

Notch 1 在外周 T 细胞淋巴瘤中的表达及基因突变 及其与临床生存期的相关性研究 *

张 蓓¹ 秦炜炜¹ 陈仁安¹ 兰 淼² 姚 丽² 王 萌¹ 肖 芳¹ 王 颖¹ 刘 利^{1△}

(1 第四军医大学唐都医院血液科 陕西 西安 710038 2 第四军医大学唐都医院病理科 陕西 西安 710038)

摘要 目的 检测活化型 notch1(NICD)蛋白在外周 T 细胞淋巴瘤组织中的表达情况,探讨活化型 notch1 对外周 T 细胞淋巴瘤患者生存时间的影响,分析其与 NOTCH1 基因突变之间的关系。方法 免疫组织化学法检测 20 例外周 T 细胞淋巴瘤(13 例 PTCL NOS、7 例 ALCL)及 5 例反应性增生患者病变组织活化型 notch 1(NICD)抗体的表达,PCR-SSCP 及基因测序法分析 NOTCH1 基因 HD-N、HD-C、TAD、PEST 片段的突变情况。结果 20 例外周 T 细胞淋巴瘤 NICD 蛋白均为阳性,5 例慢性淋巴结炎均为阴性,其中 PTCL NOS 组织较 ALCL 高表达 NICD 蛋白。淋巴瘤患者 HD-N、HD-C、PEST 片段存在基因点突变。结论:NOTCH1 基因点突变可能为异常表达 NICD 的原因之一,异常表达的 NICD 影响外周 T 细胞淋巴瘤的生存时间。

关键词 NOTCH1 突变;外周 T 细胞淋巴瘤;急性 T 淋巴细胞白血病;NF-KB

中图分类号:R733.7 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2012)08-1457-05

Association between Clinical Survival Time and the Expression of the Notch1 and the Mutation of the NOTCH1 in PTCL*

ZHANG Bei¹, QIN Wei-wei¹, CHEN Ren-an¹, LAN Miao², YAO Li², WANG Meng¹, XIAO Fang¹, WANG Ying¹, LIU Li^{1△}

(1 Department of hematology, Tangdu Hospital, 2 Department of Pathology, Tangdu Hospital Xi'an 710038)

ABSTRACT Objective: To investigate the expression of the activated notch1 (NICD) protein in PTCL, and its relationship with the NOTCH1 gene mutated and the clinical survival time. **Methods:** Immunohistochemistry was used to detect the protein expression of the activated notch1 (NICD) in 20 specimens PECL (13 specimens PTCL NOS and 7 specimens ALCL) and 5 specimens chronic lymphadenitis as control. PCR-SSCP and gene sequence analysis were used to analyze the NOTCH1 gene mutations in the HD-C, HD-N, TAD and PEST domains. **Results:** Compared with that in the control, all 20 specimens PTCL were positive for the activated notch1 (NICD) protein, and the lever of the expression of NICD was higher in PTCL NOS than that in the ALCL. HD-N, HD-C, PEST domains exist point mutation. **Conclusion:** NOTCH1 gene mutation may cause the expression of NICD, and the express of the NICD can affect the survival time of the PTCL patians.

Key words: NOTCH1; Mutate; PTCL; T-ALL; NF-KB

Chinese Library Classification(CLC): R733.7 Document code: A

Article ID:1673-6273(2012)08-1457-05

前言

外周 T 细胞淋巴瘤(PTCL)是一种恶性血液系统肿瘤,与急性 T 细胞白血病(T-ALL)均为 T 系来源的恶性疾病,好发于儿童和青少年,也见于成年患者,进展凶险,治疗效果及预后均较差。Notch 蛋白首先发现于果蝇体内,其信号通路可通过细胞间的相互作用在无脊椎动物细胞的分化、发育中起重要作用。Notch1 蛋白是由 9q34 的 NOTCH1 基因编码的一种跨膜蛋白受体,表达于细胞膜表面。Notch1 受体包括胞外段、跨膜区及胞内段(NICD)三部分,其胞外段可与其同源配体结合,活化 notch 信号通路,活化的 notch1 受体经过三次水解释放胞内段

(NICD),使其转移至细胞核,活化 CSL 转录因子,激活下游信号通路^[1-2]。NICD 活化 CSL 的方式有两种:1. NICD 到达细胞核后置换 CSL 位点的共抑制物,活化 CSL; 2. NICD 到达细胞核后,以 MAM1 为支架,其 N 端与 NICD 锚蛋白序列结合, C 端聚集 P300 等共同形成大分子转录激活化合物,活化 CSL。Milner LA 等实验发现 TAN-1(notch1)蛋白表达于骨髓 CD34⁺造血干细胞^[3]。Ellisen LW,等通过对 T-ALL 患者基因分析亦发现存在导致 notch1 过度活化的异位染色体即 t(7;9)(q34;q34.3),可编码截短的 notch1 蛋白^[4]。T 细胞的分化、发育、成熟经过骨髓及胸腺两个阶段。Stier S 等小组通过共转染 ICN 或者 ICN 联合胞外段至 RAG- 鼠源 Scf⁺Lin⁻ 造血干细胞,观察发现活化的 notch1 信号通路使得造血干细胞定向分化为粒系的细胞数目减少,而分化为淋巴系祖细胞的数量增加,同时活化的 notch1 信号通路可诱导淋巴系祖细胞向 CD25⁺CD44⁺ 的 T 细胞及前 NK 祖细胞分化,抑制其向 B 淋巴系分化^[5]。早期表达活化型 notch1 的鼠源造血干细胞进行骨髓移植后 3 到 8 周时间可发展成 T-ALL。Hasserjian RP 等人动态观察了胸腺中不同阶

作者简介:张蓓(1985-),硕士研究生,主要从事外周 T 细胞淋巴瘤的研究, E-mail:weinisuyuji@yahoo.cn,电话:13572058745

△通讯作者:刘利,男,主任医师,主要从事白血病、淋巴瘤等相关研究, E-mail:liuli1@medmail.com.cn

(收稿日期:2011-12-30 接受日期:2012-01-21)

段淋巴细胞的 *notch1* 表达情况, 实验结果显示胸腺细胞从 CD4-CD8- 到 CD4⁺CD8⁺ 阶段 *notch1* 表达减弱^[6], 同样 Maillard I 等实验组通过截断的 N 端 MAML1 抑制 *notch1* 信号通路, 并将 N 端的 MAML1 转染至胸腺细胞中, 观察其发育情况, 结果同样显示, 抑制 *notch1* 信号通路可导致胸腺中 T 细胞发育停滞在 CD4-CD8-DN 阶段^[7], 综上观之, *notch1* 表达减少及 *notch1* 信号通路的活化对淋巴细胞成熟起关键作用。Pear WS 等人通过细胞实验发现截断的 TAN-1(*notch1*) 是一个癌基因, 可诱导形成 T 细胞肿瘤^[8]。Franziska 等人实验通过免疫组织化学法检测 ALCL 患者高表达 *notch1* 受体^[9]。Kamstrup MR 等人实验同样证实了皮肤 T 细胞淋巴瘤高表达 *notch1* 受体^[10]。以上实验证明 *notch1* 信号通路对 T 细胞的分化、发育、成熟起到重要作用。近年的临床研究证实了在 T 细胞发育早期异常导致的 T-ALL 患者中伴有 NOTCH1 突者有近 50%, 同时这个研究小组还做了突变位点的检测, 发现其突变多集中在 HD-N、HD-C、TAD、PEST 四个区域, 而因发病率低及取材难等使其在 T 细胞淋巴瘤中的研究较少^[11-13]。本研究通过检测外周 T 细胞淋巴瘤患者 NICD 的表达及其 HD-N、HD-C、TAD、PEST 四个区域基因突变, 了解 *notch1* 信号通路对 T 细胞淋巴瘤预后的影响。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 标本 第四军医大学唐都医院 2006 年 1 月至 2010 年 11 月期间外周 T 细胞淋巴瘤患者石蜡包埋组织 20 例及慢性淋巴结炎 5 例。所有石蜡包埋组织经病理科专家协助, 依据 2008WHO 及 2009NCCN 新的淋巴瘤诊断标准划分组织学类型。20 例患者中男性 17 例, 女性 3 例; 中位年龄 39.35 岁(最小

12 岁, 最大 76 岁); 临床分型 PTCL NOS 型 13 例, ALCL 7 例; 临床分期: 期 8 例, 期 8 例, 期 4 例; IPI 评分 0 分 3 例, 1 分 4 例, 2 分 7 例, 3 分 6 例。治疗方案以手术联合化疗、放疗为主, 其中有 1 例患者行二次自体造血干细胞移植。

1.1.2 主要试剂 兔抗人活化型 *notch1*(NICD) (ab8925) 多克隆抗体受赠于第四军医大学基础部遗传与发育学; SP 免疫组化试剂盒、DAB 显色剂购自北京中杉金桥生物技术有限公司; 蛋白酶 K、苯酚购自西安宝信生物科技有限公司; Takala Premix Tap Version 2.0 购自西安海宁生物工程有限公司。

1.2 方法

1.2.1 SP 法免疫组化染色 石蜡包埋组织制成厚 2 μ m 的石蜡切片, 常规脱蜡至水, pH6.0 柠檬酸修复液微波高温修复 15min, 3% H₂O₂ 修复内源性过氧化氢酶 30min, 血清封闭 30min, 兔抗人 activated Notch1 antibody 1:100 孵育 4 $^{\circ}$ C 过夜, 室温孵育 1h, PBS 漂洗 10min \times 3, 羊抗兔抗体孵育 2h, PBS 漂洗 10min \times 3, 生物标记链霉素孵育 2h, PBS 漂洗 10min \times 3, DAB 显色 2min, 苏木素复染, 脱水、透明、封片。显微镜下观察。

1.2.2 酚氯仿法提取 DNA 石蜡包埋组织薄片置于 1.5ml EP 管, 经二甲苯、无水乙醇处理、TE 裂解液及蛋白酶 K 消化后, 加入酚氯仿(Tris-饱和酚:三氯甲烷:异戊醇=25:24:1) 轻震荡、离心, 提取上层上清液, 加入预冷的无水乙醇后放于 -70 $^{\circ}$ C 冰箱 4h, 0 $^{\circ}$ C 12000rpm 离心 30min, 弃上清, 再加入 70% 乙醇 4 $^{\circ}$ C 12000rpm 离心 10min, 弃上清, 干燥, 加入 50 μ l DNA 溶解液溶解 DNA, 4 $^{\circ}$ C 保存备用。

1.2.3 PCR NOTCH1 HD-N、HD-C、TAD、PEST 通过降落 PCR 扩增, 反应体系 50 μ l(模板 1 μ l, 引物 F、R 各 1 μ l, Premix Tap 25 μ l, 水 22 μ l)。反应条件见表 1, 引物序列参考^[12]。

表 1 NOTCH1 PCR 反应条件

Table 1 the PCR reaction conditions of the NOTCH1

Domain/exon	Primer	Sequence	Annealing temperature ($^{\circ}$ C)
HD-N/exon 26	26-F	5-GGAAGGCGGCCTGAGCGTGTC-3	64 $^{\circ}$ C 0.5 $^{\circ}$ C/2cycle
	26-R	5-ATTGACCGTGGCGCCGGGTC-3	59 $^{\circ}$ C 25 cycle
HD-C/exon 27	27-F	5-GCCTCAGTGTCTCGGGC-3	68 $^{\circ}$ C 1 $^{\circ}$ C/2cycle
	27-R	5-GCACAAACAGCCAGCGTGTC-3	57 $^{\circ}$ C 25 cycle
TAD/exon 34	TAD-F	5-GCTGGCCTTTGAGACTGGC-3	68 $^{\circ}$ C 1 $^{\circ}$ C/2cycle
	TAD-R	5-GCTGAGCTCAGCCAAGGT-3	57 $^{\circ}$ C 25 cycle
PEST/exon 34	PEST-F	5-CAGATGCAGCAGCAGAACCTG-3	68 $^{\circ}$ C 1 $^{\circ}$ C/2cycle
	PEST-R	5-AAAGGAAGCCGGGTCTCGT-3	57 $^{\circ}$ C 25 cycle

1.2.4 SSCP 基因多态性检测 取 8 μ l 扩增产物加入 2 μ l 变性液(去离子甲酰胺、EDTA、溴酚蓝、二甲苯酚)98 $^{\circ}$ C 变性 10min, 立即置于冰上 5min, 6% 聚丙烯酰胺凝胶电泳, 60V, 5h, 溴化乙锭染色 30min 采图。

1.2.5 基因测序 PCR 扩增产物 40 μ l 送至上海桑尼测序部测序。

1.3 统计分析

1.3.1 免疫组化结果的统计 细胞计数标准: 在 40 \times 10 倍显微镜下随即取 10 个视野, 各计数 100 个淋巴瘤细胞计数其免疫

组化染色阳性率: 无免疫组化染色阳性 0 分; 1%-25% 1 分; 26%-50% 2 分; 51%-75% 3 分; 76%-100% 4 分。染色强度标准: 按染色深浅分类, 正常细胞染色为蓝色, 免疫组化阳性细胞按其染色强度可为浅黄色、金黄色、棕黄色不等, 依次记为 0 分、1 分、2 分、3 分。蛋白表达水平综合细胞计数机染色强度分类: 细胞计数 \times 染色强度, 其乘积为 0 分是记为 "-"; 1-3 分时记为 "+"; 4-6 分时记为 "++"; 7-9 分时记为 "+++"; 10-12 分时记为 "++++"。

1.3.2 临床资料的统计 统计患者的性别、年龄、诊断、病理、免疫组化、IPI 分期、治疗、预后及生存时间。

1.3.3 统计方法 SPSS13.0 非秩和检验和生存时间分析法。

2 结果与分析

2.1 免疫组化

活化型 notch1 抗体是针对 notch1 受体活化状态下转移至细胞核的胞内段 NICD 的特异性抗体。本实验中 20 例外周 T 细胞淋巴瘤患者肿瘤细胞核染色均为阳性,而 5 例反应性增生

淋巴结染色阴性(结果见图 1),两者比较($P=0.00<0.05$)有统计学意义。通过分析免疫组化结果,13 例 PTCL NOS 型淋巴瘤组织细胞体积大致均匀,细胞核染色,染色强度较强,7 例 ALCL 组织中可见体积大小不均一细胞,其中体积较大细胞染色强度较体积较小的细胞强,且前者同时出现细胞核和细胞质 NICD 表达。比较 PTCL NOS 型和 ALCL 活化型 notch1 着色强度($P=0.047<0.05$)有统计学意义。以上实验结果提示外周 T 细胞淋巴瘤患者高表达活化型 Notch1 受体,而其亚型中 PTCL NOS 型较 ALCL 患者高表达活化型 notch1 受体。

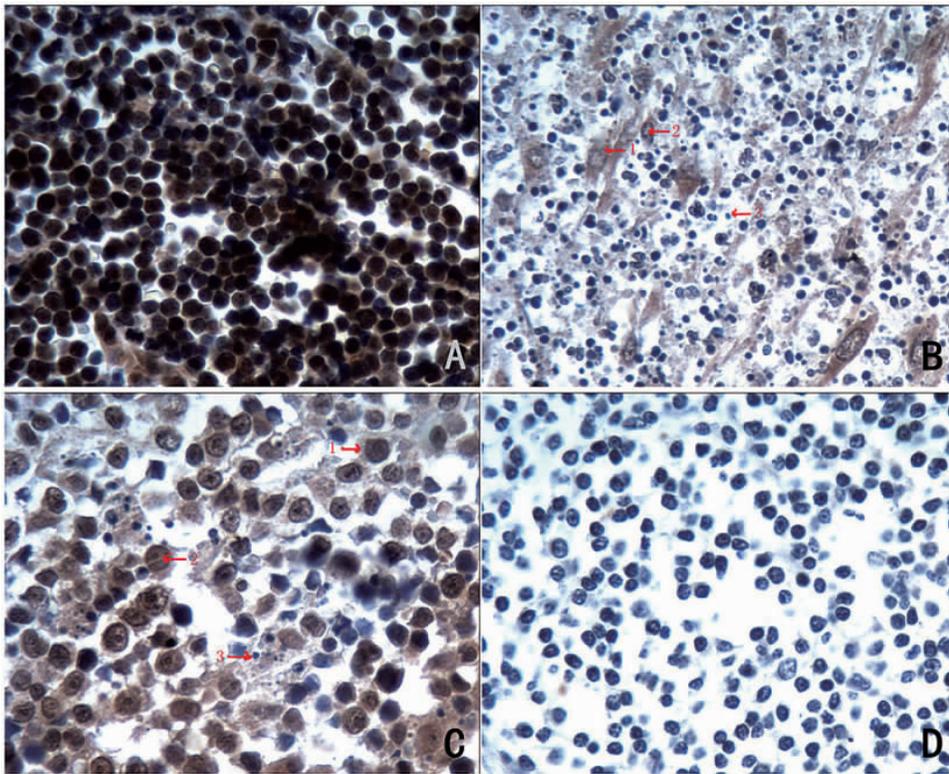


图 1 activated notch1 免疫组化 :A: 外周 T 细胞 非特指型组织细胞核染色阳性 ;B、C :ALCL 组织部分阳性 其中箭头 1 示体积较大细胞细胞质染色阳性 箭头 2 示体积较大细胞细胞核染色阳性 箭头 3 示体积较小细胞染色阴性 ;D :阴性对照 ,反应性增生组织染色阴性

Fig. 1 Immunohistochemistry with activated anti-notch1 :A: strong staining of the PTCL NOS; B、C: part staining of the ALCL, and

Immunohistochemistry staining with the big cells enchylema(1), the big cells nucleus(2), no staining with the small cells(3); (D) the control tissues are negative

2.2 PCR-SSCP 及基因测序

PCR-SSCP 法通过观察突变基因迁移率改变,本实验中有 10 例患者 HD-C 扩增成功,其中有 2、6、15、19 号标本共 4 例患者伴有突变;另三个片段扩增效率较差(见图 2),可能为石蜡组织基因对于大片的扩增效率较低。对外周 T 细胞淋巴瘤患者 HD-C、HD-N、PEST、TAD 四个 DNA 片段均扩增成功的患者行基因测序结果证实突变类型多为点突变,结果如下(见图 3)。根据基因组信息分析 HD-C、PEST 区域的点突变有意义,HD-N 突变无意义,本例实验中两名患者 TAD 区域无突变。

2.3 活化型 Notch1 对外周 T 细胞淋巴瘤生存期的影响

统计 20 例淋巴瘤患者的生存时间,通过 SPSS 13.0 的生存期分析结果提示 PTCL NOS 患者的中位生存期为 7.25 月,

ALCL 患者的中位生存期为 30.2 月,见图 4。间变大细胞淋巴瘤患者的生存期较外周 T 细胞淋巴瘤,非特指淋巴瘤患者的生存时间长。

3 讨论

T 细胞非霍奇金淋巴瘤,在我国约占 25%-35%。外周 T 细胞淋巴瘤占非霍奇金淋巴瘤的 10%,其中 PTCL NOS 型是最常见的外周 T 细胞淋巴瘤,约占 50%左右,而另一亚型 ALCL 约占 2%-3%。由于 T 细胞淋巴瘤发病率低,对于 T 细胞非霍奇金淋巴瘤尚无完整的临床研究指导诊断和治疗,目前大多是治疗参照 B 细胞非霍奇金淋巴瘤,除个别亚型外,大部分患者预后较差,生存时间短^[4,15]。

近年来,多组实验证实约有 50%人类 T-ALL 患者及鼠类

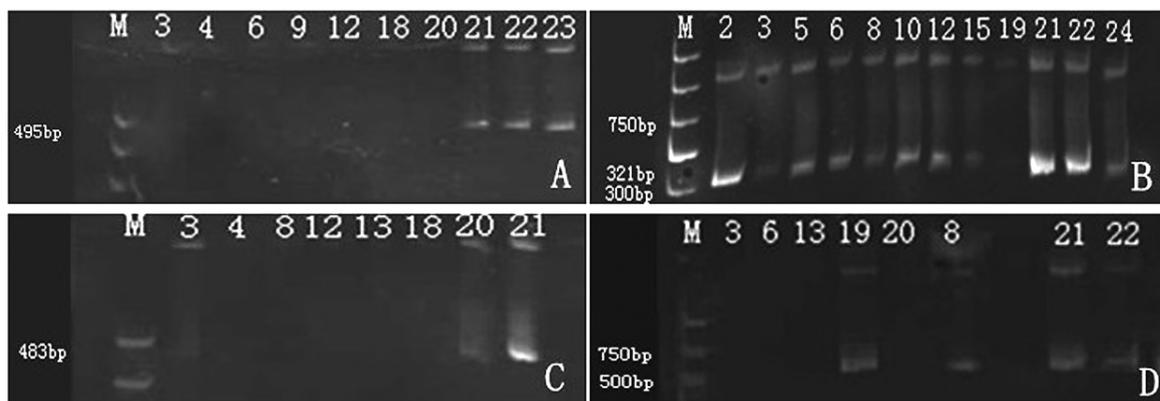


图2 PCR-SSCP 结果 A :HD-N B :HD-C C :TAD D :PEST ;1-20 号编号为 20 例淋巴瘤患者 ;21-25 编号为反应性增生患者

Fig.2 the results of the PCR-SSCP A :HD-N B :HD-C C :TAD D :PEST ;the number 1-20 stand for the patients of PTCL, 21-25 are the controls

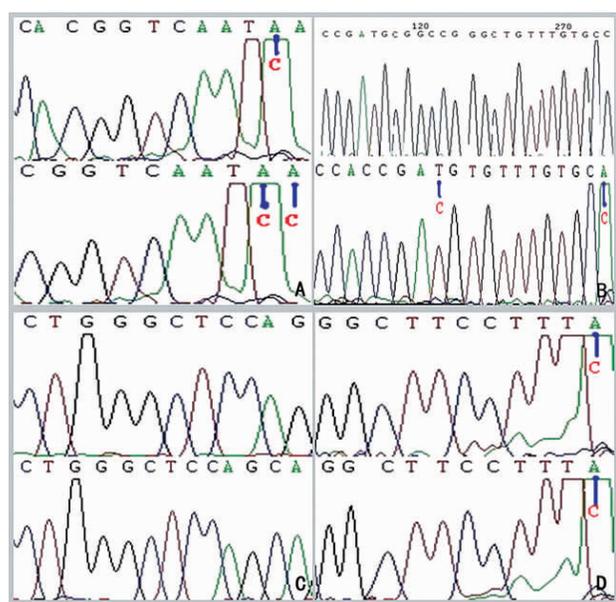


图3 基因测序结果 (A) HD-N 存在点突变 C-A (B) HD-C 存在点突变 C-T/A (C) TAD 无突变 (D) PEST 存在点突变 C-A ;

Fig.3 point mutation of the NOTCH 1 (A) HD-N domain C-A ;(B) HD-C domain C-T/A; (C) TAD domain no mutation ; (D) HD-C domain C-A

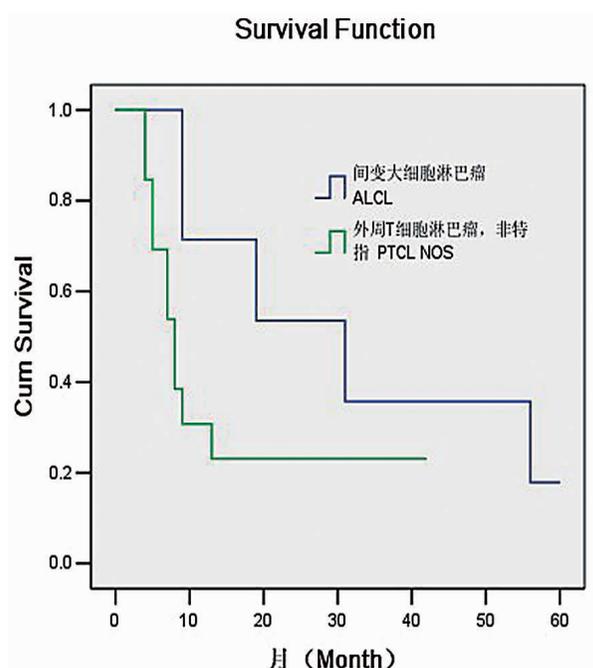


图4 外周 T 细胞淋巴瘤患者生存时间

Fig.4 the survival time of the PTCL

淋巴瘤伴有癌基因 NOTCH1 的突变^[11-13,16]。本实验结果表面外周 T 细胞淋巴瘤患者高表达活化型 *notch1* 抗体, 比较 PTCL NOS 型和 ALCL 亚型间活化型 *notch1* 表达有统计学意义, PTCL NOS 型较 ALCL 患者高表达活化型 *notch1*。结合 *notch1* 免疫组化及生存时间, 我们考虑 *notch1* 异常活化可能为影响外周 T 细胞淋巴瘤的一个因素。Kamstrup MR 等人实验同样证实了皮肤 T 细胞淋巴瘤高表达 *notch1*, 并且发现 *notch1* 与淋巴瘤的分期成正相关, GSI 类制剂可促进肿瘤细胞的凋亡^[10]。Jundt F 等人实验通过免疫组织化学法检测 ALCL 患者高表达 *notch1* 受体, 异常活化的 Jagged1/ *notch1* 信号通路促进 ALCL 细胞系的增值, 并且通过激活下游 NF-KB 信号通路抑制 HES 细胞系的凋亡^[9]。本实验通过扩大样本量, 采用免疫组织化学方法检测了外周 T 细胞淋巴瘤及血管免疫母细胞淋巴瘤组织

NF-KB 的表达, 结果显示上述两者均表达 NF-KB, 且血管免疫母细胞淋巴瘤组织较外周 T 细胞淋巴瘤组织高表达, 结果未附图。NF-KB 是调节细胞增殖、分化、发育的另一个重要分子^[15]。NF-KB 是由 RAL 家族蛋白的同源或者异源二聚体组成, 在大多数细胞中 NF-KB 与其抑制蛋白 IκB 家族的成员结合, 当 IκB 被 IκB 酶(IKK)水解后活化 NF-KB 信号通路, 激活下游基因^[18-20]。近年的研究发现 *notch1* 信号通路和 NF-KB 信号通路间相互作用。Lluis E 等实验小组证实, 在 T-ALL 中 *notch1* 信号通路通过下游基因 HES 活化 NF-KB 信号通路^[21]。Kamstrup MR 等人的实验发现皮肤 T 细胞淋巴瘤高表达活化型 *notch1*, 并且通过抑制 NF-KB 可引起与抑制 *notch1* 信号通路相似的诱导皮肤 T 细胞肿瘤凋亡作用^[22]。综合观之, *notch1* 的异常活化及其信号通路的研究可能为外周 T 细胞淋巴瘤的治疗提供新的靶

点。然而关于 *notch1* 信号异常活化的具体机制目前研究尚少。前人的实验发现约有 50%左右的急性 T 淋巴细胞白血病患者 NOTCH1 基因突变导致异常活化的 notch 信号通路,突变位点多位于 23、24 号外显子的 HD-N、HD-C、TAD、PEST 四个片段。假设外周 T 细胞淋巴瘤患者异常活化的 *notch1* 同样伴有基因突变。我们通过 PCR-SSCP 分析存在基因突变,通过对两例高表达活化型 *notch1* 抗体患者的 HD-N、HD-C、TAD、PEST 四个片段行基因测序,结果显示有个别位点伴有点突变,即部分高表达 *notch1* 的 PTCL 患者可能存在 NOTCH1 基因的突变。但因 T 细胞淋巴瘤发病率低,取材难,关于其大样本临床研究仍是一个亟待解决的难题。我们将会在今后的实验中更深入的研究,为其诊断治疗奠定基础。

参考文献(References)

- [1] Ferrando A. The role of NOTCH1 signaling in T-ALL[J]. Hematology, 2009, 2009(1): 353-361
- [2] Maddalena P, Ferrando A. Molecular pathogenesis and targeted therapies for NOTCH1-induced T-cell acute lymphoblastic leukemia [J]. Blood Reviews, 2011, 25(2): 83-90
- [3] Milner LA, Kopan R, Martin DI, et al. A human homologue of the drosophila developmental gene, notch, is expressed in CD34+ hematopoietic precursors[J]. 1994, 83(8): 2057-2062
- [4] Ellisen LW, Bird J, West DC, et al. TAN-1, the human homolog of the drosophila notch gene, is broken by chromosomal translocations in T lymphoblastic neoplasms [J]. Cell, 1991, 66(4): 649-661
- [5] Stier S, Cheng T, Dombkowski D, et al. Notch1 activation increases hematopoietic stem cell self-renewal in VIVO and favors lymphoid over myeloid lineage outcome[J]. Blood, 2002, 99(7): 2369-2378
- [6] Hasserjian RP, Aster JC, Davi F, et al. Modulated expression of notch1 during thymocyte development[J]. Blood, 1996, 88(3): 970-997
- [7] Maillard I, Weng AP, Carpenter AC, et al. Mastermind critically regulates Notch-mediated lymphoid cell fate decisions [J]. Blood, 2004, 104(6): 1696-1702
- [8] Pear WS, Aster JC, Scott ML, et al. Exclusive development of T cell neoplasms in mice transplanted with bone marrow expressing activated notch alleles[J]. J. Exp. MED, 1996, 183(5): 2283-2291
- [9] Jundt F, Anagnostopoulos I, Förster R, et al. Activated Notch1 signaling promotes tumor cell proliferation and survival in hodgkin and anaplastic large cell lymphoma [J]. Blood, 2002, 99 (9): 3398-3403
- [10] Kamstrup MR, Gjerdrum LM, Biskup E, et al. Notch1 as a potential therapeutic target in cutaneous T-cell lymphoma[J]. Blood, 2009, 116 (14): 2504-2512
- [11] Mansour MR, Linch DC, Foroni L, et al. High incidence of Notch-1 mutations in adult patients with T-cell acute lymphoblastic leukemia[J]. Leukemia, 20(3): 537-539
- [12] Mansour MR, Duke V, Foroni L, et al. Notch-1 mutations are secondary events in some patients with T-Cell acute lymphoblastic leukemia[J]. CLIN Cancer RES, 2007, 13(23): 1078-1432
- [13] Lee SY, Kumano K, Masuda S, Hangaishi A, et al. Mutations of the Notch1 gene in T-cell acute lymphoblastic leukemia: analysis in adults and children[J]. Leukemia, 2005, 19(10): 1841-1843
- [14] 安刚, 齐军元, 邱录贵. 外周 T 细胞淋巴瘤的治疗进展[J]. 中华血液学杂志, 2008, 1(29): 714-720
An Gang, Qi Jun-yuan, Qiu Lu-gui. Advance in treatment of the PTCL[J]. Chin J Hemato, 2008, V 1. 2 9: 714-720
- [15] 袁晓莉, 邱录贵. T 细胞淋巴瘤的治疗进展[J]. 中华血液学杂志, 2006, 27(10): 706-709
Yuan Xiao-li, Qiu Lu-gui. Advance in treatment of the t-cells lymphoma[J]. Chin J Hemato, 2006, 27(10): 706-709
- [16] Spaulding C, Reschly EJ, Zagort DE, et al. Notch1 co-opts lymphoid enhancer factor 1 for survival of murine T-cell lymphomas[J]. Blood, 2007, 110(7): 2650-2658
- [17] 宋祖军, 王少波, 王琦, 等. NF- κ B 的研究进展[J]. 世界急危重病医学杂志, 2007, 4(1): 1693-1696
Song n, Wang Shao-bo, Wang Q, et al. The progress of Nuclear factor NF- κ B [J]. Int J Emerg and Crit Care Med, 2007 Vol.4 No 1 1693-1696
- [18] Aifantis I, Tomas V, Buonamici S. Notches, nfks and the making of T cell leukemia[J]. Cell Cycle, 2007, 6(4): 403-406
- [19] Naoki Y, and D W, Naoki Y. Constitutive activation of NF-kappa B in primary adult T-Cell leukemia cells [J]. Blood, 1999, 93 (7): 2360-2368
- [20] Vilimas T, Mascarenhas J, Palomero T, et al. Targeting the NF-kB signaling pathway in Notch1 induced T-cell leukemia [J]. Nature medicine, 2007, 13(1): 70-77
- [21] Espinosa L, Cathelin S, D'Altri T, et al. The Notch/Hes1 pathway sustains NF-kB activation through CYLD repression in T cell leukemia [J]. Cancer. cell, 2010, 18(9): 268-281
- [22] Kamstrup MR, Gjerdrum LM, Biskup E, et al. Notch1 as a potential therapeutic target in cutaneous T-cell lymphoma[J]. Blood, 2010, 118(14): 2504-2512