

· 综述 ·

组蛋白 H3.3 导致肿瘤发生的研究进展*

陈曦¹ 吴刚¹ 吴登龙^{1△}

[摘要] 组蛋白是真核生物染色体的重要组成成分,在真核生物细胞有丝分裂、减数分裂及胚胎发育过程中组蛋白均起着重要的作用。不同类型的组蛋白有着不同的特异结构并参与调节染色体的结构,从而保证了基因组 DNA 在整个细胞分裂周期中的精准复制并维持染色体结构的稳定。组蛋白 H3.3 作为组蛋白变异体的重要一员,其在基因转录、DNA 损伤修复及维持染色体的正常结构中均发挥着独特且重要作用。因此,当组蛋白 H3.3 发生突变之后会导致包括肿瘤在内多种疾病的发生。本文就目前对于组蛋白 H3.3 导致肿瘤发生的研究进展作一综述。

[关键词] 组蛋白 H3.3; 染色体; 肿瘤

doi:10.13201/j.issn.1001-1420.2019.09.015

[中图分类号] R329 **[文献标志码]** A

Current research progress of histone H3.3 induced tumorigenesis

CHEN Xi WU Gang WU Denglong

(Department of Urology, Tongji Hospital of Tongji University, Shanghai, 200065, China)

Corresponding author: WU Denglong, E-mail: wudenglong2013@126.com

Abstract Histones are the main protein components of eukaryotic chromatin. Histone plays an important role in mitosis, meiosis and embryonic development process. Different histones have many special different structures so they can modulate chromatin structure, ensuring the precise operation of cellular processes associated with genomic DNA and maintain the stability of chromatin. H3.3, an important H3 variant, plays an essential and specific role in gene transcription, DNA repair and maintaining genome integrity. So when histone H3.3 mutation occurs, it will lead to the occurrence of many diseases, including tumors. Here, we review the current research progress of histone H3.3 induced tumorigenesis.

Key words histone H3.3; chromosome; tumor

染色体由不断重复的核小体组成。正常情况下,核小体是组蛋白 H2A、H2B、H3、H4 及 DNA 缠绕形成的 8 聚体复合物。因组蛋白有 C 端及 N 端的尾状结构,所以其可发生甲基化、磷酸化、乙酰化及泛素化,并在 DNA 的转录后修饰(posttranscription modification, PTM)发挥重要作用^[1]。由于组蛋白是核小体的组成成分,决定了其可在染色体重建、DNA 损伤修复及异染色体形成等过程中起重要作用。因组蛋白变异体与典型组蛋白存在明显的结构差异,所以组蛋白变异体对各种过程的调节更有意义^[2]。变异体组蛋白发生改变后更易导致肿瘤的发生。

1 组蛋白 H3 家族成员及典型组蛋白 H3

作为组蛋白 H3 家族中的重要一员,组蛋白 H3 对维持染色体正常结构有重要意义。目前,在哺乳动物中发现了 2 种典型组蛋白 H3.1 和 H3.2 及一种变异体组蛋白 H3.3。编码组蛋白 H3.1 的

基因有 10 个,均位于 6 号染色体。3 个基因编码组蛋白 H3.2,均位于 1 号染色体^[3]。作为典型的组蛋白,组蛋白 H3.1 与 H3.2 只在一个氨基酸序列上存在不同(在第 96 位上,组蛋白 H3.1 是半胱氨酸而组蛋白 H3.2 是丝氨酸)^[4]。组蛋白 H3.1 与 H3.2 可与一些小分子物质(分子伴侣)结合并在染色体的重建中起作用。目前发现可以和典型组蛋白 H3 结合的分子伴侣有 Asfla、Asflb 及 NASP 等^[5]。当典型组蛋白 H3 与它们结合后便会在整个细胞周期中起作用。

2 变异体组蛋白 H3.3 及其特点

除典型组蛋白 H3 外,还存在变异体组蛋白 H3.3。这是因为组蛋白 H3.3 与典型组蛋白 H3 有 5 个不同的氨基酸序列^[4]。而这也意味着组蛋白 H3.3 存在更多的修饰方式。编码组蛋白 H3.3 的基因位于 1 号染色体(H3F3A)和 17 号染色体(H3F3B)上。与编码典型组蛋白 H3 的基因不同,编码组蛋白 H3.3 的 2 个基因均有内含子、多聚腺苷酸尾(polyA)及 5' 端的非编码结构序列。这些结构决定了组蛋白 H3.3 存在许多特殊结构,使组蛋

* 基金项目:国家自然科学基金(编号 81672526)

¹ 同济大学附属同济医院泌尿外科(上海,200065)[△] 审校者

通信作者:吴登龙, E-mail: wudenglong2013@126.com

白 H3.3 在 PTM 过程中更加重要^[6]。另外,组蛋白 H3.3 还可以和更多的分子伴侣结合,并在细胞增殖过程中发挥更重要的作用。组蛋白循环调节因子(HIRA)及细胞凋亡协助蛋白(DAXX)是目前发现仅可与组蛋白 H3.3 结合的分子伴侣^[5]。此外,组蛋白 H3.3 第 87 位上的亚麻酸、第 89 位上的异亮氨酸及第 90 位上的甘氨酸均位于组蛋白折叠域的 A2 螺旋上。这意味着组蛋白 H3.3 在与一些分子伴侣结合后可对染色体上的特殊位点起作用^[7]。

3 组蛋白 H3.3 在染色体中的作用

目前发现组蛋白 H3.3 对染色体的作用主要包括维持正常染色体结构、调节基因表达及抑制异染色体形成。Ahmad 等^[8]通过 DNA FISH 及免疫组化技术发现组蛋白 H3.3 对果蝇染色体合成全过程起作用。此外,还发现若基因 H3F3A 与 H3F3B 均不表达,则整个果蝇染色体合成全过程均会受到抑制。Chen 等^[9]通过对组蛋白 H2A.Z 与 H3.3 相互作用的研究也支持此观点。组蛋白 H2A.Z 是组蛋白 H2 的一种变异体结构,它可以维持单核小体的稳定并促进染色体纤维压缩结构的形成。组蛋白 H3.3 没有这种功能,但当组蛋白 H3.3 变异后会与组蛋白 H2A.Z 结合形成复合物。该复合物会抑制染色体纤维压缩结构的形成并导致染色体结构分离。虽然作用机制尚不明确,但足以证明组蛋白 H3.3 对维持染色体正常结构发挥作用。不过,Banaszynski 等^[10]发现了不同的结果,在小鼠的胚胎干细胞中缺乏组蛋白 H3.3 的细胞与正常细胞均可正常分裂增殖。这表明组蛋白 H3.3 并非在所有细胞中均起作用。

组蛋白 H3.3 也参与基因表达的调节。Jin 等^[11]发现在人类细胞中组蛋白 H3.3 在启动子、增强子及沉默子等结构中存在富集现象。此外,他们还发现组蛋白 H3.3 在启动子区域的富集对目的基因的表达有重要意义。Chen 等^[9]通过对 tRNA 的研究发现当组蛋白 H3.3 与增强子结合后会使得目的基因的表达活性升高。当使用 siRNA 敲出核内组蛋白 H3.3 后将导致目的基因转录水平下降并使核小体紧密结构发生改变。Straub 等^[12]发现组蛋白 H3.3 高表达于活跃基因的转位子上并参与 RNA 合成酶 II 信号调节因子的合成。这些研究均表明组蛋白 H3.3 可能是转录过程中的一种重要调节因子并参与调节基因组 DNA 的表达水平。

还有研究发现组蛋白 H3.3 可导致异染色体的形成。通过对全基因组测序发现组蛋白 H3.3 存在于包括逆转录病毒、端粒及近端着丝粒等异染色体结构中^[13]。Wong 等^[14]在小鼠胚胎干细胞中

发现端粒位点上依赖 DAXX 的组蛋白 H3.3 聚集对于维持端粒的完整结构有着重要作用。另外,Wong 等^[14]还发现在印记位点上同样存在组蛋白 H3.3,并认为 α -地中海贫血/X 连锁智力低下综合征基因(ATRX)与组蛋白 H3.3 在印记位点上的相互作用对于抑制异染色体的形成起重要作用。Elsässer 等^[15]发现组蛋白 H3.3 是 HIRA 募集多梳状抑制复合物 2(PCR2)的关键性抑制因素,组蛋白 H3.3 可抑制细胞内源性逆转录过程。这均表明组蛋白 H3.3 在抑制异染色体的形成中发挥作用。

4 组蛋白 H3.3 与恶性肿瘤发生的关系

因组蛋白 H3.3 在 DNA 的 PTM、维持正常的染色体结构、抑制异染色体的形成过程中发挥作用,因此当组蛋白 H3.3 发生变异时会导致许多肿瘤的发生。目前认为这主要与编码组蛋白 H3.3 的基因 H3F3A 上 K27M 位点或 H3F3B 上 K36M 位点突变有关^[16,17]。目前发现组蛋白 H3.3 突变将导致神经系统恶性肿瘤和骨肿瘤的发生。

4.1 K27M 与 K36M 突变导致肿瘤发生的机制

组蛋白 H3.3 的 N 端结构位于核小体外并有许多可调节的氨基酸残基(如位于第 4、9、27、36 号位的赖氨酸)。当这些氨基酸残基发生甲基化或乙酰化后将使正常细胞向肿瘤细胞发生转变^[18]。另外,H3K27 可因 PRC2 的作用而发生甲基化并变成 H3K27me2 或 H3K27me3。这些突变结构可以募集多梳状抑制复合物-1(PCR1)并导致 H2AK119 泛素化。泛素化后的 H2AK119 又可以募集 PRC2 并抑制染色体的正常分裂过程^[19]。H3K36me3 是 H3K36 的甲基化产物,也是 SETD2 转甲基酶的一种产物,其广泛存在于转录活跃结构之中。Elsässer 等^[15]发现 H3K36me3 可以延长转录过程。不过,Bender 等^[20]发现包括 BS69 在内的多种蛋白可以与 H3K36me3 相结合。BS69 是一种抑癌因子,它可以调节 E1A 及 c-Myb 的活性进而抑制基因的转录。H3K36me3 可以募集特定基因的延长因子聚集到 BS69 上并影响基因的转录活性。而且,Bender 等^[20]还发现 H3K36me3 可以与 RNA 剪切因子作用从而调节 RNA 的选择性剪切过程。这表明 H3K36 突变会导致肿瘤的发生,但机制有待进一步研究。

4.2 组蛋白 H3.3 与神经系统恶性肿瘤的关系

目前认为组蛋白 H3.3 改变后引发的神经系统恶性肿瘤主要包括神经胶质母细胞瘤(GBM)及弥漫性内生型桥脑胶质瘤(DIPG)。

GBM 是儿童最为常见的颅外神经恶性肿瘤之一,最常发生于婴幼儿。近一半的 GBM 发生于 < 2 岁的婴幼儿。作为儿童中枢神经系统常见的高

侵袭性肿瘤,GBM 具有极高的致死率。GBM 可发生于除颅外交感神经系统的任何部位。其中最为常见的是肾上腺,但也可出现在颈部、胸部、腹部及盆腔的神经组织中。通过对全外显子测序发现了可能导致 GBM 发生的分子机制:体细胞 H3F3A 基因位点突变后将导致组蛋白 H3.3 发生氨基酸序列的改变并导致肿瘤发生^[16]。而这一突变最常见于青少年患者^[21]。虽然 H3F3A 与 H3F3B 都参与编码组蛋白 H3.3,但目前没有证据表明 H3F3B 基因的改变会导致 GBM 的发生。Schwartzentruber 等^[21]曾假设这可能是 H3F3A 编码了某些正常情况下并不表达的 mRNA 引发的。Cordero 等^[22]发现 H3.3K27M 改变后也将会导致 GBM 的发生,当 H3.3K27M 发生突变后将导致细胞中 H3K27me3 的含量下降,但仅限于存在 H3.3K27M 突变并缺乏 PRC2 家族蛋白的细胞中。Presneau 等^[23]发现外组蛋白甲基化转移酶(EZH2)高表达于 GBM 患者之中,该研究利用免疫共沉淀发现在 H3K27M 突变的细胞中 EZH2 高表达,而 EZH2 表达增高后将使组蛋白转甲基酶发生改变并使 H3K27M 发生突变从而引发 GBM。Bjerke 等^[24]报道了组蛋白 H3.3 突变导致 GBM 发生还与抑癌基因 PTEN 存在关系。该研究发现 PTEN 基因的表达与 DAXX-H3.3 复合物存在关系,染色体上 DAXX-H3.3 复合物的变化将会影响到 PTEN 酶的表达并最终导致 PTEN 蛋白发生变化,其通过对 GBM 患者的标本研究发现了这一现象并在小鼠模型中证明。在小鼠 GBM 模型中,提高 DAXX-H3.3 复合物的含量不仅可以抑制 GBM 的生长更能有效延长小鼠的生存期,而这可能是由于 DAXX-H3.3 复合物含量升高后促进了抑癌基因 PTEN 的表达而实现的。

DIPG 是发病率第 2 高的恶性儿童神经系统恶性肿瘤之一,其预后极差,中位生存期仅为 9 个月左右,是造成儿童脑瘤患者死亡的主要原因之一。在 DIPG 中,存在组蛋白 H3.3 上第 27 位上的赖氨酸向甲硫氨酸或第 34 位上甘氨酸向缬氨酸或精氨酸的突变。目前发现几乎所有的 DIPG 患者均存在 H3F3A 的突变。但与 GBM 不同,DIPG 主要是 H3.3G34R/V 的突变,而非 H3K27me2 改变^[21]。另外,在 GBM 患者中一般都存在 H3K27me3 含量下降的现象,这表明 H3K27me3 可能抑制肿瘤的发生。不过,在 DIPG 患者中 H3K27me3 却明显上升。不仅如此,在使用 p16INK4A、CDK6 等因子抑制 H3K27me3 后可明显阻止 DIPG 的发生^[25]。这表明 H3K27me3 表达增高可能导致 DIPG 的发生。但有报道称在 DIPG 的患者标本中并未发现 H3K27me3 的表达有明显改变^[23]。这提

示可能还存在其他导致 DIPG 发生的机制。

另外,研究还发现组蛋白 H3.3 的突变可能还和一些其他神经系统恶性肿瘤的发生存在关联。Jha 等^[26]发现在胰腺神经内分泌肿瘤中存在着 ATRX/DAXX 的突变。但尚没有明确的证据表明组蛋白 H3.3 存在突变。Fontebasso 等^[27]报道在儿童中高级别星形细胞瘤中发现了 K27M 突变的现象,且在青年患者中更加常见。

4.3 组蛋白 H3.3 与骨肿瘤发生的关系

除了神经系统恶性肿瘤外,组蛋白 H3.3 也导致骨肿瘤的发生。目前发现,组蛋白 H3.3 突变会导致软骨母细胞瘤(Codman 肿瘤)及骨巨细胞瘤(GCTB)的发生。

软骨母细胞瘤是一种源于幼稚软骨细胞(软骨母细胞)的良性肿瘤。主要发生于长骨末端的骨髓。通常于儿童晚期或青少年期发病。现发现 H3F3B 基因上 K36M 位点的突变会导致软骨母细胞瘤发生。Presneau 等^[23]通过光谱分析发现在大多数软骨母细胞瘤的患者中存在着 K36M 基因位点的改变。Wager 等^[28]通过对存在 H3G34R/V 突变的核小体研究发现 SETD2 可以减少 H3K36 的甲基化水平。这表明 H3G34R/V 改变后会导致 H3K36 的甲基化进而引发 K36M 的突变并最终导致肿瘤的发生。Bjerke 等^[24]通过全基因组测序发现 K36 突变后引起的组蛋白 H3.3 的突变会导致一系列分子功能的改变。其主要包括癌基因的异常表达、miRNA 的功能变化及抑癌基因转录受阻。当上述改变发生后软骨母细胞瘤的发病风险将明显上升。

GCTB 是常见的原发性骨肿瘤之一,来源尚不清楚,可能起始于骨髓内间叶组织。GCTB 具有较强侵袭性,对骨质的溶蚀破坏作用大,极少有自愈现象,治疗后易复发,少数可出现局部恶性变或肺转移(即良性转移)。GCTB 为低度恶性或潜在恶性的肿瘤,其发生与 H3F3A 和 H3F3B 的突变存在明显关系。Wen 等^[29]通过对 GCTB 患者标本进行全基因组测序发现大约 96% 的标本存在 H3F3A 或 H3F3B 突变的现象,这足以证明组蛋白 H3.3 突变对 GTCB 的发生起着重要作用。他们通过对 235 例 GTCB 的标本研究发现在诊断为恶性 GTCB 的 22 例标本中 20 例存在 H3.3G34W 突变,而在良性标本中却没有发现这一改变。

此外,在一些骨肉瘤的患者中也同样存在 H3F3A 或 H3F3B 突变的现象^[30]。表明组蛋白 H3.3 的突变会导致多种骨肿瘤的发生。目前还发现了许多可能导致肿瘤发生的其他机制。目前发现 ATRX/DAXX 可调节染色体端粒上组蛋白 H3.3 的数量从而破坏端粒的正常结构并导致异染

染色体形成。

最新研究发现,组蛋白 H3.3 可与 PTEN、TP53 等抑癌基因作用并引发肿瘤。在 GBM 患者中存在 PTEN 和 TP53 突变的现象,而这可能与 DAXX-H3.3 复合物存在关系。作为一种分子伴侣结构,DAXX 可以在基因复制、修复及表达中起作用。Schwartzentruber 等^[21]和 Benitez 等^[31]在 GBM 的患者中发现了这一现象并认为 PTEN、TP53 基因突变与 DAXX 改变存在关系。之后在小鼠上得以证实并发现组蛋白 H3.3 突变后 DAXX 发生了改变。突变的 DAXX 会和组蛋白 H3.3 形成复合物改变抑癌基因 PTEN 与 TP53 的正常表达并导致肿瘤发生。PTEN 和 TP53 均为体内重要的抑癌基因,目前已经证明它们的突变将会导致许多肿瘤的发生。乳腺癌、胃癌、大肠癌、前列腺癌等诸多常见的恶性肿瘤均存在 PTEN 或 TP53 的突变。这些研究不仅提示组蛋白 H3.3 是肿瘤发生的一个关键因素,更为寻找新的肿瘤治疗方法提供了依据。

5 总结

作为一种重要的变异体组蛋白,组蛋白 H3.3 可与多种分子伴侣结合并对整个染色体的复制过程产生影响。HIRA 与组蛋白 H3.3 形成的复合物可以调节基因的转录活性。DAXX/ATRX 与组蛋白 H3.3 结合后可在包括端粒、近端着丝粒及印记位点等异染色体中发挥作用,这说明组蛋白 H3.3 在染色体正常分裂、目的基因正常表达及异染色体形成中发挥重要的作用。目前,大量研究发现在许多肿瘤中存在着组蛋白 H3.3 改变的现象。而这一改变在神经系统恶性肿瘤及骨肿瘤中尤其明显,主要是由于编码组蛋白 H3.3 的基因 H3F3A 或 H3F3B 发生了突变,但组蛋白 H3.3 突变导致肿瘤发生的机制还有许多需要研究的地方,例如 H3K27me₃ 在 GBM 中低表达但在 DIPG 中却高表达,这一矛盾的现象提示组蛋白 H3.3 可能存在着导致肿瘤发生的未知机制。不过,随着技术的发展及人们研究的深入相信在不久的将来这些谜团都将解开。

[参考文献]

- 1 Kirmizis A, Santos-Rosa H, Penkett C J, et al. Arginine methylation at histone H3R2 controls deposition of H3K4 trimethylation[J]. *Nature*, 2007, 449(7164): 928-932.
- 2 Henikoff S, Ahmad K. Assembly of variant histones into chromatin[J]. *Annu Rev Cell Dev Biol*, 2005, 21: 133-153.
- 3 Marzluff W F, Duronio R J. Histone mRNA expression: multiple levels of cell cycle regulation and important developmental consequences[J]. *Curr Opin Cell Biol*, 2002, 14(6): 692-699.
- 4 Szenker E, Ray-Gallet D, Almouzni G. The double face of the histone variant H3.3[J]. *Cell Res*, 2011, 21(3): 421-434.
- 5 Hamiche A, Shuaib M. Chaperoning the histone H3 family[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2013, 1819(3-4): 230-237.
- 6 Frank D, Doenecke D, Albig W. Differential expression of human replacement and cell cycle dependent H3 histone genes[J]. *Gene*, 2003, 312: 135-143.
- 7 Filipescu D, Szenker E, Almouzni G. Developmental roles of histone H3 variants and their chaperones[J]. *Trends Genet*, 2013, 29(11): 630-640.
- 8 Ahmad K, Henikoff S. The histone variant H3.3 marks active chromatin by replication-independent nucleosome assembly[J]. *Mol Cell*, 2002, 9(6): 1191-1200.
- 9 Chen P, Zhao J, Wang Y, et al. H3.3 actively marks enhancers and primes gene transcription via opening higher-ordered chromatin[J]. *Genes Dev*, 2013, 27: 2109-2124.
- 10 Banaszynski L A, Wen D, Dewell S, et al. Hira-dependent histone H3.3 deposition facilitates PRC2 recruitment at developmental loci in ES cells[J]. *Cell*, 2013, 155(1): 107-120.
- 11 Jin C, Zang C, Wei G, et al. H3.3/H2A. Z double variant-containing nucleosomes mark 'nucleosome-free regions' of active promoters and other regulatory regions[J]. *Nat Genet*, 2009, 41(8): 941-945.
- 12 Straub M, Hautmann R E. Developments in stone prevention[J]. *Curr Opin Urol*, 2005, 15(2): 119-126.
- 13 Goldberg A D, Banaszynski L A, Noh K M, et al. Distinct factors control histone variant H3.3 localization at specific genomic regions[J]. *Cell*, 2010, 140(5): 678-691.
- 14 Wong L H, McGhie J D, Sim M, et al. ATRX interacts with H3.3 in maintaining telomere structural integrity in pluripotent embryonic stem cells[J]. *Genome Res*, 2010, 20(3): 351-360.
- 15 Elsässer S J, Noh K M, Diaz N, et al. Histone H3.3 is required for endogenous retroviral element silencing in embryonic stem cells[J]. *Nature*, 2015, 522(7555): 240-244.
- 16 Sturm D, Witt H, Hovestadt V, et al. Hotspot mutations in H3F3A and IDH1 define distinct epigenetic and biological subgroups of glioblastoma[J]. *Cancer Cell*, 2012, 22(4): 425-437.
- 17 Behjati S, Tarpey P S, Presneau N, et al. Distinct H3F3A and H3F3B driver mutations define chondrosarcoma and giant cell tumor of bone[J]. *Nat Genet*, 2013, 45(12): 1479-1482.
- 18 Yuen B T, Knoepfler P S. Histone H3.3 mutations: a variant path to cancer[J]. *Cancer Cell*, 2013, 24(5): 567-574.

- 19 Zhang R, Han J, Daniels D, et al. Detecting the H3F3A mutant allele found in high-grade pediatric glioma by real-time PCR[J]. *J Neurooncol*, 2016, 126(1): 27–36.
- 20 Bender S, Tang Y, Lindroth A M, et al. Reduced H3K27me3 and DNA hypomethylation are major drivers of gene expression in K27M mutant pediatric high-grade gliomas[J]. *Cancer Cell*, 2013, 24(5): 660–672.
- 21 Schwartzenuber J, Korshunov A, Liu X Y, et al. Driver mutations in histone H3.3 and chromatin remodelling genes in paediatric glioblastoma[J]. *Nature*, 2012, 482(7384): 226–231.
- 22 Cordero F J, Huang Z, Grenier C, et al. Histone H3.3K27M Represses p16 to Accelerate Gliomagenesis in a Murine Model of DIPG[J]. *Mol Cancer Res*, 2017, 15(9): 1243–1254.
- 23 Presneau N, Baumhoer D, Behjati S, et al. Diagnostic value of H3F3A mutations in giant cell tumour of bone compared to osteoclast-rich mimics [J]. *J Pathol Clin Res*, 2015, 1(2): 113–123.
- 24 Bjerke L, Mackay A, Nandhabalan M, et al. Histone H3.3 mutations drive pediatric glioblastoma through upregulation of MYCN[J]. *Cancer Discov*, 2013, 3(5): 512–519.
- 25 Lewis P W, Müller M M, Koletsky M S, et al. Inhibition of PRC2 activity by a gain-of-function H3 mutation found in pediatric glioblastoma[J]. *Science*, 2013, 340(6134): 857–861.
- 26 Jha P, Pia Patric I R, Shukla S, et al. Genome-wide methylation profiling identifies an essential role of reactive oxygen species in pediatric glioblastoma multiforme and validates a methylome specific for H3 histone family 3A with absence of G-CIMP/isocitrate dehydrogenase 1 mutation[J]. *Neuro Oncol*, 2014, 16(12): 1607–1617.
- 27 Fontebasso A M, Gayden T, Nikbakht H, et al. Epigenetic dysregulation: a novel pathway of oncogenesis in pediatric brain tumors[J]. *Acta Neuropathol*, 2014, 128(5): 615–627.
- 28 Wagner E J, Carpenter P B. Understanding the language of Lys36 methylation at histone H3[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2012, 13(2): 115–126.
- 29 Wen H, Li Y, Xi Y, et al. ZMYND11 links histone H3.3K36me3 to transcription elongation and tumour suppression[J]. *Nature*, 2014, 508(7495): 263–268.
- 30 Koelsche C, Schrimpf D, Tharun L, et al. Histone 3.3 hotspot mutations in conventional osteosarcomas: a comprehensive clinical and molecular characterization of six H3F3A mutated cases[J]. *Clin Sarcoma Res*, 2017, 7: 9.
- 31 Benitez J A, Ma J, D'Antonio M, et al. PTEN regulates glioblastoma oncogenesis through chromatin-associated complexes of DAXX and histone H3.3[J]. *Nat Commun*, 2017, 8: 15223.

(收稿日期: 2018-09-16)

(上接第 735 页)

[参考文献]

- 1 Hassanbhai D H, Ng F C, Koh L T. Is excision necessary in the management of adult urachal remnants? a 12-year experience at a single institution[J]. *Scand J Urol*, 2018, 52(5–6): 432–436.
- 2 Bertozzi M, Riccioni S, Appignani A. Laparoscopic treatment of symptomatic urachal remnants in children [J]. *J Endourol*, 2014, 28(9): 1091–1096.
- 3 Castanheira de Oliveira M, Vila F, Versos R, et al. Laparoscopic treatment of urachal remnants[J]. *Actas Urol Esp*, 2012, 36(5): 320–324.
- 4 Sato H, Furuta S, Tsuji S, et al. The current strategy for urachal remnants[J]. *Pediatr Surg Int*, 2015, 31(6): 581–587.
- 5 沙建军, 吴小荣, 张连华, 等. 腹腔镜治疗成人脐尿管囊肿 3 例及文献复习[J]. *临床泌尿外科杂志*, 2011, 26(10): 764–766.
- 6 Araki M, Saika T, Araki D, et al. Laparoscopic management of complicated urachal remnants in adults [J]. *World J Urol*, 2012, 30(5): 647–650.
- 7 Baier R, Rumstadt B. Laparoscopic resection of urachal fistula[J]. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech*, 2011, 21(4): 295–296.
- 8 罗游, 杨立. 脐尿管癌诊断治疗进展[J]. *临床泌尿外科杂志*, 2015, 30(4): 376–379.
- 9 Gopalan A, Sharp D S, Fine S W, et al. Urachal carcinoma: a clinicopathologic analysis of 24 cases with outcome correlation[J]. *Am J Surg Pathol*, 2009, 33(5): 659–668.
- 10 Sasaki H, Kimura S, Shimada H, et al. Outcomes of laparoscopic resection of urachal remnants followed by novel umbilicoplasty[J]. *Int Urol Nephrol*, 2018, 50(12): 2167–2172.
- 11 李春昶, 王宝龙, 王延臣, 等. 经尿道 2 μm 激光脐尿管囊肿切除 1 例[J]. *临床泌尿外科杂志*, 2017, 32(10): 815–816.
- 12 Yanishi M, Kinoshita H, Yoshida T, et al. Laparoendoscopic single-site surgery for treatment of urachal remnants[J]. *Can J Urol*, 2017, 24(6): 9098–9102.
- 13 Rivera M, Granberg C F, Tollefson M K. Robotic-assisted laparoscopic surgery of urachal anomalies: a single-center experience[J]. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*, 2015, 25(4): 291–294.

(收稿日期: 2018-05-25)