有 B₂M 的突变或缺失,致使肿瘤细胞表面 B₂M 表达遭到破坏,虽然这会导致肿瘤细胞逃脱 CTL 的识别,但是正常情况下这些细胞依然会被自然杀伤细胞所识别。然而这些肿瘤大多数还存在 CD58 的缺失,CD58 是 T 细胞表面标志 CD2 受体的配体,通过与 CD2 的特异性识别介导 NK 细胞及 CTL 细胞对靶细胞的识别。因此,B₂M 和 CD58 的突变或缺失的共同作用下,NK 和 CTL 细胞对肿瘤细胞的识别和破坏能力会受到较大影响,这可能是肿瘤细胞逃避免疫监视的一个重要机制^[20]。以上这些基因的突变可能与肿瘤发生及预后有一定联系,但其潜在的临床价值仍有待进一步研究来发现。

一项对 258 例 DLBCL 的回顾性研究中,通过对肿瘤组织标本 miRNA 表达的检测,筛选出与预后相关的 miRNA (miR-221、miR-222、miR-331、miR-451、miR-28、miR-151、miR-148a、miR-93 和 miR-491),并构建了由这 9 个 miRNA 组成的预测模型,该模型能够独立于预后指数,有效预测 DLBCL 的总生存(OS)率和无事件生存(PFS)率^[21]。Zhong 等^[22]对 90 例 DLBCL 的研究发现,miR-155 和 miR-146a 的低水平表达往往预示着更高的治疗反应率及 CR 率,更长的 PFS 期。在外周血中的检测也同样发现 miR-155、miR-15a、miR-16-1、miR-29c 等的表达水平患病组较正常对照明显升高。后续研究发现 miR-155 在 PI3K-AKT 信号通路中起关键调控作用,PIK3R1 是该通路中的负性调控因子,而 miR-155 可以靶向作用于 PIK3R1,抑制其负性调控活性,从而在 DLBCL 中激活 PI3K-AKT^[23]。Kim 等^[24]的研究发现 miR-125a/miR-125b 在 DLBCL 普遍升高,而且 NF-κB 通路负性调控因子 TNFAIP3 是 miR-125a/miR-125b 直接作用靶点,这两个 miRNA 的异常表达在多个细胞模型中观测到会引起 NF-κB 活性提高。另外,研究还观察到 miR-125a/miR-125b 高表达与 TNFAIP3 基因缺失是两个互斥事件,可能由于两者都可在 DLBCL 引起 NF-κB 通路上调。

滤泡性淋巴瘤(FL)是起源于滤泡中心 B 细胞的一种淋巴瘤,低度恶性,惰性临床进程,形态学上至少有部分滤泡存在。约 90% 的 FL 含有特征性的 t(14;18)(q32;q21)染色体重排,位于 14 号染色体上的 IGH 基因与 18 号染色体上的 Bcl-2 基因易位,易位导致 Bcl-2 基因表达上调,过量表达 Bcl-2 蛋白抑制细胞凋亡促进细胞存活。目前大多数 FL 的测序研究是与 DLBCL 并行的,如 EZH2 基因突变在约 7% 的 FL 中也可以检测到,但是突变频率低于 DLBCL。Pasqualucci 等^[25]发现约 33% 的 FL 患者中存在 CREBBP 基因突变,个别病例存在该基因的缺失,其中 9% 的患者含有 E300 突变,未观察到缺失。Morin 等^[8]的研究中,MLL2 和 MEF2B 基因突变分别存在于 89% 和 13% 的 FL 患者。同时 Scott 等^[16]的研究也显示 TBL1/TP63 基因融合在 FL 患者也会出现,但是处在一个极低的水平上,81 例仅 1 例出现该融合。在小 RNA 方面,Wang 等^[26]完成的一项研究利用肿瘤细胞富集技术对 16 例 FL 患者肿瘤细胞进行分析,共获得 133 个 miRNA 在肿瘤细胞和滤泡增生标本间存在显著差异,后

续研究选取最显著的44个miRNA,其中10个miRNA在FL中升高,11个降低,另外23个作为一组来看,在绝大多数病例中升高,仅个别病例降低。这些miRNA可以作为FL的特有标志。后续的功能研究和分析发现其中miR-20a/miR-20b和miR-194可以直接调控CDKN1A/p21和SOCS2的表达水平,影响肿瘤的细胞增殖和生存,但具体机制仍不清楚。

外周T细胞淋巴瘤(PTCL)也是一组异质性较高的肿瘤,起源于成熟T细胞,具有较强的侵袭性,预后较差。约17%的PTCL(非特指型)含有t(5;9)(q33;q22)染色体易位,ITK基因(5q33)5'端与SYK基因(9q22)3'端融合,该融合基因表达非受体酪氨酸激酶,其产物可能具有连续激活酪氨酸激酶的作用。Vasmatazis等^[27]对15例PTCL患者和6个T细胞淋巴瘤细胞系进行测序,发现并确认了13个新的基因重排,包括9个染色体内的重排,约38%的病例为p53相关基因的重排,2例患者含有inv(3)(q26q28)导致TBL1XR1/TP63基因融合。剩余4个重排为染色体间的重排,1例含有t(3;6)(q28;p22.3)造成TP63/ATXN1基因融合,该融合基因编码一种 Δ Np63同源融合蛋白, Δ Np63蛋白可以抑制p53信号通路。后续研究在190例囊括PTCL-NOS、ALCL、结外NK/T等多亚型淋巴瘤样本中开展,利用荧光原位杂交检测出9.2%的PTC-NOSL,11.8%的ALCL(ALK-)存在TP63基因重排,其中大多数病例与TP63融合融合的基因是TBL1XR1。该研究说明T细胞淋巴瘤下调p53通路信号的机制可能是通过TP63基因的融合。

间变性大细胞淋巴瘤(ALCL)是T/裸细胞NHL中的一个独特亚型,遗传学变异主要是2号染色体ALK基因的易位,常见的伙伴基因包括:NPM(5q35)、TPM3(1q25)、MSN(xq11-12),其中以t(2;5)(p23;q35)最多见,发生于40%~60%的ALCL。Feldman等^[28]对1例ALK阴性包含6p25.3重排的间变性大细胞淋巴瘤测序后,发现染色体6p25.3上的DUSP22与7q32.3上的脆性位点FRA7H发生易位。研究组在另外29例含有6p25.3重排ALK阴性ALCL患者中,利用荧光原位杂交发现45%的患者包含t(6;7)(p25.3;q32.3)。研究还发现该易位可以下调DUSP22和上调miR-29,表明DUSP22或许具有肿瘤抑制作用,而miR-29可能起致瘤作用。最近关于ALCL的研究发现miRNA在ALK(+)和ALK(-)间表达水平是有差异的。Merkel等^[29]发现miR-17-92在ALK(+)和ALK(-)间表达有显著性差异,miR-17-92在ALK(+)的ALCL有较强的表达。另外有研究发现miR-29a和miR-101在ALK(+)ALCL中表达下调^[30]。这些miRNA可以作为标志物区分两种ALCL亚型。

NK/T细胞淋巴瘤虽然是NHL中极为少见的一种类型,但其发病有明显的地域及种族差异,高发于中国、日本等亚洲东部及中南美洲国家。已有研究发现10%~20%的NK/T细胞淋巴瘤患者6q上存在一个缺失,影响AIMI、PRDM1、FOXO3等转录因子的表达^[31]。近期研究发现20%~35%的NK/T细胞淋巴瘤含有JAK3基因突变,绝大多数为错义突变,如A572V、A573V、V722I等^[32]。JAK3突变会导致其自

身磷酸化并活化下游信号通路,如STAT5、STAT3、AKT、ERK等,继而增强肿瘤细胞的增殖和侵袭能力^[33]。但是几个后续研究结果显示JAK3突变在NK细胞淋巴瘤中发生的频率并没有想象中的高^[34],仍需大样本的研究进行验证。关于小RNA方面的研究观察到NK细胞肿瘤及细胞系中miR-21、miR-155存在上调,miR-150出现下调^[35]。进一步的研究发现miR-21和miR-155是互斥的,可能由于这两个miRNA在同一个信号级联通路中靶向不同的下游基因。后续研究发现miR-21在NK细胞白血病中负性调节抑癌基因Pten和PDCD4,而miR-155在NK/T细胞淋巴瘤中则调节肌醇磷酸酶Ship1^[36]。Pten和Ship1分别调节去磷酸化将PIP3转变为PI-4、5-P2和PIP5到PIP3的转化,两者的下调可能会导致AKT信号的活化。而miR-150在NK细胞和T细胞淋巴瘤中出现下调,可以直接影响AKT信号通路,或许是导致NK细胞的永生化和发生癌变的机制之一^[37]。

随着生物检测技术特别是测序技术的飞速发展,越来越多的全基因组、全外显子组、转录组等水平上的研究工作在淋巴瘤系统中展开,获得了大量与肿瘤诊断或预后相关的遗传学改变,为淋巴瘤的诊疗以及新的靶向药物的研发提供了强有力的支持。但是这些遗传学改变距离临床应用仍有一段距离,首先,它们作为分子标志的敏感性和特异性未经验证,仍需更大样本量的研究探索它们在临床应用的前景。同时多种标志物联合检测往往能够有效提高特异度和灵敏度,将是未来探索的一个方向。其次,标志物的检测依托于成熟稳定的分子生物学检测技术、设备以及标准化的检测流程,如何进一步降低成本,规范检测流程,将其推广到临床,惠及广大患者是一个核心问题。最后,凭借多学科间的相互渗透、检测技术的更新换代、检测效率及通量的不断提升,我们可以期待分子标志物的检测能提供更为准确的诊断分型和预后判断信息。

参考文献

- [1] Fisher SG, Fisher RI. The epidemiology of non-Hodgkin's lymphoma[J]. *Oncogene*, 2004, 23(38):6524-6534.
- [2] 李禹兵,刘延香,路喻清. 非霍奇金淋巴瘤的研究进展[J]. *现代肿瘤学*, 2010, 18(3):620-623.
- [3] Swerdlow S, Campo E, Harris N, et al. World health organization classification of tumors of the hematopoietic and lymphoid tissues[M]. Lyon, France: IARC Press, 2008.
- [4] Steidl C, Shah SP, Woolcock BW, et al. MHC class II transactivator CIITA is a recurrent gene fusion partner in lymphoid cancers[J]. *Nature*, 2011, 471(7338):377-381.
- [5] Xu C, Plattel W, van den Berg A, et al. Expression of the c-Met oncogene by tumor cells predicts a favorable outcome in classical Hodgkin's lymphoma[J]. *Haematologica*, 2012, 97(4):572-578.
- [6] Neagu M, Albulescu R, Tanase C. Signaling molecule c-Met is a biomarker for favorable prognostic in Hodgkin lymphoma[J]. *Biomark Med*, 2012, 6(2):197-200.

- [7] Jones K, Nourse JP, Keane C, et al. Plasma microRNA are disease response biomarkers in classical Hodgkin lymphoma[J]. Clin Cancer Res, 2014, 20(1):253-264.
- [8] Morin RD, Johnson NA, Severson TM, et al. Somatic mutations altering EZH2 (Tyr641) in follicular and diffuse large B-cell lymphomas of germinal-center origin[J]. Nat Genet, 2010, 42(2):181-185.
- [9] Sneeringer CJ, Scott MP, Kuntz KW, et al. Coordinated activities of wild-type plus mutant EZH2 drive tumor-associated hypertrimethylation of lysine 27 on histone H3 (H3K27) in human B-cell lymphomas[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2010, 107(49):20980-20985.
- [10] Yap DB, Chu J, Berg T, et al. Somatic mutations at EZH2 Y641 act dominantly through a mechanism of selectively altered PRC2 catalytic activity, to increase H3K27 trimethylation[J]. Blood, 2011, 117(8):2451-2459.
- [11] Qi W, Chan H, Teng L, et al. Selective inhibition of Ezh2 by a small molecule inhibitor blocks tumor cells proliferation[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2012, 109(52):21360-21365.
- [12] McCabe MT, Ott HM, Ganji G, et al. EZH2 inhibition as a therapeutic strategy for lymphoma with EZH2-activating mutations[J]. Nature, 2012, 492(7427):108-112.
- [13] Knutson SK, Wigle TJ, Warholic NM, et al. A selective inhibitor of EZH2 blocks H3K27 methylation and kills mutant lymphoma cells[J]. Nat Chem Biol, 2012, 8(11):890-896.
- [14] Morin RD, Mungall K, Pleasance E, et al. Mutational and structural analysis of diffuse large B-cell lymphoma using whole-genome sequencing[J]. Blood, 2013, 122(7):1256-1265.
- [15] Muppidi JR, Schmitz R, Green JA, et al. Loss of signalling via Gα13 in germinal centre B-cell-derived lymphoma[J]. Nature, 2014, 516(7530):254-258.
- [16] Scott DW, Mungall KL, Ben-Neriah S, et al. TBL1XR1/TP63: a novel recurrent gene fusion in B-cell non-Hodgkin lymphoma[J]. Blood, 2012, 119(21):4949-4952.
- [17] Ngo VN, Young RM, Schmitz R, et al. Oncogenically active MYD88 mutations in human lymphoma[J]. Nature, 2011, 470(7332):115-119.
- [18] Pasqualucci L, Trifonov V, Fabbri G, et al. Analysis of the coding genome of diffuse large B-cell lymphoma[J]. Nat Genet, 2011, 43(9):830-837.
- [19] Pasqualucci L, Dominguez-Sola D, Chiarenza A, et al. Inactivating mutations of acetyltransferase genes in B-cell lymphoma[J]. Nature, 2011, 471(7337):189-195.
- [20] Challa-Malladi M, Lieu YK, Califano O, et al. Combined genetic inactivation of β2-Microglobulin and CD58 reveals frequent escape from immune recognition in diffuse large B cell lymphoma[J]. Cancer Cell, 2011, 20(6):728-740.
- [21] Montes-Moreno S, Martinez N, Sanchez-Espiridión B, et al. miRNA expression in diffuse large B-cell lymphoma treated with chemoimmunotherapy[J]. Blood, 2011, 118(4):1034-1040.
- [22] Zhong H, Xu L, Zhong JH, et al. Clinical and prognostic significance of miR-155 and miR-146a expression levels in formalin-fixed/paraffin-embedded tissue of patients with diffuse large B-cell lymphoma[J]. Exp Ther Med, 2012, 3(5):763-770.
- [23] Huang X, Shen Y, Liu M, et al. Quantitative proteomics reveals that miR-155 regulates the PI3K-AKT pathway in diffuse large B-cell lymphoma[J]. Am J Pathol, 2012, 181(1):26-33.
- [24] Kim SW, Ramasamy K, Bouamar H, et al. MicroRNAs miR-125a and miR-125b constitutively activate the NF-κB pathway by targeting the tumor necrosis factor alpha-induced protein 3 (TNFAIP3, A20)[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2012, 109(20):7865-7870.
- [25] Pasqualucci L, Dominguez-Sola D, Chiarenza A, et al. Inactivating mutations of acetyltransferase genes in B-cell lymphoma[J]. Nature, 2011, 471(7337):189-195.
- [26] Wang W, Corrigan-Cummins M, Hudson J, et al. MicroRNA profiling of follicular lymphoma identifies microRNAs related to cell proliferation and tumor response[J]. Haematologica, 2012, 97(4):586-594.
- [27] Vasmataz G, Johnson SH, Knudson RA, et al. Genome-wide analysis reveals recurrent structural abnormalities of TP63 and other p53-related genes in peripheral T-cell lymphomas[J]. Blood, 2012, 120(11):2280-2289.
- [28] Feldman AL, Dogan A, Smith DI, et al. Discovery of recurrent t(6;7)(p25.3;q32.3) translocations in ALK-negative anaplastic large cell lymphomas by massively parallel genomic sequencing[J]. Blood, 2011, 117(3):915-919.
- [29] Merkel O, Hamacher F, Laimer D, et al. Identification of differential and functionally active miRNAs in both anaplastic lymphoma kinase (ALK) + and ALK- anaplastic large-cell lymphoma[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2010, 107(37):16228-16233.
- [30] Desjobert C, Renalier MH, Bergalet J, et al. MiR-29a down-regulation in ALK-positive anaplastic large cell lymphomas contributes to apoptosis blockade through MCL-1 overexpression[J]. Blood, 2011, 117(24):6627-6637.
- [31] Karube K, Nakagawa M, Tsuzuki S, et al. Identification of FOXO3 and PRDM1 as tumor-suppressor gene candidates in NK-cell neoplasms by genomic and functional analyses[J]. Blood, 2011, 118(12):3195-3204.
- [32] Koo GC, Tan SY, Tang T, et al. Janus kinase 3-activating mutations identified in natural killer/T-cell lymphoma[J]. Cancer Discov, 2012, 2(7):591-597.
- [33] Boucekhoua A, Scourzic L, de Wever O, et al. JAK3 deregulation by activating mutations confers invasive growth advantage in extranodal nasal-type natural killer cell lymphoma[J]. Leukemia, 2014, 28(2):338-348.
- [34] Kimura H, Karube K, Ito Y, et al. Rare occurrence of JAK3 mutations in natural killer cell neoplasms in Japan[J]. Leuk Lymphoma, 2014, 55(4):962-963.
- [35] Watanabe A, Tagawa H, Yamashita J, et al. The role of microRNA-150 as a tumor suppressor in malignant lymphoma[J]. Leukemia, 2011, 25(8):1324-1334.
- [36] O'Connell RM, Chauhuri AA, Rao DS, et al. Inositol phosphatase SHIP1 is a primary target of miR-155[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2009, 106(17):7113-7118.
- [37] Watanabe A, Tagawa H, Yamashita J, et al. The role of microRNA-150 as a tumor suppressor in malignant lymphoma[J]. Leukemia, 2011, 25(8):1324-1334.

(收稿日期:2014-10-17)

(本文编辑:董文革)