

NK/T细胞淋巴瘤发病机制研究进展

黄小银 综述 王靖华 审校

摘要 NK/T细胞淋巴瘤(NK/T cell lymphoma, NKTCL)属高度侵袭性肿瘤,预后差,目前尚无明确有效的治疗方案。除了组织形态改变及EBV相关,该病也存在染色体异常、基因突变、信号通路及蛋白表达的异常。国内外学者由此出发,对其发病机制进行了持续的深入研究。本文就NKTCL发病机制的研究进展作一综述。

关键词 NK/T细胞淋巴瘤 EBV 基因突变 信号通路

doi:10.3969/j.issn.1000-8179.2013.06.016

Research progress in the pathogenesis of NK/T-cell lymphoma

Xiaoyin HUANG, Jinghua WANG

Correspondence to: Jinghua WANG; E-mail: jinghua56@sina.com

Department of Oncology, School of Medicine, Nanjing University, Nanjing General Hospital of Nanjing Military Command, Nanjing 210002, China

Abstract NK/T-cell lymphoma has a poor prognosis because of the invasiveness of this disease. No effective treatments exist for this condition. Aside from causing histologic and EBV-related changes, the disease also causes chromosome abnormality, gene mutation, and abnormality in the signal pathway and protein expression. Thus, many domestic and international scholars have conducted sustainable in-depth studies on the pathogenesis of the tumor. This paper summarizes the research progress on the pathogenesis of NK/T-cell lymphoma.

Keywords: NK/T-cell lymphoma, EBV, gene mutation, signal pathway

NKTCL因其来源于NK细胞或T细胞而得名,并因其多发于鼻又称结外NK/T细胞淋巴瘤(鼻型)。其发病具有明显的地域分布,多发于亚洲及拉丁美洲,欧美国家少见。该病呈血管中心性浸润,血管损伤破坏,伴组织大片坏死,并与EB病毒密切相关,主要累及鼻腔、鼻咽部、上颌、扁桃体、下咽部和喉部等结外器官,随着病情进展,淋巴瘤组织会播散至皮肤、胃肠道、骨髓等处,可出现噬血细胞综合征等全身症状。该病呈高度侵袭性进展,对化疗不敏感,预后差,患者生存期短^[1]。其治疗早期以放疗为主,进展期以化疗为主,也有行造血干细胞移植者,化常用CHOP、SMILE及DeVIC等方案,化疗后部分患者可获短暂缓解却极易复发^[2]。因其较差的临床转归且尚无明确有效的治疗方案,国内外学者对其发病机制进行深入研究以期寻求标准有效的治疗方案。本文从组织形态学、EBV、染色体、基因、信号通路及蛋白表达等各个水平对NKTCL发病机制的研究进行综述。

1 间质血管浸润

结缔组织与血管共同构成肿瘤间质,对肿瘤实质起到支持和营养作用。间质成分,尤其是血管浸

润满足了肿瘤生长所必需的营养和供氧,在肿瘤的发生发展中担当重要角色。随着疾病的进展,肿瘤细胞在血管壁的侵袭性生长导致血管壁破坏和管腔闭塞,形成肿瘤组织的乏氧环境,引起肿瘤组织坏死。这既构成肿瘤转归变差之因由,又进一步降低了肿瘤组织局部药物浓度而使疗效降低。NKTCL的基本组织病理学改变是在凝固性坏死和多种炎症细胞混合浸润的背景上肿瘤性淋巴样细胞散布或呈弥漫性分布,约20%~60%病例可见肿瘤细胞围绕血管或血管内聚集,伴血管浸润和破坏。NKTCL呈高度侵袭性,除去与血管浸润相关,又因肿瘤组织高表达细胞因子(TNF- α 、IFN- γ 及IL-1等),粘附分子(IFA-1、VLA-4、ICAM-1和VCAM-1等)和基质金属蛋白酶(MMP-1、MMP-3及MMP-9),从而实现对基底膜和细胞外基质的催化降解,为血管浸润提供便利,促进肿瘤细胞向周围的侵袭转移^[3-4]。这些意味着NKTCL有显著的血管浸润特点,并且血管浸润促进了肿瘤本身的浸润转移,运用抗血管药物对NKTCL进行研究便值得进一步深入。

2 EBV相关

EBV首次发现于伯基特淋巴瘤,它是一种嗜人

类淋巴细胞的双链DNA线状 γ -疱疹病毒,表达有11种基因产物:6种核抗原(EBNA1、2、3A、3B、3C和-LP),3种潜伏膜蛋白(LMP1、2A、2B),2种小多聚核苷酸RNA(EBER1、EBER2)。NK/T细胞淋巴瘤EBV阳性率达90%以上,患者血清中EBV DNA定量检测发现,DNA拷贝数高者临床分期较拷贝数低者增高,预后差,提示EBV DNA检测可作为判断NKTCL预后的重要指标^[5]。EBV基因产物在NKTCL发病过程中也起到了相当重要的作用。

EBNA1可激活STAT1信号通路,抑制TGF β -1通路,经上调survivin抗凋亡。LMP1协同肿瘤坏死因子受体(TNFR)激活NF- κ B信号通路,并可活化ERK、JNK、p38及JAK/STAT通路进而激活MAPK信号通路,促进肿瘤细胞的增殖、侵袭,抑制细胞的分化、衰老和凋亡,从而促进了肿瘤的发展。Ramakrishnan等^[6]通过抑制EBV编码区miRNA的表达,造成LMP1下调,NK/T淋巴瘤细胞的增殖受限;而上调编码区miRNA时,LMP1表达随之增加,肿瘤细胞增殖旺盛。提示LMP1对NK/T淋巴瘤细胞的增殖起促进作用;同时也提示LMP1可能成为NK/T细胞淋巴瘤的治疗新靶点。

3 染色体

肿瘤的发病机制十分复杂,染色体异常在诸多肿瘤发病中所起的作用已被证实。既往对NKTCL患者的细胞遗传学分析发现其染色体异常有:i(6)(P10),der(6)t(6;6)(q16;p11),del(6)(q13q25),i(1)(q10),der(1)(1;14),del(11)(q23),der(11)t(1;11),add(11),del(6)(q21q25),del(6)(q21q23),del(17)(p12),i(17)(q10),dup(3)(p21p25),der(3)t(1;3)(q12;p25),del(5)(q13q22),del(6)(q13),del(13)(q12q14),i(7)(q10)^[7]。可见,NK/T细胞淋巴瘤存在多个染色体的异常,最常见的是6q缺失,又以del(6)(q21q25)间断缺失最为常见;其次为del(11)(q),del(13)(q),del(17)(p15p22),der(20)(q),der(13)(q),t(5,9)(q31q34)^[8]。这些可能是NKTCL较特异性的改变。非随机性染色体缺失反映了遗传物质的丢失,暗示着该区原有的抑癌基因在恶变中逐渐失活,加快了肿瘤的发生进程。前期报道有助于深入地进行基因水平的研究,随着技术的进步,对染色体的研究逐渐淡化,取而代之的是对基因突变的研究。

4 基因

目前,关于NKTCL基因突变的研究主要集中在p53、C-kit、Fas、K-ras、 β -catenin等原癌基因和抑癌基因。有人推测基因突变伴随EBV感染是导致结外鼻型NK/T细胞淋巴瘤发病的主要机制。

4.1 P53

转录因子P53是重要的抑癌基因,可诱导细胞生长停滞、细胞凋亡、细胞分化以及修复DNA损伤。研究报告,约有45%~83%的NKTCL患者中可检出p53基因突变,并且约87%的突变出现在5~8号外显子区域,其次是4号外显子区域(8%)。另外,p53基因突变的发生呈现地域差异,日本多发,墨西哥、韩国及我国则偏少。近年研究发现,NK/T细胞淋巴瘤中也可检测出p53蛋白的过表达,并且随其表达强度的增加,肿瘤临床分期增高,肿瘤细胞增大,增值指数也渐增高^[9]。不论基因或是蛋白质,p53的表达在NKTCL均是上调,并且与其恶性程度呈正相关。

4.2 C-kit

C-kit是一种原癌基因,编码受体酪氨酸激酶,对造血细胞的生长、增殖及分化起到重要作用。C-kit突变可见于胃肠道间质瘤、非小细胞肺癌等诸多恶性肿瘤。其在NKTCL的突变率可达70%,并且突变集中在第11号外显子561位氨基酸和第17号外显子的825位氨基酸^[10]。

4.3 Fas

Fas编码三种亚型的蛋白,属于肿瘤坏死因子受体(TNFR)超家族,与Fas配体(Fas ligand, FasL)结合后形成蛋白复合物死亡诱导信号复合体(death-inducing signaling complex, DISC),激活Caspase-8,进而激活Caspase-3,诱导细胞凋亡。早期研究显示,NKTCL中Fas/FasL表达上调,肿瘤细胞凋亡却并不随之增加,推测该基因的突变可能引发了抗凋亡作用。近年Li等^[11]的研究则发现,当NKTCL细胞中Fas表达上调时,瘤细胞增殖降低,凋亡增加,移植瘤动物模型试验也显示Fas上调后肿瘤的生长受到了抑制。Fas基因究竟对淋巴瘤细胞的凋亡起到何种作用,仍待进一步的研究。

4.4 K-ras

K-ras基因属ras癌基因家族,位于12号染色体,编码K-ras蛋白。NKTCL患者有较高的K-ras突变率,K-ras基因突变后,其表达产物的结构域因关键氨基酸的改变而无法与GTP结合,从而使GTP激酶活性受到抑制,由此激活RAS信号通路,促进肿瘤的发生^[12]。

4.5 β -catenin

β -catenin基因位于3号染色体,可经核膜进入细胞核内,与DNA亲和蛋白结合,激活c-myc和cyclinD1等wnt通路的靶基因,调节细胞增殖。 β -catenin突变可导致调节细胞增殖的c-myc、cyclinD1等基因过表达,细胞增殖增加,导致肿瘤的发生,可见于结直肠癌、甲状腺癌及肝细胞癌等肿瘤。Takahara等^[13]对32例NKTCL患者进行基因检测,5例

发生 β -catenin 错义突变,伴随 β -catenin 蛋白表达水平上调,其临床预后明显差于无突变者。

5 信号通路

基因突变对肿瘤的发生发展起到极为重要的作用,其对NKTCL的发病也是如此。然而基因突变对肿瘤的发生,不唯是其本身的作用,更是其上下游信号通路对异常信号的级联放大共同引起。在NKTCL,已发现介入肿瘤发病的信号通路有NF- κ B信号通路、JAK/STAT信号通路及wnt/ β -catenin信号通路。

5.1 细胞核转录因子 κ (NF- κ B)信号通路

NF- κ B普遍存在于真核生物胞浆中,能特异结合免疫球蛋白 κ 链基因增强子 κ B序列,转录调控相关靶基因。通常NF- κ B蛋白指p50/p65异源二聚体,活化后参与多种基因的表达及调控。NF- κ B通过抗凋亡和促增殖、转移而促进了肿瘤的发生发展,且其下游的靶基因如cyclinD1和TNF协同其作用。研究显示,NKTCL患者中,NF- κ B突变与药物耐药相关,这可能源于其抗凋亡作用,并且突变患者的预后显著差于未突变者,提示NF- κ B在NKTCL发生发展过程中起到了重要作用,更为精确的发病机制尚待深入研究^[14]。

5.2 酪氨酸激酶(janus kinase, JAK)/信号传导及转录激活因子(signal transducers and activators of transcription, STAT)信号通路

JAK属蛋白酪氨酸激酶(PTK)家族成员,细胞因子、生长因子与其受体结合后激活JAK,进而激活STAT。研究发现,JAK-STAT信号通路在实体瘤及血液系统肿瘤中广泛参与肿瘤细胞的增殖、分化、血管生成及机体免疫调节过程,该通路的异常表达及活化在肿瘤的发生发展中有着重要作用^[15]。Koo等^[16]运用高通量测序法对65例NKTCL患者进行检测发现有23例(35.4%)发生JAK3的突变,提示JAK/STAT信号通路突变参与了NKTCL的发生发展。并且,JAK抑制剂对JAK3突变的NKTCL细胞系作用后引起STAT5磷酸化的剂量依赖性下调,细胞活力降低以及凋亡增加。这不仅验证了JAK/STAT信号通路在NKTCL发生发展中的作用,而且为以该信号通路为靶标的治疗提供了依据。

5.3 wnt/ β -catenin(β -连锁蛋白)信号通路

经典的Wnt信号通路即wnt/ β -catenin信号通路,参与调控细胞生长增殖及凋亡等过程。该通路的突变可见于慢性粒细胞白血病、浆细胞骨髓瘤、套细胞淋巴瘤及NKTCL等淋巴造血系统肿瘤,其致癌关键在于 β -catenin降解障碍,积累的 β -catenin与T细胞因子(TCF)或淋巴结增强因子(LEF)结合后进入胞核,导致下游靶基因c-myc、CyclinD1等的激活而促

进肿瘤的发生^[17]。Kim等^[18]构建了有wnt/ β -catenin通路突变的骨髓瘤小鼠模型后,进行了靶向wnt/ β -catenin通路的药物治疗实验。结果显示,较对照组,用药组小鼠肿瘤生长放缓,存活率明显提高。由此可见该通路对骨髓瘤生长的促进作用,但其在NKTCL中的机制仍待进一步研究。

6 蛋白表达

染色体异常、基因突变及信号通路变化相互影响,共同促进了NKTCL的发生发展,同时促发了其蛋白水平的异常改变。这种蛋白表达的异常不仅反映和验证了分子水平的变化,也为临床诊断治疗及对预后进行判断提供了可靠的依据。目前研究较多的异常表达的蛋白有Ki-67, survivin, c-myc等。Ki-67作为增殖细胞相关核抗原,表达增高提示细胞增殖旺盛。Ki-67在NKTCL患者表达率很高,且Ki-67水平越高,其预后越差^[19]。survivin是凋亡抑制蛋白家族成员,抑制Caspase级联反应下游Caspase-3、Caspase-7的活性而起抗凋亡作用。survivin在NKTCL有较高的表达率,有研究甚至指出其阳性率达97%。并且,对其表达进行抑制可引起肿瘤细胞活力下降和凋亡增加,这提示survivin对肿瘤细胞凋亡的抑制作用促进了NKTCL的发生发展^[20]。c-myc蛋白是c-myc基因编码产物,主要调控细胞G₁期,促进DNA复制,调节细胞生长增殖及分化。Ng等^[21]免疫组化检测发现,在NKTCL患者c-myc表达明显增高,且与miRNA同步,提示c-myc与NKTCL的发生相关,与miRNA调控相协同而促进了肿瘤的发生发展。

7 结语

综上所述,NKTCL发病机制十分复杂,涉及基因、信号通路、染色体、蛋白、病毒及间质改变等方面。但是,导致NKTCL发病的主要机制尚未明确,各种影响因素之间起到怎样的相互作用亟待探索。研究者在研究发病机制的同时也进行了治疗上的探索,运用各种抑制剂对突变基因或者异常信号通路进行靶向抑制,遏制了肿瘤生长。随着对NKTCL发病机制更为深入的研究,希望能够为其治疗带来新的突破。

参考文献

- 1 Suzuki R. NK/T-Cell Lymphomas: Pathobiology, prognosis and treatment paradigm[J]. *Curr Oncol Rep*, 2012, 14(5):395-402.
- 2 Dearden CE, Johnson R, Pettengell R, et al. Guidelines for the management of mature T-cell and NK-cell neoplasms (excluding cutaneous T-cell lymphoma)[J]. *Br. J. Haematol*, 2011, 153(4):451-485.
- 3 Abelardo MG, Alejandro B, Jorge A, et al. Expression of the metalloproteases MMP-1, MMP-2, MMP-3, MMP-9, MMP-11, TIMP-1 and TIMP-2 in angiocentric midfacial lymphomas[J]. *World J Surg Oncol*, 2008, 6:114.

- 4 Kanno H, Watabe D, Shimizu N, et al. Adhesion of Epstein-Barr virus-positive natural killer cell lines to cultured endothelial cells stimulated with inflammatory cytokines[J]. Clin Exp Immunol, 2008, 151(3):519-527.
- 5 Suzuki R, Yamaguchi M, Izutsu K, et al. Prospective measurement of Epstein-Barr virus-DNA in plasma and peripheral blood mononuclear cells of extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type[J]. Blood, 2011, 118(23):6018-6022.
- 6 Ramakrishnan R, Donahue H, Garcia D, et al. Epstein-barr virus BART9 miRNA modulates LMP1 levels and affects growth rate of nasal NK T Cell lymphomas[J]. Plos One, 2011, 6(11):e27271.
- 7 Gaitonde S, Attele A, Abutalib SA, et al. Extranodal natural killer/T-cell lymphoma, nasal type, in a patient with a constitutional 11q terminal deletion disorder[J]. Acta Haematol, 2007, 118(1):42-46.
- 8 Uccella S, Bernasconi B, Ricotti I, et al. Partial trisomy of chromosome 13 as a single cytogenetic abnormality in an Italian case of nasal NK/T lymphoma[J]. Cancer genetics, 2012, 205(4):186-189.
- 9 Gang XU, Huaifu W, Gang HE, et al. Expressions of p53 and p21 in nasal NK/T-cell lymphoma and their relationship with the proliferation and apoptosis of cells[J]. J Clin Otorhinolaryngol Head Neck Surg, 2009, 23(2):73-76.
- 10 Hongyo T, Li T, Syaifudin M, et al. Specific c-kit mutations in sinonasal natural killer/T-cell lymphoma in China and Japan[J]. Cancer Res, 2000, 60(9):2345-2347.
- 11 Li LH, Zhang R, Chen ZX, et al. Over-expressed Fas improves the apoptosis of malignant T-cells in vitro and vivo[J]. Mol Biol Rep, 2011, 38(8):5371-5377.
- 12 Hongyo T, Hoshida Y, Nakatsuka S, et al. p53, K-ras, c-kit and beta-catenin gene mutations in sinonasal NK/T-cell lymphoma in Korea and Japan[J]. Oncol Rep, 2005, 13(2):265-271.
- 13 Takahara M, Kishibe K, Bandoh N, et al. P53, N- and K-ras, and beta-catenin gene mutations and prognostic factors in nasal NK/T-cell lymphoma from Hokkaido, Japan[J]. Hum Pathol, 2004, 35(1):86-95.
- 14 Liu XG, Wang BY, Ma XJ, et al. NF-kappa B Activation Through the Alternative Pathway Correlates with Chemoresistance and Poor Survival in Extranodal NK/T-cell Lymphoma, Nasal Type[J]. Jpn J Clin Oncol, 2009, 39(7):418-424.
- 15 Stark GR, Darnell JE. The JAK-STAT Pathway at Twenty[J]. Immunity, 2012, 36(4):503-514.
- 16 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.
- 17 Ge X, Wang X. Role of Wnt canonical pathway in hematological malignancies[J]. J Hematol. Oncol, 2010, 3:33.
- 18 Kim Y, Schmidt M, Endo T, et al. Targeting the Wnt/Beta-catenin Pathway with the Antifungal Agent Ciclopirox Olamine in a Murine Myeloma Model[J]. In Vivo, 2011, 25(6):887-893.
- 19 Yasuda H, Sugimoto K, Imai H, et al. Expression levels of apoptosis-related proteins and Ki-67 in nasal NK/T-cell lymphoma[J]. Eur J Haematol, 2009, 82(1):39-45.
- 20 Ng SB, Selvarajan V, Huang GF, et al. Activated oncogenic pathways and therapeutic targets in extranodal nasal-type NK/T cell lymphoma revealed by gene expression profiling[J]. J Pathol, 2011, 223(4):496-510.
- 21 Ng SB, Yan JL, Huang GF, et al. Dysregulated microRNAs affect pathways and targets of biologic relevance in nasal-type natural killer/T-cell lymphoma[J]. Blood, 2011, 118(18):4919-4929.

(2012-09-25 收稿)
(2012-12-04 修回)
(本文编辑:王展宏)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

Clinical Oncology and Cancer Research 更名启事

经国家新闻出版总署批准,中国抗癌协会系列期刊 Clinical Oncology and Cancer Research 自 2012 年第 1 期正式更名为 Cancer Biology & Medicine (ISSN 2095-3941, CN 12-1431/R),重点报道国内外肿瘤学最新研究成果与临床诊治进展。

期刊高度重视投稿的创新性与科学性,目前使用国际主流投审稿平台 Editorial Manager 进行稿件处理,邀请国内外优秀专家学者进行高质量的同行评议。采用开放存取(Open Access,OA)出版模式,每期内容发布于 www.metapress.com 平台,目前不收取发表费用,欢迎关注与投稿。

网站: www.cancerbiomed.org

投稿网址: http://www.editorialmanager.com/cocr

E-mail: editor@cancerbiomed.org

电话: 022-23522919