化疗药对错位修复缺陷白血病存在诱导耐药复发风险

作者：writer 来源：爱科学

本文原地址：https://www.iikx.com/news/progress/14852.html

本文仅供学习交流之用，版权归原作者所有，请勿用于商业用途！

化疗药对错位修复缺陷白血病存在诱导耐药复发风险。急性淋巴细胞白血病（Acute Lymphoblastic Leukemia，ALL）是儿童和青少年时期最常见的癌症类型，化疗是治疗儿童ALL的主要手段。尽管现阶段儿童ALL的五年生存率接近80%-90%，但是15%~20%患儿仍会复发，且复发后治愈率仅20%~50%。耐药复发是造成儿童ALL治疗失败和患者死亡的重要原因，破解儿童白血病耐药复发机制和优化目前治疗方案已成为这一领域临床和科学研究焦点。

早在2014年上海儿童医学中心和美国圣述德儿童研究医院发起了中国儿童肿瘤专业委员会急淋多中心协作组方案（CCCG-ALL-2015），结果显示5年总体生存率为91.1%，无事件生存率为80.3%，疗效达到国际先进水准。但是白血病细胞如何获得耐药基因突变还不太清楚。目前主流观点有两种：1、耐药基因突变在癌症发生时就已经以微小克隆的形式存在，在化疗过程中被药物筛选富集；2、耐药基因突变在癌症发生时并不存在，而是在治疗过程中重新获得。其中化疗能否直接诱导耐药突变产生一直缺乏相关的实验证据。

2021年7月22日，国家儿童医学中心（上海）/上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心、上海交通大学医学院药理与化学生物学系、国家卫健委儿童血液肿瘤重点实验室周斌兵团队，美国圣述德儿童研究医院Jinghui Zhang团队，德国查理特大学医院Renate Kirschner-Schwabe团队合作在国际权威杂志《Nature Cancer》在线发表题为Chemotherapy and mismatch repair deficiency cooperate to fuel TP53 mutagenesis and ALL relapse的最新研究成果。该研究为ALL化疗药物诱导耐药突变提供了首个直接的基因组学和细胞学实验证据，表明化疗药物巯嘌呤可能在错配修复缺陷患者中直接诱发耐药基因突变，使肿瘤细胞对多种其他化疗药物产生耐药性，导致白血病复发。

该研究综合分析了来自中、美、德三个国家的1951名ALL 患者样本，发现肿瘤抑制基因TP53 R248Q突变在复发ALL中显著富集。该突变将导致ALL细胞对多种化疗药物耐药，例如长春新碱、柔红霉素、阿糖胞苷和甲氨喋呤。同时该研究通过全基因组测序分析181名儿童ALL患者的初发、缓解和复发配对样本，首次发现复发ALL特有的巯嘌呤突变印记，该突变印记反映了化疗过程中巯嘌呤诱发基因突变的遗传学变化历程。进一步研究发现，错配修复缺陷显著提高巯嘌呤诱发的基因突变率，例如肿瘤抑制基因 TP53 R248Q突变。该研究进一步在体外细胞系实验中，重现了巯嘌呤直接诱导TP53突变和化疗耐药的过程。

该研究结果为化疗药物可能直接诱导耐药突变提供了实验证据。同时提示具有错配修复缺陷的A

LL患者（约占复发病人的8%）将面临巨大的巯嘌呤用药风险，应更换治疗策略。研究结果提示，未来在治疗过程中监测骨髓，尽早检测相关突变指导临床用药，筛选可能成为 CAR-T等新兴疗法获益者的高危患者，对于提高白血病精准治疗效果具有积极意义。该工作对白血病克隆演化机制也有重要贡献，发现有些耐药突变不是初发时少量预先存在，而是化疗药物直接诱导产生，改变了人们对耐药突变源由的理解和认知。

作者信息

上海儿童医学中心的助理研究员杨帆博士、博士后唐超、博士生孙慧颖和杜丽娟博士以及圣述德儿童研究医院的Samuel Brady博士为该论文的共同第一作者。上海交通大学医学院儿科转化医学研究所所长周斌兵教授、美国圣述德儿童研究医院Jinghui Zhang教授和德国查理特大学医院Renate Kirschner-Schwabe教授为共同通讯作者。

该研究受到国家自然科学基金、科技部重点研发计划、德国儿童癌症基金会、圣述德筹款和宣传组织 ALSAC的共同资助。（来源：科学网）

相关论文信息：https://doi.org/10.1038/s43018-021-00230-8

作者：周斌兵等 来源：《自然—癌症》

更多 科学进展 请访问 https://www.iikx.com/news/progress/

本文版权归原作者所有，请勿用于商业用途，爱科学iikx.com转发