

· 综 述 ·

葡萄膜黑色素瘤小鼠模型的研究进展

郭晓宇 综述 邢怡桥 陈长征 审校

武汉大学人民医院眼科, 武汉 430060

通信作者: 陈长征, Email: whuchenchzh@163.com

【摘要】 葡萄膜黑色素瘤是眼部常见的原发性恶性肿瘤, 在影响患者视力的同时, 对患者的生命也造成了严重威胁。尽管葡萄膜黑色素瘤的原发肿瘤可通过多种方式控制, 但仍有接近一半的患者最终因肝转移导致死亡。因此, 仍然急需探索有效的治疗方法以提高患者的生存质量和生存时间。小鼠模型是目前葡萄膜黑色素瘤常用的动物模型, 研究者可以根据不同的研究目的可选择不同的小鼠模型进行研究。现有的葡萄膜黑色素瘤小鼠模型包括同种异体移植模型、异种移植模型和基因工程小鼠模型。尽管小鼠模型用于葡萄膜黑色素瘤研究已有四十多年的历史, 但由于动物模型的多样性和葡萄膜黑色素瘤基因组学变异的复杂性, 国内外鲜有文献对其进行总结。本文回顾了国内外葡萄膜黑色素瘤小鼠模型的相关研究, 就现有多种模型的优点、局限性及应用范围进行综述, 为葡萄膜黑色素瘤的动物研究提供参考。

【关键词】 葡萄膜黑色素瘤; 小鼠模型; 同种异体移植模型; 异种移植模型; 基因工程模型

DOI: 10. 3760/cma. j. cn115989-20240604-00146

Research progress on mouse models of uveal melanoma

Guo Xiaoyu, Xing Yiqiao, Chen Changzheng

Department of Ophthalmology, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, China

Corresponding author: Chen Changzheng, Email: whuchenchzh@163.com

【Abstract】 Uveal melanoma is the most prominent aggressive intraocular cancer, which threatens the survival and vision of patients. Although the primary tumor can be controlled in various ways, nearly half of patients eventually die from liver metastases. Therefore, it is necessary to explore effective treatment therapies to improve the quality and survival time of patients. Mice model is the most common animal model for uveal melanoma. Several mouse models are available to be selected for different research purposes. Current mouse models of uveal melanoma include allograft models, xenograft models and genetic engineering models. Although the mouse model has been used in the study of uveal melanoma for more than 40 years, there is little literature on the subject at home and abroad due to the diversity of animal models and the complexity of genomic variation in uveal melanoma. This article reviews relevant domestic and international studies on mouse models of uveal melanoma to focus on the advantages, limitations and application range of existing models, providing references for animal studies of uveal melanoma.

【Key words】 Uveal melanoma; Mouse models; Allograft models; Xenograft models; Genetic engineering model

DOI: 10. 3760/cma. j. cn115989-20240604-00146

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, 常起源于脉络膜, 也可起源于虹膜和睫状体^[1-2]。尽管同为黑色素瘤, 但 UM 与皮肤黑色素瘤在肿瘤发生、转移扩散方式、遗传改变和治疗反应等方面表现出显著差异, 因此许多在皮肤黑色素瘤中证实有效的药物在 UM 的治疗中收效甚微^[2-3]。现有研究表明, 葡萄膜黑色素细胞发展为 UM 一般需要经历 2 个基因组变化的过程: 首先是发生 *GNAQ* 或 *GNA11* 基因的早期致癌突变, 这也是超过 90% 的 UM 患者携带的突变, 其次是发生 *BAP1*、*SF3B1* 或 *EIF1AX* 基因的突变, 从而发生侵袭性恶性转化; 其中, 早期致癌突变基因 *GNAQ* 或

GNA11 与预后无关, 后期致癌突变基因 *BAP1* 或 *SF3B1* 或 *EIF1AX* 会对患者预后产生重大影响^[3-5]。值得注意的是, 发生皮肤黑色素瘤中常见的原癌基因 *BRAF*、*NRAS* 或其他常见突变没有在 UM 中发现^[3,5]。目前针对 UM 的原发肿瘤可以通过放射治疗或眼球摘除术等方式控制, 但仍然有接近一半的患者发生转移, 而转移后 UM 的中位数生存期只有 10~13 个月^[6-7]。因此, 急需寻找合理有效的治疗方法以提高 UM 患者的预后。小鼠是 UM 研究中最常使用的动物模型, 其对于理解 UM 的生物学分子机制、探索药物治疗潜力、测试不同治疗方案效果具有重要意义^[8-9]。目前, UM 的小鼠模型主要包括 3 类: 同种异

体移植模型、异种移植模型和基因工程小鼠模型。本文将就这 3 种小鼠模型相关研究进行综述,讨论不同模型的差异和优缺点,为 UM 小鼠模型研究提供参考。

1 同种异体移植模型

同种异体移植模型是使用小鼠来源的黑色素瘤细胞系植入到具有相同遗传背景的小鼠眼内,在 UM 研究中的应用已有数十年的历史。目前可用于同种异体移植模型的细胞系有 B16 细胞系的不同亚型(B16F10、B16LS9、Queens)和 HcMel12 细胞系^[10-13]。这些细胞系经脉络膜上腔注射或眼内其他部位接种后可形成具有肿瘤生长特性的黑色素瘤,可作为眼内黑色素瘤的模型。值得一提的是,B16LS9 细胞系经连续传代后具有了肝转移倾向,其在眼内注射后可以形成稳定的肝转移模型,与人 UM 的肝转移倾向类似,对转移性 UM 的研究具有一定指导意义^[13]。

然而,目前 UM 的同种异体移植模型也有明显的缺点,这些细胞系均为皮肤黑色素瘤来源,而非 UM 来源。这类模型在肿瘤特性、遗传学变异、生物学行为上与 UM 仍存在显著差异,而目前临床上用于皮肤黑色素瘤治疗的药物对 UM 疗效有限。因此,同种异体移植模型适用于研究眼内肿瘤免疫反应和眼内肿瘤生物学行为,但将此模型测试的药物治疗效果外推至人 UM 时需要考虑到 UM 与皮肤黑色素瘤之间的遗传学差异。未来需要开发 UM 来源的小鼠细胞系以弥补当前研究的不足。

2 异种移植模型

2.1 细胞系来源的异种移植模型

细胞系来源的异种移植(cell line-derived xenograft, CDX)模型是将人源的肿瘤细胞系植入免疫缺陷小鼠皮下或原位移植部位而产生的肿瘤模型,常用免疫缺陷小鼠包括无胸腺裸鼠、NOD 小鼠、SCID 小鼠等^[8-9]。UM 的 CDX 模型在 1980 年首次被报道,目前已经取得了长足的发展^[14]。目前已经表征了许多经 STR 验证的 UM 细胞系用于 CDX 研究,包括 92.1、OMM1、OMM1.3(又名 OMM2.3)、OMM1.5(又名 OMM2.5)、MEL270、MEL202、MEL290、UMT2、UMT42、UM001 和 UM004。其中,92.1、MEL270、MEL202、MEL290、UMT2、UMT42 来源于患者的原发灶,OMM1 来源于皮肤转移灶,OMM1.3、OMM1.5、UM001 来源于肝转移灶,UM004 来源于眼眶转移灶^[9]。值得注意的是,部分细胞系最近经 STR 鉴定为疑似皮肤黑色素瘤来源的衍生物。因此,这些细胞系可能不适用于 UM 研究,故排除在本文之外,包括 OCM-1(又名 MUM-2C)、OCM-1A、OCM431、MUM2B(又名 C918、M619)^[5,15-17]。

根据肿瘤细胞的注射部位,原发性 UM 的 CDX 模型可以分为皮下注射、脉络膜上腔注射和玻璃体腔注射。皮下注射的模型是肿瘤研究最常见的模型,目前大多数 UM 研究采用此模型。经皮下注射的 CDX 模型可用细胞系包括 92.1、OMM1、OMM1.3、MEL270 和 MEL202^[18-23]。大多数研究未报道皮下注射是否发生远处转移,仅有 1 项研究报道了 MEL270 经皮下注射后 62 天可在 SCID 小鼠发生肝和肺的微小转移灶^[23]。皮下

注射模型的优点是操作相对简单,便于直接观察评估肿瘤的生长情况和药物的治疗效果,但也存在部分缺点:(1)除皮肤转移性 UM 来源的 OMM1 细胞系外,多数 UM 细胞系在皮下环境中生长相对缓慢、周期较长;(2)皮下环境不能完全模拟眼内的免疫抑制环境,其在肿瘤定植后形成的肿瘤微环境不够理想。脉络膜上腔注射是使用显微注射仪器通过角膜缘将 UM 细胞注射入脉络膜上腔,这种方法可以为 UM 的生长提供更佳环境,因 UM 最常起源于脉络膜,最大程度上遵循原位移植的原则,可用细胞系包括 92.1、MEL270、OMM1.3、OMM1.5、MEL290、UMT2 和 UMT42^[11,24-27]。其中,UMT2 和 UMT42 经原位注射后未形成转移模型,而 92.1、MEL270、OMM1.3、OMM1.5 和 MEL290 可发生肝转移,也适用于原位 UM 的肝转移研究。因脉络膜上腔注射后不便于直接观察肿瘤,该模型在检测上具有一定的难度,需要将荧光素报告基因转入细胞系后进行注射,再使用光学成像仪器检测小鼠眼内的光信号评估肿瘤生长情况,其观察便捷性逊于皮下注射模型^[8]。此外,脉络膜上腔注射的难度显著高于皮下注射,对操作者的技术要求极高,且脉络膜上腔空间较小,注射细胞数量需大幅减少,而细胞数量过少也会增大成瘤难度。玻璃体腔注射亦为部分研究所采用,虽然玻璃体腔并非 UM 的原发部位,但这种注射方式在一定程度上模拟了眼内免疫抑制环境,支持 UM 细胞生长,注射细胞可侵入眼色素膜进行生长来模拟人类疾病,此方法操作难度低于脉络膜上腔注射,同时部分保留了原位移植原则,适用性优于皮下注射模型,故被部分研究者采用^[8,12,28]。因脉络膜上腔注射模型这一概念明确提出的时间较短,此前大量 UM 研究在模型描述时使用了眼内注射这一概念,但其具体眼内注射部位未进行详细描述,本文不对此类研究进行总结。

除原发性 UM 研究之外,转移性 UM 研究还包括肝脏直接注射和脾内注射 2 种模型。肝脏直接注射模型是通过腹部切口将 UM 细胞注射入小鼠肝脏左叶表面下,目前可用细胞系包括 MEL290、OMM1、OMM1.5、UM001 和 UM004^[29-31]。肝脏是 UM 的主要转移部位,常为 UM 转移的首发甚至唯一表现^[1-2,32]。因此,该模型对于研究 UM 细胞在肝内进展的过程具有一定的应用价值,但临床中肝转移 UM 患者为血源性转移,转移后在肝内呈多处转移位点生长,而此模型是将 UM 细胞直接注射入肝脏,形成单一位点生长,故不适用于 UM 血源性转移相关研究。脾内注射是通过腹部切口将 UM 细胞注射入小鼠脾脏表面,UM 细胞在脾脏定植后会通过门静脉进入肝脏,形成肝转移模型,此模型也较高程度还原了临床中 UM 经血源性形成肝转移的过程,故在转移性 UM 研究中被广泛采用,目前可用细胞系包括 92.1、MEL270、OMM1.3、UM001、UM004^[33-37]。除上述 2 种模型外,极少数研究使用尾静脉注射模型,但目前关于该模型的描述和表征尚不完善,本文未纳入参考范围。

综上所述,目前 CDX 模型以其重复性好、成瘤率高、细胞系可长期传代等优点,在过去四十余年里成为了 UM 动物模型的主流,极大地推动了 UM 的研究进展。但 CDX 模型亦存在局限性,如多次传代后细胞会失去部分原发肿瘤的生物学特征、

无法客观还原原始肿瘤微环境、转化价值存在不足等。

2.2 患者来源的异种移植模型

患者来源的异种移植模型 (patient-derived xenograft, PDX) 模型是将患者来源的肿瘤组织或原代肿瘤细胞植入免疫缺陷小鼠体内建立的肿瘤模型。相较于历史悠久的 CDX 模型, UM 的 PDX 模型在 2010 年才首次建立:由巴黎居里研究所研究小组将新鲜的原发性和转移性肿瘤标本植入 SCID 小鼠的肩胛间脂肪垫,以 28% 的植入成功率建立了一批 PDX 模型,并且这些肿瘤保留了患者体内的组织学和分子生物学特征,为临床药物效果评价、肿瘤生物学行为及生物标志物研究提供了更加可靠的平台^[38]。尤为重要的是,相较于其他肿瘤细胞系,可长期传代的 UM 细胞系的建立十分困难,成功率不足 3%,而 PDX 模型在保留患者原发肿瘤特征的同时,衍生出了一系列稳定可靠的 UM 细胞系,其中包括多株 BAP1 突变的细胞系,填补了 BAP1 突变细胞株的空白^[15,38]。与 CDX 模型不同的是,PDX 模型衍生的细胞系可不经长期体外培养传代,其在小鼠接种成瘤后,可取出肿瘤切成新的植片植入到新小鼠体内完成体内传代。因此,考虑到 PDX 模型衍生的细胞系与 CDX 模型在细胞模型和动物模型建立过程中的差异,本文将 PDX 模型衍生的细胞系与传统细胞系区分开来总结。PDX 模型衍生的细胞系包括来源于原发灶的 MP34、MP38、MP41、MP42、MP46、MP47、MP55、MP65、MP71、MP77、MP80,来源于肝转移灶的 MM26、MM28、MM52、MM66、MM74、MM309、MM339 和来源于皮肤转移灶的 MM33^[38-40]。UM 的 PDX 模型根据注射部位,可分为皮下注射、脉络膜上腔注射和肝脏直接注射。目前所有的 PDX 衍生细胞系均可用于皮下注射,仅有 1 项研究使用 MP41 进行了脉络膜上腔注射并发现其具有肝转移倾向,肝脏注射的 PDX 模型使用的是患者来源的肝转移肿瘤组织,尚未有研究采用 PDX 模型衍生的细胞系进行肝脏注射^[26,41]。不同注射部位的适用性及优缺点已在 2.1 部分进行概述,本部分不再赘述。

UM 的 PDX 模型亦存在局限性。首先是所有肿瘤的 PDX 模型普遍存在的局限,包括费用高昂、研究周期长、多次传代后肿瘤基质成分发生鼠源化以及不适用于免疫微环境研究等。其次在 UM 研究中,绝大多数 PDX 模型采用皮下注射法,仅 MP41 细胞用于原位研究,且在转移性 UM 研究中也缺乏可用的血源性转移模型。

3 基因工程小鼠模型

基因工程小鼠模型是采用基因工程技术激活小鼠致癌基因或灭活小鼠抑癌基因构建而成。这类小鼠具有正常的免疫功能,可更贴切地模拟肿瘤发生和转移的自然过程,对肿瘤免疫微环境的还原程度更高。此外,基因工程小鼠模型产生的肿瘤与小鼠同源,克服了异种移植模型的组织不相容障碍。因此,基因工程小鼠模型被认为比异种移植模型更可靠^[8-9]。

UM 的首个基因工程小鼠于 1991 年建立,基于 C57BL/6 的遗传背景构建了 TYR-SV40E 转基因小鼠,这种小鼠在发育早期发生眼部黑色素瘤,主要起源于 RPE 层,也可起源于脉络膜,并在发育后期因发生黏膜和皮肤黑色素瘤死亡,但未出现

UM 常见的肝转移^[42]。此后,多个研究小组利用 SV40 转基因系统在 FVB/N 小鼠、CB6F1 小鼠、NMRI 小鼠中生成了转基因模型,但这些小鼠肿瘤仅发生在 RPE 层,不具有侵袭性和肝转移能力^[43-46]。除 SV40E 相关模型外,还开发了 HRAS 基因突变小鼠、GRM1 转基因小鼠、RET 转基因小鼠,这些小鼠会在脉络膜产生黑色素瘤,并发生皮肤、肺部、脑膜等部位的肿瘤,但不会发生肝转移^[47-52]。在 UM 的致癌分子机制明确前,这些模型曾被用于 UM 研究,但目前研究表明,超过 90% 的 UM 的首发驱动致癌突变为 GNAQ/GNA11,而以上转基因模型的分子变化未在 UM 患者中观察到,因此这些转基因小鼠模型对 UM 研究的适用性极为有限。

目前有 5 项研究构建了 GNAQ/GNA11 突变的基因工程小鼠模型,其中 4 项为 GNAQ^{Q209P} 突变模型。首个 GNAQ^{Q209P} 小鼠模型采用 TET-ON 系统诱导,但该小鼠在 9 个月时仅出现皮肤黑色素细胞病变,未出现 UM 的临床表现^[53]。根据第 1 项研究的经验,后续 3 项研究采用了 Cre 条件敲除系统,利用黑色素细胞特异性启动子 (MITF、TYR、PLP1) 在具有 LOXP 位点的 Rosa26 位点中以实现在小鼠的黑色细胞中构建 GNAQ^{Q209P} 突变^[54-56]。其中,通过 MITF 启动子可以实现 100% 的 UM 发生率,但 94% 的小鼠并发肺癌,部分小鼠还出现中枢神经系统的真皮痣和黑色素细胞瘤;而 TYR 启动子和 PLP1 启动子不能诱导 UM 的发生,仅可诱导中枢神经系统和皮肤的黑色素瘤^[54-56]。另一项关于 GNA11 的研究中,使用 TYR 启动子在黑色素细胞中构建 GNA11^{Q209L} 突变,成功地诱导了 GNA11^{Q209L} 小鼠发生 UM^[57]。然而,GNA11^{Q209L} 小鼠同时发生 UM 和皮肤黑色素瘤,在该模型基础上进一步构建 BAP1 缺失的小鼠模型后,发现皮肤黑色素瘤加重以及 UM 肿瘤缩小,此发现与临床中携带 BAP1 变异的 UM 患者预后最差的临床表现不符。虽然仍有不足,但这些 GNAQ/GNA11 突变的基因工程小鼠相较于此前的转基因模型,具有更好的适用性,更加有助于揭示 UM 发生发展的生物学行为。

虽然 UM 的转基因小鼠模型取得了长足进展,但目前的模型仍存在明显不足。首先,此前使用的 SV40、HRAS、GRM1、RET 等转基因模型因其分子遗传学背景并不适用于 UM 的研究。其次,后续基于 GNAQ/GNA11 的转基因模型难以将致癌突变局限于葡萄膜色素细胞内,常导致皮肤、中枢神经、肺部等位置并发肿瘤。此外,这些模型中未观察到肝转移,且在继发 BAP1 缺失的小鼠中未观察到疾病加重,这些表现均与 UM 患者的临床表现不同。

4 总结与展望

开发具有人类癌症特征及其对治疗的临床反应的动物模型,是实现从实验室研究到临床转化和改善患者预后的重要前提。受限于现有动物模型,UM 在这一领域的研究受到了阻碍。迄今为止,近半的 UM 研究使用了 BRAF 或 NRAS 突变的黑色素瘤细胞系,但这些突变是皮肤黑色素瘤的特征,并不能代表 UM 的基因组学变异,这一局限性也阻碍了 UM 的研究进展,未来的研究应避免使用这些细胞系。

尽管尚无完美的 UM 小鼠模型,但现有多种小鼠模型各具优势,研究者可根据研究目的选择合适的模型。当前 UM 小鼠研究的主要局限性在于同种异体移植模型使用的是皮肤黑色素瘤来源细胞系,异种移植模型需在免疫缺陷小鼠进行模型建立,不适用于免疫微环境的研究。因此,基因工程模型小鼠模型相较而言更具优势。当前的基因工程小鼠研究已取得了重要突破,建立了黑色素细胞携带 GNAQ/GNA11 突变的小鼠模型,部分还原了 UM 患者的临床特征。未来的基因工程小鼠模型应尽可能靶向葡萄膜黑色素细胞,以避免眼外黑色素瘤发生。此外,在葡萄膜黑色素细胞中特异性构建 BAP1、SF3B1、EIF1AX 这些继发性突变,将有助于构建更接近于人类 UM 自然病程的小鼠模型,为 UM 的生物学研究及治疗决策提供依据。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 中国医药教育协会眼科专业委员会,中华医学会眼科学分会眼整形眼眶病学组,中国抗癌协会眼肿瘤专业委员会. 中国葡萄膜黑色素瘤诊疗专家共识(2021 年)[J]. 中华眼科杂志, 2021, (12): 886-897. DOI:10.3760/cma.j.cn112142-20210926-00452. Ophthalmological Society of China Medicine Education Association, Oculoplastic and Orbital Disease Group of Chinese Ophthalmological Society of Chinese Medical Association, Ocular Oncology Committee of China Anti-Cancer Association. Chinese expert consensus on diagnosis and treatment of uveal melanoma (2021) [J]. Chin J Ophthalmol, 2021, (12): 886-897. DOI: 10.3760/cma.j.cn112142-20210926-00452.
- [2] Jager MJ, Shields CL, Cebulla CM, et al. Uveal melanoma[J]. Nat Rev Dis Primers, 2020, 6(1): 24. DOI:10.1038/s41572-020-0158-0.
- [3] Smit KN, Jager MJ, de Klein A, et al. Uveal melanoma: towards a molecular understanding[J]. Prog Retin Eye Res, 2020, 75: 100800. DOI:10.1016/j.preteyeres.2019.100800.
- [4] 郑磊, 张国明. GNAQ/GNA11 突变在葡萄膜黑色素瘤中的研究进展[J]. 中华实验眼科杂志, 2018, 36(10): 791-795. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2018.10.012. Zheng L, Zhang GM. Progress of GNAQ/GNA11 mutation in uveal melanoma[J]. Chin J Exp Ophthalmol, 2018, 36(10): 791-795. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2018.10.012.
- [5] Chai P, Jia R, Li Y, et al. Regulation of epigenetic homeostasis in uveal melanoma and retinoblastoma[J]. Prog Retin Eye Res, 2022, 89: 101030. DOI:10.1016/j.preteyeres.2021.101030.
- [6] Kuk D, Shoushtari AN, Barker CA, et al. Prognosis of mucosal, uveal, acral, nonacral cutaneous, and unknown primary melanoma from the time of first metastasis[J]. Oncologist, 2016, 21(7): 848-854. DOI: 10.1634/theoncologist.2015-0522.
- [7] Lane AM, Kim IK, Gragoudas ES. Survival rates in patients after treatment for metastasis from uveal melanoma[J]. JAMA Ophthalmol, 2018, 136(9): 981-986. DOI:10.1001/jamaophthalmol.2018.2466.
- [8] Richards JR, Yoo JH, Shin D, et al. Mouse models of uveal melanoma: strengths, weaknesses, and future directions[J]. Pigment Cell Melanoma Res, 2020, 33(2): 264-278. DOI:10.1111/pcmr.12853.
- [9] van den Bosch Q, de Klein A, Verdijk RM, et al. Uveal melanoma modeling in mice and zebrafish[J]. Biochim Biophys Acta Rev Cancer, 2024, 1879(1): 189055. DOI:10.1016/j.bbcan.2023.189055.
- [10] Yang H, Xu Z, Iuvone PM, et al. Angiostatin decreases cell migration and vascular endothelium growth factor (VEGF) to pigment epithelium derived factor (PEDF) RNA ratio in vitro and in a murine ocular melanoma model[J]. Mol Vis, 2006, 12: 511-517.
- [11] Dong L, You S, Zhang Q, et al. Arylsulfonamide 64B inhibits hypoxia/HIF-induced expression of c-Met and CXCR4 and reduces primary tumor growth and metastasis of uveal melanoma[J]. Clin Cancer Res, 2019, 25(7): 2206-2218. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-18-1368.
- [12] Kilian MM, Loeffler KU, Pfarrer C, et al. Intravitreally injected HcMel12 melanoma cells serve as a mouse model of tumor biology of intraocular melanoma[J]. Curr Eye Res, 2016, 41(1): 121-128. DOI: 10.3109/02713683.2015.1004721.
- [13] Grossniklaus HE, Zhang Q, You S, et al. Metastatic ocular melanoma to the liver exhibits infiltrative and nodular growth patterns[J]. Hum Pathol, 2016, 57: 165-175. DOI:10.1016/j.humpath.2016.07.012.
- [14] Albert DM, Wagoner MD, Moazed K, et al. Heterotransplantation of human choroidal melanoma into the athymic "nude" mouse[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 1980, 19(5): 555-559.
- [15] Jager MJ, Magner JA, Ksander BR, et al. Uveal melanoma cell lines: where do they come from? (An American Ophthalmological Society Thesis) [J]. Trans Am Ophthalmol Soc, 2016, 114: T5.
- [16] Folberg R, Kadkol SS, Frenkel S, et al. Authenticating cell lines in ophthalmic research laboratories[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2008, 49(11): 4697-4701. DOI:10.1167/iovs.08-2324.
- [17] Yu X, Ambrosini G, Roszik J, et al. Genetic analysis of the 'uveal melanoma' C918 cell line reveals atypical BRAF and common KRAS mutations and single tandem repeat profile identical to the cutaneous melanoma C8161 cell line[J]. Pigment Cell Melanoma Res, 2015, 28(3): 357-359. DOI:10.1111/pcmr.12345.
- [18] Li Y, Yang J, Zhang Q, et al. Copper ionophore elesclomol selectively targets GNAQ/11-mutant uveal melanoma[J]. Oncogene, 2022, 41(27): 3539-3553. DOI:10.1038/s41388-022-02364-0.
- [19] Jin B, Zhang P, Zou H, et al. Verification of EZH2 as a druggable target in metastatic uveal melanoma[J]. Mol Cancer, 2020, 19(1): 52. DOI: 10.1186/s12943-020-01173-x.
- [20] Proteau S, Krossa I, Husser C, et al. LKB1-SIK2 loss drives uveal melanoma proliferation and hypersensitivity to SLC8A1 and ROS inhibition[J/OL]. EMBO Mol Med, 2023, 15(12): e17719 [2024-12-10]. <http://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37966164>. DOI: 10.15252/emmm.202317719.
- [21] Latorre A, Latorre A, Castellanos M, et al. Albumin-based nanostructures for uveal melanoma treatment[J]. Nanomedicine, 2021, 35: 102391. DOI:10.1016/j.nano.2021.102391.
- [22] Feng X, Arang N, Rigracciolo DC, et al. A platform of synthetic lethal gene interaction networks reveals that the GNAQ uveal melanoma oncogene controls the Hippo pathway through FAK[J]. Cancer Cell, 2019, 35(3): 457-472. DOI:10.1016/j.ccell.2019.01.009.
- [23] Tafreshi NK, Tichacek CJ, Pandya DN, et al. Melanocortin 1 receptor-targeted α -particle therapy for metastatic uveal melanoma[J]. J Nucl Med, 2019, 60(8): 1124-1133. DOI:10.2967/jnumed.118.217240.
- [24] Kaluz S, Zhang Q, Kuranaga Y, et al. Targeting HIF-activated collagen prolyl 4-hydroxylase expression disrupts collagen deposition and blocks primary and metastatic uveal melanoma growth[J]. Oncogene, 2021, 40(33): 5182-5191. DOI:10.1038/s41388-021-01919-x.
- [25] Gu X, Hua Y, Yu J, et al. Epigenetic drug library screening reveals targeting DOT1L abrogates NAD⁺ synthesis by reprogramming H3K79 methylation in uveal melanoma[J]. J Pharm Anal, 2023, 13(1): 24-38. DOI:10.1016/j.jpha.2022.11.008.
- [26] Ramos R, Cabré E, Vinyals A, et al. Orthotopic murine xenograft model of uveal melanoma with spontaneous liver metastasis[J]. Melanoma Res, 2023, 33(1): 1-11. DOI:10.1097/CMR.0000000000000860.
- [27] Süsskind D, Hurst J, Rohrbach JM, et al. Novel mouse model for primary uveal melanoma: a pilot study[J]. Clin Exp Ophthalmol, 2017, 45(2): 192-200. DOI:10.1111/ceo.12814.
- [28] Yoo JH, Shi DS, Grossmann AH, et al. ARF6 is an actionable node that



- orchestrates oncogenic GNAQ signaling in uveal melanoma[J]. *Cancer Cell*, 2016, 29(6): 889–904. DOI: 10.1016/j.ccell.2016.04.015.
- [29] Truong A, Yoo JH, Scherzer MT, et al. Chloroquine sensitizes GNAQ/11-mutated melanoma to MEK1/2 inhibition[J]. *Clin Cancer Res*, 2020, 26(23): 6374–6386. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-20-1675.
- [30] Chua V, Orloff M, Teh JL, et al. Stromal fibroblast growth factor 2 reduces the efficacy of bromodomain inhibitors in uveal melanoma [J/OL]. *EMBO Mol Med*, 2019, 11(2): e9081 [2024-12-10]. <http://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30610113>. DOI: 10.15252/emmm.201809081.
- [31] Ozaki S, Vuuyuru R, Kageyama K, et al. Establishment and characterization of orthotopic mouse models for human uveal melanoma hepatic colonization[J]. *Am J Pathol*, 2016, 186(1): 43–56. DOI: 10.1016/j.ajpath.2015.09.011.
- [32] Rossi E, Croce M, Reggiani F, et al. Uveal melanoma metastasis[J]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13(22): 5684. DOI: 10.3390/cancers13225684.
- [33] Paradis JS, Acosta M, Saddawi-Konefka R, et al. Synthetic lethal screens reveal cotargeting FAK and MEK as a multimodal precision therapy for GNAQ-driven uveal melanoma[J]. *Clin Cancer Res*, 2021, 27(11): 3190–3200. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-20-3363.
- [34] Barisione G, Fabbi M, Gino A, et al. Potential role of soluble c-Met as a new candidate biomarker of metastatic uveal melanoma[J]. *JAMA Ophthalmol*, 2015, 133(9): 1013–1021. DOI: 10.1001/jamaophthalmol.2015.1766.
- [35] Jin Y, Zhang P, Wang Y, et al. Neddylation blockade diminishes hepatic metastasis by dampening cancer stem-like cells and angiogenesis in uveal melanoma[J]. *Clin Cancer Res*, 2018, 24(15): 3741–3754. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-17-1703.
- [36] Zhang J, Liu S, Ye Q, et al. Transcriptional inhibition by CDK7/9 inhibitor SNS-032 abrogates oncogene addiction and reduces liver metastasis in uveal melanoma[J]. *Mol Cancer*, 2019, 18(1): 140. DOI: 10.1186/s12943-019-1070-7.
- [37] Dai W, Liu S, Wang S, et al. Activation of transmembrane receptor tyrosine kinase DDR1-STAT3 cascade by extracellular matrix remodeling promotes liver metastatic colonization in uveal melanoma[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2021, 6(1): 176. DOI: 10.1038/s41392-021-00563-x.
- [38] Némati F, Sastre-Garau X, Laurent C, et al. Establishment and characterization of a panel of human uveal melanoma xenografts derived from primary and/or metastatic tumors[J]. *Clin Cancer Res*, 2010, 16(8): 2352–2362. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-09-3066.
- [39] Amirouchene-Angelozzi N, Némati F, Gentien D, et al. Establishment of novel cell lines recapitulating the genetic landscape of uveal melanoma and preclinical validation of mTOR as a therapeutic target[J]. *Mol Oncol*, 2014, 8(8): 1508–1520. DOI: 10.1016/j.molonc.2014.06.004.
- [40] Qi Y, Yao R, Zhang W, et al. Knockdown of long non-coding RNA LOC100132707 inhibits the migration of uveal melanoma cells via silencing JAK2[J]. *Onco Targets Ther*, 2020, 13: 12955–12964. DOI: 10.2147/OTT.S266596.
- [41] Kageyama K, Ohara M, Saito K, et al. Establishment of an orthotopic patient-derived xenograft mouse model using uveal melanoma hepatic metastasis[J]. *J Transl Med*, 2017, 15(1): 145. DOI: 10.1186/s12967-017-1247-z.
- [42] Bradl M, Klein-Szanto A, Porter S, et al. Malignant melanoma in transgenic mice[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1991, 88(1): 164–168. DOI: 10.1073/pnas.88.1.164.
- [43] Anand R, Ma D, Alizadeh H, et al. Characterization of intraocular tumors arising in transgenic mice[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1994, 35(9): 3533–3539.
- [44] Syed NA, Windle JJ, Darjatmoko SR, et al. Transgenic mice with pigmented intraocular tumors: tissue of origin and treatment[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1998, 39(13): 2800–2805.
- [45] Onken MD, Ehlers JP, Worley LA, et al. Functional gene expression analysis uncovers phenotypic switch in aggressive uveal melanomas[J]. *Cancer Res*, 2006, 66(9): 4602–4609. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-05-4196.
- [46] De la Houssaye G, Vieira V, Masson C, et al. ETS-1 and ETS-2 are upregulated in a transgenic mouse model of pigmented ocular neoplasm[J]. *Mol Vis*, 2008, 14: 1912–1928.
- [47] Powell MB, Hyman P, Bell OD, et al. Hyperpigmentation and melanocytic hyperplasia in transgenic mice expressing the human T24 Ha-ras gene regulated by a mouse tyrosinase promoter[J]. *Mol Carcinog*, 1995, 12(2): 82–90. DOI: 10.1002/mc.2940120205.
- [48] Kramer TR, Powell MB, Wilson MM, et al. Pigmented uveal tumours in a transgenic mouse model[J]. *Br J Ophthalmol*, 1998, 82(8): 953–960. DOI: 10.1136/bjo.82.8.953.
- [49] Schiffner S, Braunger BM, de Jel MM, et al. Tg(Grml) transgenic mice: a murine model that mimics spontaneous uveal melanoma in humans? [J]. *Exp Eye Res*, 2014, 127: 59–68. DOI: 10.1016/j.exer.2014.07.009.
- [50] Dabbeche-Bouricha E, Araujo LM, Kato M, et al. Rapid dissemination of RET-transgene-driven melanoma in the presence of non-obese diabetic alleles: critical roles of dectin-1 and nitric-oxide synthase type 2 [J/OL]. *Oncoimmunology*, 2016, 5(5): e1100793 [2024-12-10]. <http://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27467912>. DOI: 10.1080/2162402X.2015.1100793.
- [51] Pin YK, Khoo K, Tham M, et al. Lymphadenectomy promotes tumor growth and cancer cell dissemination in the spontaneous RET mouse model of human uveal melanoma[J]. *Oncotarget*, 2015, 6(42): 44806–44818. DOI: 10.18632/oncotarget.6326.
- [52] Toh B, Wang X, Keeble J, et al. Mesenchymal transition and dissemination of cancer cells is driven by myeloid-derived suppressor cells infiltrating the primary tumor[J/OL]. *PLoS Biol*, 2011, 9(9): e1001162 [2024-12-10]. <http://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21980263>. DOI: 10.1371/journal.pbio.1001162.
- [53] 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.
- [54] Huang JL, Urtatiz O, Van Raamsdonk CD. Oncogenic G protein GNAQ induces uveal melanoma and intravasation in mice[J]. *Cancer Res*, 2015, 75(16): 3384–3397. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-14-3229.
- [55] Urtatiz O, Cook C, Huang JL, et al. GNAQQ209L expression initiated in multipotent neural crest cells drives aggressive melanoma of the central nervous system[J]. *Pigment Cell Melanoma Res*, 2020, 33(1): 96–111. DOI: 10.1111/pcmr.12843.
- [56] Jain F, Longakit A, Huang JL, et al. Endothelin signaling promotes melanoma tumorigenesis driven by constitutively active GNAQ[J]. *Pigment Cell Melanoma Res*, 2020, 33(6): 834–849. DOI: 10.1111/pcmr.12900.
- [57] Moore AR, Ran L, Guan Y, et al. GNA11 Q209L mouse model reveals RasGRP3 as an essential signaling node in uveal melanoma[J]. *Cell Rep*, 2018, 22(9): 2455–2468. DOI: 10.1016/j.celrep.2018.01.081.

(收稿日期: 2025-01-11 修回日期: 2025-08-10)

(本文编辑: 张宇 骆世平)

