

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.03.029

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2020.03.029>

套细胞淋巴瘤分子遗传学研究进展

雷卓¹ 综述 李文生² 审校

(1. 西安医学院临床医学系, 西安 710068; 2. 陕西省人民医院病理科, 西安 710068)

[摘要] 套细胞淋巴瘤(mantle cell lymphoma, MCL)是一种具有独特生物学特征的非霍奇金B细胞淋巴瘤(non-Hodgkin lymphoma, NHL), 其特征是标志性易位t(11;14)(q13;q32)和细胞周期蛋白D1(cyclinD1)的过度表达。MCL的分子遗传学改变包括频繁的继发性细胞遗传学异常和少数基因的反复突变, 如CCND1, SOX11等。本文对MCL近年来在分子遗传学方面的研究进展, 包括细胞循环周期失调、DNA损伤应答改变以及其他相关基因的异常改变作一综述。

[关键词] 套细胞淋巴瘤; 分子遗传学; 基因突变

Research progress of molecular genetics of mantle cell lymphoma

LEI Zhuo¹, LI Wensheng²

(1. Department of Clinical Medicine, Xi'an Medical University, Xi'an 710068; 2. Department of Pathology, Shaanxi Provincial People's Hospital, Xi'an 710068, China)

Abstract Mantle cell lymphoma (MCL) is a non-Hodgkin's B-cell lymphoma (NHL) with unique biological characterized by the translocation event t(11;14)(q13;q32) and the resulting cyclinD1 overexpression. Molecular genetic changes of MCL include frequent secondary cytogenetic abnormalities and repeated mutations of a few genes, such as CCND1 and SOX11. In this review, we review the recent advances in molecular genetics of MCL, including dysregulation of the cell cycle, disruption of DNA damage response pathways, and abnormal changes in other related genes.

Keywords mantle cell lymphoma; molecular genetics; gene mutation

套细胞淋巴瘤(mantle cell lymphoma, MCL)是一种相对少见的侵袭性非霍奇金淋巴瘤(non-Hodgkin lymphoma, NHL), 约占所有非霍奇金B细胞淋巴瘤的5%, 好发于老年男性^[1-3], 且兼具侵袭性淋巴瘤的侵袭性及惰性淋巴瘤的难治愈性特

征, 其化疗效果差, 生存期较短(中位生存期只有3~4年), 预后较差^[2]。

MCL按生长方式可分为结节样、弥漫性和套区样^[3]。肿瘤组织由大量增生的淋巴样细胞构成, 典型的MCL瘤细胞中等或偏小, 细胞形态相对单

收稿日期 (Date of reception): 2019-06-18

通信作者 (Corresponding author): 李文生, Email: liwensheng263@sohu.com

基金项目 (Foundation item): 陕西省重点研发计划项目 (2019SF-089)。This work was supported by the Shaanxi Provincial Key Research and Development Foundation, China (2019SF-089).

一,胞质少,胞核轻微至明显不规则形,类似于中心细胞,可见小核仁或核仁不明显^[4-5]。MCL的免疫表型特征包括CD5, CD20, cyclinD1阳性,而一般不表达CD10或CD23^[6]。MCL的诊断需要结合临床表现、形态学、免疫组织化学(CD5, cyclinD1, SOX11)检测进行综合分析,当免疫组织化学不能明确诊断时,需进一步行遗传学检测(CCND1, CCND2)才能对MCL做出准确判断。

目前在精准医疗时代背景下,从MCL的分子遗传学入手,寻找有效的早期诊断、治疗及预后预测的新的分子靶点成为当务之急。因此本文就MCL相关分子遗传学标志物进行综述,为其精准诊断、治疗提供更多可能性。

1 细胞循环周期失调

1.1 CCND1

t(11;14)(q13;q32)易位是原癌基因CCND1在11q13处并列到染色体14q32处的免疫球蛋白重链复合物(IgH)上,被认为是MCL发生的主要致病机制^[7]。起源细胞(前B细胞)获得CCND1(或其变体)的初始致癌易位:这些细胞克隆性增殖并定植于淋巴结套区形成原位套细胞肿瘤^[8]。这种易位导致细胞周期蛋白D1(cyclinD1;正常B淋巴细胞中未检测到)的过度表达,cyclinD1通过与CDK4/6(细胞周期蛋白依赖激酶4和6)络合并磷酸化RB(视网膜母细胞瘤蛋白,一种肿瘤抑制因子),促进细胞周期G₁进入S期,导致肿瘤细胞快速增殖^[6,9-10]。此外,可能还有其他致癌作用。实体瘤模型的研究^[11]表明:cyclinD1可影响转录调节过程中的转录调控因子、染色质重塑和组蛋白修饰酶,也可与调节染色体分离和染色质重组的基因结合而促进染色体不稳定。目前alvociclib作为一种半合成黄曲霉素,可抑制细胞周期蛋白依赖性激酶(CDK)1, 2和4,减弱MCL的发生和发展,另外还有2种CDK4/6抑制剂ribociclib和abemaciclib正在研究中^[9,12]。但cyclinD1的过度表达并不是启动MCL发生的唯一突变,Sander等^[13]发现3例CCND1阴性MCL病例中携带CCND2易位和/或表达高水平的cyclinD2 mRNA。Jiang等^[2,7]也发现有CCND2基因融合到Ig基因座的染色体易位。

1.2 SOX11

现已有多个研究^[8-9,14-15]证实了SOX11和MCL之间的关联,表明与其他淋巴瘤相比,MCL细胞中SOX11的表达显著升高,它可能是MCL发病机

制中的一个重要因素。且SOX11在CCND1阴性和阳性的MCL中均高度表达,因此SOX11可作为CCND1阴性MCL高度特异的生物学标志物^[16]。

SOX11直接调节几种致癌途径,包括MCL细胞的增殖、细胞周期控制和凋亡、B细胞分化、血管生成和肿瘤微环境特征等^[8]。SOX11的表达可以通过激活PDGFA途径获得的血管支持促进肿瘤生长和频繁的淋巴结受累,具有播散性和潜在的侵袭性。也可以通过延长PAX5的表达、使BLIMP1失活、抑制Bcl-6转录,阻止细胞进入生发中心,阻断MCL中的末端B细胞分化程序^[11,14-15],同时SOX11过度表达可使B细胞受体信号转导增加,影响MCL细胞的生存、增殖和功能,最终发展为母细胞样MCL或多形性MCL^[14,17]。CyclinD1和SOX11的高表达通常伴随着基因组的高度不稳定性,容易获得一些额外的特异性突变,通常涉及细胞循环周期失调、DNA损伤应答、细胞存活机制、NOTCH、染色质修饰等^[8]。

SOX11可通过上调CXCR4和FAK(黏着斑激酶)使MCL细胞向基质细胞迁移和黏附,从而增强PI3K/AKT信号转导。Temsirrolimus是一种mTOR抑制剂,用于PI3K/AKT/mTOR信号通路失调^[3]。Ibrutinib作为BTK抑制剂,能抑制异常的B细胞受体信号模式,其他BTK抑制剂还有Acalabrutinib, Zanubrutinib和Vecrutinib^[3,9]。

1.3 IGHV

多数MCL是从原位套细胞肿瘤进化而来,这些肿瘤细胞表达SOX11,基因不稳定,倾向于积累细胞周期基因失调,DNA损伤反应途径和细胞存活机制的改变^[7]。少数带有t(11;14)的细胞可以进入生发中心损伤反应途径和细胞存活机制。或者,一些带有t(11;14)的细胞可以进入生发中心并经历体细胞高突变,这些细胞遗传稳定,不表达SOX11,其中携带IGHV高突变负荷的MCL可能来源于受生发中心微环境强烈影响的细胞^[7,18-19]。Navarro等^[11]也认为仅有少量高IGHV突变的MCL可表达SOX11,而无或低IGHV突变的MCL肿瘤细胞多存在SOX11的表达。虽然SOX11和IGHV在MCL中的表达对于临床上鉴别MCL的亚群很重要,但其预后价值仍有争议。大多数研究^[11,14]表明:突变的IGHV,SOX11阴性与疾病演变无关,但在一些病例中此类MCL有更长的生存期,具有突变的IGHV,SOX11阴性和非结节表现的MCL与具有更惰性行为的MCL亚型相对应。

2 DNA 损伤应答改变

2.1 TP53, P53

TP53基因是重要的抑癌基因之一, 通过TP53缺陷扰乱DNA损伤应答路径在MCL发病中起重要作用。TP53基因可编码肿瘤抑制因子P53, P53主要作为转录因子发挥重要作用, 可调控细胞周期、细胞凋亡、衰老和DNA修复^[20]。INK4A/CDK4/RB1和ARF/MDM2/P53细胞周期途径经常被MCL的遗传改变所靶向, 这两种途径通过CDKN2a位点(9p21)连接, CDKN2a位点可编码CDK抑制剂INK4A和阳性P53调节因子ARF, 且该位点在MCL中经常被删除, 导致细胞周期信号途径失调和P53表达及功能异常^[7]。P53功能的降低会诱导DNA损伤和细胞凋亡, 从而获得肿瘤进展^[6,21]。TP53突变导致更多的侵袭性MCL亚型, 如转化为母细胞样或多形性MCL, 与预后差有关^[9,11]。Allogenic SCT这种模式可用于高风险、符合移植条件的TP53突变复发性MCL^[22]。Bcl-2拮抗剂Venetoclax和Bendamustine通过促进细胞凋亡和活性氧的产生, 对P53缺陷的MCL细胞株有细胞毒性作用^[3,22]。

2.2 MYC

MYC基因是较早发现的一组癌基因, 在Burkitt淋巴瘤中首次被发现, 参与多种功能调节, 如细胞增殖、细胞生长和DNA复制^[23]。Sander等^[13]发现MCL中亦存在MYC异常, 如8q24的增加、MYC扩增或MYC转位到免疫球蛋白或非免疫球蛋白基因, 与MCL的母细胞形态和不良预后有关。在B细胞成熟过程中经历V(D)J重组、类开关重组(CSR)过程; V(D)J重组是在未成熟骨髓B细胞中从种系V, D和J基因片段中组装出生产性免疫球蛋白基因; CSR发生在特定结构生发中心的成熟B细胞中, 允许不同抗体同种型(例如IgG或IgE)的表达, 具有不同的效应器功能^[24]。虽然V(D)J重组和CSR是由淋巴细胞特异性酶启动的, 但这两种反应都产生了DNA双链断裂(double strand break, DSB)中间产物, 这些中间产物被普遍存在的DNA修复机制修复^[24-25]。因此, DNA修复或DNA损伤反应中的缺陷导致DNA DSB中间产物的积累, 如果不适当地修复, 就会导致强Ig启动子/增强子与MYC易位, 促进MCL的发生发展^[25]。

2.3 ATM

ATM基因位于11q22-23, 编码的蛋白属于PI3/

PI4激酶家族, 这种蛋白是一种重要的细胞周期检查点激酶。ATM由DNA DSBs激活促进在V(D)J重组和CSR期间高效和精确的DNA修复^[26-27]。在没有ATM的情况下, 免疫球蛋白和T细胞受体基因座的生理性DSB积累, 导致白血病和淋巴瘤的风险大大增加^[25]。在童贞B细胞中cyclinD1表达和ATM缺乏协同作用以促进MCL发生: cyclinD1的异常表达促进ATM缺乏的童贞B细胞的增殖, ATM蛋白阻止细胞复制过程中拓扑异构酶I-DNA复合物正常去除, 导致基因组不稳定, 增加对拓扑异构酶I抑制剂的敏感性^[26]。ATM缺乏会使DNA损伤应答途径解除管制, 增加cyclinD1阳性B细胞的基因组不稳定性和染色体易位, 同时促进额外的肿瘤抑制基因, 包括TRP53, CDKN2a, MLL2的失活^[8-9,24]。最新研究^[13,20]普遍认为ATM突变对MCL总生存率没有影响, 但有关MCL中ATM突变影响的临床信息有限, 仍需进一步研究。

3 其他相关基因异常

3.1 NOTCH1

Notch信号通过抑制某些分化步骤并诱导向淋巴或髓系的自我更新或分化来控制造血祖细胞的命运, 通常在霍奇金淋巴瘤和间变性大细胞淋巴瘤的B细胞和T细胞衍生肿瘤细胞中高度表达^[28]。近来有少量研究^[1,15]发现12%的MCL患者也有NOTCH1突变, 其可诱导促肿瘤基因如FGR, SMCLA, ASAP1, KLF15, NRRAP和MAP激酶信号通路基因的过度表达, 促进肿瘤细胞扩增, 通常与低生存率有关^[14,17]。存在NOTCH1突变的患者可使用 γ -分泌酶抑制剂或抗NOTCH1抗体的免疫疗法^[29]。

3.2 GNAZ

G蛋白偶联受体(GPCRS)在细胞存活、增殖、分化和迁移中起重要作用。Mundt等^[30]在研究GPCRS时发现: GNAZ基因表达的改变, 并进一步研究^[30]发现GNAZ表达水平与MCL患者淋巴细胞增多和白细胞增多相关。重要的是, 淋巴细胞增多是MCL的一个预后指标。目前对GNAZ在免疫系统和淋巴瘤中的作用认识有限, 在MCL发生和发展中的作用机制暂不明确, 但不能排除的是在体内条件下, GNAZ有助于调节MCL细胞在组织中的定位。

4 结语

MCL特征性易位t(11;14)发生于未成熟B细

胞, 可使cyclinD1表达持续性失调, 引起淋巴滤泡套区肿瘤性B细胞的早期扩增, DNA损伤修复途径异常、基因组不稳定性增高及其他相关基因的改变等共同促进MCL细胞增殖。综上所述, MCL的分子机制复杂, 部分分子机制尚不十分明确, 更多针对分子机制的深入研究, 将为我们全面理解复杂的基因调控网络提供新的理论依据。目前的研究也正在扩展我们对淋巴瘤的个体发生和发病机制的认识, 为患者的精准诊断和可能的治疗提供新的思路。

参考文献

- Kridel R, Meissner B, Rogic S, et al. Whole transcriptome sequencing reveals recurrent NOTCH1 mutations in mantle cell lymphoma[J]. *Blood*, 2012, 119(9): 1963-1971.
- Jiang M, Bannani NN, Feldman AL, et al. Lymphoma classification update: B-cell non-Hodgkin lymphomas[J]. *Expert Rev Hematol*, 2017, 10(5): 405-415.
- Jain P, Wang M. Mantle cell lymphoma: 2019 update on the diagnosis, pathogenesis, prognostication and management[J]. *Am J Hematol*, 2019, 94(6): 710-725.
- 侯卫华, 韦萍, 谢建兰, 等. 套细胞淋巴瘤349例临床病理学特点及预后[J]. *中华病理学杂志*, 2018, 47(6): 417-422.
HOU Weihua, WEI Ping, XIE Jianlan, et al. Clinical pathology characteristics and prognosis of 349 cases of mantle cell lymphoma[J]. *Chinese Journal of Pathology*, 2018, 47(6): 417-422.
- 柯晓康, 敖启林. 套细胞淋巴瘤的诊断与治疗进展[J]. *临床与实验病理学杂志*, 2018, 34(9): 1008-1012.
KE Xiaokang, AO Qilin. Progress in diagnosis and treatment of mantle cell lymphoma[J]. *Chinese Journal of Clinical and Experimental Pathology*, 2018, 34(9): 1008-1012.
- Barista I, Romaguera JE, Cabanillas F, et al. Mantle-cell lymphoma[J]. *Lancet Oncol*, 2001, 2(3): 141-148.
- Jares P, Colomer D, Campo E, et al. Molecular pathogenesis of mantle cell lymphoma[J]. *J Clin Invest*, 2012, 122(10): 3416-3423.
- Beà S, Amador V. Role of SOX11 and genetic events cooperating with cyclinD1 in mantle cell lymphoma[J]. *Curr Oncol Rep*, 2017, 19(6): 43.
- Diamond B, Kumar A. Mantle cell lymphoma: current and emerging treatment strategies and unanswered questions[J]. *Hematol Oncol Clin North Am*, 2019, 33(4): 613-626.
- Body S, Esteve-Arenys A, Miloudi H, et al. Cytoplasmic cyclinD1 controls the migration and invasiveness of mantle lymphoma cells[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 13946.
- Navarro A, Clot G, Royo C, et al. Molecular subsets of mantle cell lymphoma defined by the IGHV mutational status and SOX11 expression have distinct biologic and clinical features[J]. *Cancer Res*, 2012, 72(20): 5307-5316.
- Miljkovic MD, Roschewski M, Dunleavy K, et al. Hybrid dosing of the cyclin-dependent kinase (CDK) inhibitor flavopiridol in relapsed/refractory mantle cell lymphoma and diffuse large B-cell lymphoma[J]. *Leuk Lymphoma*, 2019, [Epub ahead of print].
- Sander B, Quintanilla-Martinez L, Ott G, et al. Mantle cell lymphoma-a spectrum from indolent to aggressive disease[J]. *Virchows Arch*, 2016, 468(3): 245-257.
- Kahl BS, Dreyling M, Gordon LI, et al. Recent advances and future directions in mantle cell lymphoma research: report of the 2016 mantle cell lymphoma consortium workshop[J]. *Leuk Lymphoma*, 2017, 58(7): 1561-1569.
- Nielsen PI, Hansen SV, Møller MB, et al. Sensitive quantification of the intronless SOX11 mRNA from lymph nodes biopsies in mantle cell lymphoma[J]. *Leuk Res*, 2019, 78(2): 1-2.
- 杨晶晶, 闫志凌, 徐开林. 套细胞淋巴瘤中SOX11差异性表达的研究进展[J]. *白血淋巴瘤*, 2018, 27(5): 308-311.
YANG Jingjing, YAN Zhiling, XU Kailin. Advances in differential expression of SOX11 in mantle cell lymphoma[J]. *Journal of Leukemia & Lymphoma*, 2018, 27(5): 308-311.
- Ahmed M, Lorence E, Wang J, et al. Interrogating B cell signaling pathways: A quest for novel therapies for mantle cell lymphoma[J]. *Sci Signal*, 2019, 12(567): 4105.
- Agathangelidis A, Hadzidimitriou A, Rosenquist R, et al. Unlocking the secrets of immunoglobulin receptors in mantle cell lymphoma: implications for the origin and selection of the malignant cells[J]. *Semin Cancer Biol*, 2011, 21(5): 299-307.
- Hu Z, Sun Y, Schlette EJ, et al. CD200 expression in mantle cell lymphoma identifies a unique subgroup of patients with frequent IGHV mutations, absence of SOX11 expression, and an indolent clinical course[J]. *Mod Pathol*, 2018, 31(2): 327-336.
- Mareckova A, Malcikova J, Tom N, et al. ATM and TP53 mutations show mutual exclusivity but distinct clinical impact in mantle cell lymphoma patients[J]. *Leuk Lymphoma*, 2019, 60(6): 1420-1428.
- 郭晔. 套细胞淋巴瘤的新药研究进展[J]. *内科理论与实践*, 2017, 12(5): 335-338.
GUO Ye. Recent advances in new drugs for mantle cell lymphoma[J]. *Journal of Internal Medicine Concepts & Practice*, 2017, 12(5): 335-338.
- Rule S. The modern approach to mantle cell lymphoma[J]. *Hematol Oncol*, 2019, 37(1): 66-69.
- de Jonge AV, Roosma TJ, Houtenbos I, et al. Diffuse large B-cell lymphoma with MYC gene rearrangements: Current perspective

- on treatment of diffuse large B-cell lymphoma with MYC gene rearrangements; case series and review of the literature[J]. *Eur J Cancer*, 2016, 55: 140-146.
24. Klein U, Dalla-Favera R. Germinal centres: role in B-cell physiology and malignancy[J]. *Nat Rev Immunol*, 2008, 8(1): 22-33.
25. Yamamoto K, Lee BJ, Li C, et al. Early B-cell-specific inactivation of ATM synergizes with ectopic cyclinD1 expression to promote pre-germinal center B-cell lymphomas in mice[J]. *Leukemia*, 2015, 29(6): 1414-1424.
26. Mohanty A, Sandoval N, Phan A, et al. Regulation of SOX11 expression through CCND1 and STAT3 in mantle cell lymphoma[J]. *Blood*, 2019;133(4): 306-318.
27. Bredemeyer AL, Sharma GG, Huang CY, et al. ATM stabilizes DNA double-strand-break complexes during V(D)J recombination[J]. *Nature*, 2006, 442(7101): 466-470.
28. Jundt F, Anagnostopoulos I, Förster R, et al. Activated Notch1 signaling promotes tumor cell proliferation and survival in Hodgkin and anaplastic large cell lymphoma[J]. *Blood*, 2002, 99(9): 3398-3403.
29. Wang Z, Li Y, Ahmad A, et al. Targeting Notch signaling pathway to overcome drug resistance for cancer therapy[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2010, 1806(2): 258-267.
30. Mundt F, Merrien M, Nygren L, et al. Expression of GNAZ, encoding the Gaz protein, predicts survival in mantle cell lymphoma[J]. *Br J Haematol*, 2019, 185(4): 708-712.

本文引用: 雷卓, 李文生. 套细胞淋巴瘤分子遗传学研究进展[J]. 临床与病理杂志, 2020, 40(3): 723-727. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.03.029

Cite this article as: LEI Zhuo, LI Wensheng. Research progress of molecular genetics of mantle cell lymphoma[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2020, 40(3): 723-727. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.03.029