

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2017.12.008

文章编号: 1005-8982(2017)12-0040-06

## 白血病微卫星不稳定与靶基因移码突变的研究

母光福,李文锦,李璨,陈方平

(中南大学湘雅医院 血液科,湖南 长沙 410008)

**摘要:目的** 探究微卫星不稳定(MSI)的急性淋巴细胞白血病(ALL)中 *SETD1B* 和 *TTK* 基因微卫星序列移码突变的情况。**方法** 采用荧光片段聚合酶链反应(PCR)对 ALL 细胞株和临床样本行 MSI 检测。采用基因测序和荧光片段 PCR 检测 *SETD1B*、*TTK* 基因微卫星序列的移码突变。**结果** ALL 细胞株 MSI 阳性率为 80.0%(4/5); 儿童 ALL 患者骨髓样本 MSI 阳性率为 25.0%(3/12); 成人 ALL 患者骨髓样本 MSI 阳性率为 20.0%(2/10)。Molt4 细胞株中 *SETD1B* 基因微卫星序列存在移码突变 c.22delC, *TTK* 基因微卫星序列存在移码突变 c.2560delA; CCRF-CEM 细胞株中 *SETD1B* 基因微卫星序列存在移码突变 c.22delC; ALL 患者骨髓样本中 *SETD1B* 和 *TTK* 基因微卫星序列均未检测到上述移码突变。**结论** MSI 诱导 *SETD1B* 和 *TTK* 基因微卫星序列移码突变可发生于 ALL 细胞株。

**关键词:** 微卫星不稳定;白血病;移码突变

**中图分类号:** R733.7

**文献标识码:** A

## Microsatellite instability and target gene frameshift mutations in leukemia

Guang-fu Mu, Wen-jin Li, Can Li, Fang-ping Chen

(Department of Hematology, Xiangya Hospital, Central South University, Changsha, Hunan 410008, China)

**Abstract: Objective** To investigate frameshift mutations of microsatellite sequence in *SETD1B* and *TTK* genes in acute lymphoblastic leukemia (ALL) with microsatellite instability (MSI). **Methods** Fluorescent fragment PCR was used for defining the microsatellite status of ALL cells both in cell lines and bone marrow samples. Sanger sequencing and fluorescent fragment PCR were used for the detection of frameshift mutations of microsatellite sequences in *SETD1B* and *TTK* genes in ALL cells with MSI both in cell lines and bone marrow samples. **Results** The incidence of MSI in the ALL cell line was 80.0% (4/5). The incidence of MSI in the child ALL cells was 25.0% (3/12). The incidence of MSI in the adult ALL was 20.0% (2/10). Frameshift mutations of c.22delC in *SETD1B* gene and c.2560delA in *TTK* gene were detected in Molt4 cell line. Frameshift mutation of c.22delC in *SETD1B* gene was detected in CCRF-CEM cell line. None of the above frameshift mutations was detected in the ALL bone marrow samples. **Conclusions** MSI induced *SETD1B* and *TTK* gene frameshift mutations occur in the ALL cell lines.

**Keywords:** microsatellite instability; leukemia; frameshift mutation

微卫星是短串联重复 DNA 序列,微卫星不稳定(microsatellite instability, MSI)是微卫星序列重复数目的改变<sup>[1]</sup>。含 SET 结构域蛋白 1B(SET domain containing 1B, *SETD1B*)基因编码蛋白参与催化组蛋

白 H3 第 4 位赖氨酸(histone H3 lysine 4, H3K4)甲基化<sup>[2]</sup>。酪氨酸苏氨酸激酶(tyrosine threonine kinase, *TTK*)基因编码蛋白参与有丝分裂检测点功能<sup>[3]</sup>。MSI 诱导 *SETD1B*、*TTK* 基因移码突变参与结直肠癌的

收稿日期:2017-02-15

[通信作者] 陈方平, E-mail: [yxchenfp@qq.com](mailto:yxchenfp@qq.com); Tel: 13707485350

发生、发展<sup>[4-5]</sup>。急性淋巴细胞白血病(acute lymphoblastic leukemia, ALL)中也存在 MSI 现象,但是否存在 *SETD1B*、*TTK* 基因移码突变尚不清楚<sup>[6]</sup>。本研究通过荧光片段聚合酶链反应(polymerase chain reaction, PCR)与基因测序检测 ALL 中 MSI 现象与 *SETD1B*、*TTK* 基因的移码突变。

## 1 材料与方法

### 1.1 材料与试剂

人 ALL 细胞株 REH、Molt4、Daudi、Jurkat、CCRF-CEM 及人结肠癌细胞株 RKO 购自上海中国科学院上海细胞库,胎牛血清(美国 Hyclone 公司),无血清细胞冻存培养基(roswell park memorial institute 1640, RPMI 1640)(美国 Hyclone 公司),MEM/EBSS 液体培养基(美国 Gibco 公司),胰蛋白酶(美国 Gibco 公司),淋巴细胞分离液(北京赛驰生物科技有限公司),QIAamp DNA Blood Mini Kit(德国 Qiagen 公司),2×Phanta Max Master Mix(南京诺唯赞生物科技有限公司),Roche Fast Start Taq DNA polymerase(瑞士 Roche 公司),2.5×Buffer(北京阅微基因技术有限公司),ROX-500 分子量内标(北京阅微基因技术有限公司)。*SETD1B* 基因第 1 外显子正向引物:5'-CTGCCGATTGGATTCTTTCGCGTG-3',反向引物:5'-CTCGAGGCACTTGTCAACTC CAG-3'; *TTK* 基因第 22 外显子正向引物:5'-GAAC ACTATAGTGGTGGTGAAGTC-3',反向引物:5'-TA TACAGTGCCATAAGTGGTTGC-3' 均由上海捷瑞公司合成。*SETD1B* 基因第 1 外显子荧光片段 PCR 正向引物:FAM-5'-GATTCTTTCGCGTGTGTGTAGA-3',反向引物:5'-GGGTCAATCATCAACTTGTAATT-3'; *TTK* 基因第 22 外显子荧光片段 PCR 正向引物:FAM-5'-TTCCCAACTGTAAGAACAAGAGAGA-3',反向引物:5'-TTGCTGATAACACTTCAGAGTGATG-3' 均由北京阅微基因技术有限公司合成。Gene Amp 9700 PCR 仪、3130xl DNA analyzer 仪均购自美国 ABI 公司,稳压 DNA 电泳仪(美国 BioRad 公司),凝胶成像仪(上海天能公司)。

### 1.2 细胞培养

将 REH、Molt4、Daudi、Jurkat、CCRF-CEM 细胞株培养于含 12%胎牛血清的 RPMI 1640 培养液中,置于 37℃、5%二氧化碳 CO<sub>2</sub> 饱和湿度培养箱内传代培养,取对数生长期细胞用于实验。将 RKO 细胞株培养于含 10%胎牛血清的 MEM/EBSS 液体培养

基中,置于 37℃、5% CO<sub>2</sub> 饱和湿度培养箱内传代培养,取对数生长期细胞用于实验。

### 1.3 临床样本及健康志愿者样本

选取 2016 年 9 月 1 日 -2017 年 2 月 20 日在中南大学湘雅医院初诊的 22 例 ALL 患者,年龄 2~68 岁,平均 19.1 岁;其中儿童 12 例(年龄 <14 岁),成人 10 例(年龄 ≥14 岁);女性 7 例,男性 15 例;低危或标危 3 例,高危 19 例;B 细胞 ALL 19 例,T 细胞 ALL 3 例;采集骨髓样本于乙二胺四乙酸(ethylene diamine tetraacetic acid, EDTA)-K3 抗凝管中,采用淋巴细胞分离液法分离单个核细胞用于后续实验。10 例健康志愿者,年龄 21~46 岁,平均 31.6 岁,其中男性 4 例,女性 6 例,采集外周血样本于 EDTA-K3 抗凝管中用于后续实验;患者或家属、健康志愿者均签署知情同意书,并经本院伦理委员会批准。

### 1.4 DNA 提取

取对数生长期细胞或原代骨髓单个核细胞,悬浮于 200 μl 磷酸盐缓冲溶液中,按照 QIAamp DNA Blood Mini Kit 说明书提取基因组 DNA。取 200 μl 健康志愿者外周血标本,按 QIAamp DNA Blood Mini Kit 说明书提取基因组 DNA。

### 1.5 MSI 检测

以基因组 DNA 为模板,用荧光片段 PCR 对 BAT-25、BAT-26、NR-21、NR-24、NR-27 及 MONO-27 6 个单核苷酸重复位点进行复合扩增,在 ABI 3130xl 型遗传分析仪上进行分析<sup>[7]</sup>。

### 1.6 Sanger 测序

加入 2×Phanta master mix 25 μl,正反向引物各 1 μl,基因组 DNA 200 ng,加双蒸水补足 50 μl,进行 PCR 扩增反应,扩增产物经凝胶成像后在 ABI 3130xl 型遗传分析仪上进行分析。

### 1.7 荧光片段 PCR 检测

加入 2.5×Buffer 4 μl, Roche Fast Start Taq DNA polymerase 0.2 μl,正反向引物各 1 μl,基因组 DNA 100 ng,加双蒸水补足 10 μl,进行 PCR 扩增反应,采用荧光标记的引物在 Gene Amp 9700 PCR 仪中扩增,扩增产物在 ABI 3130xl 型遗传分析仪中行片段长度分析。

### 1.8 统计学方法

数据分析采用 SPSS 22.0 统计软件,计数资料以率(%)表示,用 Fisher 确切概率法,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 ALL 细胞株中存在 MSI 现象

微卫星标志位点通过荧光片段 PCR 检测,微卫星标志位点 PCR 产物长度相差  $\geq 3$  bp 的片段为

MSI 阳性状态。80.0%(4/5)ALL 细胞株为 MSI 阳性,其中 REH、Molt4、Daudi、Jurkat 为 MSI 阳性细胞株;CCRF-CEM 为 MSI 阴性细胞株;对照组结肠癌细胞株 RKO 为 MSI 阳性细胞株。见附表。

附表 MSI 与靶基因移码突变的关系

细胞株	微卫星标志						靶基因	
	NR21	NR24	NR27	BAT25	BAT26	Mono27	SETD1B	TTK
REH	+	-	-	+	-	-	-	-
Molt4	+	-	-	+	+	-	+	+
Daudi	-	-	-	-	-	+	-	-
CCRF-CEM	-	-	-	-	-	-	+	-
Jurkat	-	-	-	+	-	+	-	-
RKO	+	-	+	-	-	-	+	+

注:+:微卫星标志为不稳定状态或靶基因微卫星存在移码突变;-:微卫星标志为稳定状态或靶基因微卫星不存在移码突变

### 2.2 ALL 临床样本中存在 MSI 现象

共纳入 22 例 ALL 患者,其中 12 例 ALL 患儿(年龄  $< 14$  岁)根据初诊时的资料,按照儿童急性淋巴细胞白血病诊疗建议(第 4 次修订)标准<sup>[9]</sup>,分为低危组、标危组及高危组;10 例成人 ALL 患者(年龄  $\geq 14$  岁)根据初诊时资料,按中国成人急性淋巴细胞白血病诊断与治疗指南(2016 年版)标准<sup>[9]</sup>,分为标危组和高危组。初治 ALL 患儿骨髓样本 MSI 阳性率为 25.0%(3/12),初治成人 ALL 患者骨髓样本 MSI 阳性率为 20.0%(2/10),经 Fisher 确切概率法,差异无统计学意义( $P=1.000$ );女性患者骨髓样本 MSI 阳性率为 14.3%(1/7),男性患者骨髓样本 MSI 阳性率为 26.7%(4/15),经 Fisher 确切概率法,差异无统计学意义( $P=1.000$ );低危或标危组 ALL 患者骨髓样本 MSI 阳性率为 33.3%(1/3),高危组 ALL 患者骨髓样本 MSI 阳性率为 21.1%(4/19),经 Fisher 确切概率法,差异无统计学意义( $P=1.000$ );B 细胞 ALL 患者骨髓样本 MSI 阳性率为 21.1%(4/19),T 细胞 ALL 患者骨髓样本 MSI 阳性率为 33.3%(1/3),经 Fisher 确切概率法,差异无统计学意义( $P=1.000$ )。10 例健康志愿者外周血标本均为 MSI 阴性。

### 2.3 基因测序在 ALL 细胞株中检测到 SETD1B 和 TTK 基因移码突变

在 Molt4 细胞株中 SETD1B 基因第 1 外显子 C8 微卫星序列存在移码突变 c.22delC, TTK 基因第 22 外显子 A9 微卫星序列存在移码突变 c.2560delA;在 CCRF-CEM 细胞株中 SETD1B 基因第 1 外显子 C8

微卫星序列存在移码突变 c.22delC, TTK 基因第 22 外显子 A9 微卫星序列为野生型;在 RKO 细胞株中 SETD1B 基因第 1 外显子 C8 微卫星序列存在突变 c.22delC, TTK 基因第 22 外显子 A9 微卫星序列存在突变 c.2560delA;在 REH、Daudi、Jurkat 细胞株中 SETD1B 第 1 外显子 C8 微卫星序列、TTK 基因第 22 外显子 A9 微卫星序列均为野生型(见图 1、2)。22 例 ALL 原代骨髓单个核细胞基因组 DNA 及 10 例健康志愿者外周血基因组 DNA 中 SETD1B 第 1 外显子 C8 微卫星序列、TTK 基因第 22 外显子 A9 微卫星序列均为野生型。

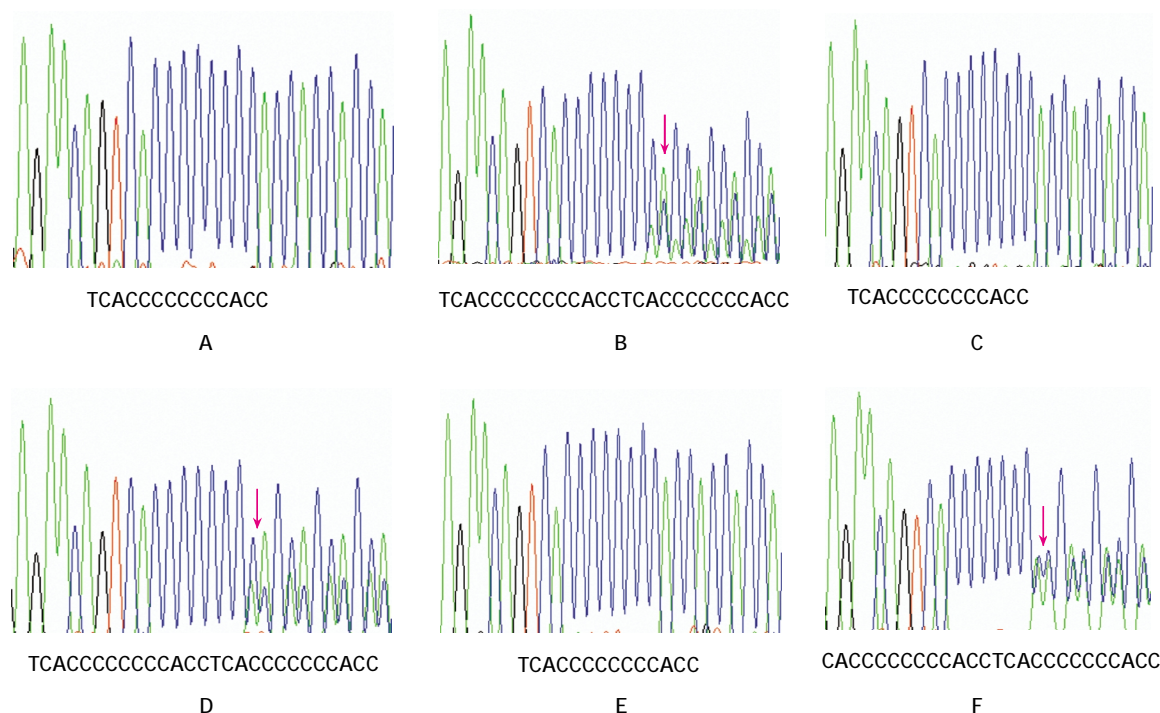
### 2.4 荧光片段 PCR 在 ALL 细胞株中检测到 SETD1B 和 TTK 基因移码突变

在 Molt4 细胞株中,SETD1B 基因第 1 外显子 C8 微卫星序列存在 2 个片段长度,该 2 个片段长度相差 1 bp, TTK 基因第 22 外显子 A9 微卫星序列存在 2 个片段长度,该 2 个片段长度相差 1 bp;在 CCRF-CEM 细胞株中,SETD1B 基因第 1 外显子 C8 微卫星序列存在 2 个片段长度,该 2 个片段长度相差 1 bp, TTK 基因第 22 外显子 A9 微卫星序列片段仅存在 1 个片段长度;在 RKO 细胞株中,SETD1B 基因第 1 外显子 C8 微卫星序列存在 2 个片段长度,该 2 个片段长度相差 1 bp, TTK 基因第 22 外显子 A9 微卫星序列存在 2 个片段长度,该 2 个片段长度相差 2 bp;在 REH、Daudi、Jurkat 细胞株中,SETD1B 基因第 1 外显子 C8 微卫星序列有且仅有 1 个片段长度,TTK 基因第 22 外显子 A9 微卫星序列有且仅有 1 个片



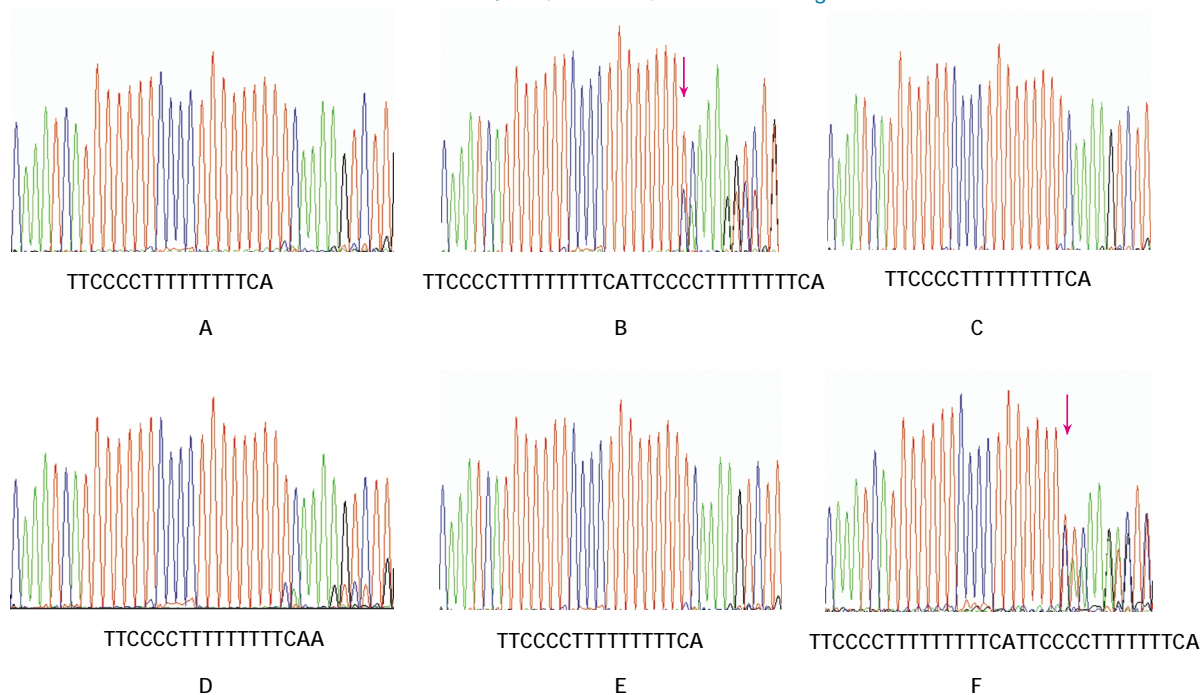
段长度(见图 3、4)。22 例 ALL 原代骨髓单个核细胞基因组 DNA 及 10 例健康志愿者外周血基因组 DNA 中 *SETD1B* 基因第 1 外显子 C8 微卫星序列有

且仅有 1 个片段长度, *TTK* 基因第 22 外显子 A9 微卫星序列有且仅有 1 个片段长度。



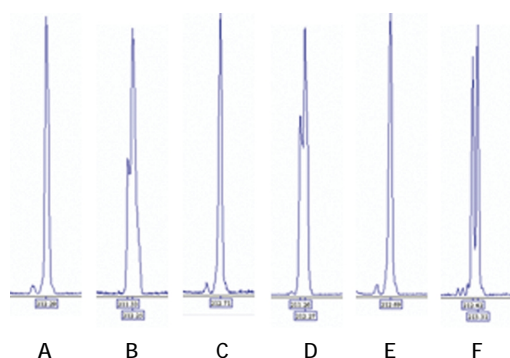
A:REH 为 C8 : C8 纯合子;B:Molt4 为 C7 : C8 杂合子;C:Daudi 为 C8 : C8 纯合子;D:CCRF-CEM 为 C7 : C8 杂合子;E:Jurkat 为 C8 : C8 纯合子;F:RKO 细胞株为 C7 : C8 杂合子。红色箭头示发生移码突变

图 1 *SETD1B* 基因第 1 外显子 C8 微卫星序列 Sanger 测序



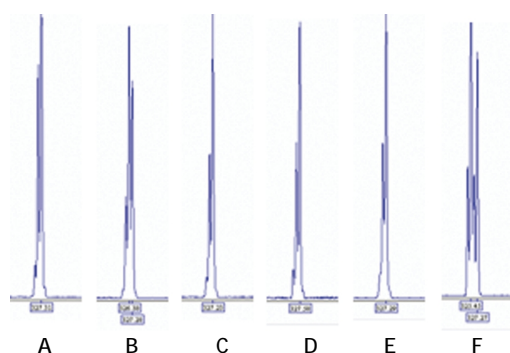
A:REH 为 A9 : A9 纯合子;B:Molt4 为 A8 : A9 杂合子;C:Daudi 为 A9 : A9 纯合子;D:CCRF-CEM 为 A9 : A9 纯合子;E:Jurkat 为 A9 : A9 纯合子;F:RKO 细胞株为 A7 : A9 杂合子。红色箭头示发生移码突变

图 2 *TTK* 基因第 22 外显子 A9 微卫星序列 Sanger 测序



A:REH 为 1 个片段长度;B:Molt4 为 2 个片段长度,相差 1 bp;  
C:Daudi 为 1 个片段长度;D:CCRF-CEM 为 2 个片段长度,相差 1 bp;  
E:Jurkat 为 1 个片段长度;F:RKO 细胞株为 2 个片段长度,相差 1 bp

图 3 SETD1B 基因第 1 外显子 C8 微卫星序列荧光片段



A:REH 为 1 个片段长度;B:Molt4 为 2 个片段长度,相差 1 bp;  
C:Daudi 为 1 个片段长度;D:CCRF-CEM 为 1 个片段长度;E:Jurkat  
为 1 个片段长度;F:RKO 细胞株为 2 个片段长度,相差 2 bp

图 4 TTK 基因第 22 外显子 A9 微卫星序列荧光片段

### 3 讨论

本实验通过 6 个单碱基串联序列位点 BAT25、BAT26、NR-21、NR-24、NR-27、MONO27 检测白血病细胞的微卫星状态,发现 REH、Molt4、Jurkat、Daudi 细胞株均为 MSI 阳性,与 HAM 等<sup>[10]</sup>报道的结果一致。BEST 等<sup>[9]</sup>报道,CCRF-CEM 细胞株是 MSI 阳性,而本研究中 CCRF-CEM 细胞株被认定为 MSI 阴性,这可能与微卫星标志位点选择差异相关。MSI 现象最早发现于结直肠癌中,其在结直肠癌中的研究较为成熟,具备较完善的 MSI 状态判断标准<sup>[1]</sup>。对于白血病,目前尚无统一的 MSI 状态判断标准,同一细胞株微卫星状态在不同的研究报道可不一致。因此,在白血病中尚需寻找高敏感性、高特异性的 MSI 的检测标志组合。

本研究发现,初治 ALL 患者的 MSI 阳性率较低,其中初治 ALL 患儿骨髓样本 MSI 阳性率为 25.0%,初治成人 ALL 骨髓样本 MSI 阳性率为

20.0%,与 SELICK 等<sup>[11]</sup>的报道一致。本研究样本量较小,缺乏复发难治 ALL 患者中 MSI 发生的资料,但有研究报道 MSI 更易发生于复发或继发性白血病<sup>[12-13]</sup>。本研究还发现,B 细胞 ALL 骨髓样本 MSI 阳性率为 21.0%,T 细胞 ALL 骨髓样本 MSI 阳性率为 33.3%,B 细胞白血病的 MSI 阳性率比 T 细胞白血病低,与 INOUE 等<sup>[14]</sup>的报道一致。有研究报道,MSI 阳性的白血病倾向于发生在免疫抑制状态的患者<sup>[15]</sup>。总结既往研究可发现,血液肿瘤的 MSI 阳性率比实体肿瘤低,原发和初治白血病的 MSI 阳性率比继发和复发白血病低,髓系白血病 MSI 阳性率比淋系白血病低,B 细胞白血病 MSI 阳性率比 T 细胞白血病低。这是因为 MSI 导致靶基因移码突变所产生的异常蛋白,可诱导机体产生特异性活化 T 细胞,反而抑制 MSI 阳性细胞的生存<sup>[16]</sup>。肿瘤细胞诱发免疫应答的能力与机体的免疫状态造成不同肿瘤 MSI 阳性率的差异。基于该观点,有研究者尝试运用 MSI 阳性白血病中的异常蛋白,诱导机体产生特异性活化的 T 细胞,对该疾病进行免疫治疗<sup>[17]</sup>。MSI 阳性白血病的靶向免疫治疗处于初始阶段,仍需要更多研究阐明其机制。

在急性白血病中,MSI 的靶基因包括转化生长因子  $\beta$  受体 II 类(transforming growth factor- $\beta$  receptor type II, *TCF $\beta$ R II*) 基因、双链断裂修复 *MRE11* 基因等<sup>[10,14,18]</sup>。本研究通过 Sanger 测序及荧光片段 PCR 2 种独立的方法,首次报道在 Molt4、CCRF-CEM 细胞株中 *SETD1B* 基因存在移码突变 c.22delC。但在 22 例 ALL 临床骨髓样本中,未检测到该突变,这可能是因为样本量太小,或该突变的发生率不高所致。*SETD1B* 是一种重要的组蛋白甲基化相关基因,其编码的蛋白是组蛋白 H3K4 位点甲基化的重要催化酶<sup>[2]</sup>。组蛋白甲基化异常是白血病发生、发展的重要因素<sup>[19]</sup>。*SETD1B* 基因移码突变是否会导致其表达异常,以及如何参与白血病的发生、发展,仍需进一步研究阐明。本研究通过 Sanger 测序及荧光片段 PCR 2 种独立的方法,发现在 Molt4 细胞株中 *TTK* 基因存在突变 c.2560delA。本研究在 22 例 ALL 临床骨髓标本中未检测到该突变,这可能是因为样本量太小,或该突变的发生率不高所致。*TTK* 所编码的蛋白激酶,主要参与有丝分裂中纺锤体形成检测点功能,确保姐妹染色单体连接在纺锤体上后,才启动有丝分裂后期<sup>[20-21]</sup>。有丝分裂中纺锤体形成检测点功能的异常可发生于乳腺癌、结直肠癌等实体肿瘤中<sup>[5,22]</sup>。

CAMACHO 等<sup>[23]</sup>在淋巴瘤中也发现 *TTK* 基因突变,但该突变并非是 *MSI* 诱导的移码突变。在白血病中,*MSI* 诱导的 *TTK* 基因移码突变是否会影响其表达与功能仍需进一步研究证实。

#### 参 考 文 献:

- [1] YAMAMOTO H, IMAI K. Microsatellite instability: an update[J]. Archives of Toxicology, 2015, 89(6): 899-921.
- [2] SHINSKY S A, MONTEITH K E, VIGGIANO S, et al. Biochemical reconstitution and phylogenetic comparison of human SET1 family core complexes involved in histone methylation[J]. J Biol Chem, 2015, 290(10): 6361-6375.
- [3] LIU X, WINEY M. The MPS1 family of protein kinases[J]. Annu Rev Biochem, 2012, 81: 561-585.
- [4] CHOI Y J, OH H R, CHOI M R, et al. Frameshift mutation of a histone methylation-related gene SETD1B and its regional heterogeneity in gastric and colorectal cancers with high microsatellite instability[J]. Hum Pathol, 2014, 45(8): 1674-1681.
- [5] NIITYMAKI I, GYLFE A, LAINE L, et al. High frequency of *TTK* mutations in microsatellite-unstable colorectal cancer and evaluation of their effect on spindle assembly checkpoint[J]. Carcinogenesis, 2011, 32(3): 305-311.
- [6] BEST A, MATHESON E, MINTO L, et al. Mismatch repair and the downstream target genes, *PAX5* and *Ikaros*, in childhood acute lymphoblastic leukemia[J]. Leukemia Research, 2010, 34(8): 1098-1102.
- [7] SURAWEERA N, DUVAL A, REPERANT M, et al. Evaluation of tumor microsatellite instability using five quasimonomorphic mononucleotide repeats and pentaplex PCR [J]. Gastroenterology, 2002, 123(6): 1804-1811.
- [8] 中华医学会儿科学分会血液学组, 中华儿科杂志编辑委员会. 儿童急性淋巴细胞白血病诊疗建议(第 4 次修订)[J]. 中华儿科杂志, 2014, 52(9): 641-644.
- [9] 中国抗癌协会血液肿瘤专业委员会, 中华医学会儿科学分会白血病淋巴瘤学组. 中国成人急性淋巴细胞白血病诊断与治疗指南(2016 年版)[J]. 中华血液学杂志, 2016, 37(10): 837-845.
- [10] HAM M F, TAKAKUWA T, LUO W, et al. Impairment of double-strand breaks repair and aberrant splicing of *ATM* and *MRE11* in leukemia-lymphoma cell lines with microsatellite instability[J]. Cancer Science, 2006, 97(3): 226-234.
- [11] SELICK G S, LUBBE S J, MATUTES E, et al. Microsatellite instability indicative of defects in the major mismatch repair genes is rare in patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia: evaluation with disease stage and family history[J]. Leuk Lymphoma, 2007, 48(7): 1320-1322.
- [12] CASORELLI I, BOSSA C, BIGNAMI M. DNA damage and repair in human cancer: molecular mechanisms and contribution to therapy-related leukemias[J]. Int J Environ Res Public Health, 2012, 9(8): 2636-2657.
- [13] SHLUSH L I, CHAPAL-ILANI N, ADAR R, et al. Cell lineage analysis of acute leukemia relapse uncovers the role of replication-rate heterogeneity and microsatellite instability [J]. Blood, 2012, 120(3): 603-612.
- [14] INOUE K, KOHNO T, TAKAKURA S, et al. Frequent microsatellite instability and *BAX* mutations in T cell acute lymphoblastic leukemia cell lines[J]. Leukemia Research, 2000, 24: 255-262.
- [15] OFFMAN J. Defective DNA mismatch repair in acute myeloid leukemia/myelodysplastic syndrome after organ transplantation[J]. Blood, 2004, 104(3): 822-828.
- [16] ANGUILE S, van TENDELOO V F, BERNEMAN Z N. Leukemia-associated antigens and their relevance to the immunotherapy of acute myeloid leukemia[J]. Leukemia, 2012, 26(10): 2186-2196.
- [17] MALETZKI C, SCHMIDT F, DIRKS W G, et al. Frameshift-derived neoantigens constitute immunotherapeutic targets for patients with microsatellite-unstable haematological malignancies[J]. European Journal of Cancer, 2013, 49(11): 2587-2595.
- [18] GAYMES T J, MOHAMEDALI A M, PATTERSON M, et al. Microsatellite instability induced mutations in DNA repair genes *CtIP* and *MRE11* confer hypersensitivity to poly (ADP-ribose) polymerase inhibitors in myeloid malignancies[J]. Haematologica, 2013, 98(9): 1397-1406.
- [19] ZHU X, HE F, ZENG H, et al. Identification of functional cooperative mutations of *SETD2* in human acute leukemia[J]. Nat Genet, 2014, 46(3): 287-293.
- [20] ABRIEU A, MAGNAGHI-JAULIN L, KAHANA J A, et al. *Mps1* is a kinetochore-associated kinase essential for the vertebrate mitotic checkpoint[J]. Cell, 2001, 106(1): 83-93.
- [21] HEWITT L, TIGHE A, SANTAGUIDA S, et al. Sustained *Mps1* activity is required in mitosis to recruit *O-Mad2* to the *Mad1-C-Mad2* core complex[J]. J Cell Biol, 2010, 190(1): 25-34.
- [22] DANIEL J, COULTER J, WOO J H, et al. High levels of the *Mps1* checkpoint protein are protective of aneuploidy in breast cancer cells[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2011, 108(13): 5384-5389.
- [23] CAMACHO E, BEA S, SALAVERRIA I, et al. Analysis of *Aurora-A* and *hMPS1* mitotic kinases in mantle cell lymphoma[J]. Int J Cancer, 2006, 118(2): 357-363.

(童颖丹 编辑)