

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2020.01.011

· 综述 ·

NF- κ B 信号通路在弥漫大 B 细胞淋巴瘤中的作用及其靶向治疗中的应用

The role of NF- κ B signaling pathway in diffuse large B cell lymphoma and its application in targeted therapy

岳文君 综述; 刘勇军, 陈京涛 审阅(吉林大学 第一医院转化医学研究院, 吉林 长春 130061)

[摘要] 弥漫大 B 细胞淋巴瘤(diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL)是一种起源于 B 淋巴细胞的侵袭性恶性肿瘤, 是世界上最常见的非霍奇金淋巴瘤。多种基因的遗传损伤引发 B 细胞内 NF- κ B 信号通路持续性激活, 促进 B 细胞恶性增殖, 从而导致肿瘤生成。NF- κ B 信号通路的组成性激活在 DLBCL 的发病机制中起着重要作用, 因此抑制 NF- κ B 信号通路的过度激活成为 DLBCL 治疗研究的热点。近年来, 多种 NF- κ B 信号通路相关靶向抑制剂相继开发并进行临床试验。本文主要阐述 DLBCL 中 B 细胞受体和 Toll 样受体依赖性 NF- κ B 信号通路异常激活的遗传学机制, 及其在 DLBCL 发生和发展过程中的作用, 并总结该信号通路靶向抑制剂的临床研究进展, 旨在为 DLBCL 治疗方案的选择和靶向药物的开发提供参考依据。

[关键词] 弥漫大 B 细胞淋巴瘤; NF- κ B 信号通路; 基因突变; 靶向抑制剂

[中图分类号] R733.7; R730.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385X(2020)01-0068-08

弥漫大 B 细胞淋巴瘤(diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL)是最常见的一种非霍奇金淋巴瘤(non-Hodgkin lymphoma, NHL)。基于基因表达谱分析, DLBCL 分为生发中心 B 细胞样(germinal center B cell-like, GCB)亚型、活化 B 细胞样(activated B cell-like, ABC)亚型, 以及少量不能分类的亚型^[1-4]。ABC 亚型和 GCB 亚型在 DLBCL 中的比例分别为 50% 和 30%, 它们各自对应不同分化阶段的 B 细胞^[2,5]。目前 DLBCL 的标准治疗方案是 RCHOP(由利妥昔单抗、环磷酰胺、多柔比星、长春新碱和泼尼松组成)^[6]。RCHOP 方案在临床试验中的治愈率约为 50%~70%, 但仍有超过 1/3 的患者难以治愈或复发^[7]。两种亚型患者接受 RCHOP 治疗后均有复发, 说明有另外的致癌因素介导了 DLBCL 对 RCHOP 的耐药性^[8-10]。随着高通量基因测序技术的发展, DLBCL 中多种转录因子和信号转导通路相关致癌突变基因相继被发现。在已确定的基因突变频繁发生的通路中, NF- κ B 信号通路在 DLBCL 的发生和发展中具有关键作用。NF- κ B 信号通路异常活化促进细胞恶性增殖, 最终导致肿瘤生成。近年来, 针对 DLBCL 中异常的 NF- κ B 信号通路, 已开发了多种靶向抑制剂。本文主要阐明 DLBCL 中 NF- κ B 信号通路异常的遗传学机制, 并总结该通路相关靶向抑制剂的临床研究进展。

1 DLBCL 与 NF- κ B 信号通路

NF- κ B 是一种核转录因子, 其转录活性由 NF- κ B 家族成员 NF- κ B1(p50/前体为 p105)、NF- κ B2(p52/前

体为 p100)、RelA(p65)、RelB 和 c-Rel 形成的异源二聚体介导, 并受 I κ B 调控^[8,11]。NF- κ B 信号通路具有多种功能, 主要参与正常细胞的存活、增殖、凋亡以及机体免疫等过程。研究^[5,12]表明, NF- κ B 途径异常激活是 DLBCL 的重要发病机制之一, 与 GCB DLBCL 相比, NF- κ B 的组成性激活是绝大多数 ABC DLBCL 的特征。DLBCL 中 NF- κ B 信号通路异常激活主要由 B 细胞受体(B-cell receptor, BCR)和 Toll 样受体(Toll-like receptor, TLR)信号通路介导。

1.1 BCR 依赖性 NF- κ B(BCR-NF- κ B)信号通路

B 细胞表面的 BCR 接受抗原刺激后, 其亚基 CD79A/CD79B 的免疫受体酪氨酸活化基序(immunoreceptor tyrosine-based activation motif, ITAM)磷酸化, 并招募脾酪氨酸激酶(spleen tyrosine kinase, SYK), SYK 随即被 Lyn 激酶磷酸化。活化的 SYK 激活布鲁顿酪氨酸激酶(Bruton's tyrosine kinase, BTK)

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(No. 81870152, No. 81571534); 吉林省科技厅科技发展计划项目(No.20180101097JC)。Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 81870152, No. 81571534), and the Science and Technology Development Project from Science and Technology Department of Jilin Province (No.20180101097JC)

[作者简介] 岳文君(1992-), 女, 硕士生, 主要从事肿瘤免疫学研究, E-mail: yuewj17@mails.jlu.edu.cn

[通信作者] 刘勇军(LIU Yongjun, corresponding author), 博士, 教授, 博士生导师, 主要从事免疫学研究, E-mail: yjliuanderson@yahoo.com; 陈京涛(CHEN Jingtao, co-corresponding author), 博士, 教授, 博士生导师, 主要从事肿瘤免疫学研究, E-mail: jtchen@jlu.edu.cn

和磷脂酶 $C\gamma 2$ (phospholipase $C\gamma 2$, $PLC\gamma 2$), 随后 $PLC\gamma 2$ 将磷脂酰肌醇二磷酸 (phosphatidyl-inositol-4,5-bisphosphate, PIP_2) 水解成肌醇三磷酸 (inositol triphosphate, IP_3) 和二酰甘油 (diacylglycerol, DAG)^[13]。 IP_3 能增加细胞内的 Ca^{2+} 浓度, 并与 DAG 协同激活蛋白激酶 $C\beta$ (protein kinase $C\beta$, $PKC\beta$), 继而促进含 caspase 募集结构域蛋白 11 (caspase recruitment domain-containing protein 11, $CARD11$) 招募 B 细胞淋巴瘤/白血病 10 (B-cell lymphoma/leukemia 10, $BCL10$) 和黏膜相关淋巴样组织淋巴瘤易位蛋白 1 (mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma translocation protein 1, $MALT1$), 形成 $CARD11$ - $BCL10$ - $MALT1$ 复合物 (简称 CBM 复合物)。CBM 复合物能招募并活化 $I\kappa B$ 激酶 ($I\kappa B$ kinase, IKK) 复合物, 导致 $I\kappa B$ 发生泛素化降解, 释放 NF- κ B 进入核内启动靶基因转录, 促进细胞存活。另外, 活化的 NF- κ B 能上调转录因子干扰素调节因子 4 (interferon regulatory fac-

tor 4, $IRF4$) 的表达, $IRF4$ 表达上调后激活 CBM 复合物, 进一步活化 NF- κ B 信号通路^[5,14]。此外, 在 BCR 信号转导的过程中, BCR 的协同受体 CD19 能被 Lyn 激酶磷酸化, 招募磷脂酰肌醇-3-激酶 (phosphatidylinositol-3-kinase, $PI3K$), 促进 PIP_2 磷酸化为磷脂酰肌醇三磷酸 (phosphatidylinositol-3,4,5-triphosphate, PIP_3), 继而活化蛋白激酶 B (protein kinase B, PKB , 又称 AKT), 最终导致 NF- κ B 信号通路激活, 促进细胞存活和增殖^[8] (图 1)。

1.2 TLR 依赖性 NF- κ B (TLR-NF- κ B) 信号通路

B 细胞表面 TLR 识别并结合病原体相关分子模式, 然后招募髓样分化因子 88 (myeloid differentiation factor, $MyD88$) 和 IL-1 受体相关激酶 1/4 (interleukin receptor associated kinase 1/4, $IRAK1/IRAK4$) 组成的信号复合物, 激活 NF- κ B 信号通路, 促进细胞存活和增殖^[5] (图 1)。

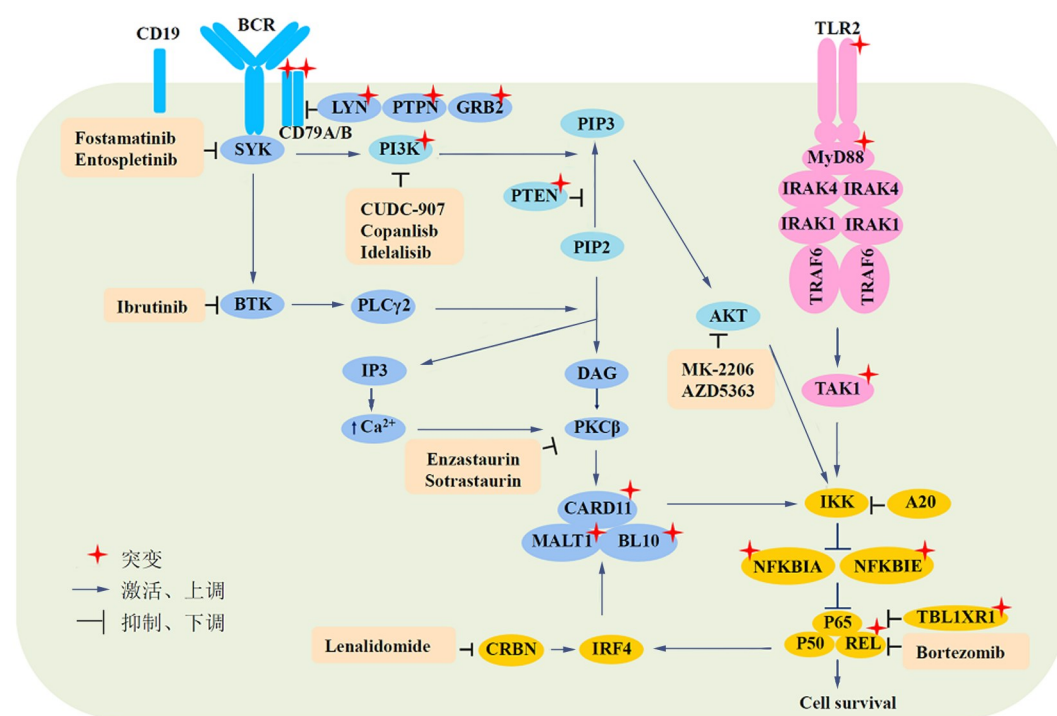


图 1 DLBCL 细胞中 NF- κ B 信号通路及其靶向抑制剂^[1,5,8,14-15]

2 DLBCL 中 NF- κ B 信号通路异常的遗传学机制

DLBCL 中多种遗传学损伤导致 BCR-NF- κ B 信号通路和/或 TLR-NF- κ B 信号通路异常激活, 传递促生长及增殖信号, 是 DLBCL 的关键致病机制之一^[16-17]。

2.1 BCR-NF- κ B 信号通路的遗传学损伤

2.1.1 CD79A/CD79B 在 ABC DLBCL 中常检测到 CD79A/CD79B 发生突变, 并且 CD79B 突变 (约 20%)

比 CD79A 突变 (约 3%) 更为普遍^[18]。CD79A/CD79B 突变属于功能获得性突变, 主要影响其 ITAM 区域, 能促进细胞表面 BCR 的表达, 减弱 Lyn 激酶介导的负反馈调节, 从而维持 BCR-NF- κ B 信号通路持续活化, 最终导致淋巴瘤生成^[15-16,18]。

2.1.2 CARD11 CARD11 突变主要发生在 ABC (7%~18%) 和 GCB (4%~17%) DLBCL 中, 且主要集中于其编码蛋白卷曲螺旋结构域的外显子上^[19]。CARD11 突变促进了其在细胞内的聚集, 以及下游效应分子

BCL10和MALT1的募集和活化,继而导致NF- κ B信号通路持续性激活^[16]。

2.1.3 BCL10 BCL10具有促进细胞凋亡和活化NF- κ B的功能。研究^[1]报道,DLBCL中常发生BCL10易位(36%)和基因扩增(2%),导致BCL10表达上调。此外,在DLBCL中检测到BCL10发生功能获得性突变,其在ABC和GCB亚型中发生的频率分别为10%和6%,且主要位于其羧基末端,导致截短型BCL10生成。截短型BCL10失去促凋亡的功能,但仍能活化NF- κ B信号通路,从而导致细胞恶性增殖^[1,20]。

2.1.4 MALT1 MALT1主要通过两种方式促进NF- κ B信号通路激活。首先,MALT1作为支架蛋白,能招募泛素连接酶,活化IKK复合物,从而促使NF- κ B进入核内,启动靶基因转录。另外,MALT1是一种半胱天冬酶,它能抑制NF- κ B信号通路中负性调控蛋白的活性,激活NF- κ B信号通路,继而促进DLBCL细胞的存活^[21]。在7%的ABC和1%的GCB DLBCL中检测到MALT1发生基因扩增,致使NF- κ B信号通路激活^[1,20]。

2.1.5 cIAP1/cIAP2 研究^[16,22]表明,CBM复合物依赖性NF- κ B信号通路的活化需要细胞凋亡蛋白抑制因子1/2 (cellular inhibitor of apoptosis protein 1/2, cIAP1/cIAP2)的参与。cIAP1/cIAP2是一种E3泛素连接酶,它能促进BCL10发生K63连接的多聚泛素化,并介导CBM复合物招募IKK复合物,从而促进IKK复合物的磷酸化,激活NF- κ B信号通路。在16%的ABC DLBCL中,cIAP1/cIAP2的编码基因BIRC2/BIRC3发生扩增,导致NF- κ B信号通路的活化增强^[16]。

2.1.6 PI3K PI3K基因发生异常是DLBCL发病机制的重要部分^[5]。在1.3%~12%的DLBCL中PI3K催化亚单位的编码基因PIK3CA发生扩增或激活性突变^[23],导致PI3K活化,继而促进下游AKT激活,最终导致NF- κ B信号通路激活^[24]。

2.1.7 PTEN 肿瘤抑制因子PTEN作为PI3K-AKT通路主要的负性调控因子,其功能是将PIP3去磷酸化^[24]。在DLBCL中检测到PTEN发生基因缺失(11.3%)或功能丧失性突变(10.6%),致使PTEN失活,继而导致PI3K/AKT途径活性增强,引起NF- κ B信号通路激活^[25]。另外,在8%GCB DLBCL中检测到PTEN的抑制因子MIR17HG发生基因扩增,导致PTEN表达下调,进而促进NF- κ B信号通路激活^[20]。

2.2 TLR-NF- κ B信号通路的遗传学损伤

在DLBCL中,MYD88常发生功能获得性突变。与GCB DLBCL(8%~14%)相比,MYD88突变在ABC DLBCL(可高至40%)中更为常见^[1,20,26]。ABC DLBCL以致癌性MYD88^{L265P}突变(可高至30%)为

主^[1,26],该突变导致MYD88的TIR结构域发生单核苷酸替换,致使其第265位的亮氨酸突变为脯氨酸(L265P)。在TLR配体缺乏的情况下,MYD88 L265P会促进含有IRAK1/IRAK4的蛋白质复合物自发组装,从而增强IRAK4的激酶活性和IRAK1的磷酸化水平,继而活化下游IKK复合物,激活NF- κ B信号通路^[27]。

2.3 其他基因

NF- κ B信号通路重要的负性调控因子锌指蛋白A20(zinc finger protein A20),能通过靶向IKK复合物抑制NF- κ B信号通路的激活。30%的ABC DLBCL发生TNFAIP3双基因截断突变和/或局灶性缺失,致使A20失活,从而导致NF- κ B信号通路持续性活化,继而促进淋巴瘤生成^[15,17,28]。

在DLBCL中检测出的参与NF- κ B途径的突变基因还包括TRAF2(3%)、TRAF3(15%)、TRAF5(5%)、TAK1/MAP3K7(5%)、RANK/TNFRSF11A(8.1%)、PTPN6(4%~5%)、LYN(3%~4%)、GRB2(2%~3%)、TLR2(3%)、TBL1XR1(7%~13%)、KLHL6(9%~10%)、NFKBIE(3%~8%)、Rel(7%)、ZC3H12A(3%~7%)和NFKBIA(5%),然而这些突变在DLBCL中的功能性后果尚未被深入研究^[1,17,20,29-30]。

2.4 协同突变

MYD88突变和CD79A/CD79B突变在DLBCL发展中具有协同作用。约10%的ABC DLBCL同时存在MYD88突变与CD79A/CD79B突变,其中CD79A/CD79B突变在携带MYD88^{L265P}的ABC DLBCL中更为普遍(34%),而其在不携带MYD88^{L265P}的ABC DLBCL中发生率较低(18%)^[1,31]。PHELAN等^[32]发现,MYD88、TLR9和BCR能形成多蛋白超复合物(My-T-BCR超复合物),并且此超复合物与mTOR共定位于内溶酶体上。MYD88^{L265P}和CD79A/B突变能协同促使NF- κ B信号通路激活,继而促进细胞存活。ABC DLBCL中的MYD88^{L265P}突变也常与BCL2扩增同时发生,提示BCL2的抗凋亡功能对于MYD88^{L265P}的致癌作用具有重要意义^[8]。另有研究^[33-34]发现,在7%的ABC DLBCL中同时检测到MYD88^{L265P}突变和A20功能缺失性突变,表明两者能够协同促进肿瘤发生。此外,在DLBCL中也能同时检测出CD79A/CD79B突变与CARD11突变,以及前者与TNFAIP3突变。

3 靶向NF- κ B信号通路的抑制剂

NF- κ B信号通路介导了DLBCL的发生和发展,该途径的激活对DLBCL细胞的存活至关重要。近年来,多种DLBCL相关药物相继进入临床,其中大

部分针对 PLC- γ 2 和 PI3K 介导的 BCR-NF- κ B 途径,另外还有一些药物针对 TLR-NF- κ B 途径。这里,对以上信号通路的靶向抑制性药物进行介绍。

3.1 依鲁替尼(ibrutinib)

依鲁替尼是一种小分子抑制剂,它既能选择性结合 BTK 的 Cys-481 残基,抑制 BTK 活性,也能破坏 My-T-BCR 超复合物与 CBM 复合物以及 mTOR 的相互作用,从而抑制 BCR-NF- κ B 信号通路的激活^[4,5,35-37]。

依鲁替尼在 DLBCL 中显示出良好的耐受性和单药活性。随机 I/II 期临床试验(NCT00849654)显示,37%的 R/R ABC DLBCL 患者接受依鲁替尼单药治疗后产生了完全或部分反应,其中只携带 CD79B 突变或同时携带 CD79B 和 MYD88 突变的 R/R ABC DLBCL 对依鲁替尼总体反应率(overall response rate, ORR)分别为 55.5% 和 80%,但携带 CARD11 和/或 TNFAIP 突变的 ABC DLBCL 患者对依鲁替尼无反应^[31]。随后,在一项 I 期临床研究(NCT02219737)中,21 例 R/R DLBCL 接受依鲁替尼联合 R-ICE(由利妥昔单抗、异环磷酰胺、卡铂和依托泊苷组成)治疗,其中 11 例患者产生完全反应,7 例患者部分缓解^[37]。另外,一项双盲 III 期临床试验(NCT01855750)评估了依鲁替尼联合 RCHOP 对 DLBCL 的治疗效果,该研究显示依鲁替尼联合 RCHOP 在一定程度上改善了 60 岁以下非 GCB DLBCL(包含 ABC 亚型和不可分类的亚型)患者的无事件生存期(event free survival, EFS)、PFS 和 OS,但是该疗法在 60 岁及以上非 GCB DLBCL 患者中无效^[4]。此外,依鲁替尼单药或联合疗法在原发性中枢神经系统 DLBCL 患者中具有显著治疗效果^[38-40]。

3.2 PI3K 抑制剂(CUDC-907 和 copanlisib)

包括 CUDC-907 和 copanlisib 在内的多种 PI3K 抑制剂在 R/R DLBCL 患者中作为单一疗法或与其他药物联合的疗效已经得到评估^[41-44]。CUDC-907 是一种 PI3K 和 I、II 型组蛋白去乙酰化酶双重抑制剂。在一项 37 例 R/R DLBDL 患者参与的临床试验(NCT01742988)中,25 例患者接受 CUDC-907 单药治疗,12 例接受 CUDC-907 和利妥昔单抗联合治疗(R-907),其中 30 例可评估患者中有 11 例产生客观反应,并且 MYC 突变的 DLBCL 患者对 CUDC-907 和 R-907 的 ORR 明显高于 MYC 未发生突变的 DLBCL 患者(64% vs 29%)^[44]。

Copanlisib 在 DLBCL 的治疗中也表现出一定活性。II 期临床试验(NCT02391116)显示, copanlisib 单药治疗 R/R DLBCL 的 ORR 为 25%,其中 ABC DLBCL 的 ORR 明显高于 GCB DLBCL 患者(37.5% vs 13.6%)^[8]。

3.3 AKT 抑制剂(MK-2206 和 AZD5363)

目前,靶向 AKT 的抑制剂 MK-2206 和 AZD5363 已进行了临床研究。MK-2206 已被证明在 DLBCL 的临床前模型中有效^[1,45]。然而,在 II 期临床试验(NCT01258998)中,11 例接受 MK-2206 治疗的 DLBCL 患者均无有效应答^[46]。在临床前研究^[24]中, AZD5363 能有效治疗 PTEN 缺陷的 DLBCL,且其疗效与细胞来源无关。

3.4 硼替佐米(bortezomib)

硼替佐米是一种蛋白酶体抑制剂,通过抑制 I κ B 降解使 NF- κ B 保持无活性形式,继而发挥抗肿瘤作用。此外,该药物还可以抑制细胞周期进程中负性调节因子的降解,导致细胞周期停滞^[5]。临床研究^[47]显示,硼替佐米单药治疗 R/R DLBCL 患者的疗效较差。当硼替佐米与化疗方案 DA-EPOCH(由依托泊苷、长春新碱、多柔比星、环磷酰胺、泼尼松组成)联合(NCT00057902)时, ABC DLBCL 的 ORR(83% vs 13%; $P<0.01$)和中位 OS(10.8 vs 3.4 个月, $P<0.01$)明显高于 GCB DLBCL 患者。表明硼替佐米能增强 ABC DLBCL 的化疗效果,但不能增强 GCB DLBCL 的化疗效果^[48]。然而进一步的研究^[49-51]表明,单独的 RCHOP 方案和硼替佐米与 RCHOP 的联合治疗在非 GCB DLBCL 患者的疗效比较差异无统计学意义。

3.5 来那度胺(lenalidomide)

来那度胺是一种口服免疫调节剂,通过靶向 E3 泛素连接酶复合物共受体蛋白(cereblon, CRBN)抑制 IRF4 的表达,下调 CBM 复合物活性,继而抑制 BCR-NF- κ B 通路激活^[14]。来那度胺已被纳入 DLBCL 患者的一线免疫化疗方案,其毒性和治疗的有效水平均在可接受范围内^[1]。来那度胺在 R/R DLBCL 中具有显著的单药活性(ORR 为 28%),并且其对非 GCB 亚型的疗效(52.9% vs 8.7%, $P<0.01$)明显优于 GCB 亚型患者^[52-53]。II/III 期临床研究(NCT01197560)表明,与 IC 方案(由吉西他滨、利妥昔单抗、依托泊苷或奥沙利铂组成)相比,来那度胺单药治疗显著改善了 DLBCL 患者的 ORR(28% vs 12%; $P=0.08$),中位 PFS(13.6 vs 7.9 周, $P=0.04$)和中位 OS(31 vs 24.6 周, $P=0.67$)^[53]。另外,在一项来那度胺联合 RCHOP(R²-CHOP)治疗 DLBCL 患者的 II 期临床试验(NCT00670358)中, GCB 亚型和非 GCB 亚型患者接受 R²-CHOP 治疗后的 1 年 PFS(59% vs 60%)和 2 年 OS(75% vs 83%)差异无统计学意义^[54]。随后的一项随机、双盲 ROBUST III 期临床研究(NCT02285062)对安慰剂/RCHOP 和 R²-CHOP 在未经治疗的 ABC DLBCL 中的疗效差异进行了评估,但是该项研究未能达到 PFS 的主要终点^[55]。

3.6 其他

在临床试验中,BCR 信号通路中的其他多个蛋白也被当做治疗靶点。SYK 抑制剂 fostamatinib 和 entospletinib 的疗效已在临床试验中进行评估^[56-58]。Fostamatinib 在 R/R DLBCL 中表现出显著的单药活性,然而一项涉及 68 例 R/R DLBCL 患者的 II 期研究(NCT01499303)中,只有 3% 的患者对 fostamatinib 产生应答^[56]。同样,entospletinib 单药治疗 R/R DLBCL 患者的活性有限。

PKC β 是 BCR 信号通路的关键组分,因此 PKC β 抑制剂 enzastaurin 能抑制 BCR 介导的 NF- κ B 信号通路活化。enzastaurin 在少部分 R/R DLBCL 患者中耐受性良好,然而进一步的研究发现,其在高危 DLBCL 患者中作为维持疗法,以及添加在 RCHOP 中未能提供显著的临床获益^[59-61]。

此外,多种 NF- κ B 信号通路的抑制剂相继被研发出来,见表 1。

表 1 NF- κ B 信号通路抑制剂的临床研究^[5,6,8,14,62]

靶点	药物	NCT 号	治疗策略	时期	状态	是否上市
BTK	Ibrutinib	NCT01855750	Ibrutinib+RCHOP vs placebo+ RCHOP	III 期	进行中	是
	BGB-3111	NCT03145064	BGB-3111	II 期	进行中	否
	Acalabrutinib	NCT02112526	Acalabrutinib	I 期	进行中	是
	TG-1701	NCT03671590	TG-1701+TGR-1202+Ublituximab	I 期	进行中	否
PKC β	Enzastaurin	NCT03263026	Enzastaurin+RCHOP vs RCHOP	III 期	进行中	是
	Sotrastaurin	NCT01854606	AEB071+ Everolimus	I 期	完成	否
SYK	Fostamatinib	NCT01499303	Fostamatinib	II 期	完成	是
	Entospletinib	NCT03225924	Entospletinib+RCHOP vs RCHOP	I / II 期	进行中	否
PI3K	TAK-659	NCT02000934	TAK-659	I 期	进行中	否
	CUDC-907	NCT02674750	CUDC-907	II 期	完成	否
	Copanlisib	NCT02391116	Copanlisib	II 期	完成	是
	Buparlisib	NCT01693614	Buparlisib	II 期	完成	否
	Idelalisib	NCT03576443	Idelalisib	II 期	进行中	是
	YY-20394	NCT03757000	YY-20394	I 期	进行中	否
	INCB050465	NCT03424122	INCB050465+R/+R+Bendamustine/+Ibrutinib	I 期	进行中	否
AKT	TGR-1202	NCT02742090	TGR-1202	II 期	进行中	否
TLR	MK2206	NCT01466868	MK2206	II 期	终止	否
I κ B	IMO-8400	NCT02252146	IMO-8400	I / II 期	完成	否
CRBN	Bortezomib	NCT01324596	RCHOP+Bortezomib vs RCHOP	III 期	完成	是
	Lenalidomide	NCT02285062	R ² -CHOP vs placebo+RCHOP	III 期	进行中	是

4 结 语

NF- κ B 信号通路的异常激活是 DLBCL 的主要发病机制之一。以 NF- κ B 为靶点,抑制其信号通路的活化已成为 DLBCL 治疗研究的热点。本文主要对 DLBCL 中 BCR 和 TLR 依赖性 NF- κ B 信号通路进行阐述,重点阐明其异常激活的遗传学机制,并总结其抑制药物相关的临床研究,进一步了解 DLBCL 的致病机制和现有的治疗策略,有助于临床治疗的合理用药。目前,多种 NF- κ B 信号通路相关抑制剂可改善 DLBCL 患者的预后,但其疗效仍有待进一步的提高,以便满足 DLBCL 患者对更有效、毒性更小的治疗方案的需求。DLBCL 是一种高度异质性疾病,其基因表达谱和突变状态存在显著差异,单一药物靶

向治疗只适用于某种分子亚型或携带某种和/或某些突变的 DLBCL^[63]。因此,在 DLBCL 治疗过程中,除了需要确定 DLBCL 的分子亚型外,还需要通过候选基因测序(突变分析)技术来识别患者的特异性突变基因,然后根据疾病的不同分子亚型和/或基因表达特征对症下药,为 DLBCL 患者匹配最精准的单一药物和/或联合靶向治疗策略,以期达到最佳治疗效果^[64]。另外,对于获得性耐药的 DLBCL 患者,也可通过基因组或蛋白组分析确定耐药性因素,进一步优化个体化治疗方案。

[参 考 文 献]

- [1] MIAO Y, MEDEIROS L J, LI Y, et al. Genetic alterations and their clinical implications in DLBCL[J]. Nat Rev Clin Oncol, 2019, 16

- (10): 634-652. DOI:10.1038/s41571-019-0225-1.
- [2] LIN Z J, CHEN X, LI Z F, et al. The role of bortezomib in newly diagnosed diffuse large B cell lymphoma: a meta-analysis[J]. *Ann Hematol*, 2018, 97(11): 2137-2144. DOI:10.1007/s00277-018-3435-1.
- [3] LI S Y, YOUNG K H, MEDEIROS L J. Diffuse large B-cell lymphoma[J]. *Pathology*, 2018, 50(1): 74-87. DOI:10.1016/j.pathol.2017.09.006.
- [4] YOUNES A, SEHN L H, JOHNSON P, et al. Randomized phase III trial of ibrutinib and rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone in non-germinal center B-cell diffuse large B-cell lymphoma[J/OL]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(15): 1285-1295[2019-08-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6553835/>. DOI:10.1200/JCO.18.02403.
- [5] DUNLEAVY K, ERDMANN T, LENZ G. Targeting the B-cell receptor pathway in diffuse large B-cell lymphoma[J]. *Cancer Treat Rev*, 2018, 65: 41-46. DOI:10.1016/j.ctrv.2018.01.002.
- [6] AMIN A D, PETERS T L, LI L X, et al. Diffuse large B-cell lymphoma: can genomics improve treatment options for a curable cancer?[J/OL]. *Cold Spring Harb Mol Case Stud*, 2017, 3(3): a001719[2019-08-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5411687/>. DOI: 10.1101/mcs.a001719.
- [7] COIFFIER B, SARKOZY C. Diffuse large B-cell lymphoma: RCHOP failure-what to do?[J/OL]. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2016, 2016(1): 366-378[2019-08-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6142522/>. DOI:10.1182/asheducation-2016.1.366.
- [8] MIAO Y, MEDEIROS L J, XU-MONETTE Z Y, et al. Dysregulation of cell survival in diffuse large B cell lymphoma: mechanisms and therapeutic targets[J/OL]. *Front Oncol*, 2019, 9: 107[2019-08-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6406015/>. DOI: 10.3389/fonc.2019.00107.
- [9] CAMICIA R, WINKLER H C, HASSA P O. Novel drug targets for personalized precision medicine in relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma: a comprehensive review[J/OL]. *Mol Cancer*, 2015, 14: 207[2019-08-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4676894/>. DOI:10.1186/s12943-015-0474-2.
- [10] YOUNES A. Promising novel agents for aggressive B-cell lymphoma[J/OL]. *Hematol Oncol Clin North Am*, 2016, 30(6): 1229-1237[2019-08-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5576035/>. DOI:10.1016/j.hoc.2016.07.007.
- [11] DAVIS R E, BROWN K D, SIEBENLIST U, et al. Constitutive nuclear factor kappaB activity is required for survival of activated B cell-like diffuse large B cell lymphoma cells[J/OL]. *J Exp Med*, 2001, 194(12): 1861-1874[2019-08-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2193582/>. DOI:10.1084/jem.194.12.1861.
- [12] TURTURRO F. Constitutive NF- κ B activation underlines major mechanism of drug resistance in relapsed refractory diffuse large B cell lymphoma[J/OL]. *Biomed Res Int*, 2015, 2015: 484537[2019-08-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4423017/>. DOI:10.1155/2015/484537.
- [13] LENZ G. Insights into the molecular pathogenesis of activated B-cell-like diffuse large B-cell lymphoma and its therapeutic implications[J/OL]. *Cancers (Basel)*, 2015, 7(2): 811-822[2019-08-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4491687/>. DOI: 10.3390/cancers7020812.
- [14] ZHANG L H, KOSEK J, WANG M, et al. Lenalidomide efficacy in activated B-cell-like subtype diffuse large B-cell lymphoma is dependent upon IRF4 and cereblon expression[J]. *Br J Haematol*, 2013, 160(4): 487-502. DOI:10.1111/bjh.12172.
- [15] PASQUALUCCI L, DALLA-FAVERA R. Genetics of diffuse large B-cell lymphoma[J]. *Blood*, 2018, 131(21): 2307-2319. DOI: 10.1182/blood-2017-11-764332.
- [16] PASQUALUCCI L, ZHANG B C. Genetic drivers of NF- κ B deregulation in diffuse large B-cell lymphoma[J]. *Semin Cancer Biol*, 2016, 39: 26-31. DOI:10.1016/j.semcancer.2016.08.001.
- [17] COMPAGNO M, LIM W K, GRUNN A, et al. Mutations of multiple genes cause deregulation of NF-kappaB in diffuse large B-cell lymphoma[J/OL]. *Nature*, 2009, 459(7247): 717-721[2019-08-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2973325/>. DOI: 10.1038/nature07968.
- [18] YOUNG R M, SHAFFER A L 3rd, PHELAN J D, et al. B-cell receptor signaling in diffuse large B-cell lymphoma[J/OL]. *Semin Hematol*, 2015, 52(2): 77-85[2019-08-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4374122/>. DOI:10.1053/j.seminhematol.2015.01.008.
- [19] BOHERS E, MARESCHAL S, BOUZELFEN A, et al. Targetable activating mutations are very frequent in GCB and ABC diffuse large B-cell lymphoma[J]. *Genes Chromosomes Cancer*, 2014, 53(2): 144-153. DOI:10.1002/gcc.22126.
- [20] SCHMITZ R, WRIGHT G W, HUANG D W, et al. Genetics and pathogenesis of diffuse large B-cell lymphoma[J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(15): 1396-1407. DOI:10.1056/nejmoa1801445.
- [21] JAWORSKI M, THOME M. The paracaspase MALT1: biological function and potential for therapeutic inhibition[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2016, 73(3): 459-473. DOI:10.1007/s00018-015-2059-z.
- [22] YANG Y B, KELLY P, SHAFFER A L 3rd, et al. Targeting non-proteolytic protein ubiquitination for the treatment of diffuse large B cell lymphoma[J/OL]. *Cancer Cell*, 2016, 29(4): 494-507[2019-08-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6026033/>. DOI: 10.1016/j.ccell.2016.03.006.
- [23] RICCI J, CHICHE J. Metabolic reprogramming of non-Hodgkin's B-cell lymphomas and potential therapeutic strategies[J]. *Front Oncol*, 2018, 8: 556. DOI:10.3389/fonc.2018.00556.
- [24] ERDMANN T, KLENER P, LYNCH J T, et al. Sensitivity to PI₃K and AKT inhibitors is mediated by divergent molecular mechanisms in subtypes of DLBCL[J]. *Blood*, 2017, 130(3): 310-322. DOI: 10.1182/blood-2016-12-758599.
- [25] WANG X X, CAO X, SUN R F, et al. Clinical significance of PTEN deletion, mutation, and loss of PTEN expression in de novo diffuse large B-cell lymphoma[J/OL]. *Neoplasia*, 2018, 20(6): 574-593[2019-08-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5994742/>. DOI:10.1016/j.neo.2018.03.002.
- [26] DUBOIS S, VIAILLY P J, BOHERS E, et al. Biological and clinical relevance of associated genomic alterations in MYD88 L265P and non-L265P-mutated diffuse large B-cell lymphoma: analysis of 361 cases[J]. *Clin Cancer Res*, 2017, 23(9): 2232-2244. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-16-1922.
- [27] NGO V N, YOUNG R M, SCHMITZ R, et al. Oncogenically active MYD88 mutations in human lymphoma[J/OL]. *Nature*, 2011, 470(7332): 115-119[2019-08-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5024568/>. DOI:10.1038/nature09671.
- [28] WERTZ I E, O'ROURKE K M, ZHOU H L, et al. De-ubiquitination

- and ubiquitin ligase domains of A20 downregulate NF-kappaB signalling[J]. *Nature*, 2004, 430(7000): 694-699. DOI: 10.1038/nature02794.
- [29] DAVIES A. Tailoring front-line therapy in diffuse large B-cell lymphoma: who should we treat differently? [J/OL]. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2017, 2017(1): 284-294[2019-08-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6142538/>. DOI: 10.1182/asheducation-2017.1.284.
- [30] ZHANG B C, CALADO D P, WANG Z, et al. An oncogenic role for alternative NF-kB signaling in DLBCL revealed upon deregulated BCL6 expression[J/OL]. *Cell Rep*, 2015, 11(5): 715-726[2019-08-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4426003/>. DOI:10.1016/j.celrep.2015.03.059.
- [31] WILSON W H, YOUNG R M, SCHMITZ R, et al. Targeting B cell receptor signaling with ibrutinib in diffuse large B cell lymphoma [J]. *Nat Med*, 2015, 21(8): 922-926. DOI:10.1038/nm.3884.
- [32] PHELAN J D, YOUNG R M, WEBSTER D E, et al. A multiprotein supercomplex controlling oncogenic signalling in lymphoma[J/OL]. *Nature*, 2018, 560(7718): 387-391[2019-08-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6201842/>. DOI:10.1038/s41586-018-0290-0.
- [33] WENZL K, MANSKE M K, SARANGI V, et al. Loss of TNFAIP3 enhances MYD88L265P-driven signaling in non-Hodgkin lymphoma[J/OL]. *Blood Cancer J*, 2018, 8(10): 97[2019-08-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6177394/>. DOI: 10.1038/s41408-018-0130-3.
- [34] WANG J Q, JEELALL Y S, BEUTLER B, et al. Consequences of the recurrent MYD88(L265P) somatic mutation for B cell tolerance [J/OL]. *J Exp Med*, 2014, 211(3): 413-426[2019-08-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3949567/>. DOI: 10.1084/jem.20131424.
- [35] OISHI N, KONDO T, NAKAZAWA T, et al. High prevalence of the MYD88 mutation in testicular lymphoma: Immunohistochemical and genetic analyses[J]. *Pathol Int*, 2015, 65(10): 528-535. DOI: 10.1111/pin.12336.
- [36] YOUNES A, THIEBLEMONT C, MORSCHHAUSER F, et al. Combination of ibrutinib with rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (RCHOP) for treatment-naïve patients with CD20-positive B-cell non-Hodgkin lymphoma: a non-randomised, phase 1b study[J]. *Lancet Oncol*, 2014, 15(9): 1019-1026. DOI:10.1016/S1470-2045(14)70311-0.
- [37] SAUTER C S, MATASAR M J, SCHODER H, et al. A phase 1 study of ibrutinib in combination with R-ICE in patients with relapsed or primary refractory DLBCL[J/OL]. *Blood*, 2018, 131(16): 1805-1808[2019-08-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5909762/>. DOI:10.1182/blood-2017-08-802561.
- [38] GROMMES C, PASTORE A, PALASKAS N, et al. Ibrutinib unmasks critical role of bruton tyrosine kinase in primary CNS lymphoma[J/OL]. *Cancer Discov*, 2017, 7(9): 1018-1029[2019-08-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5581705/>. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-17-0613.
- [39] LIONAKIS M S, DUNLEAVY K, ROSCHEWSKI M, et al. Inhibition of B cell receptor signaling by ibrutinib in primary CNS lymphoma[J]. *Cancer Cell*, 2017, 31(6): 833-843. DOI: 10.1016/j.ccell.2017.04.012.
- [40] GROMMES C, TANG S S, WOLFE J, et al. Phase 1b trial of an ibrutinib-based combination therapy in recurrent/refractory CNS lymphoma[J/OL]. *Blood*, 2019, 133(5): 436-445[2019-08-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6356986/>. DOI: 10.1182/blood-2018-09-875732.
- [41] BROWN J R, DAVIDS M S, RODON J, et al. Phase I trial of the pan-PI₃K inhibitor pilaralisib (SAR245408/XL147) in patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL) or relapsed/refractory lymphoma[J]. *Clin Cancer Res*, 2015, 21(14): 3160-3169. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-14-3262.
- [42] YOUNES A, SALLES G, MARTINELLI G, et al. Pan-phosphatidylinositol 3-kinase inhibition with buparlisib in patients with relapsed or refractory non-Hodgkin lymphoma[J/OL]. *Haematologica*, 2017, 102(12): 2104-2112[2019-08-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5709110/>. DOI:10.3324/haematol.2017.169656.
- [43] DREYLING M, MORSCHHAUSER F, BOUABDALLAH K, et al. Phase II study of copanlisib, a PI₃K inhibitor, in relapsed or refractory, indolent or aggressive lymphoma[J]. *Ann Oncol*, 2017, 28(9): 2169-2178. DOI:10.1093/annonc/mdx289.
- [44] OKI Y, KELLY K R, FLINN I, et al. CUDC-907 in relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma, including patients with MYC-alterations: results from an expanded phase I trial[J/OL]. *Haematologica*, 2017, 102(11): 1923-1930[2019-08-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5664396/>. DOI:10.3324/haematol.2017.172882.
- [45] WANG J F, XU-MONETTE Z Y, JABBAR K J, et al. AKT hyperactivation and the potential of AKT-targeted therapy in diffuse large B-cell lymphoma[J/OL]. *Am J Pathol*, 2017, 187(8): 1700-1716[2019-08-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5530910/>. DOI:10.1016/j.ajpath.2017.04.009.
- [46] OKI Y, FANALE M, ROMAGUERA J, et al. Phase II study of an AKT inhibitor MK2206 in patients with relapsed or refractory lymphoma[J/OL]. *Br J Haematol*, 2015, 171(4): 463-470[2019-08-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5278973/>. DOI: 10.1111/bjh.13603.
- [47] GOY A, YOUNES A, MCLAUGHLIN P, et al. Phase II study of proteasome inhibitor bortezomib in relapsed or refractory B-cell non-Hodgkin's lymphoma[J]. *J Clin Oncol*, 2005, 23(4): 667-675. DOI:10.1200/JCO.2005.03.108.
- [48] DUNLEAVY K, PITTALUGA S, CZUCZMAN M S, et al. Differential efficacy of bortezomib plus chemotherapy within molecular subtypes of diffuse large B-cell lymphoma[J/OL]. *Blood*, 2009, 113(24): 6069-6076[2019-08-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2699229/>. DOI:10.1182/blood-2009-01-199679.
- [49] OFFNER F, SAMOILOVA O, OSMANOV E, et al. Frontline rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, and prednisone with bortezomib (VR-CAP) or vincristine (RCHOP) for non-GCB DLBCL[J/OL]. *Blood*, 2015, 126(16): 1893-1901[2019-08-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4616024/>. DOI: 10.1182/blood-2015-03-632430.
- [50] LEONARD J P, KOLIBABA K S, REEVES J A, et al. Randomized phase II study of RCHOP with or without bortezomib in previously untreated patients with non-germinal center B-cell-like diffuse large B-cell lymphoma[J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(31): 3538-3546. DOI: 10.1200/JCO.2017.73.2784.
- [51] KARMAI R, GORDON L I. Molecular subtyping in diffuse large

- B cell lymphoma: closer to an approach of precision therapy[J]. *Curr Treat Options Oncol*, 2017, 18(2): 11. DOI: 10.1007/s11864-017-0449-1.
- [52] WITZIG T E, VOSE J M, ZINZANI P L, et al. An international phase II trial of single-agent lenalidomide for relapsed or refractory aggressive B-cell non-Hodgkin's lymphoma[J]. *Ann Oncol*, 2011, 22(7): 1622-1627. DOI:10.1093/annonc/mdq626.
- [53] CZUCZMAN M S, TRNĚNÝ M, DAVIES A, et al. A phase 2/3 multicenter, randomized, open-label study to compare the efficacy and safety of lenalidomide versus investigator's choice in patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma[J]. *Clin Cancer Res*, 2017, 23(15): 4127-4137. DOI:10.1158/1078-0432.ccr-16-2818.
- [54] NOWAKOWSKI G S, LAPLANT B, MACON W R, et al. Lenalidomide combined with RCHOP overcomes negative prognostic impact of non-germinal center B-cell phenotype in newly diagnosed diffuse large B-cell lymphoma: a phase II study[J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(3): 251-257. DOI:10.1200/JCO.2014.55.5714.
- [55] VITOLO U, WITZIG T E, GASCOYNE R D, et al. ROBUST: first report of phase III randomized study of lenalidomide/RCHOP (R2-CHOP) vs placebo/RCHOP in previously untreated ABC-type diffuse large B-cell lymphoma[J]. *Hematol Oncol*, 2019, 37: 36-37. DOI:10.1002/hon.5_2629.
- [56] FLINN I W, BARTLETT N L, BLUM K A, et al. A phase II trial to evaluate the efficacy of fostamatinib in patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL)[J]. *Eur J Cancer*, 2016, 54: 11-17. DOI:10.1016/j.ejca.2015.10.005.
- [57] BURKE J M, SHUSTOV A, ESSELL J, et al. An open-label, phase II trial of entospletinib (GS-9973), a selective spleen tyrosine kinase inhibitor, in diffuse large B-cell lymphoma[J/OL]. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 2018, 18(8): e327-e331[2019-08-20]. <http://www.ncbi.nlm.gov/pmc/articles/PMC685717/>. DOI: 10.1016/j.clml.2018.05.022.
- [58] BARR P M, SAYLORS G B, SPURGEON S E, et al. Phase 2 study of idelalisib and entospletinib: pneumonitis limits combination therapy in relapsed refractory CLL and NHL[J/OL]. *Blood*, 2016, 127(20): 2411-2415[2019-08-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4874222/>. DOI:10.1182/blood-2015-12-683516.
- [59] HAINSWORTH J D, ARROWSMITH E R, MCCLEOD M, et al. A randomized, phase 2 study of RCHOP plus enzastaurin vs RCHOP in patients with intermediate-or high-risk diffuse large B-cell lymphoma[J]. *Leuk Lymphoma*, 2016, 57(1): 216-218. DOI: 10.3109/10428194.2015.1045898.
- [60] CRUMP M, LEPPÄ S, FAYAD L, et al. Randomized, double-blind, phase III trial of enzastaurin versus placebo in patients achieving remission after first-line therapy for high-risk diffuse large B-cell lymphoma[J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(21): 2484-2492. DOI: 10.1200/JCO.2015.65.7171.
- [61] ROBERTSON M J, KAHL B S, VOSE J M, et al. Phase II study of enzastaurin, a protein kinase C beta inhibitor, in patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma[J]. *J Clin Oncol*, 2007, 25(13): 1741-1746. DOI:10.1200/JCO.2006.09.3146.
- [62] THYS A, DOUANNE T, BIDÈRE N. Post-translational modifications of the CARMA1-BCL10-MALT1 complex in lymphocytes and activated B-cell like subtype of diffuse large B-cell lymphoma[J/OL]. *Front Oncol*, 2018, 8: 498[2019-08-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6237847/>. DOI:10.3389/fonc.2018.00498.
- [63] SEHN L H, GASCOYNE R D. Diffuse large B-cell lymphoma: optimizing outcome in the context of clinical and biologic heterogeneity[J]. *Blood*, 2015, 125(1): 22-32. DOI:10.1182/blood-2014-05-577189.
- [64] 刘丹丹, 韩雷, 于津浦. 肿瘤免疫治疗疗效和预后相关生物标志物的研究进展[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2019, 26(10): 1148-1155. DOI:10.3872/j.issn.1007-385x.2019.10.015.
- [收稿日期] 2019-08-21 [修回日期] 2019-11-24
[本文编辑] 党瑞山