

Research Progress of Biomarkers in Ocular Adnexal Mucosa-Associated Lymphoid Tissue Lymphoma

Shuai Jiang Zhijun Dong Weili Dong*

Ophthalmology, Affiliated Hospital of Chengde Medical University, Chengde, Hebei, 067000, China

Abstract

The most common type of ocular adnexal lymphoma is MALT lymphoma, which is generally of low malignancy, lacks specific clinical manifestations and is characterized by high recurrence rate, easy metastasis and the transformation of low-grade lymphoma into high-grade invasive lymphoma. These features may lead to poor prognosis. Early and accurate identification, diagnosis and treatment are effective means for patients to obtain a good prognosis. Therefore, further research to find biomarkers and pathogenesis of ocular adnexal MALT lymphoma is particularly important. This article will focus on the research progress of MALT lymphoma biomarkers of ocular adnexal, and review the biomarkers from the aspects of mutated genes, chromosomal abnormalities, inflammatory antigen stimulation, signaling related factors, oncogenes and cell cycle related factors.

Keywords

ocular adnexal mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma; biomarkers; progress

眼附属器 MALT 淋巴瘤生物标志物的研究进展

姜帅 董志军 董微莉*

承德医学院附属医院眼科, 中国·河北承德 067000

摘要

眼附属器淋巴瘤最常见的类型是MALT淋巴瘤,其恶性程度普遍较低,但缺乏特异的临床表现,同时具有复发、扩散及从低级别淋巴瘤转化为高级别侵袭性淋巴瘤可能等特点,这些特点普遍导致较差的预后,早期准确识别、诊断及治疗是患者得到良好预后的有效手段。因此,进一步研究寻找眼附属器MALT淋巴瘤的生物标志物和发病机制尤为重要。论文将聚焦眼附属器MALT淋巴瘤生物标志物的研究进展,对既往研究成果从突变基因、染色体异常、炎症抗原刺激、信号传导相关因子、癌基因及细胞周期相关因子几方面对生物标志物作一综述。

关键词

眼附属器黏膜相关淋巴组织淋巴瘤;生物标志物;进展

1 引言

眼附属器黏膜相关淋巴组织(Mucosa-Associated Lymphoid Tissue, MALT)结外边缘区淋巴瘤(Extranodal Marginal Zone Lymphoma, EMZL)是一种低级别非霍奇金B细胞淋巴瘤,发生于淋巴结外,可累及眼眶、眼外肌、结膜、眼睑和泪器等眼附属器,是眼附属器淋巴瘤最常见的类型,相当一部分患者可出现复发、扩散及从低级别淋巴瘤转化为

高级别侵袭性淋巴瘤的情况,对患者的生活质量和生命健康造成严重影响。现阶段眼附属器MALT淋巴瘤的发病机制尚未完全明确,进一步研究其机制并寻找有助于诊断及评价预后的生物标志物成为目前研究领域的焦点,笔者总结国内外研究进展,对眼附属器MALT淋巴瘤生物标志物的研究进展作一综述^[1-3]。

2 突变基因、染色体异常与眼附属器MALT淋巴瘤

在眼附属器MALT淋巴瘤中发现的遗传异常包括t(11;18)(q21;q21)、t(14;18)(q32;q21)、t(1;14)(p22;q32)染色体的易位,及6q23.3基因和TBL1XR1基因突变,通常与核因子NF-κB通路的激活相关,持续活化的NF-κB促进了肿瘤细胞增殖及活化^[4,5]。

2.1 突变基因与眼附属器MALT淋巴瘤

蛋白肿瘤坏死因子α引导蛋白3(Tumor Necrosis Factor, Alpha-Induced Protein 3, TNFAIP3)基因是染色体带6q23.3-q24.1缺失中的首要靶基因,其转录的A20可使

【基金项目】河北省医学科学研究课题计划项目(项目编号:20200366)。

【作者简介】姜帅(1996-),男,中国河北邯郸人,在读硕士,从事眼肿瘤研究。

【通讯作者】董微莉(1968-),女,中国河北承德人,硕士,硕士研究生导师,主任医师,从事白内障、青光眼、眼肿瘤等研究。

NF- κ B 信号传导中的关键蛋白质失活,如 RIP1/2、TRAF6 及 TAK1, 负性调节 NF- κ B 通路, 该突变基因导致 NF- κ B 通路失去 A20 的抑制获得持续激活, 促进 MALT 淋巴瘤的发展, 既往研究指出 TNFAIP3 是迄今为止在眼附属器 MALT 淋巴瘤中最常见的突变基因^[6,7]且在 MALT 淋巴瘤中的突变率明显高于其他类型淋巴瘤^[8,9]。该基因突变作为眼附属器 MALT 淋巴瘤特征性突变基因, 需进一步研究了解其促癌反应的机制, 从中找到有利于诊断的生物标志物。

2.2 染色体异常与眼附属器 MALT 淋巴瘤

2.2.1 BCL10

BCL10 是从 MALT 淋巴瘤的 t(1;14)(p22;q32) 断点克隆而来的一种存在于淋巴细胞浆内的信号蛋白, 有学者指出 BCL10 蛋白在 B 细胞的存活和生长中起重要作用, 提示 BCL10 蛋白其具有抗凋亡、促进免疫反应及维持 B 细胞存活生长的作用^[10]。已有研究表明 BCL10 的高表达与 MALT 淋巴瘤患者较差的预后相关^[8], 且核阳性会导致更差的预后^[11,12]。BCL10 作为胞浆蛋白, 出现核表达的具体机制及意义鲜有研究报道, 未来仍需进一步研究 BCL10 在 MALT 淋巴瘤中起到何种作用。

2.2.2 API2 和 MALT1

凋亡抑制剂-2 (Apoptosis Inhibitor 2, API2) 是细胞凋亡蛋白抑制剂家族的成员, 该家族是研究最多的分子和治疗靶点之一。黏膜相关淋巴组织淋巴瘤易位蛋白 1 (Mucosa-Associated-Lymphoid-Tissue Lymphoma-Translocation Protein 1, MALT1) 作为调节因子, 作用在 NF- κ B 信号通路, MALT1 在该通路中可充当支架蛋白和蛋白酶以触发下游信号^[13]。API2 和 MALT1 基因发生融合, API2-MALT1 融合蛋白稳定性增加^[14], API2 和 MALT1 蛋白含量维持在较高的水平, 对 NF- κ B 通路起到持续维持的作用, 抑制细胞凋亡, 维持肿瘤发展^[15]。KT 等人^[16]分析了 API2-MALT1 融合对预后的影响, 并发现 t(11;18) 易位阳性的 MALT 淋巴瘤在 10 年时的复发率明显高于易位阴性的患者, 该易位产生的 API2-MALT1 融合基因有作为判断患者预后标志物的潜在价值, MALT1 及 API2 可能为靶向治疗提供新的思路。该染色体易位在眼附属器 MALT 淋巴瘤诊疗中的价值仍需进一步的研究。

2.2.3 IGH

IgH (免疫球蛋白重链) 是免疫球蛋白单体中的一种多肽链, 由可以结合抗原的可变区和激活免疫反应的恒定区组成, 眼眶 MALT 淋巴瘤或者的复发率和生存率与 IgH 重排之间显著相关, IGH 基因重排可被用作预测原发性眼眶 MALT 淋巴瘤患者预后的一种新的标记物, 但其具体的作用机制未有研究指出^[17]。

3 炎症抗原刺激与眼附属器 MALT 淋巴瘤

3.1 鹦鹉热衣原体

鹦鹉热衣原体 (Chlamydia Psittaci, CP): CP 作

为炎症刺激性抗原不仅可导致持续性感染, 同时具有抑制感染细胞凋亡的倾向, 鹦鹉热衣原体可诱导与自身抗原发生交叉反应的免疫反应, 导致病原体清除不足和诱导淋巴瘤发展^[6]。有研究发现在不同国家的眼附属器 MALT 淋巴瘤患者中表现出不同的 CP 阳性表达率, 并在长期随访中发现随着 CP 根除率的升高, 患者获得了较好的预后^[18,19], CP 在 MALT 淋巴瘤发病机理中的作用有待进一步研究, 其相关性似乎存在显著的地理差异^[20-22], CP 可能是未来某些地域的眼附属器 MALT 淋巴瘤的潜在诊断及预后标志物之一, 并在治疗上存在一定价值。

3.2 丙型肝炎病毒

丙型肝炎病毒在以往研究中已经确定在肝细胞癌诊疗中的作用, 近年的研究发现 HCV 感染包括脾脏, 肝脏, 胃和唾液腺在内的多个器官的淋巴瘤相关, 同时发现 HCV 阳性患者的淋巴瘤风险比普通人群高两倍以上^[23]。Travaglin 等多民学者研究发现在意大利眼附属器 MALT 淋巴瘤患者的 HCV 患病率明显高于正常人的患病率, 但在意大利以外的患者中无明显差异^[24], HCV 在肿瘤中的作用及方式仍需进一步研究, 未来对不同地区可能成为治疗靶点及预后标志物之一。

4 信号传导相关因子与眼附属器 MALT 淋巴瘤

4.1 LEF-1

淋巴增强子结合因子 1 (Lymphoid Enhancer-Binding 1, LEF-1) 是 LEF/T 细胞因子 (TCFs) 转录因子家族的成员之一, 其通过 Wnt 信号通路将 β -连环蛋白 (β -catenin) 提升到细胞核从而促进肿瘤细胞的转录, 既往研究证实了在结肠癌、前列腺癌和白血病的恶性病程中往往伴随着 LEF-1 蛋白和 mRNA 水平的高表达, 近几年有学者对眼附属器 MALT 淋巴瘤组织中 LEF-1 进行研究发现患者的肿瘤分化程度与表达情况相关, 但因样本有限, 未来需更大样本的研究来判断 LEF-1 能否作为病理诊断的新生物标志物^[25]。

4.2 VCP

含缬氨酸蛋白 (Valosin-Containing Protein, VCP) 是与多种细胞活动相关的 ATP 酶超家族的成员, 既往研究证实 VCP 可抑制细胞凋亡并促进骨肉瘤细胞的转移从而影响胃癌、结肠癌和肝癌患者的预后, 在原发性眼眶 MALT 淋巴瘤中, VCP 可参与降解核因子 κ B 抑制蛋白 (Inhibitor of NF- κ B, I κ B) 的信号传导通路从而引起 NF- κ B 通路的异常失调, 并与患者肿瘤大小及预后显著相关, VCP 可作为判断预后的指标之一, 未来需进一步研究来判断 VCP 能否作为 MALT 淋巴瘤特异性预后标志物^[26]。

5 原癌基因及抑癌基因与眼附属器 MALT 淋巴瘤

5.1 微小 RNAs 家族

微小 RNAs (microRNAs, miRNAs) 在眼附属器

MALT 淋巴瘤发生过程中作为癌基因、抑癌基因发挥着重要作用,是调控肿瘤进展的重要因子。

5.1.1 miRNA-150

miRNA-150 作为癌基因,对 B 细胞的成熟发挥重要作用,有研究观察到 miRNA-150 在结膜 MALT 淋巴瘤组织中的表达显著上调,其可能通过促进人多发性骨髓瘤细胞 (RPMI 8226) 的增殖、侵袭和迁移来抑制细胞的凋亡,进而促进 MALT 淋巴瘤的发生发展,其抑癌靶基因有望成为结膜 MALT 淋巴瘤的一种新的分子治疗靶点^[27]。

5.1.2 miRNA-138

miRNA-138 在眼眶 MALT 淋巴瘤中作为癌基因发挥着调节作用,既往研究表明眼眶 MALT 淋巴瘤患者活检组织中 miRNA-138 的表达水平要高于 IgG4 相关眼病患者的组织,miRNA-138 通过寿命调节途径发挥作用,通过生物信息学分析预测 miRNA-138 是区别健康人和 IgG4 相关眼病患者的鉴别诊断标志物^[28,29],但其作用的机制的研究目前仍然较少。

5.1.3 miRNA-7112-3p

miRNA-7112-3p 在肿瘤中拥有抑制癌症发展的作用,miRNA-7112-3p 可通过靶向 RNA 依赖性蛋白激酶样 ER 激酶 (PERK) 导致细胞凋亡增强,在实验研究中发现该 miRNA 的表达水平在眼眶 MALT 淋巴瘤患者中显著下调,从而间接抑制了细胞凋亡,进一步证明 miRNA-7112-3p 参与了肿瘤的发展,但在其他眼附属器的表达情况鲜有报道^[28]。

5.2 AEG-1

星形胶质细胞升高基因 -1 (Metadherin, AEG-1) 通过异常激活磷脂酰肌醇 3- 激酶 (PI3K) /Akt、NF- κ B、Wnt (wingless) / β -catenin 通路而上调不同肿瘤靶基因的表达促进肿瘤进展和演变,既往研究证实发现 AEG-1 的表达与 MALT 淋巴瘤患者的 Ann Arbor 临床分期密切相关,AEG-1 对判断眼附属器 MALT 淋巴瘤的预后具有一定指导价值^[25]。

6 细胞周期相关因子与眼附属器 MALT 淋巴瘤

Skp2 是 F-box 蛋白家族成员之一,可特异性结合细胞周期抑制因子使其泛素化降解,从而促进细胞增殖。有研究证实,skp2 在眼附属器 MALT 淋巴瘤中通过降解 P27 (细胞周期抑制因子代表之一) 发挥作用,且与反应性淋巴增生疾病表达情况显著不同,Skp2 在眼附属器 MALT 淋巴瘤发展过程中起着促进作用,但能否作为鉴别良性淋巴增生与 MALT 淋巴瘤的标志物,仍需进一步研究^[30]。

7 生存素和 Caspase-3 与眼附属器 MALT 淋巴瘤

生存素 (Survivin) 是细胞凋亡蛋白抑制因子家族 (IAPs) 成员之一,在肿瘤发展过程里通过抑制细胞凋亡发挥作用。半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶 -3 (Caspase-3)

是细胞凋亡蛋白家族的成员,可介导不同因素导致的凋亡信号传导,是执行细胞凋亡的最主要因素并间接参与细胞周期的调控,与恶性肿瘤的产生及发展密切相关。既往研究发现 Survivin 和 Caspase-3 与眼附属器 MALT 淋巴瘤的 Ann Arbor 分期有关,可作为眼附属器 MALT 淋巴瘤潜在的诊断标志物,未来 Survivin、Caspase-3 的作用机制及两者的关系的进一步研究,有助于为靶向治疗提供新思路^[31]。

8 结语

针对眼附属器 MALT 淋巴瘤的生物标志物,国内外学者在突变基因、染色体异常、炎症抗原刺激、信号传导相关因子、癌基因、细胞周期相关因子等方面进行了一定广度和深度的研究。一系列研究结果提示,眼附属器 MALT 淋巴瘤的发生发展并非由独立因素推进,而是多因素始动、多途径介导、复合因素影响的病理生理过程,因此采用诸如单细胞测序等精准检测技术,从多维度、深层次探究其发病机制、探寻其确切的生物标志物和调控途径成为未来该领域研究的新方向。

参考文献

- [1] 赵桂秋. 眼附属器 MALT 淋巴瘤的诊断与治疗 [J]. 中华眼科杂志, 2020,56(9):716-720.
- [2] KIESEWETTER B, LUKAS J, KUCHAR A, et al. Clinical Features, Treatment and Outcome of Mucosa-Associated Lymphoid Tissue (MALT) Lymphoma of the Ocular Adnexa: Single Center Experience of 60 Patients[J/OL]. PLoS ONE, 2014,9(7):e104004.
- [3] XIAO W, CHEN J, YE H, et al. Tear cytokine profiles in patients with extranodal marginal zone B-cell lymphoma of the ocular adnexa[J/OL]. Eye, 2021[2022-02-10]. <http://www.nature.com/articles/s41433-021-01650-7>.
- [4] 王筱臻, 克晓燕. MALT 淋巴瘤病因及发病机制研究进展 [J]. Journal of Experimental Hematology, 2012,20(6):1526-1530.
- [5] ZHANG Y, WEI Z, LI J, et al. Molecular pathogenesis of lymphomas of mucosa-associated lymphoid tissue—from (auto) antigen driven selection to the activation of NF- κ B signaling[J/OL]. Science China Life Sciences, 2015,58(12):1246-1255.
- [6] JOHANSSON P, ECKSTEIN A, KÜPPERS R. The Biology of Ocular Adnexal Marginal Zone Lymphomas[J/OL]. Cancers, 2022, 14(5): 1264.
- [7] DU M Q. MALT lymphoma: many roads lead to nuclear factor- κ b activation: NF- κ B activation in MALT lymphoma[J/OL]. Histopathology, 2011, 58(1): 26-38.
- [8] VELA V, JUSKEVICIUS D, GERLACH M M, et al. High throughput sequencing reveals high specificity of TNFAIP3 mutations in ocular adnexal marginal zone B-cell lymphomas[J/OL]. Hematological Oncology, 2020, 38(3): 284-292.
- [9] 蒋璐西. 基于 CRISPR/Cas9 的 TNFAIP3/A20 基因突变细胞模型

- 建立[J].北京协和医学院,2021(6).
- [10]李百周,周晓燕,叶洪涛,等. bcl-10 蛋白异常表达对黏膜相关淋巴组织结外边缘区 B 细胞淋巴瘤的诊断价值[J]. 中华病理学杂志,2007,36(12):819-824.
- [11]BCL10 expression and localization in Ocular Adnexa MALT lymphomas: a comparative cytogenetic and immunohistochemical study[J/OL]. *Histology and Histopathology*, 2013(29): 77-87.
- [12]李百周,周晓燕,叶洪涛,等. bcl-10 蛋白异常表达对黏膜相关淋巴组织结外边缘区 B 细胞淋巴瘤的诊断价值[J]. 中华病理学杂志,2007,36(12):819-824.
- [13]LIANG X, CAO Y, LI C, et al. MALT1 as a promising target to treat lymphoma and other diseases related to MALT1 anomalies[J/OL]. *Medicinal Research Reviews*, 2021, 41(4): 2388-2422.
- [14]ONAINDIA A, MEDEIROS L J, PATEL K P. Clinical utility of recently identified diagnostic, prognostic, and predictive molecular biomarkers in mature B-cell neoplasms[J/OL]. *Modern Pathology*, 2017, 30(10): 1338-1366.
- [15]HOSOKAWA Y. Anti-apoptotic action of API2-MALT1 fusion protein involved in t(11;18)(q21;q21) MALT lymphoma[J/OL]. *Apoptosis*, 2005, 10(1): 25-34.
- [16]TOYODA K, MAESHIMA A M, NOMOTO J, et al. Mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma with t(11;18)(q21;q21) translocation: long-term follow-up results[J/OL]. *Annals of Hematology*, 2019, 98(7): 1675-1687.
- [17]DING B. A correlation study between IgH gene rearrangement and orbital lymphoma removal operation prognosis.
- [18]CHO U, CHO I, LEE S H, et al. Lack of Association between *Chlamydomphila psittaci* and Ocular Adnexal MALT Lymphoma in Korean Patients—Is the Geographic or Genetic Difference Significant?[J/OL]. *Diagnostics*, 2021, 11(11): 2069.
- [19]KIESEWETTER B, LUKAS J, KUCHAR A, et al. Clarithromycin Leading to Complete Remission in the First-Line Treatment of Ocular Adnexal Mucosa-Associated Lymphoid Tissue Lymphoma[J/OL]. *Journal of Clinical Oncology*, 2015, 33(35): e130-e132.
- [20]ANNIBALI O, SABATINO F, MANTELLI F, et al. Review article: Mucosa-associated lymphoid tissue (MALT)-type lymphoma of ocular adnexa. Biology and treatment[J/OL]. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, 2016, 100: 37-45.
- [21]FERRERI A J M, GOVI S, PASINI E, et al. *Chlamydomphila Psittaci* Eradication With Doxycycline As First-Line Targeted Therapy for Ocular Adnexae Lymphoma: Final Results of an International Phase II Trial[J/OL]. *Journal of Clinical Oncology*, 2012, 30(24): 2988-2994.
- [22]COUPLAND S E. Molecular pathology of lymphoma[J/OL]. *Eye*, 2013, 27(2): 180-189.
- [23]COURONNÉ L, BACHY E, ROULLAND S, et al. From hepatitis C virus infection to B-cell lymphoma[J/OL]. *Annals of Oncology*, 2018, 29(1): 92-100.
- [24]TRAVAGLINO A, VARRICCHIO S, PACE M, et al. Hepatitis C virus in MALT-lymphoma of the ocular adnexa[J/OL]. *Pathology - Research and Practice*, 2020, 216(4): 152864.
- [25]The expressions of metadherin and LEF-1 in mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma of ocular adnexal[J/OL]. *International Journal of Ophthalmology*, 2017[2022-03-08]. http://www.ijo.cn/gjyken/ch/reader/view_abstract.aspx?file_no=20170507&flag=1.
- [26]ZHU W W, KANG L, GAO Y P, et al. Expression Level of Valosin Containing Protein is Associated with Prognosis of Primary Orbital MALT Lymphoma[J/OL]. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 2013, 14(11): 6439-6443.
- [27]李玉珍,钱昱,单彧,等. MicroRNA-150 在结膜黏膜相关淋巴组织淋巴瘤增殖、迁移及侵袭中的作用. 第二军医大学学报,2017,38(6):727-733.
- [28]NEZU N, USUI Y, ASAKAGE M, et al. Distinctive Tissue and Serum MicroRNA Profile of IgG4-Related Ophthalmic Disease and MALT Lymphoma[J/OL]. *Journal of Clinical Medicine*, 2020,9(8):2530.
- [29]BLOSSE A, LEVY M, ROBE C, et al. Deregulation of miRNA in *Helicobacter pylori*-Induced Gastric MALT Lymphoma: From Mice to Human[J/OL]. *Journal of Clinical Medicine*,2019,8(6):845.
- [30]LIN H, HU L T, ZHAO G Q, et al. The expression and meaning of Skp2, p27 proteins in Mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma of ocular adnexal.
- [31]王芬,林红,赵桂秋,等. 眼附属器 MALT 淋巴瘤 Survivin 及 Caspase-3 表达及意义[J]. *齐鲁医学杂志*,2016,31(3):276-279.