

GNAQ/GNA11 突变在葡萄膜黑色素瘤中的研究进展

郑磊 综述 张国明 审校

518040 深圳,暨南大学附属深圳市眼科医院

通信作者:张国明,Email:13823509060@163.com

DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2018.10.012

【摘要】 葡萄膜黑色素瘤(UM)是成人眼内常见的原发性恶性肿瘤,不仅影响患者的视功能,还易导致死亡。虽然近 30 年涌现了许多 UM 的局部治疗方法,但患者的生存率一直未得到改善,主要原因是对于 UM 的发病机制所知甚少。*GNAQ* 和 *GNA11* 基因负责编码 G 蛋白 α 亚基 q 族多肽,许多研究表明这 2 种基因在 UM 中具有很高的突变率,可能驱动 UM 的早期生长。本文就 *GNAQ* 和 *GNA11* 突变后的功能学改变,以及基因突变所致 UM 恶性增生相关的信号通路展开综述,以期对 UM 的早期筛查和靶向药物研究提供参考。

【关键词】 葡萄膜黑色素瘤; *GNAQ* 基因; *GNA11* 基因; 基因突变

基金项目: 深圳市国际合作项目 (GJHZ20160229170623135)

Progress of *GNAQ/GNA11* mutation in uveal melanoma Zheng Lei, Zhang Guoming
Shenzhen Eye Hospital, the Second Affiliated Hospital of Jinan University, Shenzhen 518040, China
Corresponding author: Zhang Guoming, Email: 13823509060@163.com

【Abstract】 Uveal melanoma (UM) is the most common primary intraocular tumor in adults, which not only affects patients' visual function, but easily leads to death. Despite the advance in local treatments of UM, there has been no change in patients' survival for three decades. The main reason is lack of knowledge about the pathogenesis of UM. *GNAQ* and *GNA11* are responsible for encoding q polypeptide of α subunit in G protein. Many studies indicate that *GNAQ* and *GNA11* have the high mutation rate in UM, which may drive early tumor growth. This paper describes the function changes after *GNAQ* and *GNA11* mutation, and some signaling pathways related to the proliferation of UM. We hope to provide a little enlightenment for the early screening and targeted drug research of UM.

【Key words】 Uveal melanoma; *GNAQ* gene; *GNA11* gene; Gene mutation

Fund program: Shenzhen International Cooperation Project (GJHZ20160229170623135)

葡萄膜黑色素瘤(uveal melanoma, UM)是成人眼内常见的原发性恶性肿瘤,在欧美白色人种发病率可达 5.3~10.9/百万,是亚非裔人群的 8~10 倍^[1]。不同于其他眼病,UM 不仅影响患者的视功能,还因高转移性易致患者死亡,其中肝脏为常见转移部位,占 90%,其次是肺脏、骨和皮肤,分别占 30%、23% 和 17%^[2]。UM 患者 5 年生存率为 50%~70%,而一旦发生肝脏转移,患者的中位生存期仅为 4~6 个月^[3]。在发病机制方面,UM 主要是来源于脉络膜、睫状体和虹膜的黑色素细胞,分别占 90%、7% 和 3%^[4]。紫外线照射和 *BRAF*、*NRAS* 突变已经被证实皮肤黑色素瘤致病中发挥重要作用^[5-6],但目前对于 UM 的发病机制所知甚少,使得该病的早期筛查和诊断以及靶向药物研发举步维艰。近年的研究发现,*GNAQ* 和 *GNA11* 基因在 UM 中突变率高达 54% 和 42%,并证实这 2 种基因突变可以驱动 UM 生长,可能是肿瘤发生的早期事件^[7-10],从而为 UM 的机制研究开启了新的方向,本文将就此展开综述。

1 *GNAQ* 和 *GNA11* 基因及蛋白简介

1.1 *GNAQ* 和 *GNA11* 基因

GNAQ 位于人类 9 号染色体长臂 21 区(9q21.2),包含 7 个

外显子区域,跨越 310993 核苷酸序列^[11]; *GNA11* 则位于人类 19 号染色体短臂 13 区(19p13.3),也包含 7 个外显子区域,跨越 29594 核苷酸序列^[12]。

1.2 *GNAQ* 和 *GNA11* 蛋白结构

G 蛋白即鸟嘌呤核苷酸结合蛋白(guanine nucleotide binding protein, G protein),是由 α 、 β 及 γ 亚基构成的异源三聚体,其中 α 亚基变异最大,决定 G 蛋白的特异性。根据所编码氨基酸的同源性, α 亚基可分成 4 个家族,包括 G_s 、 G_i 、 G_q 以及 $G_{12/13}$ ^[13]。*GNAQ* 编码的 G 蛋白 q 多肽与 *GNA11* 编码的 G 蛋白 11 多肽同属于 $G\alpha$ 亚基 q 族蛋白,相对分子质量均为 42 000,二者含有 359 个氨基酸序列,且这些序列具有 90% 的同源相似性^[14]。 $G\alpha_q$ 族蛋白包含 2 个结构域,1 个 Ras 样 GTP 酶结合结构域以及 1 个 α 螺旋结构域,这 2 个结构域之间形成一个口袋结构能够结合二磷酸鸟苷(guanosine diphosphate, GDP)。在 Ras 样 GTPase 结构域中有 3 个活动结构域称之为“开关”(Switch),包括 Switch I、Switch II 和 Switch III(图 1)。这些结构域负责与各组件或多种效应蛋白相连接。Switch I 负责 GTPase 结构域与 α 螺旋结构域连接;Switch II 参与连接 $G\alpha$ 亚基与 $\beta\gamma$ 亚基;Switch III 可连接三磷酸鸟苷(guanosine triphosphate, GTP)等^[15]。

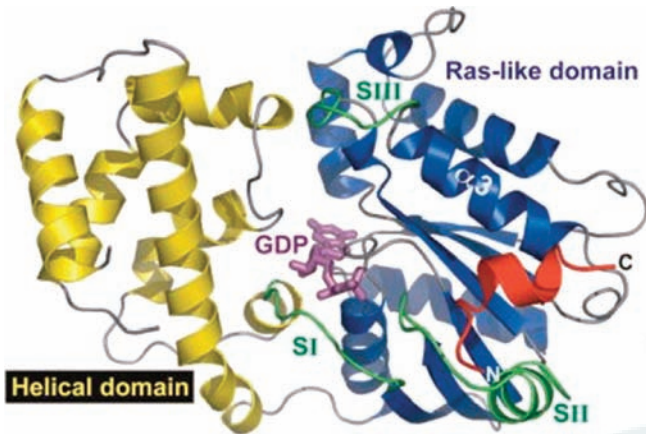


图 1 $G\alpha$ 亚基结构示意图^[16] Ras-like domain(蓝色):Ras 样结构域,包含 GTPase;S I-III(绿色):“开关” I-III; Helical domain(黄色): α 螺旋结构域;GDP 结合口袋(紫色)

1.3 $G\alpha$ 亚基蛋白功能

$G\alpha$ 亚基通过其自身的 2 个结构域介导细胞内 GDP 与 GTP 的动态变化而发挥信号传导“开关”的功能,在 G 蛋白偶联受体(G protein coupled receptor, GPCR)信号通路中发挥重要作用^[17]。经典理论认为当 α 、 β 、 γ 亚基以三聚体形式存在于质膜内侧时,G 蛋白呈静息状态,此时 α 亚基结合 GDP;而当受到外界信号刺激时,由 7 个 α 螺旋组成的跨膜蛋白 GPCR 构象发生改变,能够与胞内 G 蛋白三聚体结合,并发挥鸟苷酸转换因子(guanine nucleotide exchange factor, GEF)的作用,催化 $G\alpha$ 亚基结合的 GDP 替换为 GTP。 α -GTP 的形成使得 Switch I-III 发生构象改变,进一步促使 α 亚基与 $\beta\gamma$ 亚基解离。 $G\alpha$ -GTP 及 G- $\beta\gamma$ 二聚体可通过一系列效应器,如腺苷酸环化酶、磷脂酶 C (phospholipase C, PLC)、甘油二酯(diacylglycerol, DAG)等,激活下游信号通路。而当 GTP 在 G 蛋白信号调节因子(regulator of G protein signaling, RGS)的催化下被 α 亚基固有的 GTP 酶水解为 GDP, $G\alpha$ 亚基又恢复至静息状态,并与 $\beta\gamma$ 亚基重新结合,抑制信号转导^[18]。所以一旦负责编码 $G\alpha$ 亚基蛋白的 $GNAQ$ 或 $GNA11$ 发生突变,将会导致 $G\alpha$ 亚基构型改变或丧失 GTP 酶的活性, α -GTP 不能及时向 α -GDP 转换,从而使得 GPCR 信号通路持续活化,正常的黑色素细胞发生恶性增生,促发癌变。

2 UM 中 $GNAQ$ 及 $GNA11$ 基因突变

$GNAQ$ 及 $GNA11$ 基因在不同研究中的突变率存在差异(表 1)。Onken 等^[7]首次报道 UM 患者 $GNAQ5$ 号外显子单核苷酸突变。该研究对 67 例原发性 UM 肿瘤组织进行全基因组测序,发现 $GNAQ$ 突变主要集中于 5 号外显子第 209 位密码子,负责编码谷氨酰胺(Q209),突变率为 54% (36/67),其中 CAA→CCA 22 例,CAA→CTA 13 例,CAA→CAT 1 例。van Raamsdonk 等^[9,19]则进一步在 UM 肿瘤组织中对 $GNAQ$ 及其同族基因 $GNA11$ 中 4 号和 5 号外显子上的突变进行研究,结果发现 $GNAQ$ 及 $GNA11$ 在 5 号外显子均会突变,且大多发生在第 209 位密码子,其中 $GNAQ$ 突变率为 46%, $GNA11$ 突变率则为 32%,与之前报道的 $GNAQ$ 突变方式相似,94.5% 的 $GNA11$ 突变也为

点突变,即 CAG→CTG。发生于 4 号外显子的突变极少, $GNAQ$ 突变率仅占 2.8%, $GNA11$ 突变率则仅为 2.1%,并且主要是在第 183 位密码子,负责编码精氨酸(R183)。Koopmans 等^[8]对 92 例 UM 肿瘤样本进行测序分析,也发现 $GNAQ$ 和 $GNA11$ 在 5 号外显子 Q209 位均会突变,突变率分别为 50% 和 42%;但是他们在 4 号外显子上均未发现 $GNAQ$ 突变, $GNA11$ 在 R183 位的突变也仅占 1.1%。虽然在上述报道中, $GNAQ$ 及 $GNA11$ 均会发生突变,但二者实际上是相互排斥的体细胞突变^[8-9]。

UM 在高加索白色人种的发病率明显高于亚裔黄色人种,而相比于 $GNAQ$ 及 $GNA11$ 在前者报道的高突变率,黄色人种的突变率也相对较低。Xu 等^[20]曾报道,对 50 例 UM 肿瘤组织进行 $GNAQ$ 及 $GNA11$ 中 4 号和 5 号外显子测序分析,发现 $GNAQ$ 与 $GNA11$ 突变位点与高加索人种相同,但突变率仅分别为 18% 和 20%。Ominato 等^[21]则发现日本 UM 患者 $GNAQ$ 和 $GNA11$ 的突变率分别是 26.3% 和 31.6%,仍低于白色人种。上述 2 种 G 蛋白 q 家族基因的突变率与 UM 在不同人种发病率的吻合性似乎提示 $GNAQ$ 和 $GNA11$ 的突变与 UM 的发病相关。van Raamsdonk 等^[9]将 $GNAQ$ -Q209 突变体导入正常的黑色素细胞中,然后将这些细胞注入到裸鼠体内发现可以明显诱发黑色素瘤。综上所述, $GNAQ$ 或 $GNA11$ 突变在 UM 致病中发挥关键作用。然而很多研究者在分析 $GNAQ$ 或 $GNA11$ 突变与 UM 转移相关参数,包括肿瘤最大基底直径、肿瘤厚度、肿瘤细胞类型、巩膜侵袭或睫状体波及的关系时,发现这 2 种基因突变与 UM 进展和患者生存期并无关联,提示它们可能只是 UM 发病的早期驱动事件^[7-9,20]。

Q209 和 R183 这 2 个“热点”突变率的差别迥异与它们自身的功能密切相关(表 1)。 $GNAQ$ 和 $GNA11$ 中 Q209 在外显子 5 进行编码,定位于 Switch III 区域,可以通过与 RGS 蛋白结合而发挥催化和加速 GTP 水解为 GDP 的作用,使得 GPCR 信号通路阻断。R183 则在外显子 4 编码,定位于 Switch I 区域,只是辅助 GTP 水解过程,RGS 蛋白并不与 R183 结合。所以当编码 Q209 的 5 号外显子基因片段发生点突变后带来的影响远大于 R183 的基因突变,它的突变使得 α 亚基结合的 GTP 水解速度减缓,甚至难以被水解, $G\alpha$ 蛋白始终处于活化状态,激活 GPCR 通路,并最终致癌^[22-23]。

表 1 $GNAQ$ 与 $GNA11$ 突变率汇总

序号	$GNAQ$ -Q209	$GNA11$ -Q209	$GNAQ$ -R183	$GNA11$ -R183	文献来源
1	54%	-	-	-	Onken 等 ^[7]
2	46%	32%	2.8%	2.1%	van Raamsdonk 等 ^[9,18]
3	50%	42%	0%	1.1%	Koopmans 等 ^[8]
4	53.3%	-	-	-	Bauer 等 ^[22]
5	18%	20%	0%	0%	Xu 等 ^[20]
6	26.3%	26.3%	0%	0.1%	Ominato 等 ^[21]

注: $GNAQ$ -Q209: $GNAQ$ 基因 5 号外显子第 209 位点; $GNA11$ -Q209: $GNA11$ 基因 5 号外显子第 209 位点; $GNAQ$ -R183: $GNAQ$ 基因 4 号外显子第 183 位点; $GNA11$ -R183: $GNA11$ 基因 4 号外显子第 183 位点;“-”:未检测

3 GNAQ 或 GNAI1 突变可能相关的信号转导

3.1 MAPK 信号通路

突变活化的 Gαq 通过激活 PLC β,使磷脂酰肌醇-4,5-二磷酸(phosphatidyl inositol diphosphate,PIP2)水解成肌醇三磷酸(inositol triphosphate,IP3)和 DAG^[24-25]。IP3 和 DAG 进一步通过第二信使,如钙离子和蛋白激酶 C (protein kinase C,PKC)传递信号^[26]。PKC 能够通过磷酸化 RAF/MEK1/2/ERK 信号通路,从而激活丝裂原活化蛋白激酶(mitogen activated protein kinase,MAPK)信号通路,促进细胞周期 G1 期向 S 期转换,加速肿瘤细胞增生分裂(图 2)^[27]。van Raamsdonk 等^[9]首次在人 UM 细胞系 OMM1.3 及 Mel202 细胞(自身拥有 GNAQ-Q209L 突变)中使用 siRNA 敲低 GNAQ,发现可以明显降低 ERK 的磷酸化,并减少 UM 细胞数目,减慢细胞生长速度和显著增加 G0/G1 期细胞比例。相反,在正常黑色素细胞中导入 GNAQ-Q209L 突变片段则会增加 ERK 的磷酸化水平。Ambrosini 等^[28]首次使用一种 MAPK 通路的抑制剂——司美替尼处理 GNAQ 突变的 UM 细胞,发现可以显著降低这些细胞的增生,而不会对 GNAQ 野生型 UM 细胞产生抑制效应。临床药物试验研究进一步证实 MAPK 信号通路在 GNAQ 和 GNAI1 突变的 UM 患者中发挥重要作用。在一项由 Carvajal 等^[29]主导的 15 个肿瘤中心参与的 II 期临床试验中,研究者纳入 120 例 UM 患者,对比他们在接受司美替尼和传统化疗药物替莫唑胺或达卡巴嗪治疗后的效果,结果显示传统化学疗法药物治疗后患者的中位无进展生存期为 7 周,而司美替尼治疗组可达 15.9 周;14% 接受司美替尼治疗后的患者发生肿瘤退缩而传统化学疗法的患者则未发现任何客观缓解。

3.2 PKC-NF-κB 信号通路

PKC 是一类能够使底物蛋白分子内丝氨酸/苏氨酸残基发生磷酸化的蛋白激酶家族,在 GNAQ 或 GNAI1 突变的 UM 细胞中被认为可以通过磷酸化 RAF/MEK/ERK,从而激活 MAPK 通路^[27]。然而,Wu 等^[30]发现使用一种 PKC 抑制剂 AEB071 处理 GNAQ 突变的 UM 细胞,可以减少这些细胞的增生,诱导 G1 期细胞周期阻滞和凋亡,而 AEB071 的抑制效应除了与公认的降低 ERK1/2 磷酸化有关,还与核转录因子 κB(nuclear factor-κB,NF-κB)通路的活化受限相关,表现为 GNAQ 突变的 UM 细胞核内 p65 水平降低、NF-κB 与 DNA 结合能力减弱、下游靶基因表达减少等(图 2)。这就意味 GNAQ 或 GNAI1 突变经由 PKC 活化促进 UM 细胞增生还与 NF-κB 信号通路有着密切联系,并且这种作用独立于 MAPK 通路,PKC 只是 2 条信号通路的一个中间点,而 NF-κB 通路除了可以促进肿瘤发生和增生外,还被证实参与细胞凋亡抑制、肿瘤侵袭及转移。GNAQ 或 GNAI1 突变是否会通过该通路参与 UM 的其他生物学事件有待进一步探究。

3.3 Yes 相关蛋白及相关信号通路

Yes 相关蛋白(Yes-associated protein, YAP)原本是 Hippo 信号通路中重要的效应分子,可以入核激活 TEA 结构域(TEA domain, TEAD)家族的转录因子而发挥促进细胞增生的作

用^[31]。正常情况下,Hippo 通路可以通过哺乳动物不育系 20 样激酶 1/2(mammalian sterile 20-like kinase 1/2, MST1/2)和大肿瘤抑制因子 1/2(large tumor suppressor 1/2, LATS1/2)磷酸化 YAP,从而使其处于非活性的状态定位于细胞质中^[32]。一旦 YAP 失去磷酸化,它将会入核增加而引发恶性增生,导致细胞癌变。Yu 等^[33-34]报道 GNAQ 或 GNAI1-Q209 突变的 UM 肿瘤组织和细胞相比野生型具有更多的 YAP 脱磷酸化以及核内定位,而使用 shRNA 在 GNAQ 突变的细胞中敲低 YAP 则可以明显减弱这些 UM 细胞在裸鼠体内的成瘤效应。综上所述,YAP 是 GNAQ 或 GNAI1 突变诱发 UM 的一个关键效应子。Feng 等^[35]进一步探究了 GNAQ 或 GNAI1 突变后 YAP 活化的分子机制,发现 Gαq 的激活突变对于 YAP 的调节并不是通过 Hippo 通路,而是通过一个鸟嘌呤交换因子-Trio 蛋白及其下游的 GTP 酶 Rho 以及 Rac 发挥作用^[35]。传统观念认为,YAP 与其调节蛋白——血管抑素结合蛋白(angiomotin, Amot)结合被阻滞在细胞质中,以便被蛋白酶降解,而 Rho 和 Rac 可以促进肌动蛋白(Actin)的球状单体(G-actin)聚合为丝状体(F-actin),聚合后的 F-actin 可游离出与 YAP 结合的 Amot,从而增加 YAP 入核,促进细胞增生^[36](图 2)。Ma 等^[37]使用一种眼科常用的光敏剂——维替泊芬处理 4 种具有 GNAQ 或 GNAI1 突变的 UM 细胞,发现可以明显阻断 YAP 入核后效应,并可以诱导肿瘤细胞凋亡,抑制增生和侵袭。研究发现,在裸鼠体内使用维替泊芬可以阻止 GNAQ 突变的 UM 生长,更是提示针对 YAP 的靶向治疗策略可能是未来治疗 UM 的有效手段^[34-35]。

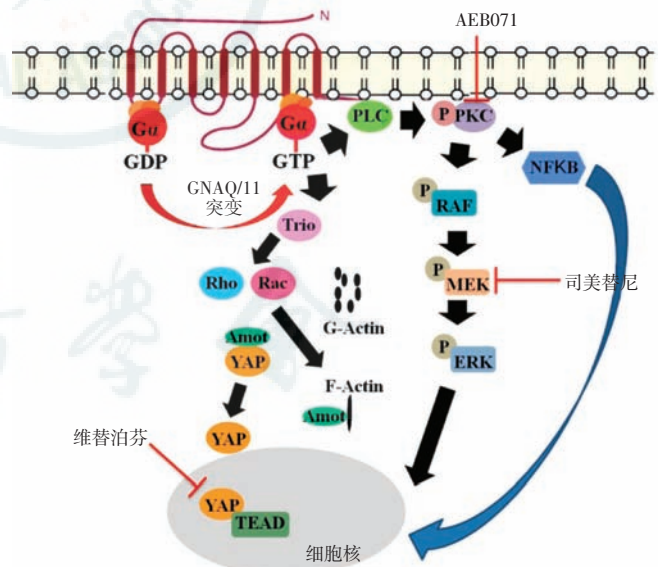


图 2 UM 中 GNAQ 或 GNAI1 突变相关信号通路图 突变活化的 Gαq 通过以下信号通路发挥作用:(1)激活 PLC β,PKC,进而磷酸化 RAF/MEK1/2/ERK,激活 MAPK 信号通路,促进细胞周期 G1 期向 S 期转换,加速肿瘤细胞增生分裂;(2)刺激 NF-κB 入核,促进肿瘤发生和肿瘤细胞增生;(3)活化 Trio/Rho/Rac,促进与 YAP 结合的 Amot 游离,增加 YAP 入核,促进肿瘤细胞增生

4 相关靶向抑制药物的临床应用

4.1 MEK 抑制剂

司美替尼 (selumetinib) 是一种小分子 MEK 靶向抑制剂,可延缓浆液性卵巢癌、腹膜癌、非小细胞肺癌等恶性肿瘤的进展,近年的研究显示司美替尼对于治疗 UM 也有一定的效果^[38-39]。在一项由 15 个肿瘤中心参与的 II 期临床试验中,Carvajal 等^[38]对 120 例转移性 UM 患者进行分组,观察他们分别在接受司美替尼 (75 mg/m²,口服,每天 2 次) 和传统化学疗法药物替莫唑胺 (150 mg/m²,口服,28 d/周期) 或达卡巴嗪 (1 000 mg/m²,静脉滴注,21 d/周期) 治疗后的效果,结果显示司美替尼治疗后患者的中位无进展生存期明显优于传统化疗药物 (15.9 周 vs 7 周);并且司美替尼治疗组 14% 患者的肿瘤发生退缩,而传统化学疗法治疗组患者的病情无任何客观缓解。曲美替尼 (trametinib, GSK1120212) 是另外一种 MEK 抑制剂,在 2013 年被美国 FDA 批准用于晚期皮肤黑色素瘤的治疗。Falchook 等^[39]的一项 I 期临床试验显示,小剂量的曲美替尼 (0.125 ~ 4.000 mg/m²) 可使 50% 晚期 UM 患者的病情可以得到稳定。

4.2 PKC 抑制剂

在 *GNAI1* 和 *GNAQ* 突变的 UM 细胞中,PKC 是重要的通路调控节点,它可以将信号转导至 MAPK 和/或 NF- κ B 通路。在 Piperno 等^[40]主导的一项 I 期临床试验中,观察 PKC 的靶向抑制剂 AEB071 对 118 例转移性 UM 患者的治疗效果,结果发现 47% 患者的病情获得稳定,中位无进展生存期可达 15.4 周,但同时也出现了一些与治疗相关的不良反应,如恶心、呕吐、味觉障碍、腹泻等。

4.3 联合靶向治疗

除了上述靶向单药的治疗外,目前还存在一些靶向药物的联合作用,诸如 MEK 抑制剂-MEK162 联合 AEB071、曲美替尼联合 Akt 抑制剂 GSK2141795 以及 AEB071 联合 PI3K α 的靶向抑制剂等,但这些联合靶向药物的临床试验尚在进行中,疗效有待进一步评估。

5 展望

GNAQ 或 *GNAI1* 突变在 UM 的发病中起重要作用,而越来越多的研究为我们揭示这 2 种基因突变是通过何种途径促进 UM 生长的,这将为 UM 的靶向药物研究提供新的思路。*GNAQ* 或 *GNAI1* 在 UM 患者中的高突变率也提示我们可以在这一罕见眼内肿瘤的发病早期针对 *GNAQ* 或 *GNAI1* 突变进行筛查,从而对可疑 UM 患者密集随访,并及时采取干预措施以提高 UM 患者的生存率。

参考文献

- Papastefanou VP, Cohen VM. Uveal melanoma [J]. J Skin Cancer, 2011, 2011: 573-587.
- Bedikian AY. Metastatic uveal melanoma therapy: current options [J]. Int Ophthalmol Clin, 2006, 46(1): 151-166.
- Singh AD, Borden EC. Metastatic uveal melanoma [J]. Ophthalmol Clin North Am, 2005, 18(1): 143-150.
- Damato B. Treatment of primary intraocular melanoma [J]. Expert Rev Anticancer Ther, 2006, 6(4): 493-506. DOI: 10.1586/14737140.6.4.493.
- Reddy BY, Miller DM, Tsao H. Somatic driver mutations in melanoma [J]. Cancer, 2017, 123(S11): 2104-2117. DOI: 10.1002/cncr.30593.
- Liu L, Zhang W, Gao T, et al. Is UV an etiological factor of acral melanoma? [J]. J Expo Sci Environ Epidemiol, 2016, 26(6): 539-545. DOI: 10.1038/jes.2015.60.
- Onken MD, Worley LA, Long MD, et al. Oncogenic mutations in *GNAQ* occur early in uveal melanoma [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2008, 49(12): 5230-5234. DOI: 10.1167/iovs.08-2145.
- Koopmans AE, Vaarwater J, Paridaens D, et al. Patient survival in uveal melanoma is not affected by oncogenic mutations in *GNAQ* and *GNAI1* [J]. Br J Cancer, 2013, 109(2): 493-496. DOI: 10.1038/bjc.2013.299.
- van Raamsdonk CD, Bezrookove V, Green G, et al. Frequent somatic mutations of *GNAQ* in uveal melanoma and blue naevi [J]. Nature, 2009, 457(7229): 599-602. DOI: 10.1038/nature07586.
- 张明雪, 张虹. 葡萄膜黑色素瘤基因突变、染色体变异与预后 [J]. 中华实验眼科杂志, 2015, 33(11): 1052-1056. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2015.11.019.
- Zhang MX, Zhang H. Gene mutations, chromosome aberrations and prognosis of uveal melanoma [J]. Chin J Exp Ophthalmol, 2015, 33(11): 1052-1056. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2015.11.019.
- Griewank KG, Vemula S, Bastian BC. *GNAQ* (guanine nucleotide binding protein (G protein), q polypeptide) [J]. Atlas Genet Cytogenet Oncol Haematol, 2011, 15(10): 831-835.
- Nesbit MA, Hannan FM, Howles SA, et al. Mutations affecting G-protein subunit $\alpha 11$ in hypercalcemia and hypocalcemia [J]. N Engl J Med, 2013, 368(26): 2476-2486. DOI: 10.1056/NEJMoal300253.
- Strathmann M, Simon MI. G protein diversity: a distinct class of alpha subunits is present in vertebrates and invertebrates [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 1990, 87(23): 9113-9117.
- Neves SR, Ram PT, Iyengar R. G protein pathways [J]. Science, 2002, 296(5573): 1636-1639.
- van Eps N, Oldham WM, Hamm HE, et al. Structural and dynamical changes in an alpha-subunit of a heterotrimeric G protein along the activation pathway [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2006, 103(44): 16194-16199. DOI: 10.1073/pnas.0607972103.
- Johnston CA, Willard FS, Ramer JK, et al. State-selective binding peptides for heterotrimeric G-protein subunits: novel tools for investigating G-protein signaling dynamics [J]. Comb Chem High Throughput Screen, 2008, 11(5): 370-381.
- Kamoto D, Thach L, Bernard R, et al. Structure, function, pharmacology, and therapeutic potential of the G protein, $G_{\alpha/q,11}$ [J]. Front Cardiovasc Med, 2015, 2: 14 [2017-10-21]. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4671355/. DOI: 10.3389/fcvm.2015.00014.
- Grishammer R. New approaches towards the understanding of integral membrane proteins: A structural perspective on G protein-coupled receptors [J]. Protein Sci, 2017, 26(8): 1493-1504. DOI: 10.1002/pro.3200.
- van Raamsdonk CD, Griewank KG, Crosby MB, et al. Mutations in *GNAI1* in uveal melanoma [J]. N Engl J Med, 2010, 363(23): 2191-2199.
- Xu X, Wei WB, Li B, et al. Oncogenic *GNAQ* and *GNAI1* mutations in uveal melanoma in Chinese [J]. PLoS One, 2014, 9(10): e109699 [2017-10-19]. http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0109699. DOI: 10.1371/journal.pone.0109699.
- Ominato J, Fukuchi T, Sato A, et al. The role of mutation rates of *GNAQ* or *GNAI1* in cases of uveal melanoma in Japan [J]. Appl Immunohistochem Mol Morphol, 2017, 2: 1541 [2017-10-21]. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28248732. DOI: 10.1097/PAI.0000000000000505.
- Bauer J, Kilic E, Vaarwater J, et al. Oncogenic *GNAQ* mutations are not correlated with disease-free survival in uveal melanoma [J]. Br J Cancer, 2009, 101(5): 813-815. DOI: 10.1038/sj.bjc.6605226.
- Shoushtari AN, Carvajal RD. *GNAQ* and *GNAI1* mutations in uveal melanoma [J]. Melanoma Res, 2014, 24(6): 525-534. DOI: 10.1097/CMR.0000000000000121.
- Lee CH, Park D, Wu D, et al. Members of the Gq alpha subunit gene family activate phospholipase C beta isozymes [J]. J Biol Chem, 1992, 267(23): 16044-16047.
- Wu DQ, Lee CH, Rhee SG, et al. Activation of phospholipase C by the alpha subunits of the Gq and G11 proteins in transfected Cos-7 cells [J]. J Biol Chem, 1992, 267(3): 1811-1817.
- Rozenfurt E. Mitogenic signaling pathways induced by G protein-coupled receptors [J]. J Cell Physiol, 2007, 213(3): 589-602. DOI: 10.1002/jcp.21246.

[27] Cobb MH, Goldsmith EJ. How MAP kinases are regulated [J]. J Biol Chem, 1995, 270(25) : 14843-14846.

[28] Ambrosini G, Pratilas CA, Qin LX, et al. Identification of unique MEK-dependent genes in GNAQ mutant uveal melanoma involved in cell growth, tumor cell invasion, and MEK resistance [J]. Clin Cancer Res, 2012, 18(13) : 3552-3561. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-11-3086.

[29] Carvajal RD, Sosman JA, Quevedo JF, et al. Effect of selumetinib vs chemotherapy on progression-free survival in uveal melanoma: a randomized clinical trial [J]. JAMA, 2014, 311(23) : 2397-2405. DOI: 10.1001/jama.2014.6096.

[30] Wu X, Li J, Zhu M, et al. Protein kinase C inhibitor AEB071 targets ocular melanoma harboring GNAQ mutations via effects on the PKC/Erk1/2 and PKC/NF-κB pathways [J]. Mol Cancer Ther, 2012, 11(9) : 1905-1914. DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-12-0121.

[31] Zhao B, Ye X, Yu J, et al. TEAD mediates YAP-dependent gene induction and growth control [J]. Genes Dev, 2008, 22(14) : 1962-1971. DOI: 10.1101/gad.1664408.

[32] Zhang J, Smolen GA, Haber DA. Negative regulation of YAP by LATS1 underscores evolutionary conservation of the Drosophila Hippo pathway [J]. Cancer Res, 2008, 68(8) : 2789-2794. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-07-6205.

[33] Yu FX, Zhao B, Panupinthu N, et al. Regulation of the Hippo-YAP pathway by G-protein-coupled receptor signaling [J]. Cell, 2012, 150(4) : 780-791. DOI: 10.1016/j.cell.2012.06.037.

[34] Yu FX, Luo J, Mo JS, et al. Mutant Gq/11 promote uveal melanoma tumorigenesis by activating YAP [J]. Cancer Cell, 2014, 25(6) : 822-830. DOI: 10.1016/j.ccr.2014.04.017.

[35] Feng X, Degese MS, Iglesias-Bartolome R, et al. Hippo-independent activation of YAP by the GNAQ uveal melanoma oncogene through a trio-regulated rho GTPase signaling circuitry [J]. Cancer Cell, 2014, 25(6) : 831-845. DOI: 10.1016/j.ccr.2014.04.016.

[36] Nobes CD, Hall A. Rho, rac, and cdc42 GTPases regulate the assembly of multimolecular focal complexes associated with actin stress fibers, lamellipodia, and filopodia [J]. Cell, 1995, 81(1) : 53-62.

[37] Ma YW, Liu YZ, Pan JX. Verteporfin induces apoptosis and eliminates cancer stem-like cells in uveal melanoma in the absence of light activation [J]. Am J Cancer Res, 2016, 6(12) : 2816-2830.

[38] Carvajal RD, Schwartz GK, Mann H, et al. Study design and rationale for a randomised, placebo-controlled, double-blind study to assess the efficacy of selumetinib (AZD6244; ARRY-142886) in combination with dacarbazine in patients with metastatic uveal melanoma (SUMIT) [J/OL]. BMC Cancer, 2015, 15 : 467 [2017-10-16]. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4460965/. DOI: 10.1186/s12885-015-1470-z.

[39] Falchook GS, Lewis KD, Infante JR, et al. Activity of the oral MEK inhibitor trametinib in patients with advanced melanoma: a phase I dose-escalation trial [J]. Lancet Oncol, 2012, 13(8) : 782-789. DOI: 10.1016/S1470-2045(12)70269-3.

[40] Piperno NS, Kapiteijn E, Larkin JMG, et al. Phase I dose-escalation study of the protein kinase C (PKC) inhibitor AEB071 in patients with metastatic uveal melanoma [J]. J Clin Oncol, 2014, 32(20) : 9030-9036.

(收稿日期:2017-10-21 修回日期:2018-08-22)

(本文编辑:杜娟)

读者·作者·编者

眼科常用英文缩略语名词解释

AMD: 年龄相关性黄斑变性 (age-related macular degeneration)	rapamycin)
ANOVA: 单因素方差分析 (one-way analysis of variance)	MTT: 四甲基偶氮唑盐 (methyl thiazolyl tetrazolium)
BUT: 泪膜破裂时间 (breakup time of tear film)	NF: 核转录因子 (nuclear factor)
DR: 糖尿病视网膜病变 (diabetic retinopathy)	OCT: 光相干断层扫描 (optical coherence tomography)
EAU: 实验性自身免疫性葡萄膜炎 (experimental autoimmune uveitis)	OR: 优势比 (odds ratio)
EGF: 表皮生长因子 (epidermal growth factor)	PACG: 原发性闭角型青光眼 (primary angle-closure glaucoma)
ELISA: 酶联免疫吸附测定 (enzyme-linked immunosorbent assay)	PCR: 聚合酶链式反应 (polymerase chain reaction)
ERG: 视网膜电图 (electroretinogram)	RGCs: 视网膜节细胞 (retinal ganglion cells)
FFA: 荧光素眼底血管造影 (fundus fluorescein angiography)	POAG: 原发性开角型青光眼 (primary open angle glaucoma)
FGF: 成纤维细胞生长因子 (fibroblast growth factor)	RB: 视网膜母细胞瘤 (retinoblastoma)
GFP: 绿色荧光蛋白 (green fluorescent protein)	RPE: 视网膜色素上皮 (retinal pigment epithelium)
IFN-γ: γ 干扰素 (interferon-γ)	RNV: 视网膜新生血管 (retinal neovascularization)
IL: 白细胞介素 (interleukin)	RP: 视网膜色素变性 (retinitis pigmentosa)
IOL: 人工晶状体 (intraocular lens)	S I t: 泪液分泌试验 I (Schirmer I test)
IRBP: 光间受体视黄类物质结合蛋白 (interphotoreceptor retinoid binding protein)	shRNA: 小发夹 RNA (short hairpin RNA)
LASIK: 准分子激光角膜原位磨镶术 (laser in situ keratomileusis)	siRNA: 小干扰 RNA (small interfering RNA)
ICGA: 吲哚菁绿血管造影 (indocyanine green angiography)	α-SMA: α-平滑肌肌动蛋白 (α-smooth muscle actin)
LECs: 晶状体上皮细胞 (lens epithelial cells)	TAO: 甲状腺相关眼病 (thyroid-associated ophthalmopathy)
miRNA: 微小 RNA (microRNA)	TGF: 转化生长因子 (transforming growth factor)
MMP: 基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinase)	TNF: 肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor)
mTOR: 哺乳动物类雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of	UBM: 超声生物显微镜 (ultrasound biomicroscope)
	VEGF: 血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor)
	VEP: 视觉诱发电位 (visual evoked potential)

(本刊编辑部)