

滤泡性淋巴瘤相关基因突变的研究进展

周钰 石远凯

国家癌症中心、国家肿瘤临床医学研究中心、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,北京 100021

通信作者:石远凯,Email:syuankai@cicams.ac.cn

基金项目:中国医学科学院医学与健康科技创新工程(2016-I2M-1-001);国家“重大新药创制”科技重大专项(2017ZX09304015)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2020.02.018

Progress in the research of gene mutations in follicular lymphoma

Zhou Yu, Shi Yuankai

Department of Medical Oncology, National Cancer Center/ National Clinical Research Center for Cancer/ Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing Key Laboratory of Clinical Study on Anticancer Molecular Targeted Drugs, Beijing 100021

Corresponding author: Shi Yuankai, Email: syuankai@cicams.ac.cn

滤泡性淋巴瘤(follicular lymphoma, FL)是非霍奇金淋巴瘤(non-Hodgkin lymphoma, NHL)的常见类型之一,属于惰性淋巴瘤,进展缓慢,但目前仍有 20%左右进展期 FL 患者在标准方案治疗 2 年内复发,这类患者通常总生存期短、预后差^[1]。为预测 FL 患者的预后,已经建立了若干预后评价系统,这些预后评价系统主要基于患者治疗前临床特征^[2-4],在临床上得到了一定的应用,但对于筛选高风险患者及指导治疗仍有不足之处。二代测序(next generation sequencing, NGS)技术的发展与成熟为深入研究 FL 发生、发展及预后相关的分子机制提供了更好的技术平台,使人们对 FL 的分子生物学特征有了更深层次的了解,以基因突变为主的预后评价体系也显示出对预后良好预测价值^[5]。本文主要就目前 FL 中突变频率 > 10% 的突变基因相关研究进行综述。

一、细胞凋亡相关基因

1. B 细胞淋巴瘤基因(B cell lymphoma gene, BCL)2: BCL2 定位于 18q21.33, 85% ~ 90% 的 FL 具有 t(14; 18)^[6], 即 BCL2 基因从 18q21 易位至 14q32 位点,临床上表现为 BCL2 FISH 检测阳性。此染色体改变使得 BCL2 基因断端与 IgH 基因相连,导致 BCL2 蛋白表达异常增高。在临床上有 15% 左右的患者不具有 t(14; 18),在 t(14; 18)阴性的 FL 中也有约 33% 的患者 BCL2 蛋白过表达,临床上表现为 BCL2 免疫组化检测阳性^[7-8]。BCL2 是一类与细胞凋亡相关的基因,其过度表达使细胞生存期延长、细胞凋亡减少^[9]。FL 的发生发展与 BCL2 基因密切相关,在淋巴结的生发中心中,抗原激活的 B 细胞需要经过体细胞超突变过程,但此过程是随机的,只有极少数 B 细胞能够获得抗原亲和力增强的突变,最终成为滤泡辅助性 T 细胞,其余大部分细胞最终凋亡,细胞凋亡依赖于抗凋亡蛋白 BCL2 表达下调^[10]。当细胞发生 IgH-

BCL2 移位,其凋亡和抗原亲和力选择过程将失序,此类具有异常抗凋亡能力的细胞将成为生发中心(germinal center, GC)的主要细胞成分,进而形成滤泡样肿瘤病灶,这是 FL 形成的原因之一^[11]。一项研究显示,BCL2 基因突变与转化风险、因淋巴瘤死亡风险增加相关^[12]。

另一项纳入 252 例 FL 的临床试验对 BCL2 突变情况及其与预后的相关性进行了研究,结果显示,对于应用含利妥昔单抗方案化疗的 FL 患者,BCL2 突变对总生存(OS)期和无进展生存(PFS)期均无明显影响^[13]。目前已有的一些研究将 BCL2 抑制剂探索性地应用于 FL 的治疗。一项 I b 期临床研究探索 BCL2 抑制剂 Venetoclax 联合 R-CHOP/G-CHOP 方案治疗 B 细胞 NHL 的疗效与安全性,研究将 56 例 B 细胞淋巴瘤(其中 43% 为 FL)患者分别纳入 Venetoclax 联合 R-CHOP 组和 Venetoclax 联合 G-CHOP 组。结果显示,两组 FL 患者的客观缓解率(ORR)分别为 80% 和 87.1%,其中完全缓解(CR)率分别为 70% 和 80%,安全性可控^[14]。目前还有研究探索 BCL2 抑制剂单药、联合化疗或其他靶向药治疗 FL 的疗效与安全性,期待未来有更多的相关研究。

二、组蛋白修饰相关基因

组蛋白修饰可导致染色质结构变化,影响一系列生物学功能。常见的组蛋白修饰过程包括甲基化、乙酰化,由相应基因调控。组蛋白修饰相关基因在 FL 的发生、发展、转化等过程中起调控作用。

1. H3K4 甲基化转移酶 2D[H3 lysine 4(H3K4) methyltransferase 2D, KMT2D]: KMT2D 基因定位于 12q13.12,是 FL 中最常见的组蛋白修饰突变基因,KMT2D 基因突变率约 89%^[15],但在特殊类型 FL 如十二指肠型及儿童型中突变频率较低^[16-17]。KMT2D 基因编码哺乳动物组蛋白甲基转移酶

H3K4的主要活性结构域SET的催化酶复合物组成部分,其突变主要为SET结构域上游调节基因的无义突变,导致KMT2D蛋白表达缺失,酶功能缺失^[18]。动物模型的研究显示,敲除KMT2D基因将促进GC来源B细胞生长发育,导致淋巴造血系统恶性肿瘤。一项研究通过分析FL肿瘤组织在诊断和复发时的基因突变情况,认为KMT2D在FL的发展过程中起到了“加速突变”的作用,使肿瘤细胞形成侵袭性亚群,并最终导致FL发生^[19]。初步研究结果提示,KMT2D在FL的发生过程中起到了一定的作用。KMT2D基因与FL预后的相关性研究及靶向KMT2D的临床研究目前并不充分,需要进一步探索。

2. cAMP反应元件结合蛋白(cAMP-response element binding protein, CREBBP): CREBBP定位于16p13.3,是FL中第二常见的组蛋白乙酰化基因,突变发生率60%~70%^[20]。CREBBP编码的蛋白是一种组蛋白乙酰化酶,通过组蛋白乙酰化调控多种转录因子。一项研究分析了FL和弥漫大B细胞淋巴瘤(DLBCL)中CREBBP突变的情况,结果显示,FL中CREBBP错义突变较常见,可能与CREBBP蛋白失活相关。在DLBCL组织中,CREBBP突变的B细胞常有MYC基因高表达,但在FL组织中,MYC基因高表达与CREBBP突变的相关性并未得到证实^[21]。在B细胞NHL中,CREBBP突变常与BCL2过表达同时出现^[15,21]。一项研究分析了FL诊断和复发时的基因突变情况,发现在诊断和复发时FL肿瘤组织中均检测到持续的CREBBP基因突变,提示CREBBP基因可能在FL早期起到了“驱动突变”的作用^[20]。CREBBP基因在FL中也显示出预测预后的价值,CREBBP突变的FL患者PFS期更短^[22],CREBBP基因突变也是m7-FLIPI临床基因风险模型中的指标之一^[5],CREBBP非沉默突变与预后不良相关。

3. 果蝇Zeste基因增强子同源物2(enhancer of zeste 2 polycomb repressive complex 2 subunit, EZH2): EZH2基因定位于7q36.1,在FL中的突变频率20%~30%^[23],EZH2基因编码赖氨酸甲基化转移酶,介导多梳蛋白抑制复合物(polycomb repressor complex 2, PR2C)中组蛋白3赖氨酸27(H3K27)的三甲基化,H3K27的三甲基化与基因阻遏过程相关。研究显示,EZH2基因的表达影响前体B细胞的分化,动物模型中特异性敲除EZH2基因将导致免疫球蛋白的VDJ重排过程不能正常进行,进而导致B细胞的成熟障碍^[24]。EZH2对GC的形成具有重要作用,选择性抑制EZH2基因表达会抑制GC的形成^[25-26],动物实验结果显示,EZH2基因突变将导致GC增生^[25],这可能是FL发生发展的分子机制之一。EZH2突变还与FL的预后相关,EZH2突变型患者的PFS期较EZH2野生型患者显著延长^[27]。EZH2是m7-FLIPI临床基因风险模型中的指标之一^[5],此基因突变与无失败生存(FFS)期延长相关。目前,靶向EZH2的药物用于治疗FL尚处于临床探索阶段,一项评价EZH2抑制剂Tazemetostat用于复发难治性B细胞NHL和实体瘤疗效和安全性的I期临床试验纳入21例B细胞NHL患者(其中7例为FL)。结果

显示,对于B细胞NHL,ORR为38.0%,CR率为14.2%,7例FL中2例达CR,整体安全性可控^[28]。另一项I期临床研究探索了EZH2抑制剂GSK2816126用于复发难治性B细胞NHL和实体瘤的疗效和安全性,研究共纳入21例实体瘤和20例淋巴瘤患者(其中4例为FL),结果显示,全组患者中,34%为疾病稳定(SD),51%为疾病进展(PD),1例淋巴瘤患者部分缓解(PR),整体安全性可控^[29]。更多EZH2抑制剂治疗淋巴瘤的临床试验正在进行中,期待未来有更多结果。

4. E1A结合蛋白p300(E1A binding protein p300, EP300): EP300基因定位于22q13.2,在FL中突变频率约10%^[15],其编码的蛋白作为组蛋白乙酰化酶参与细胞增殖与分化。EP300编码蛋白与CREBBP关系密切,可通过与CREB蛋白结合介导cAMP基因调节。CREBBP和EP300可以作为转录辅助激活因子,通过修饰组蛋白或非组蛋白的赖氨酸残基在多个信号通路中发挥作用^[30]。作为m7-FLIPI临床基因风险模型中的指标之一,EP300突变与FFS期缩短相关,对FL的预后具有预测价值^[5]。

三、染色体重塑相关基因

组蛋白修饰、DNA甲基化和ATP依赖的染色体重塑过程参与染色体的形成与调节,ATP依赖的染色体重塑过程对基因功能的实现有重要作用,在肿瘤的发生过程中显示出重要意义。

1. AT丰富结合域1A(AT-rich interaction domain 1A, ARID1A)基因: ARID1A基因定位于1p36.11,在FL中突变频率约10%^[31]。ARID1A作为染色体重塑基因具有抑癌基因的功能^[32],其编码的蛋白是SWI-SNF染色体重塑聚合体的重要组成部分。ATP依赖的SWI-SNF聚合体通过重新排列核小体参与染色体重塑,对于DNA修复、分化和生长等过程均有重要作用。一项研究发现ARID1A在FAS介导的凋亡过程中起到了作用^[33],另一项研究在B细胞中选择性敲除ARID1A基因,发现基因敲除后脂多糖诱发的B细胞增殖减少^[34],提示ARID1A对GCB细胞的生长、发育、凋亡起调节作用。ARID1A基因是m7-FLIPI临床基因风险模型中的指标之一^[5],ARID1A基因突变与FFS期延长相关。ARID1A基因对FL预后的影响需要进一步探索与验证。

2. BAF染色体重塑聚合体亚单位(BAF chromatin remodeling complex subunit, BCL7A): BCL7A基因定位于12q24.31,在FL中突变频率约10%^[22]。BCL7A基因编码的蛋白和SWI/SNF聚合体相互作用,参与染色体重塑。BCL7A基因突变与淋巴细胞的发育及恶变密切相关,BCL7A过表达与DLBCL中GC亚型的形成相关^[35]。BCL7A在GC亮区的CD138阳性前体B细胞中表达较高,且持续至B细胞分化的晚期阶段,但在成熟浆细胞中表达显著下调,在研究所涉及的FL组织中均检测到BCL7A的表达^[36],提示BCL7A与FL的发生相关。关于BCL7A与FL预后相关性的临床研究目前并不充分,需要进一步探索。

四、细胞信号通路相关基因

B细胞受体(B cell receptor, BCR)/信号通路、NF- κ B信号

通路、PI3K/AKT/mTOR 信号通路等在淋巴瘤的生长、增殖和耐药等过程中均具有重要作用。研究发现,一些细胞信号通路调控基因对FL的发生发展也具有调控作用。

1. 细胞凋亡招募域家族成员 11 (caspase recruitment domain family member 11, CARD11): CARD11 定位于 7p22.2, 在 FL 中突变频率 10% ~ 15%^[22]。CARD11 属于原癌基因, 其编码蛋白为细胞凋亡蛋白酶募集家族成员 11, 与 BCR 信号通路及 NF- κ B 信号通路的激活相关, 主要参与 B 细胞活化的信号传导过程。生理状态下, BCR 激活 NF- κ B 信号通路由受体近端酪氨酸激酶如脾脏酪氨酸激酶和 Bruton 酪氨酸激酶 (Bruton tyrosine kinase, BTK) 介导, 同时会触发下游信号分子的活化, 包括蛋白激酶 C β -1 (protein kinase C β , PKC β) 和磷酸肌醇-3-激酶^[37]。BCR 活化将导致由 PKC β 介导的 CARD11 磷酸化, CARD11、BCL10 以及黏膜相关淋巴组织淋巴瘤易位基因 1 (mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma translocation gene 1, MALT1) 组成 CBM (CARD11/BCL10/MALT1) 复合物, 此复合物对于 B 细胞扩增具有重要作用, 进一步引起 NF- κ B 和 c-Jun 氨基末端激酶信号通路激活^[38]。CARD11 突变引起 NF- κ B 通路异常激活, 导致细胞凋亡减少。CARD11 是 m7-FLIPI 临床基因预后模型的指标之一^[5], 是 OS 的预测指标, CARD11 突变与 OS 时间缩短相关。一项单中心 II 期临床研究探索 BTK 抑制剂伊布替尼单药用于复发难治性 FL 的治疗, 研究共纳入 31 例复发难治性 FL。结果显示, 与 CARD11 突变型相比, CARD11 野生型对伊布替尼治疗更敏感, 疗效更好^[39], 提示 CARD11 突变可作为 FL 治疗疗效的潜在预测指标。

2. TNF 受体超家族成员 14 (TNF receptor superfamily member 14, TNFRSF14): TNFRSF14 基因染色体定位于 1p36, 在 FL 中的突变频率为 30% ~ 40%^[11], 编码蛋白属于 TNF 受体超家族, 可以增强 FAS 介导的细胞凋亡, 且可以增加肿瘤的免疫原性^[40]。其他类型肿瘤的研究显示, TNFRSF14 激活可抑制腺癌细胞增殖^[41], 提示 TNFRSF14 作为肿瘤抑制基因起作用。TNFRSF14 的失功能突变将导致细胞凋亡减少, mTOR 通路过度激活。新发 FL 病例中 TNFRSF14 的突变频率较高, 约 57%, 提示 TNFRSF 基因在 FL 的发生过程中起到了一定的作用, 且可促进 FL 进展^[42]。TNFRSF 突变与 FL 的不良预后相关, 此基因突变患者体力状况常更差, 并更易出现结外受侵^[43]。另外, TNFRSF14 突变频率高与 OS、PFS 不良相关^[44]。

3. SESN1 (SESTRIN1): SESTRIN1 定位于 6 号染色体, 在 FL 中突变频率约 20%^[11], 此基因是 p53 基因的靶向基因, 编码的蛋白与 mTOR 信号通路的功能相关, 参与细胞氧化应激和 DNA 损伤修复。SESTRIN1 能激活 AMP 反应蛋白激酶 (AMP-responsive protein kinase, AMPK), 通过靶向 AMPK 抑制 mTOR 通路^[45], SESTRIN1 突变将导致 mTOR 通路的过度激活。在 FL 中, SESTRIN1 是 EZH2 功能获得性突变的主要靶点, 同时, EZH2 抑制剂的疗效依赖于 SESTRIN1 基因的表达^[46], 提示 SESTRIN1 可能参与 EZH2 基因调控 mTORC1

的中间环节。

4. Ras 相关 GTP 结合蛋白 (Ras related GTP binding, RRAG) C: RRAGC 基因定位于 1p34.3, 在 FL 中突变率 10% ~ 17%^[47]。其编码蛋白属于 GTR/RAG GTP 结合蛋白家族成员, 主要参与 mTOR 通路的调节, 与 RRAGA 或 RRAGB 组成异二聚体, 参与 mTOR 的募集与激活^[48]。在 FL 中, RRAGC 突变导致 RRAGC-RPTOR 结合增加, 使得 mTOR 通路过度激活, 提示 RRAGC 基因在 FL 的发生机制中起到了重要作用^[47, 49]。

五、转录因子

1. 肌细胞增强因子 2 (myocyte enhancer factor 2, MEF2) B: MEF2B 定位于 19p13.11, 在 FL 中突变频率 10% ~ 20%^[5]。MEF2B 属于 MEF2 转录因子家族成员, 包括 MEF2A、MEF2C、MEF2D, MEF2B 是重要的 GC 调节基因, 与 B 细胞淋巴瘤的发生相关^[50], 提示 MEF2B 可能在 FL 的形成中起驱动基因的作用。MEF2B 基因是 m7-FLIPI 临床基因风险模型中的指标之一^[5], MEF2B 突变与 m7-FLIPI 低风险分组相关。目前关于 MEF2B 基因在 FL 中临床意义的研究并不充分, 需要进一步探索。

2. 叉头样转录因子 O1 (forkhead box O1, FOXO1): FOXO1 定位于 13q14.11, 在 FL 中突变频率约 10%^[11]。FOXO1 编码蛋白属于叉头样转录因子 (Fox) 家族, 在 B 细胞的生长发育过程中起重要作用, 尤其是不成熟 B 细胞。FOXO1 调控不同阶段 B 细胞不同基因的表达, 在早期不成熟 B 细胞中, FOXO1 表达缺失导致 II 7ra、Rag1 和 Rag2 表达缺失, VDJ 重排缺陷, 且导致前体 B 细胞阶段性增殖、生存和分化受阻^[51], 敲除 FOXO1 基因将导致 GC 暗区形成障碍^[52]。FOXO1 还与抗体亲和力成熟及类别转换重组相关^[53]。这些研究均提示 FOXO1 基因突变与 FL 的发生相关。FOXO1 基因是 m7-FLIPI 临床基因风险模型中的指标之一, FOXO1 基因突变与 FFS 期缩短相关^[5]。

六、总结

FL 是一类起源于 GCB 细胞的淋巴瘤, 近年的研究显示, FL 与其他类型的淋巴瘤相似, 在发生、发展的过程中受到与细胞信号通路、染色体重塑、组蛋白修饰、转录因子等相关不同基因的调控。FL 基因突变的研究显示, FL 中基因突变的类型、频率与其他类型淋巴瘤不尽相同, 提示 FL 与其他类型淋巴瘤在发生、发展的分子机制上具有不同之处。EZH2、CREBBP、KMT2D 等基因在 FL 中显著高突变, 提示表观遗传失调在 FL 的发生过程中起重要作用, 深入探索这些基因在 FL 中所起的作用有助于理解 FL 发病的分子机制。另外, 了解基因在 FL 中的表达情况对于预测 FL 的预后也具有重要意义, 目前已经建立的 m7-FLIPI 临床基因风险模型纳入了 7 个与 FL 预后相关的基因突变 (EZH2、ARID1A、MEF2B、EP300、FOXO1、CREBBP 和 CARD11), 显示基因突变对于一线应用免疫化疗的 FL 患者具有预后预测价值。随着进展期 FL 的一线治疗逐渐进入“无化疗”时代, 一些研究也发现 m7-FLIPI 临床基因风险模型并不能有效预测一线应用利妥

昔单抗联合来那度胺方案治疗的FL患者的预后^[54],未来需进一步探索。同时,了解与FL相关的基因突变也有助于寻找FL治疗的新靶点,为相关新药的研发提供新思路。总之,探索与FL相关的基因突变有助于深入了解FL的发病机制,为FL的精准化和个体化诊疗提供依据。

参考文献

- [1] Casulo C, Byrtek M, Dawson KL, et al. Early relapse of follicular lymphoma after rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone defines patients at high risk for death: an analysis from the national lymphoma care study [J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33 (23): 2516-2522. DOI: 10.1200/JCO.2014.59.7534.
- [2] Federico M, Bellei M, Marcheselli L, et al. Follicular lymphoma international prognostic index 2: a new prognostic index for follicular lymphoma developed by the international follicular lymphoma prognostic factor project [J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27 (27):4555-4562. DOI: 10.1200/JCO.2008.21.3991.
- [3] Bachy E, Maurer MJ, Habermann TM, et al. A simplified scoring system in de novo follicular lymphoma treated initially with immunochemotherapy [J]. *Blood*, 2018, 132 (1):49-58. DOI: 10.1182/blood-2017-11-816405.
- [4] Solal-Céligny P, Roy P, Colombat P, et al. Follicular lymphoma international prognostic index [J]. *Blood*, 2004, 104 (5):1258-1265. DOI: 10.1182/blood-2003-12-4434.
- [5] Pastore A, Jurinovic V, Kridel R, et al. Integration of gene mutations in risk prognostication for patients receiving first-line immunochemotherapy for follicular lymphoma: a retrospective analysis of a prospective clinical trial and validation in a population-based registry [J]. *Lancet Oncol*, 2015, 16 (9):1111-1122. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)00169-2.
- [6] Yunis JJ, Frizzera G, Oken MM, et al. Multiple recurrent genomic defects in follicular lymphoma. A possible model for cancer [J]. *N Engl J Med*, 1987, 316 (2):79-84. DOI: 10.1056/NEJM198701083160204.
- [7] Leich E, Hoster E, Wartenberg M, et al. Similar clinical features in follicular lymphomas with and without breaks in the BCL2 locus [J]. *Leukemia*, 2016, 30 (4):854-860. DOI: 10.1038/leu.2015.330.
- [8] Horsman DE, Okamoto I, Ludkovski O, et al. Follicular lymphoma lacking the t(14;18)(q32;q21): identification of two disease subtypes [J]. *Br J Haematol*, 2003, 120 (3):424-433. DOI: 10.1046/j.1365-2141.2003.04086.x.
- [9] Tsujimoto Y, Cossman J, Jaffe E, et al. Involvement of the bcl-2 gene in human follicular lymphoma [J]. *Science*, 1985, 228 (4706):1440-1443. DOI: 10.1126/science.3874430.
- [10] Liu YJ, Mason DY, Johnson GD, et al. Germinal center cells express bcl-2 protein after activation by signals which prevent their entry into apoptosis [J]. *Eur J Immunol*, 1991, 21 (8):1905-1910. DOI: 10.1002/eji.1830210819.
- [11] Küppers R, Stevenson FK. Critical influences on the pathogenesis of follicular lymphoma [J]. *Blood*, 2018, 131 (21):2297-2306. DOI: 10.1182/blood-2017-11-764365.
- [12] Correia C, Schneider PA, Dai H, et al. BCL2 mutations are associated with increased risk of transformation and shortened survival in follicular lymphoma [J]. *Blood*, 2015, 125 (4):658-667. DOI: 10.1182/blood-2014-04-571786.
- [13] Huet S, Szafer-Glusman E, Tesson B, et al. BCL2 mutations do not confer adverse prognosis in follicular lymphoma patients treated with rituximab [J]. *Am J Hematol*, 2017, 92 (6):515-519. DOI: 10.1002/ajh.24701.
- [14] Zelenetz AD, Salles G, Mason KD, et al. Venetoclax plus R- or G-CHOP in non-Hodgkin lymphoma: results from the CAVALLI phase 1b trial [J]. *Blood*, 2019, 133 (18):1964-1976. DOI: 10.1182/blood-2018-11-880526.
- [15] Morin RD, Mendez-Lago M, Mungall AJ, et al. Frequent mutation of histone-modifying genes in non-Hodgkin lymphoma [J]. *Nature*, 2011, 476(7360):298-303. DOI: 10.1038/nature10351.
- [16] Hellmuth JC, Louissaint A Jr, Szczepanowski M, et al. Duodenal-type and nodal follicular lymphomas differ by their immune microenvironment rather than their mutation profiles [J]. *Blood*, 2018, 132(16):1695-1702. DOI: 10.1182/blood-2018-03-837252.
- [17] Louissaint A Jr, Schafermak KT, Geyer JT, et al. Pediatric-type nodal follicular lymphoma: a biologically distinct lymphoma with frequent MAPK pathway mutations [J]. *Blood*, 2016, 128 (8):1093-1100. DOI: 10.1182/blood-2015-12-682591.
- [18] Froimchuk E, Jang Y, Ge K. Histone H3 lysine 4 methyltransferase KMT2D [J]. *Gene*, 2017, 627:337-342. DOI: 10.1016/j.gene.2017.06.056.
- [19] Green MR, Gentles AJ, Nair RV, et al. Hierarchy in somatic mutations arising during genomic evolution and progression of follicular lymphoma [J]. *Blood*, 2013, 121 (9):1604-1611. DOI: 10.1182/blood-2012-09-457283.
- [20] Green MR, Kihira S, Liu CL, et al. Mutations in early follicular lymphoma progenitors are associated with suppressed antigen presentation [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2015, 112 (10):E1116-1125. DOI: 10.1073/pnas.1501199112.
- [21] García-Ramírez I, Tadros S, González-Herrero I, et al. Crebbp loss cooperates with Bcl2 overexpression to promote lymphoma in mice [J]. *Blood*, 2017, 129 (19):2645-2656. DOI: 10.1182/blood-2016-08-733469.
- [22] Krysiak K, Gomez F, White BS, et al. Recurrent somatic mutations affecting B-cell receptor signaling pathway genes in follicular lymphoma [J]. *Blood*, 2017, 129 (4):473-483. DOI: 10.1182/blood-2016-07-729954.
- [23] 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. DOI: 10.1038/ng.518.
- [24] Su IH, Basavaraj A, Krutchinsky AN, et al. Ezh2 controls B cell development through histone H3 methylation and Igh rearrangement [J]. *Nat Immunol*, 2003, 4 (2):124-131. DOI: 10.1038/ni876.
- [25] Béguelin W, Popovic R, Teater M, et al. EZH2 is required for germinal center formation and somatic EZH2 mutations promote lymphoid transformation [J]. *Cancer Cell*, 2013, 23(5):677-692. DOI: 10.1016/j.ccr.2013.04.011.
- [26] Velichutina I, Shakhovich R, Geng H, et al. EZH2-mediated epigenetic silencing in germinal center B cells contributes to proliferation and lymphomagenesis [J]. *Blood*, 2010, 116 (24):5247-5255. DOI: 10.1182/blood-2010-04-280149.
- [27] Huet S, Xerri L, Tesson B, et al. EZH2 alterations in follicular lymphoma: biological and clinical correlations [J]. *Blood Cancer J*, 2017, 7(4):e555. DOI: 10.1038/bcj.2017.32.

- [28] Italiano A, Soria JC, Toulmonde M, et al. Tazemetostat, an EZH2 inhibitor, in relapsed or refractory B-cell non-Hodgkin lymphoma and advanced solid tumours: a first-in-human, open-label, phase 1 study [J]. *Lancet Oncol*, 2018, 19 (5):649-659. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30145-1.
- [29] Yap TA, Winter JN, Giulino-Roth L, et al. Phase I Study of the Novel Enhancer of Zeste Homolog 2 (EZH2) Inhibitor GSK2816126 in Patients with Advanced Hematologic and Solid Tumors [J]. *Clin Cancer Res*, 2019, 25 (24):7331-7339. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-18-4121.
- [30] Green MR. Chromatin modifying gene mutations in follicular lymphoma [J]. *Blood*, 2018, 131 (6):595-604. DOI: 10.1182/blood-2017-08-737361.
- [31] Li H, Kaminski MS, Li Y, et al. Mutations in linker histone genes HIST1H1 B, C, D, and E; OCT2 (POU2F2); IRF8; and ARID1A underlying the pathogenesis of follicular lymphoma [J]. *Blood*, 2014, 123 (10):1487-1498. DOI: 10.1182/blood-2013-05-500264.
- [32] Jones S, Li M, Parsons DW, et al. Somatic mutations in the chromatin remodeling gene ARID1A occur in several tumor types [J]. *Hum Mutat*, 2012, 33 (1):100-103. DOI: 10.1002/humu.21633.
- [33] Luo B, Cheung HW, Subramanian A, et al. Highly parallel identification of essential genes in cancer cells [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2008, 105 (51):20380-20385. DOI: 10.1073/pnas.0810485105.
- [34] Holley DW, Groh BS, Wozniak G, et al. The BRG1 chromatin remodeler regulates widespread changes in gene expression and cell proliferation during B cell activation [J]. *J Cell Physiol*, 2014, 229(1):44-52. DOI: 10.1002/jcp.24414.
- [35] Blenk S, Engelmann J, Weniger M, et al. Germinal center B cell-like (GCB) and activated B cell-like (ABC) type of diffuse large B cell lymphoma (DLBCL): analysis of molecular predictors, signatures, cell cycle state and patient survival [J]. *Cancer Inform*, 2007, 3:399-420.
- [36] Ramos-Medina R, Montes-Moreno S, Maestre L, et al. BCL7A protein expression in normal and malignant lymphoid tissues [J]. *Br J Haematol*, 2013, 160 (1):106-109. DOI: 10.1111/bjh.12080.
- [37] Dal Porto JM, Gauld SB, Merrell KT, et al. B cell antigen receptor signaling 101 [J]. *Mol Immunol*, 2004, 41 (6-7):599-613. DOI: 10.1016/j.molimm.2004.04.008.
- [38] Knies N, Alankus B, Weilemann A, et al. Lymphomagenic CARD11/BCL10/MALT1 signaling drives malignant B-cell proliferation via cooperative NF- κ B and JNK activation [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2015, 112 (52):E7230-7238. DOI: 10.1073/pnas.1507459112.
- [39] Bartlett NL, Costello BA, LaPlant BR, et al. Single-agent ibrutinib in relapsed or refractory follicular lymphoma: a phase 2 consortium trial [J]. *Blood*, 2018, 131 (2):182-190. DOI: 10.1182/blood-2017-09-804641.
- [40] Costello RT, Mallet F, Barbarat B, et al. Stimulation of non-Hodgkin's lymphoma via HVEM: an alternate and safe way to increase Fas-induced apoptosis and improve tumor immunogenicity [J]. *Leukemia*, 2003, 17(12):2500-2507. DOI: 10.1038/sj.leu.2403175.
- [41] Harrop JA, McDonnell PC, Brigham-Burke M, et al. Herpesvirus entry mediator ligand (HVEM-L), a novel ligand for HVEM/TR2, stimulates proliferation of T cells and inhibits HT29 cell growth [J]. *J Biol Chem*, 1998, 273 (42):27548-27556. DOI: 10.1074/jbc.273.42.27548.
- [42] Launay E, Pangault C, Bertrand P, et al. High rate of TNFRSF14 gene alterations related to 1p36 region in de novo follicular lymphoma and impact on prognosis [J]. *Leukemia*, 2012, 26(3):559-562. DOI: 10.1038/leu.2011.266.
- [43] Cheung KJ, Johnson NA, Affleck JG, et al. Acquired TNFRSF14 mutations in follicular lymphoma are associated with worse prognosis [J]. *Cancer Res*, 2010, 70 (22):9166-9174. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-10-2460.
- [44] Carreras J, Lopez-Guillermo A, Kikuti YY, et al. High TNFRSF14 and low BTLA are associated with poor prognosis in Follicular Lymphoma and in Diffuse Large B-cell Lymphoma transformation [J]. *J Clin Exp Hematop*, 2019, 59 (1):1-16. DOI: 10.3960/jslr.190003.
- [45] Budanov AV, Karin M. p53 target genes sestrin1 and sestrin2 connect genotoxic stress and mTOR signaling [J]. *Cell*, 2008, 134(3):451-460. DOI: 10.1016/j.cell.2008.06.028.
- [46] Oricchio E, Katanayeva N, Donaldson MC, et al. Genetic and epigenetic inactivation of SESTRIN1 controls mTORC1 and response to EZH2 inhibition in follicular lymphoma [J]. *Sci Transl Med*, 2017, 9(396)DOI: 10.1126/scitranslmed.aak9969.
- [47] Ying ZX, Jin M, Peterson LF, et al. Recurrent Mutations in the MTOR Regulator RRAGC in Follicular Lymphoma [J]. *Clin Cancer Res*, 2016, 22(21):5383-5393. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-16-0609.
- [48] Sancak Y, Bar-Peled L, Zoncu R, et al. Ragulator-Rag complex targets mTORC1 to the lysosomal surface and is necessary for its activation by amino acids [J]. *Cell*, 2010, 141 (2):290-303. DOI: 10.1016/j.cell.2010.02.024.
- [49] Okosun J, Wolfson RL, Wang J, et al. Recurrent mTORC1-activating RRAGC mutations in follicular lymphoma [J]. *Nat Genet*, 2016, 48(2):183-188. DOI: 10.1038/ng.3473.
- [50] Brescia P, Schneider C, Holmes AB, et al. MEF2B Instructs Germinal Center Development and Acts as an Oncogene in B Cell Lymphomagenesis [J]. *Cancer Cell*, 2018, 34(3):453-465. e9. DOI: 10.1016/j.ccell.2018.08.006.
- [51] Amin RH, Schlissel MS. Foxo1 directly regulates the transcription of recombination-activating genes during B cell development [J]. *Nat Immunol*, 2008, 9 (6):613-622. DOI: 10.1038/ni.1612.
- [52] Dominguez-Sola D, Kung J, Holmes AB, et al. The FOXO1 Transcription Factor Instructs the Germinal Center Dark Zone Program [J]. *Immunity*, 2015, 43(6):1064-1074. DOI: 10.1016/j.immuni.2015.10.015.
- [53] Basso K, Dalla-Favera R. Roles of BCL6 in normal and transformed germinal center B cells [J]. *Immunol Rev*, 2012, 247 (1):172-183. DOI: 10.1111/j.1600-065X.2012.01112.x.
- [54] Lockmer S, Ren W, Brodtkorb M, et al. M7-FLIPI is not prognostic in follicular lymphoma patients with first-line rituximab chemo-free therapy [J]. *Br J Haematol*, 2019, DOI: 10.1111/bjh.16159.

(收稿日期:2019-07-25)

(本文编辑:律琦)