

软组织肉瘤表观遗传学研究进展*

张进明 马潇桐 综述 冯和林 审校

摘要 软组织肉瘤是一组起源于间叶组织的恶性肿瘤,在成人恶性肿瘤中约占1%,但是其亚类繁多并且部分软组织肉瘤恶性程度较高,5年生存率为50%~60%。在不断探索软组织肉瘤发病机制的过程中,研究发现除了基因组变化可以致癌,表观遗传学的改变与肿瘤的发生、发展也有着密切的联系。与遗传学不同,表观遗传学不涉及基因核苷酸序列的变化,主要通过DNA甲基化、组蛋白修饰、非编码RNA调控及染色质重塑等方式发生可遗传的基因表达。软组织肉瘤发生、发展过程中涉及的表观遗传学机制可以为临床诊断和治疗用药提供更多新思路。本文将对软组织肉瘤的表观遗传学研究进展进行综述。

关键词 肉瘤 表观遗传学 软组织

doi:10.3969/j.issn.1000-8179.2018.24.017

Advances in epigenetic research on soft tissue sarcomas

Jinming Zhang, Xiaotong Ma, Helin Feng

Correspondence to: Helin Feng; E-mail: fenghelin0311@126.com

Department of Orthopedics, The Fourth Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050011, China

This work was supported by the Natural Science Foundation of Hebei Province (No. H2015206314) and the Key Project of Medical-Science Research of Hebei Province (No. 20160159, 20180511)

Abstract Soft tissue sarcomas (STSs) are malignant tumors originating from mesenchymal tissues. They have lower morbidity rates than other cancers, which is only about 1% among adult malignancies. STSs consist of several subtypes and many of them are highly malignant. The 5-year survival rate is approximately 50%-60%. Investigation of STS pathogenesis demonstrated that epigenetic changes were closely related to the occurrence and development of STSs. Different from genetics changes, epigenetic changes are heritable and occur mainly through DNA methylation, histone modification, non-coding RNA regulation, and chromatin remodeling, all of which occur without changing the DNA sequence. Elucidation of the epigenetic mechanisms involved in STSs can help develop new clinical diagnosis and treatment methods, and this article aims to review the recent advances in epigenetic research on STS.

Keywords: sarcoma, epigenetics, soft tissue

软组织肉瘤是起源于原始间充质干细胞的一组全能型肿瘤,可分化成不同的间叶细胞系^[1-2]。软组织肉瘤亚组众多,在最新公布的WHO软组织肿瘤分类中,软组织肉瘤分为11个亚组,此分类受到包括基因组变化及表观遗传学改变在内的分子生物学的影响。目前与肿瘤相关的表观遗传IP机制主要有4种类型:DNA甲基化、组蛋白修饰、microRNA和其他非编码RNA的调控、染色体重塑。近年关于软组织肉瘤表观遗传学改变的研究日益增加,这些研究的开展为治疗提供了很多新的生物靶点,一些新型药物也处于临床试验当中。本文就当前关于表观遗传改变导致软组织肉瘤发生、发展的研究进行综述,并讨论其在临床诊断与治疗中的潜在意义。

1 DNA甲基化

DNA甲基化是DNA分子加入甲基的过程,在人类细胞中,甲基化一般发生在CpG双核苷酸上,通过添加甲基至胞嘧啶环的5'碳上形成5-甲基胞嘧啶。CpG二核苷酸在基因序列中约占70%~90%,并且常发生DNA甲基化来介导相关基因失活。CpG二核苷酸富集的区域称为CpG岛,约占整个基因序列的1%。CpG岛常出现在真核生物编码基因的调控区,并且在正常情况下处于非甲基化状态。目前有研究发现介导DNA甲基化的DNA甲基转移酶有3种:DNMT1、DNMT3A和DNMT3B^[3],同时也有3种可以将5-甲基胞嘧啶脱甲基的酶,其被称为TET(ten-eleven translocation)蛋白,TET蛋白可以将5-甲基胞嘧啶转

作者单位:河北医科大学第四医院骨科(石家庄市050011)

*本文课题受河北省自然科学基金面上项目(编号:H2015206314)和河北省医学科学研究重点计划(编号:20160159和20180511)资助

通信作者:冯和林 fenghelin0311@126.com

化为 5-羟甲基胞嘧啶,从而逆转基因的抑制状态。在人类肿瘤中普遍存在全基因组低甲基化、正常状态下非甲基化 CpG 岛的异常高甲基化和维持甲基化模式酶调节失控的现象,但是其复杂的分子机制目前尚未研究透彻。在软组织肉瘤中,DNA 高甲基化所致的抑癌基因失活可以诱发肿瘤的发生。以磷酸酶-张力蛋白基因(phosphatase and tensin homolog, PTEN)为例,有研究表明在软组织肉瘤患者中 PTEN 存在异常的甲基化,其 CpG 位点发生超甲基化后可导致 PTEN 基因失活,进而发生细胞分裂失控,这种异常甲基化就有作为软组织肉瘤的潜在候选生物标志物的可能^[4]。Mahoney 等^[5]在小儿横纹肌肉瘤的全基因组甲基化分析中,发现多个参与组织发育、分化和肿瘤形成的基因(如 DNAJA4、HES5、IRX1、BMP8A、GATA4、GATA6、ALX3 和 P4HTM 在 RMS)均高甲基化,同时发现胚胎型横纹肌肉瘤和腺泡型横纹肌肉瘤在基因启动子位点的甲基化谱存在差异,后者在多梳蛋白靶基因区域呈现明显的高甲基化状态。这些 DNA 甲基化特征可能有助于小儿横纹肌肉瘤的诊断和风险分层,并有助于确定治疗的新靶点。

2 组蛋白修饰

核小体是染色质的基本结构,除了 DNA,每一个核小体还包含 1 个由 H2A、H2B、H3、H4 构成的八聚体,相邻 2 个核小体的八聚体之间由组蛋白 H1 相连接。组蛋白修饰也可影响基因表达,其末端的赖氨酸和精氨酸可以通过甲基化、乙酰化、泛素化、类泛素化或者磷酸化而化学修饰,直接使相关基因表达增加或减少,或通过改变启动子区域的亲和性来影响基因表达^[6]。

组蛋白修饰和全部的组蛋白密码在基因表达的调节方面较复杂,仅组蛋白甲基化就可以使特定氨基酸发生三甲基化、二甲基化、单甲基化或根本不被甲基化修饰。当这些组蛋白甲基化过程发生异常时,就可以明显改变基因组的结构和稳定性,致使正常基因的表达破坏,从而诱发肿瘤。组蛋白甲基化修饰的异常可能与酶相关。组蛋白甲基化和去甲基化的过程均受到酶的调控,目前已知的组蛋白甲基转移酶有 60 多种,而赖氨酸的去甲基过程则仅有 2 个脱甲基酶(KDMs)家族调控,即黄素依赖性的 KDM1 家族和酮戊二酸依赖性(jumonji-type JmjC)的家族^[7]。Walters 等^[8]在研究中发现,正常情况下 JmjC 组蛋白脱甲基酶 JARID2 处于低水平表达,细胞能顺着肌源性谱系方向正常分化。在横纹肌肉瘤中出现的融合蛋白 PAX3-FPXO 上调 JARID2 的表达水平,使肌细胞生成素(myoG)和 MYL1 启动子区域的 H3K27 发生三甲基化,抑制正常的肌细胞分化而致

瘤。除了酶的异常会导致组蛋白甲基化状态的改变,发生甲基化的位点的改变也会使影响正常的化学修饰,从而改变基因的表达。组蛋白的甲基化可以发生在很多位点,不同位点的甲基化可以对基因表达的影响也不尽相同。有些位点的甲基化可以激活转录过程,如 H3K4、H3K36 和 H3K79,而也有些位点甲基化可以抑制转录,如 H3K9、H3K27、H3K56 和 H4K20^[9]。

组蛋白的脱乙酰化过程依赖于组蛋白脱乙酰基酶,Sirtuins(SIRT)蛋白是一种 NAD⁺依赖性的组蛋白脱乙酰基酶,目前人们已发现 7 种不同类型的 SIRT。有研究表明,在约 70%的肉瘤中可以观察到 SIRT 1 的阳性表达,并且提示临床分期较高,组织学分级更高,更易出现远处转移等不良预后事件。Kim 等^[10]在该研究进行了多变量分析,发现 SIRT1 表达的软组织肉瘤患者死亡风险增加 10.062 倍(95%CI, 2.851 ~ 35.509, $P < 0.001$),无事件生存率风险增加 2.459 倍(95%CI, 1.166 ~ 5.185, $P = 0.018$),说明 SIRT1 可以作为肉瘤患者总体生存和无事件生存的独立预后指标,因此其认为 SIRT1 活化化合物(STAC)可能是肉瘤的新的治疗靶点^[10]。在 Sonnemann 等^[11]设计的白藜芦醇和合成 STAC SRT1720 对尤文氏肉瘤(ES)细胞对化疗药物依托泊苷和长春新碱反应性的影响研究发现,与细胞抑制剂联合使用时,SRT1720 能明显增强依托泊苷和长春新碱诱导的细胞死亡作用,而天然存在的 STAC 白藜芦醇则抑制此过程,所以在尤文氏肉瘤的治疗中应该避免含白藜芦醇的膳食摄入^[11]。同时研究中还发现涉及 SIRT1 的 NOTCH 诱导的肿瘤抑制新机制。该机制提示 NOTCH 通路可以直接抑制 SIRT1,从而激活 p53 来发挥其抑瘤作用。在尤文氏肉瘤中,NOTCH 信号被融合基因 EWS-FLI1 消除,而且 SIRT1 的阳性表达可以抑制 NOTCH 信号诱导肿瘤生长,也影响 p53 的正常功能^[11]。也曾有研究发现未结合 HIC1 的 SIRT1 可以导致 p53 失活,从而诱发肿瘤^[12]。因此 SIRT1 抑制剂对这些肉瘤的治疗很有应用前景。

多梳蛋白家族(PcG)中的一些成员在组蛋白修饰后可发挥致瘤或抑瘤的作用。PcG 是一类染色质水平上调靶基因的转录因子,其通过表观遗传修饰抑制靶基因的转录。Bmi1、JARID2、EZH2 是多梳蛋白复合物(PRC)的重要组分,其中 JARID2、EZH2 基因的组蛋白在 H3K27 位点可发生甲基化修饰,起到抑制靶基因转录的作用。目前研究最多的多梳蛋白复合物(PRC)为 PRC1 和 PRC2,其可保持胚胎干细胞的未分化状态,抑制胚胎干细胞的发育调节,也可以沉默肿瘤抑癌基因。YY1 属于 PRC1 的组成成分,YY1 可以将组蛋白脱乙酰酶和组蛋白乙酰转移酶引导至启动子,激活或抑制不同数量的启动子,从而参

与组蛋白的调控。有研究^[13]发现EZH2是保持细胞干性PCR2复合物的一部分,其表达异常可以致癌。Marchesi等^[14]研究证明EZH2直接结合RD细胞中的肌肉特异性基因,与YY1相同,在正常肌细胞分化过程中EZH2低水平表达,但在横纹肌肉瘤呈高表达。横纹肌肉瘤中EZH2的过表达可以抑制肌原性分化基因表达(如myoD1),从而阻断肌细胞的正常分化,促进恶性肉瘤的发生。Cleary等^[15]研究发现,腺泡状横纹肌肉瘤的发生与NFκB-YYI-miR29调节电路失调相关,其认为单独的NFκB失活可能不足以减少生长,但其当与另一种靶向治疗剂联合应用时,可能存在临床获益。上述研究表明,有必要进一步探讨潜在软组织肉瘤治疗靶点。

3 非编码RNA的调控

MicroRNAs(miRNAs)和其他非编码RNA虽然不能直接翻译成蛋白质发挥作用,但是可以通过与mRNA结合使其降解,从而阻断mRNA的翻译过程。miRNAs对人类约三分之一的基因起调节作用,其调节模式的异常可以引起软组织肉瘤的发生。一些MiRNAs参与肌肉的正常分化和增殖。有研究^[16]发现miR133-1a、miR133-1b、miR-1和miR206均参与正常肌细胞的分化,其属于具有肌肉特异性的miRNA。PAX3的表达上调是横纹肌肉瘤的特征之一,有研究^[17]设计相关实验证明miR-1和miR206可以靶向结合PAX3,并用证实了miR-206可以显著下调横纹肌肉瘤中的PAX3表达。miR-1、miR206、miR29可以调节细胞周期基因CCND2的表达。在横纹肌肉瘤中CCND2转录物可以特异性被miR29抑制。所以miR-1、miR-206、miR-29可以通过稳定PAX3和CCND2的表达参与肌肉分化和增殖过程,起到抑制肿瘤的作用。miRNA-203可以抑制NOTCH和JAK1/STAT1/STAT3通路,从而促进正常的肌源性分化,有学者^[18]认为miRNA-203是横纹肌肉瘤的肿瘤抑制剂。这些非编码RNA与疾病之间的联系有待进一步研究。

在尤文氏肉瘤中,miR-34的过度表达与长期无病生存相关,这可能归功于miR-34的抗增殖作用^[19]。Fas信号通路涉及细胞凋亡和肿瘤增殖的调节,有实验表明miR-181c不受调节的表达可能通过影响Fas信号通路的表达促成尤文氏肉瘤,当miR181c减少时,FAS受体表达增加,可以抑制的尤文氏肉瘤生长。这为尤文氏肉瘤的治疗提供了新的靶点^[20]。此外,Hameiri-Grossman等^[21]认为let-7b的低表达与尤文氏肉瘤的复发风险增加显著相关,即let-7通过负调节RAS的表达来抑制尤文氏肉瘤的生长。因此,RAS抑制剂具有很大的治疗潜力。这些非

编码RNA及其作用机制均可作为尤文氏肉瘤提供新的治疗靶点以改善预后。

在不同的软组织肉瘤中,表达失调的miRNA可能存在特异性,这些发现有益于软组织肉瘤的鉴别诊断。通过等级聚类分析法发现,在700个miRNA中有35个在滑膜肉瘤里的表达具有差异性。Subramanian等^[22]在队列分析中运用全面的miRNA分析信息通过等级聚类法分离出平滑肌肉瘤、横纹肌肉瘤、滑膜肉瘤和正常的平滑肌细胞。Renner等^[23]关于高级别肉瘤的研究中,滑膜肉瘤、恶性外周鞘瘤、黏液样脂肪肉瘤、平滑肌肉瘤也可以用等级聚类法区分开,但是其他的肿瘤并未在miRNA的队列表达中表现出特异之处。有研究表明,在关于腺泡型和胚胎型横纹肌肉瘤的235个miRNA队列中有69个miRNA存在差异性表达,从而可用于不同亚型的鉴别^[17]。在血液样品中,根据miR-99 a-5p、miR-146b-5p^[24]、miR-148b3p、miR-195-5p、miR-223-3p、miR-500b-3p和miR-505-3p的高表达可以区分滑膜肉瘤与健康对照的患者,也可以通过miRNAs的不同区分大多数其他种类的肉瘤,如平滑肌肉瘤,尤因肉瘤或脂肪肉瘤^[24]。有研究^[25]发现通过组织中miR-199b-5p、miR-320a、miR-199a-3p、miR-126、miR-22的不同表达水平,可以区分平滑肌肉瘤和未分化多形性肉瘤。同样地,不同类型的脂肪肉瘤可以通过其不同类型的miRNA表达进行区分。这些研究均对软组织肉瘤的鉴别诊断提供了新思路。

在软组织肿瘤细胞中,miRNA与组蛋白修饰的基因表达调节呈现协同作用,其表达失调可以促进肉瘤的进展。研究发现,miR-26a和miR29可以分别靶向影响EZH2和YY1,导致其在分化成肌细胞的细胞中降解^[26]。在横纹肌肉瘤中,这些miRNA的表达下调导致EZH2和YY1的过表达,致使(EZH2和YY1)附着于DNA,促进肌细胞的原始分化并抑制miR29的表达^[26]。在滑膜肉瘤中,SYT-SSX与EZH2的蛋白复合物将引起H3K27三甲基化和EGR1基因的表达下调。在尤文氏肉瘤中,EWS-FLI1融合蛋白可以直接诱导EZH2表达,也可以结合EZH2启动子,从而在肿瘤细胞中诱导出(肿瘤细胞)干细胞性而致瘤^[26]。这些均可作为新的治疗靶点。目前人们公认EWS-FLI1在尤文氏肉瘤肿瘤发生中起主要作用,所以有研究已经发现用EWS-FLI1抑制剂作为治疗本病的手段^[27-28]。此外有研究发现,米特拉霉素在小鼠模型中可以延缓肿瘤生长^[28]。组蛋白乙酰化酶抑制剂因为具有可以部分沉默EZH2的作用,也可以尝试用于肉瘤的治疗^[13]。

4 染色质重塑

在DNA复制、转录、修复、重组等过程中,染色质重塑可导致核小体位置和结构的变化,引起超染色质变化。染色质重塑包括多种变化,一般指染色质特定区域对核酶稳定性的变化。染色质重塑的调节复合物目前已知有4组:SWI/SNF(BAF复合物)、ISWI、色素-酪氨酸酶DNA结合蛋白(CHD)和INO80。这些复合物可以打开或滑动核小体,从而使DNA结合其他蛋白,或其可以将组蛋白替换为另一亚型^[29]。有研究表明,BAF复合物可以改变滑膜肉瘤中的基因表达,其代替BAF47与SYT-SSX融合复合物结合,致使BAF47被降解并诱导Sox2基因表达,从而促进滑膜肉瘤细胞的转化^[30]。有些染色质重塑调节复合物也受到其他表观遗传学的调控,如mir193a-5p可以负调节SWI/SNF复合物中的SMARCB1;研究还发现在横纹肌肉瘤与上皮样肉瘤中,miR193a-5p低水平表达时可以出现SMARCB1表达的变化^[29,31]。如何通过影响染色质重塑来抑制软组织肉瘤的发生、发展,有待更深一步的研究和探讨。

5 结论与展望

DNA甲基化、组蛋白修饰、microRNA的调节、染色质重塑均为细胞核功能的一部分,其正常的表达模式对细胞生长、分化有着重要意义。不同类型的表观遗传学分子机制之间也存在相互影响,对软组织肉瘤中表观遗传学机制的研究越深入,在分子机制中发现关键药物靶点的机会越多,这将有益于软组织肉瘤的临床诊断与治疗。

参考文献

- [1] Okolicsanyi RK, Griffiths LR, Haupt LM. Mesenchymal stem cells, neural lineage potential, heparan sulfate proteoglycans and the matrix[J]. Dev Biol, 2014, 388(1):1-10.
- [2] Tanabe Y, Suehara Y, Kohsaka S, et al. IRE1 α -XBP1 inhibitors exerted anti-tumor activities in Ewing's sarcoma[J]. Oncotarget, 2018, 9(18):14428-14443.
- [3] Tsai YT, Chang CM, Wang JY, et al. Function of DNA methyltransferase 3a in lead (Pb(2+))-Induced Cyclooxygenase-2 gene[J]. Environ Toxicol, 2015, 30(9):1024-1032.
- [4] Ong CW, Maxwell P, Alvi MA, et al. A gene signature associated with PTEN activation defines good prognosis intermediate risk prostate cancer cases[J]. J Pathol Clin Res, 2018, 4(2):103-113.
- [5] Mahoney SE, Yao Z, Keyes CC, et al. Genome-wide DNA methylation studies suggest distinct DNA methylation patterns in pediatric embryonal and alveolar rhabdomyosarcomas[J]. Epigenetics, 2012, 7(4):400-408.
- [6] Ducsay CA, Goyal R, Pearce WJ, et al. Gestational hypoxia and developmental plasticity[J]. Physiol Rev, 2018, 98(3):1241-1334.
- [7] Hatch SB, Yapp C, Montenegro RC, et al. Assessing histone demethylase inhibitors in cells: lessons learned[J]. Epigenetics Chromatin, 2017, 10:9.
- [8] Walters ZS, Villarejo-Balcells B, Olmos D, et al. JARID2 is a direct target of the PAX3-FOXO1 fusion protein and inhibits myogenic differentiation of rhabdomyosarcoma cells[J]. Oncogene, 2014, 33(9):1148-1157.
- [9] Labbé RM, Holowatyj A, Yang ZQ. Histone lysine demethylase (KDM) subfamily 4: structures, functions and therapeutic potential[J]. Am J Transl Res, 2013, 6(1):1-15.
- [10] Kim JR, Moon YJ, Kwon KS, et al. Expression of SIRT1 and DBC1 is associated with poor prognosis of soft tissue sarcomas[J]. PLoS One, 2013, 8(9):e74738.
- [11] Sonnemann J, Kahl M, Siranjeevi PM, et al. Reverse chemomodulatory effects of the SIRT1 activators resveratrol and SRT1720 in Ewing's sarcoma cells: resveratrol suppresses and SRT1720 enhances etoposide- and vincristine-induced anticancer activity[J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2016, 142(1):17-26.
- [12] Paget S, Dubuissez M, Dehennaut V, et al. HIC1 (hypermethylated in cancer 1) SUMOylation is dispensable for DNA repair but is essential for the apoptotic DNA damage response (DDR) to irreparable DNA double-strand breaks (DSBs)[J]. Oncotarget, 2017, 8(2):2916-2935.
- [13] Cao J, Pontes KC, Heijkants RC, et al. Overexpression of EZH2 in conjunctival melanoma offers a new therapeutic target[J]. J Pathol, 2018, 245(4):433-444.
- [14] Marchesi I, Fiorentino FP, Rizzolio F, et al. The ablation of EZH2 uncovers its crucial role in rhabdomyosarcoma formation[J]. Cell Cycle, 2012, 11(20):3828-3836.
- [15] Cleary MM, Mansoor A, Settelmeyer T, et al. NF κ B signaling in alveolar rhabdomyosarcoma[J]. Dis Model Mech, 2017, 10(9):1109-1115.
- [16] Hanna JA, Garcia MR, Lardennois A, et al. PAX3-FOXO1 drives miR-486-5p and represses miR-221 contributing to pathogenesis of alveolar rhabdomyosarcoma[J]. Oncogene, 2018, 37(15):1991-2007.
- [17] Li L, Sarver AL, Alamgir S, et al. Downregulation of microRNAs miR-1, -206 and -29 stabilizes PAX3 and CCND2 expression in rhabdomyosarcoma[J]. Lab Invest, 2012, 92(4):571-583.
- [18] Diao Y, Guo X, Jiang L, et al. miR-203, a tumor suppressor frequently down-regulated by promoter hypermethylation in rhabdomyosarcoma [J]. J Biol Chem, 2014, 289(1):529-539.
- [19] Parafioriti A, Bason C, Armiraglio E, et al. Ewing's sarcoma: an analysis of mirna expression profiles and target genes in paraffin-embedded primary tumor tissue[J]. Int J Mol Sci, 2016, 17(5).
- [20] Kawano M, Tanaka K, Itonaga I, et al. MicroRNA-181c prevents apoptosis by targeting of FAS receptor in Ewing's sarcoma cells[J]. Cancer Cell Int, 2018, 18:37.
- [21] Hameiri-Grossman M, Porat-Klein A, Yaniv I, et al. The association between let-7, RAS and HIF-1 α in Ewing Sarcoma tumor growth[J]. Oncotarget, 2015, 6(32):33834-33848.
- [22] Subramanian S, Lui WO, Lee CH, et al. MicroRNA expression signature of human sarcomas[J]. Oncogene, 2008, 27(14):2015-2026.
- [23] Renner M, Wolf T, Meyer H, et al. Integrative DNA methylation and gene expression analysis in high-grade soft tissue sarcomas[J]. Genome Biol, 2013, 14(12):r137.
- [24] Fricke A, Ullrich PV, Heinz J, et al. Identification of a blood-borne miRNA signature of synovial sarcoma[J]. Mol Cancer, 2015, 14:151.
- [25] Guled M, Pazzaglia L, Borze I, et al. Differentiating soft tissue leiomyosarcoma and undifferentiated pleomorphic sarcoma: A miRNA

analysis[J]. Genes Chromosomes Cancer, 2014, 53(8):693-702.

[26] Ciarpica R, Miele L, Giordano A, et al. Enhancer of zeste homolog 2 (EZH2) in pediatric soft tissue sarcomas: first implications[J]. BMC Med, 2011, 9:63.

[27] Kinoshita M, Yamada A, Sawa D, et al. Successful treatment of metastatic alveolar rhabdomyosarcoma with MGMT gene promoter methylation by temozolomide-based combination chemotherapy[J]. Pediatr Blood Cancer, 2018, 65(1).

[28] Grohar PJ, Woldemichael GM, Griffin LB, et al. Identification of an inhibitor of the EWS-FLI1 oncogenic transcription factor by high-throughput screening[J]. J Natl Cancer Inst, 2011, 103(12):962-978.

[29] Gamarra N, Johnson SL, Trnka MJ, et al. The nucleosomal acidic patch relieves auto-inhibition by the ISWI remodeler SNF2h[J]. Elife, 2018, 7.

[30] Kadoch C, Crabtree GR. Reversible disruption of mSWI/SNF (BAF)

complexes by the SS18-SSX oncogenic fusion in synovial sarcoma[J]. Cell, 2013, 153(1):71-85.

[31] Agaimy A, Amin MB, Gill AJ, et al. SWI/SNF protein expression status in fumarate hydratase-deficient renal cell carcinoma: immunohistochemical analysis of 32 tumors from 28 patients[J]. Hum Pathol, 2018, 77:139-146.

(2018-09-25 收稿)

(2018-12-11 修回)

(编辑:杨红欣 校对:邢颖)

作者简介



张进明 专业方向为骨软肿瘤疾病诊治。

E-mail: zhangjingming0311@126.com

• 读者 • 作者 • 编者 •

《中国肿瘤临床》文章荐读：
3D 打印技术在蝶骨嵴脑膜瘤切除术中的应用价值

蝶骨嵴脑膜瘤为良性肿瘤,但由于肿瘤位置深,周围解剖复杂,且与颅神经、海绵窦、颈内动脉及其分支关系密切,其手术风险较大,并发症较多,致死率、致残率均较高。近年来,随着医学影像学技术与3D打印技术的发展,术前制作出患者蝶骨嵴脑膜瘤区域的颅脑三维虚拟模型及等比例的实体解剖模型成为可能。中国肿瘤临床2017年第22期“术式交流”栏目,来自福建省立医院的团队,通过3D打印技术制作蝶骨嵴脑膜瘤的三维虚拟模型及其实体解剖模型,应用于术前规划及术中参考,效果良好。3D打印技术可使广大术者对肿瘤及其周围解剖结构有详细直观的了解,可应用于个性化的术前方案制定及术中参考,提高手术的安全性及成功率,使更多患者受益。

阅读本文请登录网站www.cjco.cn或关注本刊微信公告号(扫描文章下方二维码)查看。



——本刊编辑部