

刘文凤,邓欢,颀鸿笙,等. 伯基特淋巴瘤发病机制的研究进展[J]. 中国比较医学杂志, 2019, 29(10): 122-125.
Liu WF, Deng H, Xie HS, et al. Research advances in pathogenesis of Burkitt lymphoma [J]. Chin J Comp Med, 2019, 29(10): 122-125.
doi: 10.3969/j.issn.1671-7856.2019.10.021

伯基特淋巴瘤发病机制的研究进展

刘文凤,邓欢,颀鸿笙,郑祝莉,王芸芸*

(南昌大学第一附属医院,南昌 330006)

【摘要】 伯基特淋巴瘤(Burkitt lymphoma, BL)是一种高度侵袭性非霍奇金淋巴瘤,是增长最快的恶性肿瘤之一。BL病因和发病机制尚未完全阐明,既往研究表明BL可能与c-myc易位等有关。近些年对BL病因学的研究逐渐深入,在基因突变和表观调控领域发现了一些新的致瘤机制。本综述将从基因突变和表观调控角度阐述BL发病机制的研究进展。

【关键词】 伯基特淋巴瘤;基因突变;表观调控

【中图分类号】 R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856(2019) 10-0122-04

Research advances in pathogenesis of Burkitt lymphoma

LIU Wenfeng, DENG Huan, XIE Hongsheng, ZHENG Zhuli, WANG Yyunyun*
(First Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang 330006, China)

【Abstract】 Burkitt lymphoma (BL) is a type of highly invasive non-Hodgkin's lymphoma and one of the most rapidly growing malignant tumors. The etiology and pathogenesis of BL have not been fully elucidated. Previous studies have shown that BL may be related to c-myc translocation. The etiology of BL has been thoroughly studied in recent years, and some new tumorigenic mechanisms have been found in the field of gene mutation and epigenetic regulation. The aim of this review is to elucidate the pathogenesis of BL from the perspective of gene mutation and epigenetic regulation.

【Keywords】 Burkitt lymphoma; gene mutation; epigenetic regulation; pathogenesis

伯基特淋巴瘤(Burkit lymphoma, BL)最早由Dennis Burkitt描述,是一种高度侵袭性的非霍奇金淋巴瘤(non-Hodgkin's lymphoma, NHL),具有明显的分子细胞遗传学、免疫学和流行病学特征。BL肿瘤细胞为中小细胞,胞浆嗜碱性,常含脂肪空泡,核圆,染色质浓缩,通常表达免疫球蛋白IgM, B细胞标记物、生发中心母细胞标志物和生发中心相关淋巴瘤蛋白^[1]。

BL患者临床常表现为实体肿瘤或淋巴结巨块或类似急性白血病症状,超过25%患者有骨髓侵

犯。根据临床和生物学特征将BL分为3个亚型:地方性、散发性和免疫缺陷相关性BL^[2]。地方性BL主要发生于赤道非洲和新几内亚巴布亚疟疾带的4~7岁儿童,表现为显著的结外侵犯,50%肿瘤出现在下颌或肾,但也可能发生于回肠末端、盲肠、大网膜、卵巢、肾和乳房,并已证明与EBV感染有关。散发性BL分布于全世界,主要见于美国和欧洲,占成人NHL的1%~2%和儿童NHL的30%~40%,大多数肿瘤发生在肠道和上呼吸道的淋巴组织,且往往累及腹部。免疫缺陷性BL多发生于

【基金项目】 江西省教育厅科学技术研究计划项目(GJJ160240)。
【作者简介】 刘文凤(1997—),在读本科生,研究方向:血液系统疾病。E-mail: liuwenfeng0715@foxmail.com
【通信作者】 王芸芸(1986—),主治医师,研究方向:血液系统疾病。E-mail: 349628250@qq.com

HIV 感染者,占免疫缺陷相关淋巴瘤的 30%。

以往研究表明 90% BL 病例存在 c-myc 基因易位,然而有研究表明在正常人类细胞和小鼠肿瘤模型的正常癌前细胞即可检测到 c-myc/IgG 易位^[3],由此推测出 c-myc 癌基因易位本身不足以引起 BL。此外,几乎所有地方性 BL 患者存在 EBV 感染,免疫缺陷相关性 BL 多发生于 HIV 感染患者,然而这些现象的具体机制还未完全阐明。随着分子生物学技术的发展,逐渐对 BL 中 c-myc 等基因突变有了更深入理解,也发现一些新的致癌机制如 ID3、Tcf3、CCND3 突变,miRNA、lncRNA 等表观调控改变。下面将重点从基因突变和表观调控两个方面阐述近些年 BL 发病机制的研究进展,望为 BL 的诊断和治疗提供新的理论依据。

1 基因突变与 BL

1.1 c-myc 基因突变

c-myc 是一种碱性螺旋-环-螺旋(basic Helix-loop-Helix, bHLH)亮氨酸拉链转录因子,影响细胞周期调节、细胞凋亡、细胞生长、细胞粘附和分化的各种蛋白质的转录。作为 BL 特征性标志之一,c-myc 易位在三种 BL 亚型中均可检测到。BL 中发生的三种 c-myc 易位:80%为 t(8;14)易位,即 8 号染色体的 c-myc 基因与 14 号染色体上免疫球蛋白重链增强子并置;剩下的 20%为 2 号和 8 号染色体之间的易位 t(2;8)(p12;q24),即 c-myc 与 κ -轻链增强子元件并置,或 8 号和 22 号染色体易位 t(8;22)(q24;q11),使得与 λ -轻链增强子元件并置^[4]。

Luo^[5]在小鼠中将 c-myc 基因放置在免疫球蛋白重链增强子下游,4~6 月后小鼠产生 B 细胞淋巴瘤。致癌原理是作为一个转录因子,c-myc 的高表达可导致下游基因及信号通路激活。PI3k-Akt-mTOR 是已知的 c-myc 下游信号通路之一,mTORP70S6 激酶(P70S6 kinase, P70S6K)、S6 核糖体蛋白(S6 ribosomal protein, S6RP)和真核起始因子 4(Eukaryotic initiation factor 4, eIF4)等,参与翻译和蛋白质合成,调节细胞的增殖、分化、凋亡及细胞周期等过程。Sander^[6]通过转基因大鼠模型同时激活 c-myc 表达及 PI3k-Akt-mTOR 信号通路,所诱导出的淋巴瘤具有与人类 BL 极其相似的组织学特征、细胞表面标志以及基因表达谱。李纯团等^[7]通过实验表明与反应性淋巴结增生的组织相比,BL 组织中 Akt、mTOR、S6RP 的表达有所升高,这证明了

PI3k-Akt-mTOR 信号通路在 BL 中异常活化。并且周伦欢^[8]使用 mTOR 抑制剂雷帕霉素处理 Raji 细胞,发现 S6RP 磷酸化水平降低,细胞增殖降低。故 c-myc 基因突变及其下游信号通路的激活在 BL 的形成过程中起着极其重要的作用。

现在观点认为 c-myc 癌基因失调本身不足以引起 BL,需要额外的分子改变充当“第二次打击”。所以 c-myc 突变不是 BL 发生的始作俑者,而是作为一个通用的转录活跃基因的“放大器”,即 c-myc 直接结合并放大了多种调控细胞周期基因,从而促进肿瘤发生。例如在 c-myc 诱导的肿瘤发生的动物模型发现抗凋亡基因 Bcl-2 家族过表达,促凋亡基因 puma、Noxa 和 BIM 失活,进一步论证了 c-myc 的通用转录基因的“放大器”作用^[9]。

1.2 ID3、Tcf3、CCND3 突变

Dunleavy^[10]表明 BL 中 ID3、Tcf3、CCND3 突变概率分别为 13%和 78%,36%,提示 BL 新的发病机制。Tcf-3 是一个对正常中心母细胞具有决定性作用的 bHLH 转录因子,通过 HLH 结构域同二聚化和本身的基本结构改变使其与决定性 BL 生物学特征的 DNA 或 DNA 大沟联系。DNA 结合抑制因子 3(inhibitors of DNA binding 3, ID3)是 Tcf-3 的负性调节因子之一,并且 Tcf-3 又可反式激活负调节因子 ID3 以及相关的家庭成员 ID1 和 ID2,从而诱导其自身的负调节因子的表达。而 CCND3 编码的 cyclin D3,是细胞周期 G1-S 期进程重要分子之一。

BL 中的 Tcf3 突变及 ID3 突变后失去抑制 Tcf-3 功能,均导致 Tcf-3 含量增加。上调的 Tcf-3 可以直接激活 CCND3,另外 Tcf3 / ID3 基因的突变还可能通过激活免疫球蛋白上调 B 细胞受体 BCR 表达,导致大范围的 PI3K 激活。并且在 c-myc 重排阳性的 BL 中,Tcf3 / ID3 突变与该疾病的更高级阶段相关,而 Tcf3 / ID3 突变在弥漫大 B 细胞淋巴瘤几乎是不存在的,这表明 tcf-3 / ID3 在 BL 的发病机制中起着决定性的作用,并可以由此鉴别这两种肿瘤。

CCND3 突变会使 Cyclin D3 稳定高表达, cyclin D3 与 CDK6 结合后调节酶的活性推动细胞周期进程,促进细胞大量增殖,因此可能参与了 BL 的发生发展过程。Schmitz^[11]用 CDK6 抑制剂 PD 0332991 处理 BL 小鼠模型,不仅引起细胞周期阻滞,还成功的诱导体外细胞凋亡并导致肿瘤肿块减小。此外,Robaina^[12]表明 41% BL 细胞核中缺失抑制 cyclin D3 和 CDK6 结合的 p16 蛋白,进一步证实了 cyclin

D3 在 BL 发生发展中的作用,并由此推断 Cyclin D3 及其调控因子可以作为 BL 治疗靶点。

1.3 其他基因突变

近些年在 BL 中还发现了其他许多基因突变,例如 PTEN、p53、TFAP4、AICDA、SIN3A、USP7 等基因突变^[13],并证实与 BL 一定相关性。

2 表观调控与 BL

2.1 miRNA

微小 RNA (microRNA, 简称 miRNA) 是一类长度约为 20 个核苷酸的小的非编码 RNA^[14]。成熟的 miRNA 虽然不编码蛋白质,但是能够调节机体内 30% 基因的 mRNA 切割或翻译过程,参与细胞周期演进、调控细胞分化和细胞凋亡等。

BL 肿瘤细胞与淋巴结反应性增生细胞在某些 miRNA 含量方面有所不同,提示 miRNA 可能参与了 BL 发生。Wang 等^[14]在 28 例 c-myc 易位阳性 BL 病例中观察到 miR17, miR19a, miR19b, miR-20 均明显上调,其中已经证明上调的 miR-19a 通过下调 PTEN 引起 PI3K / Akt 通路的激活参与 BL 细胞增殖,miR-19b 通过与 c-myc 的共表达协同促进细胞增殖。Ni 等^[15]使用紫草素处理 BL 细胞后,miR-19a 含量下降,PTEN 通路解除抑制,Akt 磷酸化减少,BL 瘤体减小。而 Mazzocchi^[16]发现在 c-myc 易位阳性 BL 中 miR-29 低表达,用成熟 miR-29 转染 BL 细胞,Western blotting 分析表明周期蛋白依赖性激酶 6 (cyclin-dependent kinases 6, CDK6)、p-Akt、MCL-1 含量减少,BIM 增多,说明 BL 中 miR-29 低表达促进了 BL 发生发展。而高琴丽^[17]表明 miR-155/bic 则可能通过下调 c-myc 拮抗物表达,反过来促进 c-myc 的作用,进而促进细胞增殖和转化,以发挥原癌基因的作用。

在 EBV 阳性和 EBV 阴性 BL 中某些 miRNA 表达水平不同也提示了不同类型肿瘤发生机制不同。例如 miR-127 在 EBV 阴性的 BL 中的表达与淋巴结反应性增生的表达相似,而在 EBV 阳性 BL 中高表达,上调的 miR-127 可增加 c-myc、Bcl-6 和 CD10 含量^[18]。而 Leucci^[19]用 miR-127 抑制剂处理 EBV 阳性 B 细胞发现 IRF-4 高表达,而 IRF-4 在 B 细胞分化为浆细胞过程中发挥重要作用,由此可见 miR-127 通过抑制 B 细胞分化和凋亡,促进了肿瘤发展。因此 miRNA 表观调控多种途径影响细胞周期进展、细胞分化和凋亡等过程参与 BL 发生发展,并有可

能作为肿瘤标记物和治疗靶点。

此外,近些年在 BL 中还发现了许多 miRNA 水平改变,例如 miR-150、miR-181b、miR-4728 等通过表观调控作用于细胞增殖和凋亡分子,促进 BL 的发生^[20-22]。

2.2 lncRNA

长链非编码 RNA (long non-coding RNA, lncRNA) 是一类转录本长度大于 200 nt,能够调控基因的表达水平的非编码 RNA。lncRNA 虽不参与蛋白质的表达,但能刺激转录因子组合、招募染色质修饰酶、修饰组蛋白等方式,以 RNA 形式在表观遗传学等多种层面调控基因的表达。

许多证据表明 lncRNAs 与 B 细胞淋巴瘤细胞生物学的发展相关。相比于正常人,BL 患者 lncRNA DLEU1 表达下调,可能是由于位于 13q14.3 区编码基因缺失造成^[23]。DLEU1 的作用类似肿瘤抑制因子,诱导微管蛋白 $\beta 2C$ 和泛素连接酶 E3 成分 N-识别蛋白 1 表达,参与 NF- κB 信号通路,p53 蛋白质降解途径,调程序性细胞死亡。Lee 等^[24]利用序列特异性转录激活因子实现了 Raji 细胞中 DLEU1 的敲除和过表达,发现 DLEU1 敲除 Raji 细胞中 I κ B- α 和 Akt 磷酸化水平显著升高,抗凋亡基因 Bcl-2、MCL-1 的表达显著增加,而促凋亡基因 Bax 的 mRNA 水平降低,caspase 3/7-依赖性凋亡显著减少。有此证明 lncRNA DLEU1 下调在 BL 发病中的重要作用。

2.3 其他

研究发现在 BL 中 CHD8、KMT2D、HIST1H1E、BCL7A 等分子含量和结构异常^[25],这些分子也可能经表观调控方式参与 BL 发生。

3 结论

本文重点从基因突变和表观调控方面阐述了近些年 BL 发生机制的研究进展,希望对 BL 有更深入的认识。但是 BL 的发病机制十分复杂,将来应该深入探索,从而为 BL 诊断和治疗提供根本依据。

在细胞系和动物模型中已证明 PI3k-Akt-mTOR 抑制剂和 miRNA 相关抑制剂可以抑制细胞增殖促进凋亡,未来可尝试将这些抑制剂用于临床试验,但其安全性还有待研究。此外还应该大力研发针对 c-myc、ID3、Tcf3、CCND3 抑制剂,和表观调控相关抑制剂等,使 BL 治疗方案更有针对性。

参考文献:

- [1] Casulo C, Friedberg JW. Burkitt lymphoma — a rare but challenging lymphoma [J]. *Best Pract Res Clin Haematol*, 2018, 31(3) : 279–284.
- [2] Dunleavy K, Little RF, Wilson WH. Update on Burkitt lymphoma [J]. *Hematol Oncol Clin North Am*, 2016, 30(6) : 1333–1343.
- [3] Lin CY, Loven J, Rahl PB, et al. Transcriptional amplification in tumor cells with elevated c-Myc [J]. *Cell*, 2012, 151(1) : 56–67.
- [4] Grivos A, Sakellaridis K, Tselioti P, et al. Burkitt lymphoma of the ovaries mimicking sepsis: a case report and review of the literature [J]. *J Med Case Rep*, 2018, 12(1) : 285–288.
- [5] Luo H, Li Q, O' Neal J, et al. C-myc rapidly induces acute myeloid leukemia in mice without evidence of lymphoma-associated antiapoptotic mutations [J]. *Blood*, 2005, 106(7) : 2452–2461.
- [6] Sander S, Calado DP, Srinivasan L, et al. Synergy between PI3K signaling and MYC in Burkitt lymphomagenesis [J]. *Cancer Cell*, 2012, 22(2) : 167–179.
- [7] 李纯团, 陈一峰, 郑艳, 等. PI3K-AKT-mTOR 信号通路在伯基特淋巴瘤中的活化 [J]. *白血病·淋巴瘤*, 2016, 25(8) : 457–460.
- [8] 周伦欢, 朱雄鹏, 肖慧芳, 等. mTOR 抑制剂雷帕霉素对伯基特淋巴瘤细胞增殖抑制的研究 [J]. *中国实验血液学杂志*, 2017, 25(5) : 1397–1405.
- [9] Granato M, Rizzello C, Romeo MA, et al. Concomitant reduction of c-Myc expression and PI3K/AKT/mTOR signaling by quercetin induces a strong cytotoxic effect against Burkitt's lymphoma [J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2016, 79(10) : 393–400.
- [10] Dunleavy K, Little RF, Wilson WH. Update on Burkitt lymphoma [J]. *Hematol Oncol Clin North Am*, 2016, 30(6) : 1333–1343.
- [11] Schmitz R, Young RM, Ceribelli M, et al. Burkitt lymphoma pathogenesis and therapeutic targets from structural and functional genomics [J]. *Nature*, 2012, 490(7418) : 116–120.
- [12] Robaina MC, Faccion RS, Arruda VO, et al. Quantitative analysis of CDKN2A methylation, mRNA, and p16 (INK4a) protein expression in children and adolescents with Burkitt lymphoma: Biological and clinical implications [J]. *Leuk Res*, 2015, 39(2) : 248–256.
- [13] Renouf B, Hollville E, Pujals A, et al. Activation of p53 by MDM2 antagonists has differential apoptotic effects on Epstein-Barr virus (EBV)-positive and EBV-negative Burkitt's lymphoma cells [J]. *Leukemia*, 2009, 23(9) : 1557–1563.
- [14] Wang M, Yang W, Li M, et al. Low expression of miR-150 in pediatric intestinal Burkitt lymphoma [J]. *Exp Mol Pathol*, 2014, 96(2) : 261–266.
- [15] Ni F, Huang X, Chen Z, et al. Shikonin exerts antitumor activity in Burkitt's lymphoma by inhibiting C-MYC and PI3K/AKT/mTOR pathway and acts synergistically with doxorubicin [J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1) : 3317–3326.
- [16] Mazzocchi L, Robaina MC, Apa AG, et al. MiR-29 silencing modulates the expression of target genes related to proliferation, apoptosis and methylation in Burkitt lymphoma cells [J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2018, 144(3) : 483–497.
- [17] 高琴丽, 郭海霞. 儿童 EBV 阳性淋巴瘤 miRNA 表达的研究进展 [J]. *中国小儿血液与肿瘤杂志*, 2013, 18(6) : 284–288.
- [18] Onnis A, Navari M, Antonicelli G, et al. Epstein-Barr nuclear antigen 1 induces expression of the cellular microRNA hsa-miR-127 and impairing B-cell differentiation in EBV-infected memory B cells. New insights into the pathogenesis of Burkitt lymphoma [J]. *Blood Cancer J*, 2012, 2(8) : e84.
- [19] Leucci E, Onnis A, Cocco M, et al. B-cell differentiation in EBV-positive Burkitt lymphoma is impaired at posttranscriptional level by miRNA-altered expression [J]. *Int J Cancer*, 2010, 126(6) : 1316–1326.
- [20] Zhang D, Wei Y, Zhou J, et al. miR-150 might inhibit cell proliferation and promote cell apoptosis by targeting LM04 in Burkitt lymphoma [J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(6) : 9652–9662.
- [21] Li JG, Ding Y, Huang YM, et al. FAMLF is a target of miR-181b in Burkitt lymphoma [J]. *Braz J Med Biol Res*, 2017, 50(6) : e5661.
- [22] Wei W, Peng L, Haiying Y, et al. MicroRNA-4728 serves as a suppressor and antagonist of oncogenic MAPK in Burkitt lymphoma [J]. *Saudi J Biol Sci*, 2018, 25(5) : 982–985.
- [23] Yin C, Ayello J, O'Connell T, et al. Exogenous overexpression of DLEU1 significantly induces programmed cell death and inhibits cell proliferation in Burkitt lymphoma (BL) and sensitizes rituximab (RTX) resistant BL cells to RTX induced apoptosis [J]. *Blood*, 2013, 122(21) : 2503.
- [24] Lee S, Luo W, Shah T, et al. The effects of DLEU1 gene expression in Burkitt lymphoma (BL): potential mechanism of chemotherapeutic resistance in BL [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(17) : 27839–27853.
- [25] Wever CM, Geoffrion D, Grande BM, et al. The genomic landscape of two Burkitt lymphoma cases and derived cell lines: comparison between primary and relapse samples [J]. *Leuk Lymphoma*, 2018, 59(9) : 2159–2174.

〔收稿日期〕2019-02-26