

葡萄膜黑色素瘤基因突变、染色体变异与预后

张明雪 综述 张虹 审校

【摘要】 葡萄膜黑色素瘤(UM)的发病率仅次于皮肤黑色素瘤,是成人常见的原发性眼内恶性肿瘤。近年来的研究认为,UM 的发生与基因突变、染色体变异、分子通路的异常改变等有关,其中发生突变的基因包括 *GNAQ* 基因、*GNAI1* 基因、微小 RNA(miRNA)(miR-34a、miR-182、miR-137)等。基因 *GNAQ*、*GNAI1* 的突变,通过激活相关通路,如 MEK/ATK 途径,导致 UM 的转移,影响肿瘤的预后;不同的微小 RNA(miRNA)靶定相应的基因,并通过相应的通路影响肿瘤的预后;还有端粒酶逆转录酶基因的突变都通过调节特定的分子通路影响肿瘤的发生、发展、转移及预后。分子遗传学研究证实,大多数 UM 患者存在 1、3、6、8、9 号染色体的改变,导致染色体发生缺失或增加使肿瘤更易发生侵袭和转移。本文总结 UM 预后的基因突变与染色体变异,为 UM 的治疗提供新的靶点。

【关键词】 葡萄膜黑色素瘤; 基因突变; 染色体变异; *GNAQ* 基因; *GNAI1* 基因

Gene mutations, chromosome aberrations and prognosis of uveal melanoma Zhang Mingxue, Zhang Hong. Department of Ophthalmology, The Second Hospital of Tianjin Medical University, Tianjin Orbital Disease Institute, Tianjin 300211, China

Corresponding author: Zhang Hong, Email: eyezhonghong@163.com

【Abstract】 Incidence of Uveal melanoma (UM), is only secondary to cutaneous melanoma and is common primary intraocular malignant tumor of in adults. Recent studies suggest that its occurrence is related with gene mutation, chromosome aberrations and molecular pathway abnormalities. The mutations include *GNAQ* gene, *GNAI1* gene, microRNA (miRNA) (miR-34a, miR-182, miR-137). Mutations of *GNAQ* gene and *GNAI1* gene activate relevant pathways, such as MEK/ATK pathway, to promote UM metastasis, which makes the poor prognosis. Different miRNAs target the corresponding genes and affect the prognosis. And the mutations of telomerase reverse transcriptase, all of them adjust the specific molecular pathways to affect tumor occurrence, development, metastasis and prognosis. Molecular genetic studies confirm that most patients with UM have chromosome 1, 3, 6, 8, 9 alterations, making the chromosome gain or less, leading to more susceptible invasion and metastasis and influencing prognosis. This paper reviewed the gene mutation and chromosome aberrations in order to provide new targets for the treatment of UM.

【Key words】 Uveal melanoma; Gene mutation; Chromosome aberrations; *GNAQ* gene; *GNAI1* gene

葡萄膜黑色素瘤(uveal melanoma, UM)是成人常见的原发性眼内恶性肿瘤,约占全身原发性黑色素瘤的5%~6%^[1]。美国一项6691例黑色素瘤的病例调查结果显示,有4885例发生于眼部,并且发现欧裔美国人的眼部黑色素瘤的发病率是非裔发病率的8~10倍^[2]。美国另外一项调查表明,每年新增葡萄膜黑色素瘤1200~1500例^[3]。在欧洲每年每百万人中新增2~8个病例,且存在地域差异^[4-5]。在中国,脉络膜黑色素瘤的发病率低于美国和欧洲,占眼内恶性肿瘤的第二位。UM是来源于脉络膜、睫状体及虹膜黑色素细胞的一种肿瘤,恶性程度高,易转移,预后差。UM患者的发病年龄、病理学分型、瘤体直径、巩膜浸润深度、发生部位及瘤细胞的核分裂指数等因素均

与预后有关。UM主要通过血行转移,常发生肝脏(占93%)、肺脏(占24%)和骨(占16%)转移^[6],也有皮肤原发转移的报道^[7]。UM的5年生存率为50%~70%,而肝转移后生存时间的中位数仅为6个月^[8]。分子遗传学研究证实,一些染色体的变异促使肿瘤的侵袭转移更易发生,进而影响预后^[9-10]。肿瘤基因发生突变,通过对相关通路的影响,促进肿瘤的发生、发展及转移。

1 UM 的分类

根据肿瘤的发生部位,UM可分为前葡萄膜黑色素瘤和后葡萄膜黑色素瘤。虹膜黑色素瘤称为前葡萄膜黑色素瘤,脉络膜和睫状体黑色素瘤称为后葡萄膜黑色素瘤。其中脉络膜黑色素瘤最常见,占UM病例的86.3%^[2]。根据对基因表达谱和3号染色体拷贝数的分析,可以把UM分为2种类型,1型具有

DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2015.11.019

作者单位:300211 天津医科大学第二医院眼科 天津眼眶病研究所
通信作者:张虹,Email:eyezhonghong@163.com

转移少、侵袭少、分化好的特点,2型更易转移,往往为分化程度低的上皮样肿瘤细胞,且存在3号染色体拷贝数的减少,即单倍体3号染色体^[11]。

2 UM 的染色体变异

研究证实,大多数 UM 存在特征性的染色体变异,主要为染色体 1p、3、6q、8p 和 9p 的缺失,染色体 1q、6p 和 8q 的增加。

2.1 1 号染色体

约 1/4 的 UM 存在 1p 的部分或完全缺失,其中大多数同时存在单倍体 3 号染色体。Sistey 等^[12]对 42 例患者进行细胞遗传学分析,证实 1p 的断点位于着丝点区域,断裂后产生短臂缺失。在预后方面,Kilic 等^[13]对 120 例肿瘤患者进行细胞遗传学、免疫杂交等方法的分析,并进行 45 个月的回访,结果表明 1p 缺失对预后的影响作用与单倍体 3 号染色体的作用是相互独立的,但都预示着生存时间的缩短。

2.2 3 号染色体

在 UM 中,最常见的染色体异常是 3 号染色体缺失,即单倍体 3 号染色体的形成。单倍体 3 号染色体的形成对预后影响最大,与临床、组织病理和死亡率密切相关。根据基因表达测序及 3 号染色体的拷贝数,将 UM 分为与预后有关的两型,其中 2 型更易转移,并且存在单倍体 3 号染色体,较 1 型预后差。Harbour 等^[14]报道 2 型的单倍体 3 号染色体上存在 BAP1 肿瘤抑制因子的突变。

BAP1 (Gene ID:8314) 位于 3p21,编码一种泛素羧基末端水解酶^[15],是肿瘤抑制基因,参与 BRCA1 生长控制途径调控肿瘤生长,而且调节细胞凋亡和细胞周期活动^[16-17]。BAP1 通过与宿主细胞因子 1 相互作用参与细胞周期调节,宿主细胞因子 1 是细胞分化时 E2F 蛋白的转录共激活子^[18-19]。Tyagi 等^[20]研究证实,在间皮瘤、脑膜瘤的发生中存在 BAP1 突变。另外,在对罕见的家族性 UM 的研究中,发现了共分离 BAP1 家系突变,进一步全外显子测序发现 BAP1 存在剪切突变^[21-24]。

在部分 UM 中,存在二倍体 3 号染色体,但是相较于存在单倍体 3 号染色体变异的 UM,这部分肿瘤很少发生转移。Thomas 等^[25]通过外显子测序确定了二倍体 3 号染色体常见的体突变为基因 *EIF1AX* (真核翻译起始因子 1a, X 连锁; Gene ID:1964) 和 *SF3B1* (Gene ID:23451) 突变,同时部分单倍体 3 号染色体变异的 UM 也存在这 2 个基因的突变。*EIF1AX* 突变引起框架改变,影响蛋白的氨基末端^[26]。*SF3B1* 编码剪接因子 3b 蛋白复合物的亚基 1,该蛋白复合物是参与前 mRNAs 剪接的小核核糖蛋白 (small nuclear ribonucleic proteins, snRNP) 的组成成分。Harbour 等^[27]对 102 例原发性 UM 患者进行测序和血样分析,发现 19 例患者存在 *SF3B1* 突变,突变均发生在精氨酸-625,与 *SF3B1* 在骨髓增生异常综合征和慢性淋巴细胞白血病中的突变率相同,高于在乳腺癌中的突变率,并且证实 *SF3B1* 和 BAP1 突变几乎是互相排斥的,这表明它们可代表在肿瘤进展的替代途径。Furney 等^[28]也报道 *SF3B1* 突变与良好的预后相关,并很少与 BAP1 突变一致。Schilling 等^[29]研究表明,*SF3B1* 密码子 625 的反复突变仅发生在 UM 中,在皮肤黑色

素瘤的各组织类型中并未发现,可以用于区分两者,并分别给予指导治疗。

绝大部分发生转移、预后差的 UM 病例存在单倍体 3 号染色体,然而约 5% 二倍体 3 号染色体的 UM 患者出现转移,也有 5% 的单倍体 3 号染色体 UM 患者生存时间 > 5 年。Lake 等^[30]分析确定 *CNKSR3* 基因扩增以及与其相关联蛋白质的表达增加与患者较长的生存时间相关。*CNKSR3* 在 UM 的生物学功能可能是限制单倍体 3 号染色体 UM 细胞的转移。通过同源性比较,*CNKSR3* 的蛋白产物被认为参与钠的跨膜转运。也有研究表明,该蛋白家族的成员与 RAS 和 RAF 相互作用,并且是正常细胞增生和分化所需要的。

2.3 6 号染色体

1/4 ~ 1/3 的 UM 存在 6p 的增加和 6q 的缺失,并且 2 种异常同时存在于 UM 中,证实了等臂 6p 的存在。研究证实 6p 增加的 UM 预后好于单倍体 3 号染色体^[6]。Bott 等^[31]采用常规染色体核型分析,把 6p 增益区定位于 6pter-6p21,6q 损失区域缩小为 6q16.1-6q22,然而尚未有病理突变的报道。

2.4 8 号染色体

在 UM 中,8q 的增加与肿瘤转移有关,并且这部分患者预后较差。8q 的增加大部分发生在高转移型中,可用于区别低转移型和高转移型 UM。8q 的增加区域位于 8q23-24→qter,该区域包含很多癌基因,如 *MYC*、*DDEF1* 等。*MYC* 基因被证实在 30% 的 UM 中表达增加^[32],*DDEF1* 和 *NBS1* (现在是 *ASAP1* 和 *NBN*) 也在 UM 中表达增加。8q 表达增加与 *DDEF1* 的表达升高有关。但是相反的,*MYC* 不存在有意义的表达差异。点阵发现在高转移型的 UM 中,*DDEF1* 的 mRNA 及蛋白表达的升高对转移更具有意义,因此 *DDEF1* (8q24) 可作为 UM 的诊断指标和治疗靶点^[33]。在预后方面,研究称 8q 增多对预后的影响独立于单倍体 3 号染色体^[8],但在 8p 缺失的基础上,8q 增加导致较差的预后^[34-35]。Onken 等^[35]认为 8p 的缺失对预后的影响比 8q 增加更有意义。他们研究发现位于 8p 的 *LZTS1* (亮氨酸拉链肿瘤抑制因子-1) 是一种潜在的转移抑制因子。*LZTS1* 在发生快速转移的肿瘤中是沉默的,当在转移的黑色素瘤细胞中表达 *LZTS1*,结果表明黑色素瘤细胞的运动和侵袭受到抑制,故 8p 的缺失对肿瘤的预后影响更大。Ewens 等^[36]对 320 例 UM 进行研究证实,染色体 3 和 8p 的缺失是 UM 预后差的独立危险因素。

2.5 9 号染色体

9q21 附近的 LOH 区域包含 *CDKN2A* 基因位点,在 24% ~ 31% 的 UM 病例中存在 *CDKN2A* 启动子的甲基化^[37],这表明 *CDKN2A* 与 UM 的发展有关,但 *CDKN2A* 的突变很少见。

染色体变异影响着 UM 的预后,其中单倍体 3 号染色体、8q 的增加及 8p 的缺失是预后差的独立危险因素,但 8q 增加与 8p 缺失的关系尚需研究。其他染色体变异对预后的影响,仍需大量研究证实。今后可能会发现更多对 UM 预后有影响的染色体变异。

3 UM 的基因突变

UM 的基因突变包括 *GNAQ* 和 *GNAI1* 的突变以及微小

RNA (microRNA, miRNA) 的改变等,通过特定的分子途径影响 UM 的预后。

3.1 基因 *GNAQ* 和 *GNAI1*

GNAQ (Gene ID:2776) 编码异三聚体 G 蛋白,它连接细胞内信号传导机制中的 7 跨膜区域受体。异三聚体 G 蛋白由 α 、 β 和 γ 亚基组成,其中有很多家庭成员, α 亚基作为 G 蛋白的开关,活跃时与磷酸鸟苷 (guanosine triphosphate, GTP) 结合,当 GTP 水解为鸟苷二磷酸 (guanosine diphosphate, GDP) 时关闭。在 α 亚基中,如果谷氨酰胺或精氨酸残基与 GTP 分子替换,其内在的 GTPase 活性受阻。因此,G 蛋白 α 亚基通过与 GTP 结合,组成激活的状态。这个关键的谷氨酰胺位于 $G\alpha_q$ 的 209 位,在黑色素细胞病变时突变为亮氨酸或脯氨酸,编码 MEK-ERK 信号途径中的 G 蛋白聚体的 α 亚基,但该突变不增加转移的风险,这种突变出现在约 40% 的 UM 的病例中^[38]。*GNAI1* (Gene ID:2767) 同样编码 G 蛋白,特异编码 G 蛋白中 α -亚基的一种, α_{11} 。*GNAI1* 突变影响着胞外钙离子的浓度,进而影响相关通路,影响肿瘤的预后。Van Raamsdonk 等^[38]对 713 例黑色素细胞瘤进行分析,其中包括 186 例 UM,发现基因 *GNAQ* 和 *GNAI1* 外显子 4 (影响 R183)、外显子 5 (影响 R209) 的突变。Koopmans 等^[39]对 92 例 UM 的分析也发现了 *GNAQ* 外显子 4 突变,*GNAI1* 中影响 R209 的突变为 CAG→CTG (占 94.5%)、CAG→CCG (占 2.7%)、CAG→CTA (占 1.4%) 和 CAG→CTT (占 1.4%)。在 *GNAI1* 中,大多数 R183 突变为半胱氨酸,即单一 (CGC→TGC) 或双 (GTC CGC→GTT TGC) 胞嘧啶到胸腺嘧啶的转变。在密码子 R209,*GNAQ* 和 *GNAI1* 突变主要是腺嘌呤胸腺嘧啶的转换。Suesskind 等^[40]发现,在 *GNAI1* 的外显子 5 存在点突变,由胸腺嘧啶替代腺嘌呤,但未发现 *GNAQ* 突变。另外他们还发现 UMT26 存在密码子 208 的外显子 5 的点突变,但未发生氨基酸的改变。Mudhar 等^[41]研究了 2 例由葡萄膜黑色素细胞瘤恶化为 UM 的病例,发现 *GNAQ* 突变,但未发现 *GNAI1* 突变,提示与葡萄膜黑色素细胞瘤致病机制中的 *GNAQ* 相关丝裂原激活途径有关,主要发生在密码子 209 的外显子 5。

在 *GNAQ* 突变细胞中,MEK/ATK 途径抑制诱导腺苷酸活化蛋白激酶 (adenosine monophosphate activated protein kinase, AMPK) 的激活。AMPK 被认为是自噬与凋亡之间的一个开关,是 *GNAQ* 信号的一个关键调节子^[42]。在小鼠模型中,突变的 *GNAI1* 通过激活 MAPK 途径导致肿瘤自发转移^[36]。基因 *GNAQ* 和 *GNAI1* 的突变,通过激活相关通路,导致 UM 的转移,影响肿瘤的预后。

3.2 miRNA

MiRNA 是一类长度为 18~25 个核苷酸的内源性单链非编码小分子 RNA,作用于靶基因的 mRNA,参与细胞的代谢、增生、分化以及凋亡等生理过程,还与肿瘤的发生和发展有着密切关系。研究发现,在多种肿瘤中 miRNA 表达失去调控,发挥癌基因或抑癌基因的作用,调控肿瘤细胞在增生、凋亡、血管形成和转移等方面的生物效应。

Felicetti 等^[43-44]发现在黑色素瘤中 miRNA-221 和 miRNA-222 表达上调,而 PLZF 转录因子表达沉默,PLZF 可通过与

miRNA-221 和 miRNA-222 的调控区结合,影响 c-KIT 和 p27KIP1/CDKN1B 2 条通路,从而控制肿瘤的发展。也有研究发现,miRNA-221 与 c-KIT 的 3' 端 UTR 相互作用,抑制 c-KIT 蛋白翻译^[45],但其在 UM 中的机制尚不清楚。miRNA-449 对体外培养的人脉络膜黑色素瘤细胞的增生和迁移具有抑制作用,同时下调 c-Met 蛋白的表达水平^[46]。在 UM 中,miR-124a 通过抑制 CDK4、CDK6、细胞周期蛋白 D2 和 EZH2,抑制黑色素瘤细胞的增生、侵袭和转移。miR-124a 的表达可通过表观遗传机制,即 DNA 甲基化和组蛋白修饰进行调节^[47]。Yan 等^[48]通过 Northern blot 分析证实,miR-34a 在黑色素细胞中表达,但在 UM 中无表达,运用转染技术,使 miR-34a 在 UM 细胞中过表达,能明显抑制细胞的增生和迁移,并且 miR-34a 不仅可以下调 c-Met 的表达,也可以下调 Akt 的磷酸化和细胞周期相关蛋白的表达,包括 Rb、CDC2 和 E2F3。这些研究表明,miR-34a,一个强有力的 p53 转录网络的效应子,是一种 UM 细胞增生和迁移的抑制子。MiRNA-182,一种 p53 依赖性 miRNA,抑制 MITF、BCL2、cyclin D2 的表达,是 UM 有效的肿瘤抑制因子^[49]。Chen 等^[50]研究证实,miR-137 作为一种肿瘤抑制因子,通过靶向下调 MITF 和 CDK6 抑制 UM 细胞的增生。同时证实 miR-137 可能在 UM 肿瘤表观遗传沉默。不同的 miRNA 作用位置不同,发挥着不同的功能,影响着肿瘤的预后。深入研究 miRNA 对 UM 的作用机制可为肿瘤的治疗提供新的靶点,进一步改善患者的预后。

3.3 端粒酶逆转录酶基因

端粒酶逆转录酶 (telomerase reverse transcriptase, *TERT*) 基因突变是由紫外线诱导的胞苷到胸苷的突变,常见于皮肤黑色素瘤。Griewank 等^[51]研究证实,在 UM 中没有 *TERT* 突变,但 Dono 等^[52]对 50 例 UM 进行分析,发现仅 1 例存在 *TERT* 突变,表明 *TERT* 是罕见突变,并且没有证据证明对肿瘤进展有影响。干细胞因子受体、*PTEN* 基因等突变也影响 UM 的发展,导致预后不良。

4 展望

UM 易转移,预后差,当前治疗效果差。通过对染色体变异和基因突变的研究,深入了解这些改变对 UM 增生、侵袭和转移的影响,进一步阐明影响肿瘤预后的机制,为 UM 的治疗提供新的靶点,为改善患者的预后提供帮助。

参考文献

- [1] Bedikian AY. Metastatic uveal melanoma therapy: current options [J]. Int Ophthalmol Clin, 2006, 46 (1): 151-166.
- [2] McLaughlin CC, Wu XC, Jemal A, et al. Incidence of noncutaneous melanomas in the US [J]. Cancer, 2005, 103 (5): 1000-1007. doi:10.1002/cncr.20866.
- [3] Ramaiya KJ, Harbour JW. Current management of uveal melanoma [J]. Expert Rev Ophthalmol, 2007, 2 (6): 939-946.
- [4] Virgili G, Gatta G, Ciccolallo L, et al. Incidence of uveal melanoma in Europe [J]. Ophthalmology, 2007, 114 (12): 2309-2315.
- [5] Singh AD, Topham A. Incidence of uveal melanoma in the United States: 1973-1997 [J]. Ophthalmology, 2003, 110 (5): 956-961.
- [6] Damato BE, Dopierala J, Klaassen A, et al. Multiplex ligation-dependent

- probe amplification of uveal melanoma; correlation with metastatic death [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2009, 50 (7) : 3048–3055. doi: 10.1167/iovs.08-3165.
- [7] Tsianakas A, Böhm MR, Getova V, et al. Skin metastases in metastatic uveal melanoma; GNAQ/GNA11 mutational analysis as a valuable tool [J]. *Br J Dermatol*, 2013, 169 (1) : 160–163. doi: 10.1111/bjd.12291.
- [8] Sibbritt T, Patel HR, Preiss T. Mapping and significance of the mRNA methylome [J]. *Wiley Interdiscip Rev RNA*, 2013, 4 (4) : 397–422. doi: 10.1002/wrna.1166.
- [9] Keck B, Ellmann C, Stoehr R, et al. Comparative genomic hybridization shows complex genomic changes of plasmacytoid urothelial carcinoma [J]. *Urol Oncol*, 2014, 32 (8) : 1234–1239. doi: 10.1016/j.urolonc.2014.06.016.
- [10] Climent J, Garcia JL, Mao JH, et al. Characterization of breast cancer by array comparative genomic hybridization [J]. *Biochem Cell Biol*, 2007, 85 (4) : 497–508.
- [11] Onken MD, Worley LA, Ehlers JP, et al. Gene expression profiling in uveal melanoma reveals two molecular classes and predicts metastatic death [J]. *Cancer Res*, 2004, 64 (20) : 7205–7209. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-04-1750.
- [12] Siste K, Parsons MA, Garnham J, et al. Association of specific chromosome alterations with tumour phenotype in posterior uveal melanoma [J]. *Br J Cancer*, 2000, 82 (2) : 330–338. doi: 10.1054/bjoc.1999.0923.
- [13] Kilic E, Naus NC, Van Gils, et al. Concurrent loss of chromosome arm 1p and chromosome 3 predicts a decreased disease-free survival in uveal melanoma patients [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2005, 46 (7) : 2253–2257. doi: 10.1167/iovs.04-1460.
- [14] Harbour JW, Onken MD, Roberson ED, et al. Frequent mutation of BAP1 in metastasizing uveal melanomas [J]. *Science*, 2010, 330 (6009) : 1410–1413. doi: 10.1126/science.1194472.
- [15] Misaghi S, Ottosen S, Izrael-Tomasevic A, et al. Association of C-terminal ubiquitin hydrolase BRCA1-associated protein 1 with cell cycle regulator host cell factor 1 [J]. *Mol Cell Biol*, 2009, 29 (8) : 2181–2192. doi: 10.1128/MCB.01517-08.
- [16] Nishikawa H, Wu W, Koike A, et al. BRCA1-associated protein 1 interferes with BRCA1/BARD1 RING heterodimer activity [J]. *Cancer Res*, 2009, 69 (1) : 111–119. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-08-3355.
- [17] Ventii KH, Devi NS, Friedrich KL, et al. BRCA1-associated protein-1 is a tumor suppressor that requires deubiquitinating activity and nuclear localization [J]. *Cancer Res*, 2008, 68 (17) : 6953–6962. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-08-0365.
- [18] Machida YJ, Machida Y, Vashisht AA, et al. The deubiquitinating enzyme BAP1 regulates cell growth via interaction with HCF-1 [J]. *J Biol Chem*, 2009, 284 (49) : 34179–34188. doi: 10.1074/jbc.M109.046755.
- [19] Abdel-Rahman MH, Pilarski R, Cebulla CM, et al. Germline BAP1 mutation predisposes to uveal melanoma, lung adenocarcinoma, meningioma, and other cancers [J]. *J Med Genet*, 2011, 48 (12) : 856–859. doi: 10.1136/jmedgenet-2011-100156.
- [20] Tyagi S, Chabes AL, Wysocka J, et al. E2F activation of S phase promoters via association with HCF-1 and the MLL family of histone H3K4 methyltransferases [J]. *Mol Cell*, 2007, 27 (1) : 107–119.
- [21] David AM, Michael Z, Jasmin N, et al. BAP1 germline mutation in two first grade family members with uveal melanoma [J]. *Br J Ophthalmol*, 2014, 98 (2) : 224–227. doi: 10.1136/bjophthalmol-2013-303814.
- [22] Wiesner T, Obenaus AC, Murali R, et al. Germline mutations in BAP1 predispose to melanocytic tumors [J]. *Nat Genet*, 2011, 43 (10) : 1018–1021. doi: 10.1038/ng.910.
- [23] Aoude LG, Wadt K, Bojesen A, et al. A BAP1 mutation in a danish family predisposes to uveal melanoma and other cancers [J/OL]. *PLoS One*, 2013, 8 (8) : e72144 [2015-07-18]. <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0072144>. doi: 10.1371/journal.pone.0072144.
- [24] Wadt K, Choi J, Chung JY, et al. A cryptic BAP1 splice mutation in a family with uveal and cutaneous melanoma, and paraganglioma [J]. *Pigment Cell Melanoma Res*, 2012, 25 (6) : 815–818. doi: 10.1111/pcmr.12006.
- [25] Thomas S, Pütter C, Weber S, et al. Prognostic significance of chromosome 3 alterations determined by microsatellite analysis in uveal melanoma; a long-term follow-up study [J]. *Br J Cancer*, 2012, 106 (6) : 1171–1176. doi: 10.1038/bjc.2012.54.
- [26] Martin M, Maßhöfer L, Temming P, et al. Exome sequencing identifies recurrent somatic mutations in EIF1AX and SF3B1 in uveal melanoma with disomy 3 [J]. *Nat Genet*, 2013, 45 (8) : 933–936. doi: 10.1038/ng.2674.
- [27] Harbour JW, Roberson ED, Anbunathan H, et al. Recurrent mutations at codon 625 of the splicing factor SF3B1 in uveal melanoma [J]. *Nat Genet*, 2013, 45 (2) : 133–135. doi: 10.1038/ng.2523.
- [28] Furney SJ, Pedersen M, Gentien D, et al. SF3B1 mutations are associated with alternative splicing in uveal melanoma [J]. *Cancer Discov*, 2013, 3 (10) : 1122–1129. doi: 10.1158/2159-8290.CD-13-0330.
- [29] Schilling B, Bielefeld N, Sucker A, et al. Lack of SF3B1 R625 mutations in cutaneous melanoma [J/OL]. *Diagn Pathol*, 2013, 8 : 87 [2015-06-30]. <http://www.diagnosticpathology.org/content/8/1/87>. doi: 10.1186/1746-1596-8-87.
- [30] Lake SL, Damato BE, Kalirai H, et al. Single nucleotide polymorphism array analysis of uveal melanomas reveals that amplification of CNKSR3 is correlated with improved patient survival [J]. *Am J Pathol*, 2013, 182 (3) : 678–687. doi: 10.1016/j.ajpath.2012.11.036.
- [31] Bott M, Brevet M, Taylor BS, et al. The nuclear deubiquitinase BAP1 is commonly inactivated by somatic mutations and 3p21.1 losses in malignant pleural mesothelioma [J]. *Nat Genet*, 2011, 43 (7) : 668–672. doi: 10.1038/ng.855.
- [32] Parrella P, Caballero OL, Sidransky D, et al. Detection of c-myc amplification in uveal melanoma by fluorescent in situ hybridization [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2001, 42 (8) : 1679–1684.
- [33] Ehlers JP, Worley L, Onken MD, et al. DDEF1 is located in an amplified region of chromosome 8q and is overexpressed in uveal melanoma [J]. *Clin Cancer Res*, 2005, 11 (10) : 3609–3613. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-04-1941.
- [34] Bernstein BE, Kamal M, Lindblad-Toh K, et al. Genomic maps and comparative analysis of histone modifications in human and mouse [J]. *Cell*, 2005, 120 (2) : 169–181.
- [35] Onken MD, Worley L, Harbour JW, et al. A metastasis modifier locus on human chromosome 8p in uveal melanoma identified by integrative genomic analysis [J]. *Clin Cancer Res*, 2008, 14 (12) : 3737–3745. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-07-5144.
- [36] Ewens KG, Kanetsky PA, Richards-Yutz J, et al. Genomic profile of 320 uveal melanoma cases; chromosome 8p-loss and metastatic outcome [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2013, 54 (8) : 5721–5729. doi: 10.1167/iovs.13-12195.
- [37] van der Velden PA, Metzelaar-Blok JA, Bergman W, et al. Promoter hypermethylation; a common cause of reduced p16 (INK4a) expression in uveal melanoma [J]. *Cancer Res*, 2001, 61 (13) : 5303–5306.
- [38] Van Raamsdonk CD, Griewank KG, Crosby MB, et al. Mutations in GNA11 in uveal melanoma [J]. *N Engl J Med*, 2010, 363 (23) : 2191–2199. doi: 10.1056/NEJMoal000584.
- [39] Koopmans AE, Vaarwater J, Paridaens D, et al. Patient survival in uveal melanoma is not affected by oncogenic mutations in GNAQ and GNA1 [J]. *Br J Cancer*, 2013, 109 (2) : 493–496. doi: 10.1038/bjc.2013.299.
- [40] Suesskind D, Gauss S, Faust UE, et al. Characterisation of novel uveal melanoma cell lines under serum-free conditions [J]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2013, 251 (8) : 2063–2070. doi: 10.1007/s00417-013-2292-9.
- [41] Mudhar HS, Doherty R, Salawu A, et al. Immunohistochemical and molecular pathology of ocular uveal melanocytoma; evidence for somatic GNAQ mutations [J]. *Br J Ophthalmol*, 2013, 97 (7) : 924–928. doi: 10.1136/bjophthalmol-2013-303291.
- [42] Ambrosini G, Musi E, Ho AL, et al. Inhibition of mutant GNAQ signaling in uveal melanoma induces AMPK-dependent autophagic cell death [J]. *Mol Cancer Ther*, 2013, 12 (5) : 768–776. doi: 10.1158/1535-7163.MCT-12-1020.
- [43] Felicetti F, Errico MC, Bottero L, et al. The promyelocytic leukemia zinc

- finger-microRNA-221/222 Pathway controls melanoma progression through multiple oncogenic mechanisms[J]. *Cancer Res*, 2008, 68(8): 2745-2754. doi:10.1158/0008-5472.CAN-07-2538.
- [44] Felicetti F, Errico MC, Segnalini P, et al. MicroRNA-221 and-222 pathway controls melanoma progression [J]. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2008, 8(11): 1759-1765. doi:10.1586/14737140.8.11.1759.
- [45] Igouheva O, Alexeev V. MicroRNA-dependent regulation of cKit in cutaneous melanoma[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2009, 379(3): 790-794. doi:10.1016/j.bbrc.2008.12.152.
- [46] 王教, 陈晓燕, 瞿佳. microRNA-449 抑制脉络膜黑色素瘤细胞的增殖和迁移[J]. *实用肿瘤杂志*, 2009, 24(6): 535-537.
- [47] Chen X, He D, Dong XD, et al. MicroRNA-124a is epigenetically regulated and acts as a tumor suppressor by controlling multiple targets in uveal melanoma [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2013, 54(3): 224822-224856. doi:10.1167/iavs.12-10977.
- [48] Yan D, Zhou X, Chen X, et al. MicroRNA-34a inhibits uveal melanoma cell proliferation and migration through downregulation of c-Met [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2009, 50(4): 1559-1565. doi:10.1167/iavs.08-2681.
- [49] Yan D, Dong XD, Chen X, et al. Role of microRNA-182 in posterior uveal melanoma; regulation of tumor development through MITF, BCL2 and Cyclin D2 [J/OL]. *PLoS One*, 2012, 7(7): e40967 [2015-08-05]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3407171>. doi:10.1371/journal.pone.0040967.
- [50] Chen X, Wang J, Shen H, et al. Epigenetics, microRNAs, and carcinogenesis: functional role of microRNA-137 in uveal melanoma [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2011, 52(3): 1193-1199. doi:10.1167/iavs.10-5272.
- [51] Griewank KG, Murali R, Schilling B, et al. TERT promoter mutations in ocular melanoma distinguish between conjunctival and uveal tumours [J]. *Br J Cancer*, 2013, 109(2): 497-501. doi:10.1038/bjc.2013.312.
- [52] Dono M, Angelini G, Cecconi M, et al. Mutation frequencies of GNAQ, GNA11, BAP1, SF3B1, EIF1AX and TERT in uveal melanoma: detection of an activating mutation in the TERT gene promoter in a single case of uveal melanoma [J]. *Br J Cancer*, 2014, 110(4): 1058-1065. doi:10.1038/bjc.2013.804.

(收稿日期:2015-07-28)

(本文编辑:尹卫靖 杜娟)

读者·作者·编者

本刊对作者来稿中参考文献著录格式的要求

参考文献著录格式基本执行 GB/T 7714-2005《文后参考文献著录规则》。采用顺序编码制著录,以文献出现的先后顺序用阿拉伯数字标出并列于文后,序号以方括号标注。参考文献应选用亲自阅读的近期文献,不宜引用摘要作为参考文献。未公开发表的资料(不包括已被接收的待发表资料)、内部刊物、个人通信等请不要列入参考文献。文献作者为 1~3 位者姓名全部列出,3 位以上者,列出前 3 位作者姓名,再加“等”(et al)。英文作者姓名的著录方式为姓在前用全称,首字母大写,名在后用缩写,均大写,但不加缩写点;参考文献的责任者间以“,”间隔,不用“和”、“and”等连词。人为复姓者请用英文半字线连接。外文期刊名称用缩写,可以采用国际医学期刊编辑委员会推荐的 NLM's Citing Medicine (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK7256>)中的格式;中文期刊用全名;日文汉字请按日文规定书写,勿与中国汉字及简化字混淆;其他国家文字来源的参考文献请以各国的习惯书写。每条参考文献的文题后须根据 GB 3469-1983《文献类型与文献载体代码》标注文献类型和电子文献载体标志代码,并均著录起止页。每年连续编码的期刊可以不著录期号。各条参考文献在正文引用处用角标标出序号并用方括号标示(如:USH3 综合征较少见^[1-3]),正文引用的参考文献作者姓名(中文参考文献)或姓(英文参考文献)应与文后著录的作者相一致。参考文献著录格式如下:

[期刊]主要责任者.题名[文献类型标志].连续出版物题名:其他题名信息,年,卷:起页-止页.

例:[1]杨培增,漆剑.提升中国眼科学基础研究的质量和水平[J].*中华实验眼科杂志*, 2011, 29: 673-675.

[2] Zhang X, Chen LJ, Law JP, et al. Differential pattern of RPI mutations in retinitis pigmentosa[J]. *Mol Vis*, 2010, 16: 1353-1360.

[书籍]析出文献主要责任者.析出文献题名[文献类型标志]//专著主要责任者.专著题名:其他题名信息.版本项(第 1 版可省略).出版地:出版者,出版年:析出文献起止页码.

例:[1]周文炳.临床青光眼[M].2 版.北京:人民卫生出版社,2000:311-313.

[2] Hollyfield JG, Anderson RE, Lavail MM. Retinal degenerations[M]. Florida: CRC Press Inc., 1991: 39-41.

[3] 徐锦堂.眼化学伤的药物治疗[M]//陈祖基.眼科临床药理学.北京:化学工业出版社,2002:463-468.

[4] Grabow HB. The clear-corneal incision [M]//Fine IH, Fichman RA. Clear-corneal cataract surgery and topical anesthesia. Thorofare; Slack, 1993: 29-62.

[专利]专利申请者或所有者.专利题名:专利国别,专利号[文献类型标志].公告日期或公开日期.

例:姜锡洲.一种温热外敷药制备方案:中国,88105607.3[P]. [1989-07-26].

[电子文献]主要责任者.题名:其他题名信息[文献类型标志/文献载体标志].出版地:出版者,出版年(更新或修改日期)[引用日期].获取和访问路径.

例:[1]王明亮.关于中国学术期刊标准化数据库系统工程的进展[EB/OL] [1998-08-16]. <http://www.cajed.edu.cn/pub/wrnl.txt/980110-2.html>.

[2] Prokisch H, Scharfe C, Camp DG 2nd, et al. Integrative analysis of the mitochondrial proteome in yeast[J/OL]. *PLoS Biol*, 2004, 2: e160 [2010-10-18]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC423137/>.

(本刊编辑部)