

综述

SF3B1在血液系统恶性肿瘤中的临床价值与诊疗意义

刘彦权¹, 沈建箴², 张敬东^{1*}

¹南昌大学江西医学院附属赣州医院/赣州市人民医院血液内科, 江西赣州 341000; ²福建省血液病研究所/福建医科大学附属协和医院血液科, 福建福州 350001

[中图分类号] R733.1 [文献标志码] A [DOI] 10.11855/j.issn.0577-7402.1160.2026.0716

[声明] 本文所有作者声明无利益冲突

[引用本文] 刘彦权, 沈建箴, 张敬东. SF3B1在血液系统恶性肿瘤中的临床价值与诊疗意义[J]. 解放军医学杂志, 2026, 51(21): 60-71.

[收稿日期] 2026-05-08

[录用日期] 2026-06-21

[上线日期] XXXX-XX-XX

[摘要] 剪接因子3B亚基1(SF3B1)作为U2小核糖核蛋白的核心组分, 在pre-mRNA剪接调控中发挥关键作用。SF3B1突变可通过诱导分支点识别异常和隐蔽3'剪接位点激活, 导致下游靶基因异常剪接, 涉及红细胞生成、细胞周期调控、DNA损伤应答及代谢重编程等多个关键信号通路。在骨髓增生异常肿瘤(MDS)中, SF3B1突变提示环形铁粒幼细胞表型及预后良好; 而在慢性淋巴细胞白血病(CLL)中, SF3B1突变与病情进展、耐药及不良预后相关。同时, SF3B1突变是年龄相关克隆性造血的关键驱动, 揭示了衰老与髓系肿瘤的分子关联。目前, 针对SF3B1突变的多款新型靶向药及SF3B1^{K700E}新抗原免疫治疗正深入研发, 临床应用前景可观。为此, 本文系统性综述SF3B1的调控机制、突变特征、预后价值及靶向治疗进展, 以期为血液肿瘤的基础研究与精准诊疗提供借鉴与参考。

[关键词] 剪接因子3B亚基1; 剪接因子; 恶性血液病; 骨髓增生异常肿瘤; 预后标志物; 靶向治疗

Clinical value and therapeutic significance of SF3B1 in hematologic malignancies

Liu Yan-Quan¹, Shen Jian-Zhen², Zhang Jing-Dong^{1*}

¹Department of Hematology, the Affiliated Ganzhou Hospital, Jiangxi Medical College, Nanchang University/Ganzhou People's Hospital, Ganzhou, Jiangxi 341000, China

²Fujian Institute of Hematology/Department of Hematology, Fujian Medical University Union Hospital, Fuzhou, Fujian 350001, China

*Corresponding author, E-mail: 01397010@163.com

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (81800167), Jiangxi Provincial Natural Science Foundation (20262BAC200070), the National Program for the Construction of Key Clinical Specialties (2021-76), the Open Project of Jiangxi Health Commission Key Laboratory of Leukemia (2021-08, 2025-001), the Famous Discipline Development Program of Ganzhou People's Hospital (2024040007), the Integrated Fiscal Special Fund for the Construction of the Department of Hematology of Ganzhou Municipal Key Clinical Specialty (2024050008), and the 2026 Guiding Science and Technology Research Program of Ganzhou Municipal Health Commission (GZWJW202602141)

[Abstract] Splicing factor 3B subunit 1 (SF3B1) is a core component of the U2 small nuclear ribonucleoprotein and plays an essential role in the regulation of pre-mRNA splicing. SF3B1 mutations induce aberrant branchpoint recognition and activation of cryptic 3' splice sites, thereby causing abnormal splicing of downstream target genes. These alterations affect multiple pivotal signaling pathways, including erythropoiesis, cell cycle regulation, DNA damage response and metabolic reprogramming. In myelodysplastic neoplasms (MDS), SF3B1 mutations are associated with ring sideroblast phenotypes and favorable clinical prognosis. Conversely, in chronic lymphocytic leukemia (CLL), such mutations correlate with disease progression, drug resistance and poor prognosis. Meanwhile, SF3B1 mutations act as a major driver of age-related clonal hematopoiesis, revealing the molecular link between aging and

[基金项目] 国家自然科学基金(81800167); 江西省自然科学基金(20262BAC200070); 国家临床重点专科建设项目(2021-76); 江西省卫生健康白血病重点实验室开放课题(2021-08, 2025-001); 赣州市人民医院名科计划项目(2024040007); 赣州市临床重点专科血液内科建设项目-财政一体化(2024050008); 2026年度赣州市卫生健康委指导性科技计划项目(GZWJW202602141)

[作者简介] 刘彦权, 医学博士, 副主任医师, 副教授, 硕士研究生导师, 主要从事血液肿瘤的科研与临床诊疗研究

[通信作者] 张敬东, E-mail: 01397010@163.com

myeloid neoplasms. Currently, a variety of novel targeted therapies and neoantigen-based immunotherapies targeting the SF3B1^{K700E} variant, which exploit synthetic lethal vulnerabilities caused by SF3B1 mutations, are under intensive investigation and show promising clinical potential. This article systematically reviews the regulatory mechanisms, mutational characteristics, prognostic significance and advances in targeted therapy of SF3B1, aiming to provide insights for basic research and precision clinical management of hematological malignancies.

[Key words] splicing factor 3B subunit 1; splicing factor; myelodysplastic neoplasms; hematologic malignancies; prognostic biomarker; targeted therapy

RNA剪接是真核生物基因表达调控的核心环节之一,通过精确切除前体mRNA(pre-mRNA)中的内含子并有序连接外显子转录片段,最终形成具有翻译功能的成熟mRNA^[1]。这一过程不仅确保了转录本的结构稳定性和蛋白编码功能的完整性,还通过选择性剪接扩展了基因表达产物的功能多样性。执行剪接功能的剪接体是由5个小核核糖核蛋白(small nuclear ribonucleoprotein, snRNP; 包括U1、U2、U4、U5和U6)及超过200种多肽组成的高度动态的大分子核糖核蛋白复合体^[2]。剪接体功能异常与多种疾病的致病密切相关,尤其是肿瘤的发生、发展^[3-5]。剪接因子3B亚基1(splicing factor 3B subunit 1, SF3B1)作为U2 snRNP的关键组分,其位于剪接体催化核心区域,在RNA剪接早期阶段参与分支点识别和3'剪接位点选择,确保mRNA剪接的精确性^[6-7]。SF3B1蛋白由HEAT重复结构域构成,此类串联的HEAT基序形成一个超螺旋结构,为蛋白互作和剪接体组装提供结构基础^[8]。然而,早期认为SF3B1仅作为管家基因维持细胞正常RNA剪切成熟,无明显组织特异性致病效应,其功能局限于调控pre-mRNA剪接的催化过程,且早期研究多集中于蛋白晶体结构、剪接体组装分子机制等基础生化特征,整体研究视角局限于单一分子生化功能,缺乏肿瘤转化医学层面的系统性探索。近年来,高通量测序技术的发展使SF3B1突变在多种肿瘤中被识别为高频驱动事件,相关研究出现颠覆性观念转变,研究重心集中于三大方向:一是确立SF3B1热点突变为髓系肿瘤早期驱动事件,系统解析异常剪接介导克隆性造血恶性转化机制;二是聚焦SF3B1突变特异性靶向抑制剂研发、耐药机制与临床联合治疗策略;三是突破单一剪接通路局限,拓展至代谢重编程、肿瘤免疫调控等交叉研究领域。

值得关注的是, SF3B1突变亦是血液系统恶性肿瘤中最常见的剪接体基因突变之一,尤其在骨髓增生异常肿瘤(myelodysplastic neoplasms, MDS)^[9]、慢性淋巴细胞白血病(chronic lymphocytic leukemia, CLL)^[10]及MDS/骨髓增殖性肿瘤(myeloproliferative neoplasms, MPN)重叠综合征^[11]等疾病类型中呈现显著的富集特征。但SF3B1突变并非随机分布,而是

高度集中于蛋白HEAT结构域中的数个热点残基,其中以第700位的赖氨酸被谷氨酸取代(K700E)最为常见,约占SF3B1突变MDS病例的50%^[12]。此类热区突变的集中分布模式提示突变通过功能获得机制改变剪接体的底物识别特异性,而非单纯的功能丧失。SF3B1突变可通过改变与含SURP和G-突变域蛋白1(SURP and G-patch domain containing 1, SUGP1)、DEAH-box解旋酶15(DEAH-box helicase 15, DHX15)等剪接体辅助因子的互作,激活原本沉默的隐蔽剪接位点,进而影响RNA代谢、细胞周期及基因组稳定性,最终通过下游核因子κB(nuclear factor κB, NF-κB)、丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶B(serine/threonine protein kinase B, PKB/Akt)和肿瘤蛋白53(tumor protein 53, TP53)等信号通路参与肿瘤的发生、发展^[13]。

世界卫生组织(WHO)第5版造血与淋巴组织肿瘤分类将伴SF3B1突变的MDS确立为一种独特亚型,其强调SF3B1突变在疾病驱动和诊断分型中的核心地位^[14]。然而,临床上SF3B1突变患者的预后异质性仍是亟待解决的问题,相当一部分伴SF3B1突变的髓系肿瘤患者并未获得预期的良好预后,提示不同突变类型、等位基因负荷及共突变谱对临床结局具有复杂的修饰效应。与此同时, SF3B1突变在CLL中呈现出截然相反的预后意义,即其与不良结局明显相关。同一基因突变在不同疾病背景下呈现相反预后意义的现象,折射出剪接体突变致癌机制的复杂性和组织特异性。为此,本文从SF3B1的分子结构与剪接调控功能出发,系统阐述其在MDS、CLL及其他血液系统疾病中的突变谱和临床病理特征,深入解析不同突变类型和共突变对预后的修饰作用,并在此基础上系统性分析和阐述以SF3B1突变为靶向标志物的精准治疗策略及未来的研究方向,以期血液病学临床实践和基础研究提供理论参考。

1 SF3B1的分子结构与剪接调控功能

1.1 SF3B1蛋白的结构特征与剪接体中的核心作用 SF3B1基因位于人类染色体2q33.1,全长约113 kb,编码由超过1400个氨基酸组成的蛋白质^[15]。SF3B1蛋白的核心特征是其C末端区域的21~23个串

联 HEAT 重复序列 (huntingtin、elongation factor 3、protein phosphatase 2A 和 TOR1 的重复序列), 上述 HEAT 重复基序由两个反向平行的 α 螺旋组成, 串联排列形成具有高度柔性的超螺旋结构, 该结构为 SF3B1 与包括 SF3B3、SF3B5、PHD 指蛋白 5A (PHD finger protein 5A, PHF5A) 等其他剪接体蛋白之间的广泛互作提供了结构平台, 是 U2 snRNP 组装的分子基础, 且在剪接体组装过程中, SF3B1 位于 U2 snRNP 的核心位置, 负责在早期剪接体组装步骤中识别 pre-mRNA 的分支点序列和 3' 剪接位点, 而分支点是位于内含子 3' 末端上游约 20~50 个核苷酸的一段保守序列, 其腺苷核糖的 2'-OH 在剪接反应的第一酯交换步骤中攻击 5' 剪接位点的磷酸二酯键^[16-19]。SF3B1 与分支点序列的特异性识别依赖于其 HEAT 重复结构域与 PHF5A 蛋白的协同作用, 两者共同形成分支点结合口袋^[20]。近年来, 基于冷冻电镜技术的剪接体结构解析研究显示, SF3B1 的 HEAT 重复序列在预催化剪接体 (B 复合物) 向活化剪接体 (Bact 复合物) 的构象转换过程中经历显著的结构重排, 此动态过程对剪接反应的催化效率具有重要调控作用^[21-22]。SF3B1 剪接体复合物的结构及生物学功能详见图 1。

1.2 SF3B1 突变对剪接体功能的改变机制 SF3B1 突变呈现出强烈的热点聚集特征, 绝大多数致病性突变位于蛋白第 622~700 氨基酸残基区域的 HEAT 重复结构域内, 其中, K700E 突变发生率最高, 在 SF3B1 突变的 MDS 病例中占比约 50%; 此外, K666N、R625L、H662Y、E622D 等突变亦具有较高的临床检出率, 上述热点区域的高度保守性和突变聚集性提示此类残基在 SF3B1 正常剪接功能中具有不可或缺的调控作用^[23-26]。血液系统肿瘤中 SF3B1 突变示意图详见图 2。从分子机制而言, SF3B1 突变通过多种途径破坏正常剪接识别过程: 首先, 突变可降低分支点识别保真度, 导致原本沉默的隐蔽 3' 剪接位点被异常激活, 此类隐蔽位点位于分支点上游区域, 其序列与经典 3' 剪接位点存在相似性但通常效率较低, 当 SF3B1 突变后, 剪接体对此类低识别效率的位点表现出异常增强的利用倾向, 从而产生大量异常的剪接变体。其次, 突变可影响 SF3B1 与辅助因子 SUGP1 之间的相互作用界面, 鉴于 SUGP1 是调控 SF3B1 分支点识别特异性的关键调节蛋白, 正常条件下 SUGP1 有助于 SF3B1 区分高保真与低保真分支点序列, SF3B1 突变则破坏了此调控关系, 使 SUGP1 从抑制隐蔽位点转变为协同激活因子。然而, SF3B1 突变并非通过简单的功能丧失机制致病, 而是通过“功能获得”重塑了剪接体的底物识别谱。此外, 亦有研究发现, 突变型 SF3B1 在分支点识别上表现出重新编程的序列偏好性, 即野生型 SF3B1 倾

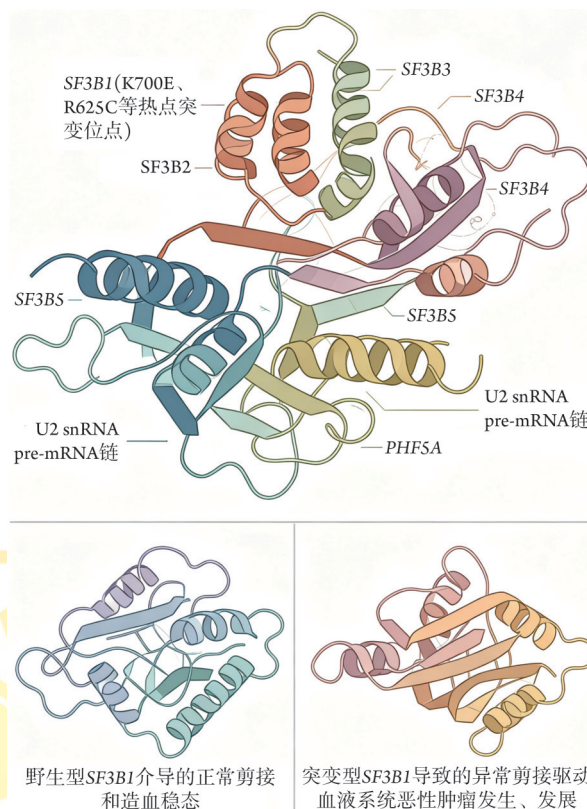


图 1 SF3B1 剪接体复合物的结构及生物学功能示意图

Fig. 1 Schematic representation of the structure and biological functions of the SF3B1-associated spliceosomal complex

SF3B1. 剪接因子 3B 亚基 1; SF3B2. 剪接因子 3B 亚基 2; SF3B3. 剪接因子 3B 亚基 3; SF3B4. 剪接因子 3B 亚基 4; SF3B5. 剪接因子 3B 亚基 5; PHF5A. PHD 指蛋白 5A; U2 snRNA pre-mRNA 链. U2 小核糖核酸与前体信使核糖核酸链

向于识别典型的分支点序列, 而突变型 SF3B1 则允许更宽松的分支点序列要求, 导致大量原本应被剪接体排斥的潜在剪接位点被纳入剪接反应, 此种改变的剪接位点选择为靶向治疗提供了独特的分子脆弱性^[27-28]。

1.3 SF3B1 突变介导的下游靶基因剪接异常 SF3B1 突变造成的剪接异常范围广泛, 涉及数百个基因的 pre-mRNA 加工过程。RNA-seq 和蛋白质组学研究^[29-30]揭示, 伴随 SF3B1 突变的异常可变剪接主要集中于参与红细胞分化与血红素合成途径、细胞周期调控、DNA 损伤应答及线粒体氧化磷酸化等关键生物学过程的基因群。上述多层次的剪接重塑效应构成了 SF3B1 突变驱动血液系统肿瘤发生、发展的分子基础。SF3B1 基因所介导的转录与翻译过程详见图 3。

在红细胞生成相关基因中, SF3B1 突变最显著的下游效应之一是对铁代谢相关基因剪接模式的重编程^[31]。ATP 结合盒亚家族 B 成员 7 (ATP-binding cassette subfamily B member 7, ABCB7) 基因负责将铁

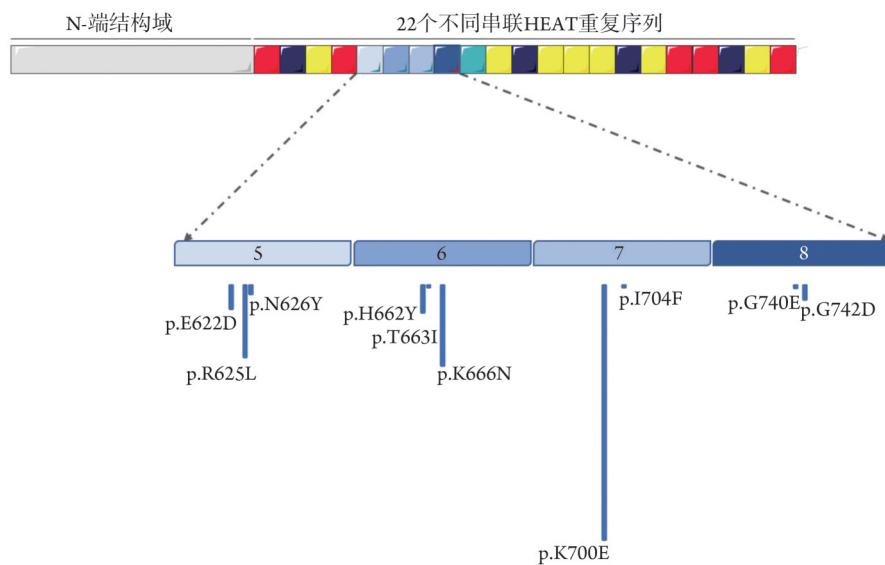


图2 血液系统肿瘤中SF3B1基因最常见的突变示意图

Fig.2 Schematic illustration of the most prevalent SF3B1 gene mutations in hematological malignancies

图中数字5、6、7和8分别对应最受突变影响的非同源HEAT重复序列。其中，突变在第700位密码子最常见，其他常见突变则出现在第666、625、662以及622位密码子上。SF3B1. 剪接因子3B亚基1

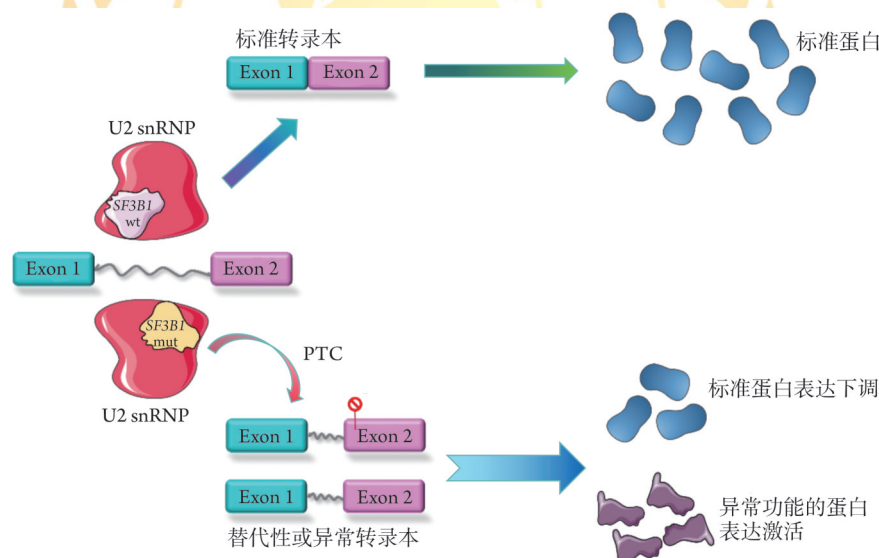


图3 SF3B1基因介导的转录与翻译示意图

Fig.3 Schematic representation of SF3B1 gene-mediated transcription and translation

SF3B1野生型介导的剪接过程可产生正常的转录和翻译；而SF3B1突变型介导的剪接过程则会导致替代性或异常转录，并形成提前终止密码子(PTC)，从而导致正常蛋白质的表达下调或产生具有异常功能的新蛋白质。wt. 野生型；mut. 突变型；SF3B1. 剪接因子3B亚基1；U2 snRNA pre-mRNA链. U2小核糖核酸与前体信使核糖核酸链

硫簇从线粒体转运至胞质，SF3B1突变可导致ABC7的pre-mRNA在特定外显子区域的剪接异常，翻译出的蛋白产物缺乏完整的转运功能，进而引起线粒体铁负荷增加和血红素合成障碍，加剧细胞内铁的代谢紊乱，最终在骨髓红细胞前体细胞的线粒体周围形成环形铁粒幼细胞^[29, 32]。上述分子机制从功能层面阐释了SF3B1突变与环形铁粒幼细胞的形成呈现近乎完备的关联性。

细胞周期调控是SF3B1突变影响的另一重要生

物学领域。研究发现，SF3B1^{K700E}突变可重塑包括cAMP调节性磷酸化蛋白19(cAMP-regulated phosphoprotein 19, ARPP19)、 α -硫素(endosulfine alpha, ENSA)、基质抗原2(stromal antigen 2, STAG2)和上皮细胞转化序列2(epithelial cell transforming sequence 2, ECT2)在内的G₂/M期调控因子的剪接模式，SF3B1^{K700E}转导的K562红白血病细胞通过RNA-seq分析鉴定出763个高置信度的剪接改变，这些改变显著富集于G₂/M期调控分子，其中，

ARPP19外显子2的异常包含产生了ARPP19长亚型,该亚型通过持续抑制蛋白磷酸酶2A-B55(protein phosphatase 2A-B55, PP2A-B55)从而促进有丝分裂进程,并且ARPP19长亚型的过表达可加速有丝分裂进程,且在癌症基因组图谱(The Cancer Genome Atlas, TCGA)-急性髓系白血病(acute myeloid leukemia, AML)队列中高水平ARPP19长亚型与更差的总生存期明显相关^[33-34]。上述发现提示SF3B1依赖的剪接调控与细胞周期进展及致癌密切相关。在DNA损伤应答通路方面, SF3B1突变导致的关键靶基因错剪接涉及细胞周期的检验点激酶2(checkpoint kinase 2, CHEK2)以及范可尼贫血通路中的多个核心蛋白^[35]。CHEK2剪接异常引发无义介导的mRNA降解,从而削弱DNA损伤诱导的G₂/M检验点激活能力,导致基因组不稳定性的累积^[36]。与此同时, SF3B1突变还导致异常的RNA:DNA杂合体(R环)积累,上述R环源于未完全加工的pre-mRNA与模板DNA链的杂交,是复制叉停滞和崩溃的重要诱导因素,更为重要的是, SF3B1热点突变通过异常3'剪接位点使用造成剪接通路的缺陷,导致病理性R环积累,从而引发复制叉停滞和基因组损伤,进一步加速恶性转化的进程^[13,37-38]。

近年来, SF3B1突变对非编码区剪接的调控作用引起广泛关注。研究表明, 致癌性SF3B1突变不仅改变蛋白质编码区的剪接模式, 还影响mRNA非编码区域的剪接加工, 特别是DDB1和CUL4相关因子16(DDB1- and CUL4-associated factor 16, DCAF16)-E3泛素连接酶底物识别适配分子的mRNA^[39]。DCAF16的错误剪接导致其蛋白水平显著升高, 进而通过下调多种E3泛素连接酶底物的蛋白稳定性重塑细胞内泛素化修饰谱。此种非编码区剪接重编程在肿瘤细胞的蛋白质稳态维持中发挥重要作用, 同时亦使SF3B1突变细胞对特定蛋白酶体抑制剂的敏感性显著增加, 形成了独特的合成致死治疗窗口期^[39-40]。然而, 在代谢重编程层面, 蛋白质组学和代谢组学的整合分析显示, SF3B1^{K700E}突变导致三羧酸循环中包括柠檬酸合酶、异柠檬酸脱氢酶(isocitrate dehydrogenase, IDH)和 α -酮戊二酸脱氢酶复合体等多个关键酶水平下调, 其与异常剪接导致的mRNA稳定性降低和翻译效率低下密切相关, 造成受影响细胞内氧化磷酸化代谢通量下降, 而糖酵解代谢流量代偿性升高^[41]。尤为重要的是, 积累的三羧酸循环中间产物2-羟基戊二酸发挥类似IDH1/2突变的“癌代谢物”功能, 通过抑制组蛋白和DNA去甲基化酶活性, 促使表观遗传重编程^[42-43]。上述发现共同揭示SF3B1突变通过多层次分子异常, 包括RNA剪接错位、细胞周期失控、DNA损伤修复缺陷、非

编码区重编程及代谢重塑, 进而形成驱动血液系统肿瘤的多维度致癌网络。

2 SF3B1突变在MDS中的临床价值

2.1 SF3B1突变频率与表型关联 MDS作为一组起源于造血干细胞的克隆性髓系肿瘤, 以无效造血、外周血细胞减少和向AML进展的风险为特征。相关研究表明, 80%~90%的MDS患者携带至少一种基因突变, 其中RNA剪接体基因突变是最常见的一类遗传异常^[44-46], 其中, SF3B1作为MDS中突变频率最高的剪接体基因, 约25%的MDS患者携带SF3B1突变。WHO第5版分类已根据SF3B1突变状态将MDS划分为“伴SF3B1突变的MDS”, 赋予其独立的疾病实体地位, 凸显SF3B1突变在MDS诊断分型中的核心作用^[44]。值得注意的是, SF3B1突变与MDS的特征性形态学改变——“环形铁粒幼细胞”呈现显著关联性。环形铁粒幼细胞定义为骨髓红系前体细胞中至少有5个铁颗粒环绕细胞核周围, 是线粒体铁负荷过载的形态学表现。在含有环形铁粒幼细胞的MDS病例中, 可检测出SF3B1突变; 反之, 伴SF3B1突变的MDS患者几乎无一例外地以环形铁粒幼细胞增多和红系病态造血为主要形态学特征。上述严格的表型-基因型关联为SF3B1突变的致病机制研究提供了清晰的理论依据: ABCB7和ABCA7在SF3B1突变背景下的错剪接, 导致线粒体转运功能受损和血红素合成途径受阻, 引发线粒体铁负荷和环形铁粒幼细胞的形成。

2.2 不同突变热点的临床与预后异质性 尽管伴SF3B1突变的MDS总体上被归类为预后相对良好的亚型, 但不同SF3B1突变位点的临床特征和预后效应存在显著的异质性。研究表明, SF3B1常见的突变位点是K700E(占SF3B1突变MDS的47.66%), 其次为K666(24.30%)、R625(9.35%)、H662(5.61%)和E622(4.67%), 不同突变位点的临床特征呈现显著差异^[26]。此外, 携带K666突变的患者表现出更严重的血小板减少症, 骨髓NK细胞百分比及Th1/Th2比值降低, 提示K666突变可能与异常的免疫微环境调节相关, 而在生存分析方面, E622和H662突变患者的总生存期(overall survival, OS)明显优于R625和K666突变患者, 通过多变量分析证实K666突变是MDS患者OS的独立不良预后因素^[47-48]。上述发现凸显了对SF3B1突变进行精细分型的必要性, 即使是同一基因的突变, 不同突变位点的预后效应亦存在显著差异。近年来, 通过对SF3B1突变髓系肿瘤中突变等位基因频率的谱系特异性分布特征进行剖析, 进一步揭示了不同突变热点间的生物学行为差异。例如, 研究发现, SF3B1^{K700E}突变严格限定于髓系与B淋巴细胞

胞谱系, 在 CD3⁺ T 淋巴细胞中无法检出; 而非 K700E 型 *SF3B1* 突变常可同时累及髓系与全淋巴系两大造血谱系^[49-50]。该差异化的谱系分布特征具备重要临床意义: 一方面, K700E 突变起源于髓系定向干祖细胞, 细胞分化方向被限定, 突变克隆无法进入 T 细胞分化通路; 非 K700E 突变起源于发育更早的多能造血干细胞, 进而出现跨髓-淋谱系突变克隆; 另一方面, 在 CD3⁺ T 细胞标本中检出的 *SF3B1* 突变常提示不良预后, 突变等位基因频率越高, 疾病侵袭性特征越显著。上述研究提示, 对 *SF3B1* 突变进行亚型分型和等位基因负荷评估可能有助于更准确地判断疾病进展风险和预后。

2.3 共突变对预后的修饰效应 临床上 *SF3B1* 突变常伴其他基因突变的共同出现, 上述“合作突变”的构成模式显著影响 MDS 患者的临床病程。相关研究显示, *SF3B1* 突变的 MDS 向高危 MDS 或 AML 进展涉及不同的克隆演化路径, 其具体的演化方向取决于共突变的类型^[51], 其中, Runt 相关转录因子 1 (Runt-related transcription factor 1, *RUNX1*) 和 *STAG2* 突变是驱动 *SF3B1* 突变 MDS 进展的最重要合作因子, 携带 *RUNX1* 或 *STAG2* 共突变的 *SF3B1* 突变 MDS 患者临床病程更具侵袭性, 白血病转化风险显著升高。然而, 通过对原代人类造血干细胞/祖细胞 (hematopoietic stem/progenitor cell, HSPC) 和诱导多能干细胞分化来源的 HSPC 进行基因编辑, 结果发现 *RUNX1* 和 *STAG2* 突变对 *SF3B1* 突变的 HSPC 的谱系分化方向产生相反的调节效应: *RUNX1* 突变倾向于阻断粒系分化并促进髓系祖细胞扩增, 而 *STAG2* 突变则主要通过影响染色质三维结构和黏连蛋白复合体的稳定性驱动克隆扩张。此外, *RUNX1* 和 *STAG2* 突变选择性地扩增 *SF3B1* 突变 HSPC 中不同的造血干/祖细胞亚群, 提示共突变对疾病进化的驱动作用具有谱系特异性。相比之下, 十一易位蛋白 2 (ten-eleven translocation 2, *TET2*) 突变在 *SF3B1* 突变 MDS 中属于低风险共突变, 其对 HSPC 的扩增效应和临床进程的影响较为温和^[51-52]。在共突变对治疗反应的影响方面, *SF3B1* 突变与 Janus 激酶 2 (Janus kinase 2, *JAK2*)、骨髓增殖性白血病癌基因 (myeloproliferative leukemia virus oncogene, *MPL*)、钙网蛋白 (calreticulin, *CALR*) 等信号转导通路激活型突变共存的情况在 MDS/MPN 和 MPN 中尤为常见^[53]。此类共突变组合对 OS 的影响因具体配对而异: *SF3B1*/*JAK2* 和 *SF3B1*/*CALR* 共突变在原发骨髓纤维化中富集程度最高, 但在 MDS 病例中与更差的 OS 明显相关。另外, *TP53* 突变在 *SF3B1* 突变 MDS 中多为单次打击 (mono-hit) 模式而非双等位基因失活, 且此类共突变并不显著影响 *SF3B1* 突变 MDS 的 OS, 这一

现象与 *TP53* 双等位基因突变在高危 MDS 中的极差预后形成鲜明对照, 反映 *SF3B1* 突变背景可能部分抵消 *TP53* 突变带来的不良预后效应^[26,51]。总之, *SF3B1* 突变 MDS 的预后异质性源于突变热点、共突变模式及突变等位基因负荷等多维度因素的复杂交互作用。在临床决策中, 必须整合全面的分子谱系信息而非仅依赖 *SF3B1* 突变的存在与否进行预后判断和治疗选择。

2.4 克隆演化与从克隆性造血向 MDS 的进展 克隆性造血指造血干细胞获得体细胞突变后的异常扩增, 在老年人群中几乎普遍存在, 然而, *SF3B1* 突变是年龄相关克隆性造血的关键驱动事件之一。*SF3B1* 突变的克隆性造血在 60 岁以前极少被检出, 但在 60 岁以后其检出率急剧增高, 提示衰老在 *SF3B1* 突变克隆的建立及扩张过程中扮演重要角色^[54-55]。既往研究揭示了 *SF3B1* 突变克隆扩增背后的驱动因子: 代谢重编程导致的线粒体氧化磷酸化功能下降和糖酵解代偿性增强为 *SF3B1* 突变细胞提供了竞争性选择优势, 而端粒长度对克隆扩张速度亦具有显著的调节效应^[42,56]。对携带 *SF3B1* 突变的克隆进行深入追踪, 结果显示, 从无症状的克隆性造血向有症状的 MDS 进展是复杂的多步骤演化过程。*SF3B1* 突变的克隆最初作为“驱动事件”在造血干细胞中出现, 这些早期克隆在缺乏其他遗传异常时可能长期处于“潜伏”状态, 仅造成轻度血细胞减少而不产生典型的环形铁粒幼细胞形态^[57]。只有当 *SF3B1* 突变克隆在演化过程中获得 *RUNX1*、*STAG2* 等合作突变, 或发生 *TP53* 单次打击突变时, 才将赋予克隆更强的增殖优势和异常分化倾向, 最终推动临床显性 MDS 的发生^[26,51]。在 MDS 疾病过程中, *SF3B1* 突变克隆的动态变化亦是追踪疾病演化和反应的重要窗口, 对 *SF3B1* 突变等位基因频率在疾病各阶段的变化进行动态监测, 有望为临床提供克隆演化方向和治疗反应判断的有效指标。综上, *SF3B1* 突变的 MDS 代表从衰老相关克隆性造血向临床显性 MDS 逐步演化的连续谱系, 深入理解这一演化轨迹, 将有助于阐释 MDS 的发病机制, 亦为早期干预阻断疾病进展提供了理论基础。

3 *SF3B1* 突变在 CLL 及其他血液系统疾病中的意义

3.1 CLL 中的突变频率与临床特征 *SF3B1* 突变在 CLL 中亦占有重要的分子病理学地位, 10%~15% 的初诊 CLL 患者携带 *SF3B1* 突变, 使之成为 CLL 中仅次于 *TP53* 和果蝇同源物 Notch 的人源同源物 1 基因 (Notch homolog 1, translocation-associated drosophila, *NOTCH1*) 的常见突变基因之一^[58-59]。CLL 中 *SF3B1* 突变亦具有显著的突变热点聚集性, 而 K700E 是最

常见的变异类型,约80%的*SF3B1*突变CLL病例为该位点的改变^[59-60]。应注意的是,*SF3B1*突变在CLL的不同分子亚型中分布极不平衡:在免疫球蛋白重链可变区(immunoglobulin heavy variable region, *IGHV*)未突变的CLL病例中,*SF3B1*突变频率显著升高,与CD38阳性和 ζ 链相关蛋白激酶70(zeta-chain associated protein kinase 70 kD, ZAP-70)阳性等侵袭性表型密切相关^[61]。针对中国CLL人群的分子特征分析显示,*SF3B1*突变频率约为8.5%,略低于欧美人群的报道水平,但突变类型谱系仍以K700E为主导,且*SF3B1*突变组中共济失调毛细血管扩张突变基因(ataxia telangiectasia-mutated gene, *ATM*)、*TP53*、*NOTCH1*和赖氨酸甲基转移酶2D(lysine methyltransferase 2D, *KMT2D*)是中国CLL人群最常见的共突变基因,同时*SF3B1*突变患者具有更高频率的*ATM*、蛋白酪氨酸磷酸酶受体D(protein tyrosine phosphatase receptor D, *PTPRD*)、核输出蛋白1(exportin 1, *XPO1*)和*TP53*共突变^[47,62]。上述共突变模式揭示*SF3B1*突变在CLL中往往与细胞周期检查点调控和DNA损伤应答通路的核心基因协同发生。然而,中国CLL人群的整体突变谱与欧美人群存在显著差异,*SF3B1*突变率较低,而*TP53*突变率较高,提示需根据种族特异的突变谱制定不同的风险分层模型。

3.2 *SF3B1*突变作为不良预后标志物的循证基础
*SF3B1*突变在CLL中的预后价值与MDS形成鲜明对比:在CLL中,*SF3B1*突变始终与更差的临床结局紧密相关,是不良预后的独立预测因素。一项荟萃分析通过检索涵盖至2025年3月PubMed、Embase、Cochrane Library和Web of Science数据库,共纳入38项研究24060例CLL患者,该荟萃分析研究显示,与野生型相比,*SF3B1*突变与CLL更差的OS、无进展生存期(progression-free survival, PFS)、首次治疗时间及无治疗生存期呈明显相关性^[63]。值得注意的是,在老年和初治CLL患者亚组中,*SF3B1*突变对总体生存的不良影响更为显著。*SF3B1*突变的预后不良效应与其在疾病进展中的作用密切相关。CLL中*SF3B1*突变导致的异常剪接涉及基因组稳定性调控、DNA损伤应答及细胞存活等多条信号通路的多重异常,上述分子层面的改变共同赋予了CLL细胞更强的增殖能力和免疫逃逸特性,加速了疾病的临床进程。近年来,研究提示,*SF3B1*突变还通过驱动代谢重编程,包括上调糖酵解和谷氨酰胺分解代谢为CLL细胞提供能量和生物合成优势,这一代谢适应性与疾病进展相关^[64-65]。在临床实践中,*SF3B1*突变与*NOTCH1*突变常被纳入CLL合并预后评估体系。尽管CLL国际预后指数(chronic lymphocytic leukemia

international prognostic index, CLL-IPi)已将*TP53*和*IGHV*突变状态作为核心参数,但目前的累积证据强力支持将*SF3B1*突变纳入改进的风险分层模型中,特别是当*SF3B1*突变与其他不良分子特征共存时,此类分子异常的叠加效应往往导致更差的治疗反应和生存结局。

3.3 *SF3B1*突变在MDS/MPN重叠综合征及其他髓系肿瘤中的临床意义
MDS/MPN是一组兼具MDS的无效造血特征和MPN的增殖性特征的异质性髓系肿瘤。*SF3B1*突变在该群体中的意义日益受到关注,其与环形铁粒幼细胞增多、血小板增多症的经典三联征共同定义一种特殊亚型:MDS/MPN伴*SF3B1*突变和血小板增多(MDS/MPN-*SF3B1*-T)^[11]。*SF3B1*突变在MDS/MPN-*SF3B1*-T中的检出率极高,通常伴随*JAK2*、*CALR*或*MPL*突变中的一种或多种^[66]。相关研究发现,共突变组合的类型与疾病表型密切相关,即*SF3B1*/*JAK2*双突变的患者更倾向于表现为MDS/MPN-*SF3B1*-T和原发骨髓纤维化;而*SF3B1*/*MPL*突变则与MDS/MPN-*SF3B1*-T和原发性血小板增多症强烈相关^[52,67],上述数据为理解*SF3B1*突变与MPN驱动突变之间的功能性协同及信号通路交互提供了线索。值得关注的是,在AML中,*SF3B1*突变的检出率相对较低,仅占2%~5%的病例,然而,*SF3B1*突变在由MDS转化而来的继发性AML中的检出率显著增高,提示*SF3B1*突变作为MDS进展标志的核心地位^[46,68]。尽管*SF3B1*突变作为一种早期驱动事件在MDS阶段即已确立稳定的克隆地位,但其在原发AML中相对罕见,这一分布模式提示*SF3B1*突变主要参与髓系肿瘤发生的早期启动阶段,而在AML的晚期维持阶段其驱动作用可能被其他分子突变所取代。一项研究^[69]通过真实世界AML人群样本,鉴定出一种对*SF3B1*突变及高危风险AML具有更高敏感性的靶点UM4118,并证实UM4118是一种铜离子通道蛋白,可诱发铜死亡,铁硫簇缺陷可增强铜死亡,线粒体铁硫簇转运蛋白ABCB7缺失对UM4118具有合成致死效应,而在*SF3B1*突变的AML中,ABCB7发生剪接异常并表达下调,导致对铜离子通道药物的敏感性增加,证实*SF3B1*突变可作为铜死亡治疗的生物标志物。

4 *SF3B1*突变的临床价值与诊疗意义

4.1 预后分层与治疗决策的精准指导
*SF3B1*突变已成为MDS和CLL等血液系统疾病临床决策中的关键参考信息。在国际预后积分系统修订版和最新发布的分子国际预后评分系统(molecular international prognostic scoring system, IPSS-M)积分模型中,*SF3B1*突变作为重要的分子参数被纳入预后评估体系,且

IPSS-M 模型将 *SF3B1* 突变与附加性梳基因 1 (additional sex combs-like 1, *ASXL1*) 和 *TET2* 突变一同归类为 *SF3B1* α 突变类别, 为低风险 MDS 患者的风险评估和个体化治疗提供了更精细的分子分层框架^[70]。在临床实践中, *SF3B1* 突变的 MDS 患者在 IPSS-M 模型中的风险评分常低于携带 *TP53* 突变的患者, 这与其相对较好的基线预后特征相一致^[71]。在治疗选择方面, *SF3B1* 突变状态正逐渐从预后标志物演变为可指导治疗决策的“可靶向标志物”, 如在低风险 MDS 伴贫血的患者群中, *SF3B1* 突变阳性对一线治疗药物的选择具有重要的参考价值。罗特西普是一种可溶性激活素受体 IIB 型-Fc(IIB-Fc) 融合蛋白, 其作为转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β) 超家族配体陷阱发挥作用, 即在 *SF3B1* 突变阳性的低风险 MDS 患者中显示出显著升高的治疗反应率, 其作用机制在于有效逆转 *SF3B1* 突变所导致的 TGF- β 通路异常激活^[72-73]。亦有研究表明, 罗特西普在 *SF3B1* 突变阳性亚组中的红细胞输注独立性改善效应明显优于促红细胞生成素 α , 且这一优势在多种共突变背景中均得以维持^[74-75]。此外, 在利妥昔单抗联合氟达拉滨和环磷酰胺等免疫化疗方案的年代, *SF3B1* 突变可作为预测治疗反应和耐药风险的重要指标, 携带 *SF3B1* 突变的 CLL 患者接受常规化学免疫治疗后往往表现出较差的治疗反应和更短的 PFS。近年来, 布鲁顿酪氨酸激酶 (Bruton's tyrosine kinase, BTK) 抑制剂和 B 细胞淋巴瘤/白血病-2 基因 (B-cell lymphoma/leukemia-2, Bcl-2) 抑制剂的临床应用部分改变了这一局面, 但 *SF3B1* 突变对 BTK 抑制剂疗效的影响仍需前瞻性的临床试验数据予以进一步明确。

4.2 靶向 *SF3B1* 突变合成致死脆弱的治疗策略 如前已述, *SF3B1* 突变导致的下游剪接改变网络不仅驱动致癌过程, 亦为新的靶向治疗方法创造了“合成致死”的脆弱位点, 即突变细胞对某些特定药物干预的敏感度远高于野生型细胞。近年来, 学术界发展出多种以 *SF3B1* 突变依赖性脆弱性为靶点的治疗策略, 其中, XPO1 抑制剂是最具临床前景的策略之一。XPO1 可介导多种蛋白和 RNA 从细胞核向胞质的主动转运, 在 XPO1 抑制剂 Selinexor 和 Eltanexor 治疗高危 MDS 的临床试验中, *SF3B1* 突变患者显示出更高的治疗反应率, 提示 *SF3B1* 突变状态可能是 XPO1 抑制剂的疗效预测标志物^[76-77]。机制研究进一步揭示, *SF3B1* 突变细胞中 XPO1 抑制导致 RNA 转录本的异常核滞留现象显著加重, 并诱导凋亡相关基因的选择性剪接改变, 从而使突变细胞对 XPO1 抑制更为敏感, 与此同时, XPO1 抑制剂与 Bcl-2 抑制剂维奈克拉在 *SF3B1*^{K700E} 条件性敲入小鼠模型中展现

出显著协同效应, 而该组合对野生型细胞的毒性作用有限, 为高危或不耐受移植的 *SF3B1* 突变 MDS 患者提供了新型联合治疗的临床前依据^[78]。

针对血红素合成和铁代谢通路的靶向治疗代表另一值得关注的策略。*SF3B1* 突变导致的 *ABCB7* 错剪接可引起线粒体铁硫簇转运缺陷, 进而使细胞内对铁的摄取需求增加, 同时产生对胞质铁需求的代偿性上调^[69]。基于这一代谢脆弱性的转化研究发现, *SF3B1* 突变的白血病细胞对铜离子载体 (如 Elesclomol) 表现出高度敏感性, 铜离子载体可通过促进铜离子进入细胞并诱导细胞内铜过载, 激活铜死亡通路, 有效杀伤 *SF3B1* 突变细胞, 且铜离子载体可选择性诱导 *SF3B1* 突变细胞死亡, 而对野生型细胞较为安全^[79]。上述结果提示铜死亡相关策略可能是 *SF3B1* 突变型血液肿瘤的新型治疗选择。

此外, 剪接体调节剂作为直接作用于剪接体复合物的小分子先导化合物的开发备受关注。以天然产物普拉地内酯 B (Pladienolide B) 及其衍生物 H3B-8800 为代表的剪接体调节剂, 通过结合 *SF3B1* 蛋白与核心剪接体组件的相互作用界面, 干扰突变 *SF3B1* 的异常剪接活性^[80-81]。H3B-8800 的首个人体 I 期剂量扩展研究在输血依赖的低风险 MDS 伴 *SF3B1* 突变患者中进行, 结果显示, H3B-8800 在部分患者中显示出初步的红细胞输注独立性改善效应, 毒副作用总体可控^[82-83]。然而, 在两个剂量扩展队列中, 低红细胞输注独立性率提示 H3B-8800 在当前剂量水平下的疗效尚不够充分, 未来需进一步探索间歇性给药方案以优化治疗窗和降低剂量相关性毒性。除上述策略外, 检查点激酶 1 (checkpoint kinase 1, CHK1) 抑制剂和化疗药物的组合亦展现出治疗潜力。研究发现, *SF3B1* 抑制剂可诱导 *CHEK2* 等其他 DNA 损伤应答相关转录本的外显子跳跃和随后的无义介导降解, 造成 DNA 损伤应答功能削弱, 且 *SF3B1* 抑制剂与 *CHK2* 抑制剂或传统化疗药物的联合应用可产生协同抗白血病效应^[36], 为 *SF3B1* 突变的髓系肿瘤开辟了新的联合治疗方案。

综上, 靶向 *SF3B1* 突变所创造的合成致死脆弱位点的治疗策略正在快速推进, 部分策略已进入临床试验阶段。这些治疗策略的最终成功将依赖于对 *SF3B1* 突变分子机制的深入理解和对生物标志物的精确筛选。

4.3 免疫治疗新方向: *SF3B1*^{K700E} 新抗原与 T 细胞治疗 以 *SF3B1*^{K700E} 新抗原为靶点的免疫治疗代表着一个完全不同的精确治疗模式。如前所述, *SF3B1*^{K700E} 突变在 >20% 的 MDS 病例及多数 CLL 及其他血液肿瘤亚群中高频出现, 但其与大多数肿瘤分子突变高度异质不同, *SF3B1*^{K700E} 突变在多个不相关肿瘤病

种的患者中呈现完全相同的氨基酸序列变异,这使源于该突变的蛋白片段可作为一种“公共新抗原”在不同患者之间共享。目前,学术界已成功鉴定出可被组织相容性复合体(major histocompatibility complex, MHC)I类分子有效提呈的SF3B1^{K700E}新抗原肽 QEVRTISAL,该新抗原在MDS和AML的原代细胞中均表达,并能被患者来源的CD8⁺T细胞特异性识别,重要的是,识别SF3B1^{K700E}新抗原的CD8⁺T细胞可展现出高度的功能亲和性,能特异性杀伤携带该突变的髓系肿瘤细胞株和患者原代细胞,通过T细胞受体(T cell receptor, TCR)序列扩增和转导,成功将SF3B1^{K700E}特异性的TCR转移到健康的第三方T细胞中,赋予T细胞识别和杀伤SF3B1突变肿瘤细胞的能力^[84]。SF3B1^{K700E}新抗原的鉴定具有多个显著优势:(1)其“共享”性质意味着单个TCR-T细胞或TCR样抗体即可广泛应用于大量SF3B1^{K700E}突变阳性患者;(2)SF3B1突变发生在原始HSPC中并作为早期驱动事件,肿瘤细胞难以通过基因沉默或缺失逃逸靶向攻击;(3)与在正常组织中也部分表达的经典肿瘤相关抗原不同,新抗原在健康组织中不存在,极大降低了“靶上-瘤外”毒性风险,使治疗更安全。总之,基于SF3B1^{K700E}新抗原开发TCR-T疗法和特异性抗体在技术上已具备可行性,目前该策略正处于临床前到临床转化的过渡阶段。SF3B1^{K700E}与新近发现的U2小核RNA辅助因子1(U2 small nuclear RNA auxiliary factor 1, U2AF1)新抗原一起,有望构建针对常见剪接体突变的TCR-T工具包,从而使不同剪接体突变亚型的多种血液肿瘤患者都能从该类共享免疫治疗策略中获益^[85]。

5 总结与展望

SF3B1突变作为血液系统恶性肿瘤中最重要的剪接体基因突变之一,通过重塑pre-mRNA的剪接识别网络,广泛参与红细胞分化、血红素合成代谢、细胞周期调控、DNA损伤应答及线粒体功能等生物学过程,是驱动血液肿瘤发生发展的关键分子事件。在MDS中,SF3B1突变定义了以环形铁粒幼细胞为形态学特征、总体预后良好的独立亚型,目前学界已明确其核心分型价值,但现有研究仍存在显著局限:不同突变热点位点的功能差异、各类共突变组合模式对疾病预后的修饰机制尚未完全阐明,二者介导的预后异质性仍缺乏统一的量化评估体系,难以精准适配个体化预后判断需求。而在CLL中,SF3B1突变是不良预后的独立预测因子,这一截然相反的临床预后特征,充分印证了同一分子事件在不同血液肿瘤疾病背景下的功能差异性与临床异质性,亦凸显出当前研究多聚焦单一疾病、缺乏跨疾病机

制对比与整合分析的研究短板。近年来,基于SF3B1突变状态构建的疾病风险分层模型、靶向治疗策略取得阶段性突破,逐步革新并重塑了血液肿瘤的精准确诊体系。但现有研究对SF3B1突变下游复杂信号调控网络的解析多为碎片化认知,尚未厘清各通路之间的交叉调控关系;其合成致死脆弱性的核心作用靶点、激活机制及耐药诱因仍有待深度挖掘;同时,SF3B1突变相关新抗原的免疫原性特征、免疫逃逸机制及临床转化适配性仍存在研究空白。基于现有研究进展与现存局限,未来随着多组学技术、精准靶向验证模型及免疫研究体系的不断完善,学界对SF3B1突变的分子功能与临床价值的认知将持续深化,以SF3B1突变为核心的诊疗体系,有望从当前单维度的预后生物标志物,逐步升级为整合预后评估、风险分层、靶向治疗、免疫治疗的多维度血液肿瘤诊疗决策核心枢纽,为血液肿瘤的个体化精准诊疗提供全新的理论依据与实践方向。

【参考文献】

- [1] Karika LO, Cipakova I, Hronska L, et al. G-patch proteins: important regulators of pre-mRNA splicing and ribosome biogenesis[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2026, 14: 1750689.
- [2] Liu Y, Nomura Y, Butcher SE, et al. RNA modifications and Prp24 coordinate Lsm2-8 binding dynamics during *S. cerevisiae* U6 snRNP assembly[J]. *J Biol Chem*, 2025, 301(5): 108497.
- [3] Wagner V, Bousset L, Ascensão-Ferreira M, et al. Spliceosome induction is a druggable dependency of RAS-driven senescence and cancer[J]. *Nat Commun*, 2026, 17(1): 5208.
- [4] Rogalska ME, Mancini E, Bonnal S, et al. Transcriptome-wide splicing network reveals specialized regulatory functions of the core spliceosome[J]. *Science*, 2024, 386(6721): 551-560.
- [5] Ivanova OM, Anufrieva KS, Kazakova AN, et al. Non-canonical functions of spliceosome components in cancer progression[J]. *Cell Death Dis*, 2023, 14(2): 77.
- [6] Hluchý M, Gajdušková P, Ruiz de Los Mozos I, et al. CDK11 regulates pre-mRNA splicing by phosphorylation of SF3B1[J]. *Nature*, 2022, 609(7928): 829-834.
- [7] Yang F, Bian T, Zhan X, et al. Mechanisms of the RNA helicases DDX42 and DDX46 in human U2 snRNP assembly[J]. *Nat Commun*, 2023, 14(1): 897.
- [8] Carrocci TJ, Paulson JC, Hoskins AA. Functional analysis of Hsh155/SF3b1 interactions with the U2 snRNA/branch site duplex[J]. *RNA*, 2018, 24(8): 1028-1040.
- [9] Wang RR, Than H, Tham C, et al. Clinical characteristics and molecular profiling of SF3B1-mutated myelodysplastic syndrome (MDS) in a real-world practice[J]. *Int J Mol Sci*, 2026, 27(3): 1423.
- [10] Ahmed VR, Rahman FM. NOTCH1 and SF3B1 mutations in chronic lymphocytic leukemia with their clinical associations[J]. *Leuk Lymphoma*, 2026, 67(5): 1047-1054.
- [11] Onida F, Chalandon Y. Myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms. In: SuredaA, CorbaciogluS, GrecoR, KrögerN, CarrerasE, editors. *The EBMT handbook: hematopoietic cell transplantation and cellular therapies*[M]. 8th ed. Cham (CH):

- Springer; 2024: Chapter 76.
- [12] García R, Atis M, Cox A, *et al.* Structural screening and molecular simulation identify potential ligands against the K700E hot spot variant and functional pockets of SF3B1 to modulate splicing in myelodysplastic syndrome[J]. *Heliyon*, 2024, 10(12): e32729.
 - [13] Yang T, Qian R, Sun X, *et al.* SF3B1 mutations in spliceosome-driven tumorigenesis: from splicing dysregulation to signaling network rewiring and therapeutic targeting[J]. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*, 2026, 1881(1): 189521.
 - [14] Khoury JD, Solary E, Abela O, *et al.* The 5th edition of the world health organization classification of haematolymphoid tumours: myeloid and histiocytic/dendritic neoplasms[J]. *Leukemia*, 2022, 36(7): 1703-1719.
 - [15] Bak-Gordon P, Manley JL. SF3B1: from core splicing factor to oncogenic driver[J]. *RNA*, 2025, 31(3): 314-332.
 - [16] Zhou Z, Gong Q, Wang Y, *et al.* The biological function and clinical significance of SF3B1 mutations in cancer[J]. *Biomark Res*, 2020, 8: 38.
 - [17] Zhang Z, Will CL, Bertram K, *et al.* Molecular architecture of the human 17S U2 snRNP[J]. *Nature*, 2020, 583(7815): 310-313.
 - [18] Cretu C, Schmitzová J, Ponce-Salvatierra A, *et al.* Molecular architecture of SF3b and structural consequences of its cancer-related mutations[J]. *Mol Cell*, 2016, 64(2): 307-319.
 - [19] Kaur H, Groubert B, Paulson JC, *et al.* Impact of cancer-associated mutations in Hsh155/SF3b1 HEAT repeats 9-12 on pre-mRNA splicing in *Saccharomyces cerevisiae*[J]. *PLoS One*, 2020, 15(4): e0229315.
 - [20] Butt H, Bazin J, Alshareef S, *et al.* Overlapping roles of spliceosomal components SF3B1 and PHF5A in rice splicing regulation[J]. *Commun Biol*, 2021, 4(1): 529.
 - [21] Zhang X, Yan C, Zhan X, *et al.* Structure of the human activated spliceosome in three conformational states[J]. *Cell Res*, 2018, 28(3): 307-322.
 - [22] Schmitzová J, Cretu C, Dienemann C, *et al.* Structural basis of catalytic activation in human splicing[J]. *Nature*, 2023, 617(7962): 842-850.
 - [23] Zhang Y, Yin C, Wang Y, *et al.* A common structural mechanism for RNA recognition by the SF3B complex in mRNA splicing and export[J]. *Nucleic Acids Res*, 2025, 53(15): gkaf759.
 - [24] Ochi T, Fujiwara T, Ono K, *et al.* Exploring the mechanistic link between SF3B1 mutation and ring sideroblast formation in myelodysplastic syndrome[J]. *Sci Rep*, 2022, 12(1): 14562.
 - [25] Thier J, Hofmann S, Kirchhof KM, *et al.* SF3B1-mutant models of RNA mis-splicing uncover UBA1 as a therapeutic target in myelodysplastic neoplasms[J]. *Leukemia*, 2025, 39(11): 2801-2811.
 - [26] Liu Q, Xu F, Guo J, *et al.* Significance of mutation spots and concurrent gene mutations on prognosis and clinical outcomes in myelodysplastic syndromes with SF3B1 mutation[J]. *Cancer Med*, 2025, 14(9): e70930.
 - [27] Darman RB, Seiler M, Agrawal AA, *et al.* Cancer-associated SF3B1 hotspot mutations induce cryptic 3' splice site selection through use of a different branch point[J]. *Cell Rep*, 2015, 13(5): 1033-1045.
 - [28] Damianov A, Lin CH, Zhang J, *et al.* Cancer-associated SF3B1 mutation K700E causes widespread changes in U2/branchpoint recognition without altering splicing[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2025, 122(13): e2423776122.
 - [29] Moura PL, Mortera-Blanco T, Hofman IJ, *et al.* Erythroid differentiation enhances RNA mis-splicing in SF3B1-mutant myelodysplastic syndromes with ring sideroblasts[J]. *Cancer Res*, 2024, 84(2): 211-225.
 - [30] Hägerstrand D, Oder B, Cortese D, *et al.* The non-canonical BAF chromatin remodeling complex is a novel target of spliceosome dysregulation in SF3B1-mutated chronic lymphocytic leukemia[J]. *Leukemia*, 2024, 38(11): 2429-2442.
 - [31] Bondu S, Alary AS, Lefèvre C, *et al.* A variant erythroferrone disrupts iron homeostasis in SF3B1-mutated myelodysplastic syndrome[J]. *Sci Transl Med*, 2019, 11(500): eaav5467.
 - [32] Clough CA, Pangallo J, Sarchi M, *et al.* Coordinated missplicing of TMEM14C and ABCB7 causes ring sideroblast formation in SF3B1-mutant myelodysplastic syndrome[J]. *Blood*, 2022, 139(13): 2038-2049.
 - [33] Baker M, Engal E, Sharma A, *et al.* SF3B1K700E rewires splicing of cell cycle regulators[J]. *RNA*, 2026, 32(3): 394-407.
 - [34] Mäkelä E, Löytyniemi E, Salmenniemi U, *et al.* Arpp19 promotes Myc and Cip2a expression and associates with patient relapse in acute myeloid leukemia[J]. *Cancers (Basel)*, 2019, 11(11): 1774.
 - [35] Moriel-Carretero M, Ovejero S, Gêrus-Durand M, *et al.* Fanconi anemia FANCD2 and FANCI proteins regulate the nuclear dynamics of splicing factors[J]. *J Cell Biol*, 2017, 216(12): 4007-4026.
 - [36] Han C, Khodadadi-Jamayran A, Lorch AH, *et al.* SF3B1 homeostasis is critical for survival and therapeutic response in T cell leukemia[J]. *Sci Adv*, 2022, 8(3): eabj8357.
 - [37] Lappin KM, Barros EM, Jhujh SS, *et al.* Cancer-associated SF3B1 mutations confer a BRCA-like cellular phenotype and synthetic lethality to PARP inhibitors[J]. *Cancer Res*, 2022, 82(5): 819-830.
 - [38] Bland P, Saville H, Wai PT, *et al.* SF3B1 hotspot mutations confer sensitivity to PARP inhibition by eliciting a defective replication stress response[J]. *Nat Genet*, 2023, 55(8): 1311-1323.
 - [39] Sekrecki M, Sekrecka A, Lattupally RR, *et al.* Oncogenic SF3B1 mutations alter the splicing of mRNA noncoding regions to induce a novel therapeutic vulnerability[J]. *Blood*, 2026, 147(17): 1941-1957.
 - [40] Alors-Perez E, Blázquez-Encinas R, Alcalá S, *et al.* Dysregulated splicing factor SF3B1 unveils a dual therapeutic vulnerability to target pancreatic cancer cells and cancer stem cells with an anti-splicing drug[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2021, 40(1): 382.
 - [41] Dalton WB, Helmenstine E, Walsh N, *et al.* Hotspot SF3B1 mutations induce metabolic reprogramming and vulnerability to serine deprivation[J]. *J Clin Invest*, 2019, 129(11): 4708-4723.
 - [42] Mcloughlin M, Bond L, Grice G, *et al.* SF3B1 mutations promote pervasive metabolic reprogramming and enhanced sensitivity to glycolysis inhibition[J]. *Blood*, 2024, 144(Suppl 1): 5726-5726.
 - [43] Yang JY, Huo YM, Yang MW, *et al.* SF3B1 mutation in pancreatic cancer contributes to aerobic glycolysis and tumor growth through a PP2A-c-Myc axis[J]. *Mol Oncol*, 2021, 15(11): 3076-3090.
 - [44] Bernard E, Hasserjian RP, Greenberg PL, *et al.* Molecular taxonomy of myelodysplastic syndromes and its clinical implications[J]. *Blood*, 2024, 144(15): 1617-1632.
 - [45] Haferlach T, Nagata Y, Grossmann V, *et al.* Landscape of genetic lesions in 944 patients with myelodysplastic syndromes[J]. *Leukemia*, 2014, 28(2): 241-247.
 - [46] Huber S, Haferlach T, Meggendorfer M, *et al.* SF3B1 mutated MDS: Blast count, genetic co-abnormalities and their impact on

- classification and prognosis[J]. *Leukemia*, 2022, 36(12): 2894-2902.
- [47] Qiao C, Xia Y, Guo Z, *et al.* Splicing factor 3b subunit 1 mutation patterns and prognostic implications in myelodysplastic syndromes, acute myeloid leukemia, and chronic lymphocytic leukemia: A retrospective study of 1691 cases[J]. *Cancer*, 2025, 131(15): e70017.
- [48] Pollyea DA, Harris C, Rabe JL, *et al.* Myelodysplastic syndrome-associated spliceosome gene mutations enhance innate immune signaling[J]. *Haematologica*, 2019, 104(9): e388-e392.
- [49] Calvete O, Mestre J, Zamora L, *et al.* Different SF3B1 mutation hotspots show hematopoietic lineage-specific VAF patterns and correlate with distinct genetic and prognostic profiles in patients with myeloid neoplasms[J]. *Cancers (Basel)*, 2026, 18(8): 1308.
- [50] Mortera-Blanco T, Dimitriou M, Woll PS, *et al.* SF3B1-initiating mutations in MDS-RSs target lymphomyeloid hematopoietic stem cells[J]. *Blood*, 2017, 130(7): 881-890.
- [51] Sarchi M, Clough CA, Galli A, *et al.* Distinct routes of clonal progression in SF3B1-mutant myelodysplastic syndromes[J]. *Blood Adv*, 2025, 9(12): 3044-3055.
- [52] Ochi Y, Kon A, Sakata T, *et al.* Combined cohesin-RUNX1 deficiency synergistically perturbs chromatin looping and causes myelodysplastic syndromes[J]. *Cancer Discov*, 2020, 10(6): 836-853.
- [53] Shao R, Wang L, Zhang H, *et al.* Comparison of the clinicopathological features in myeloproliferative or myelodysplastic neoplasms with SF3B1/JAK2, SF3B1/CALR, or SF3B1/MPL co-mutations[J]. *Leuk Lymphoma*, 2025, 66(13): 2518-2527.
- [54] McKerrell T, Park N, Moreno T, *et al.* Leukemia-associated somatic mutations drive distinct patterns of age-related clonal hemopoiesis [J]. *Cell Rep*, 2015, 10(8): 1239-1245.
- [55] Xie M, Lu C, Wang J, *et al.* Age-related mutations associated with clonal hematopoietic expansion and malignancies[J]. *Nat Med*, 2014, 20(12): 1472-1478.
- [56] Vivet-Noguer R, Tarin M, Canbezdi C, *et al.* Glycolysis dependency as a hallmark of SF3B1-mutated cells[J]. *Cancers (Basel)*, 2022, 14(9): 2113.
- [57] Farrukh F, Abdelmagid M, Mangaonkar A, *et al.* Prognostic impact of SF3B1 mutation and multilineage dysplasia in myelodysplastic syndromes with ring sideroblasts: a Mayo Clinic study of 170 informative cases[J]. *Haematologica*, 2024, 109(8): 2525-2532.
- [58] Quesada V, Conde L, Villamor N, *et al.* Exome sequencing identifies recurrent mutations of the splicing factor SF3B1 gene in chronic lymphocytic leukemia[J]. *Nat Genet*, 2011, 44(1): 47-52.
- [59] Rossi D, Bruscaaggini A, Spina V, *et al.* Mutations of the SF3B1 splicing factor in chronic lymphocytic leukemia: association with progression and fludarabine-refractoriness[J]. *Blood*, 2011, 118(26): 6904-6908.
- [60] Amaya-Chanaga CI, Rassenti LZ. Biomarkers in chronic lymphocytic leukemia: clinical applications and prognostic markers [J]. *Best Pract Res Clin Haematol*, 2016, 29(1): 79-89.
- [61] Putowski M, Podgórnjak M, Piróg M, *et al.* Prognostic impact of NOTCH1, MYD88, and SF3B1 mutations in Polish patients with chronic lymphocytic leukemia[J]. *Pol Arch Intern Med*, 2017, 127(4): 238-244.
- [62] Miao Y, Zou YX, Gu DL, *et al.* SF3B1 mutation predicts unfavorable treatment-free survival in Chinese chronic lymphocytic leukemia patients[J]. *Ann Transl Med*, 2019, 7(8): 176.
- [63] Huang L, Shi X, Tang N, *et al.* Prognostic significance of in patients with chronic lymphocytic leukemia: a meta-analysis[J]. *Ann Hematol*, 2025, 104(8): 3943-3962.
- [64] Klaeger S, Tausch E, Knisbacher BA, *et al.* Proteogenomic analysis of SF3B1^{mut} CLL reveals altered protein signaling cascades and metabolomic pathways[J]. *Blood*, 2022, 140(Sup1): 2.
- [65] Zhang B, Iyer P, Jin M, *et al.* SF3B1 mutation accelerates the development of CLL *via* activation of the mTOR pathway[J]. *JCI Insight*, 2025, 10(17): e184280.
- [66] Li F, Qin T, Li B, *et al.* Predicting survival in patients with myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms with SF3B1 mutation and thrombocytosis[J]. *Leukemia*, 2024, 38(6): 1334-1341.
- [67] Liu YC, Illar GM, Bailey NG. Clinicopathologic characterisation of myeloid neoplasms with concurrent spliceosome mutations and myeloproliferative-neoplasm-associated mutations[J]. *J Clin Pathol*, 2020, 73(11): 728-736.
- [68] Aqil B, Sukhanova M, Behdad A, *et al.* Many faces of SF3B1-mutated myeloid neoplasms: concurrent mutational profiles contribute to the diverse clinical and morphologic features[J]. *Hum Pathol*, 2022, 129: 81-89.
- [69] Moison C, Gracias D, Schmitt J, *et al.* SF3B1 mutations provide genetic vulnerability to copper ionophores in human acute myeloid leukemia[J]. *Sci Adv*, 2024, 10(12): ead14018.
- [70] Bernard E, Tuechler H, Greenberg PL, *et al.* Molecular international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes[J]. *NEJM Evidence*, 2022, 1(7): EVIDoa2200008.
- [71] Baer C, Huber S, Hutter S, *et al.* Risk prediction in MDS: independent validation of the IPSS-M-ready for routine? [J]. *Leukemia*, 2023, 37(4): 938-941.
- [72] Platzbecker U, Germing U, Götze KS, *et al.* Luspatercept for the treatment of anaemia in patients with lower-risk myelodysplastic syndromes (PACE-MDS): a multicentre, open-label phase 2 dose-finding study with long-term extension study[J]. *Lancet Oncol*, 2017, 18(10): 1338-1347. ®
- [73] Fenaux P, Platzbecker U, Mufti GJ, *et al.* Luspatercept in patients with lower-risk myelodysplastic syndromes[J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(2): 140-151.
- [74] Della Porta MG, Garcia-Manero G, Santini V, *et al.* Luspatercept *versus* epoetin alfa in erythropoiesis-stimulating agent-naïve, transfusion-dependent, lower-risk myelodysplastic syndromes (COMMANDS): primary analysis of a phase 3, open-label, randomised, controlled trial[J]. *Lancet Haematol*, 2024, 11(9): e646-e658.
- [75] Komrokji RS, Hayati S, Ugidos M, *et al.* Impact of mutational landscape and burden on RBC transfusion response in patients with lower-risk myelodysplastic syndromes (LR-MDS) in the COMMANDS study[J]. *Am J Hematol*, 2026, 101(3): 427-438.
- [76] Bruserud Ø, Selheim F, Hernandez-Valladares M, *et al.* XPO1/Exportin-1 in acute myelogenous leukemia; Biology and therapeutic targeting[J]. *Biomolecules*, 2025, 15(2): 175.
- [77] Liu Y, Yun X, Ding W, *et al.* Targeting the nuclear export receptor exportin-1 in acute myeloid leukaemia: From biology to clinical translation[J]. *Clin Transl Med*, 2026, 16(5): e70676.
- [78] Chaudhry S, Beckedorff F, Jasdánwala SS, *et al.* Altered RNA export

- by SF3B1 mutants confers sensitivity to nuclear export inhibition [J]. *Leukemia*, 2024, 38(9): 1894-1905.
- [79] Lv D, Yu Y. Copper-induced cell death in renal diseases: molecular mechanisms and therapeutic implications[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2025, 19: 11849-11861.
- [80] Seiler M, Yoshimi A, Darman R, *et al*. H3B-8800, an orally available small-molecule splicing modulator, induces lethality in spliceosome-mutant cancers[J]. *Nat Med*, 2018, 24(4): 497-504.
- [81] Effenberger KA, Anderson DD, Bray WM, *et al*. Coherence between cellular responses and *in vitro* splicing inhibition for the anti-tumor drug pladienolide B and its analogs[J]. *J Biol Chem*, 2014, 289(4): 1938-1947.
- [82] Foran JM, Sanz GF, Watts JM, *et al*. Phase 1 first-in-human dose-expansion study of the oral SF3B1 modulator H3B-8800 in lower-risk myelodysplastic syndrome[J]. *Leuk Res*, 2025, 156: 107735.
- [83] Steensma DP, Wermke M, Klimek VM, *et al*. Phase I first-in-human dose escalation study of the oral SF3B1 modulator H3B-8800 in myeloid neoplasms[J]. *Leukemia*, 2021, 35(12): 3542-3550.
- [84] Biernacki MA, Lok J, Foster KA, *et al*. SF3B1^{K700E} neoantigen is a CD8⁺ T-cell target shared across human myeloid neoplasms[J]. *Cancer Immunol Res*, 2025, 13(9): 1391-1404.
- [85] Biernacki MA, Lok J, Black RG, *et al*. Discovery of U2AF1 neoantigens in myeloid neoplasms[J]. *J Immunother Cancer*, 2023, 11(12): e007490.

(责任编辑：纪方方)

