Nature：新研究鉴定出混合表型急性白血病的细胞起源和特征性突变

作者：writer 来源：本站

本文原地址：https://www.iikx.com/news/progress/2145.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！

2018年9月18日讯，混合表型急性白血病(mixedphenotypeacute leukemia, MPAL)是急性白血病的一种高危亚型。据估计，在美国每年确诊的大约3500例儿童急性白血病病例中，MPAL大约占3%。MPAL也会发生在成年人身上。对MPAL的治疗是非常复杂的，这是因为它具有急性淋巴细胞白血病(ALL)和急性髓细胞白血病(AML)的特征。这些有助于确定治疗方法的特征有时会随着时间的推移或治疗的开展发生变化，而且在某些情况下，这些变化足以将MPAL诊断为AML，反之亦然。

ALL和AML有非常不同的治疗方法。但是MPAL具有ALL和AML的特征，因此如何最好地治疗MPAL患者一直在给全世界的白血病学术界带来挑战，而且MPAL患者的长期存活率很低。年轻的MPAL患者的长期存活率为47%～75%，而年轻的ALL患者为90%以上，AML患者为65%～75%。 在一项新的研究中，来自美国圣犹大儿童研究医院的研究人员对MPAL进行有史以来很可能是最为全面的基因组分析。他们采用下一代测序技术---包括全基因组测序、全外显子组测序和RNA测序---对来自儿童MPAL患者的115种白血病样品进行分析。通过这样做，他们鉴定出两种常见的MPAL亚型--- T/M(T/myeloid)MPAL和B/M(B/myeloid)MPAL的细胞起源以及与两种MPAL亚型相关的突变。他们也报道了一些MPAL患者可能从现有靶向疗法---包括靶向酪氨酸激酶FLT3的抑制剂---中获益的证据。FLT3促进白血病细胞生长。相关研究结果于2018年9月12日在线发表在Nature期刊上，论文标题为The genetic basis and cell of origin of mixedphenotypeacute leukaemia。

这些研究人员还证实这些突变存在于发育上未成熟的血细胞---包括产生所有其他血细胞类型的造血干细胞---中。 这一发现有助于解释MPAL的一种无法解释的特征，即为何MPAL白血病细胞具有骨髓细胞和淋巴细胞的特征。相反，ALL和AML涉及单一类型的骨髓细胞或淋巴细胞。
这些发现提示着MPAL的奠基者突变(founding mutation)发生在血细胞发育的早期，在某些情况下发生在造血干细胞中，从而导致具有骨髓细胞和淋巴细胞特征的急性白血病产生。

这些研究人员利用单细胞测序技术追踪了T/M MPAL亚型患者和B/M
MPAL亚型患者中的造血干细胞发生的突变。这些患者具有不同的遗传变化。 更广泛地说，这项研究从癌症遗传学角度上增加了新的证据来支持血液系统发育模型，在这种模型中，发育中的血细胞(祖细胞)的命运在发育过程中要比之前认识到的更晚地被确定着。 这些研究结果为了解这种疾病提供一次飞跃，并且为设计临床试验以便开发更有效的MPAL疗法提供一种遗传学上的框架。 这项新的研究鉴定出T/M MPAL亚型和B/M
MPAL亚型在基因WT1和ZNF384中发生特征性的突变。
科学家们之前已鉴定出4种MPAL亚型，但是在这项研究之前，T/M MPAL亚型和B/M

MPAL亚型的遗传基础是一个谜。 在这项新的研究中，这些研究人员证实T/M MPAL亚型和B/M MPAL亚型在遗传上是不同的，但是其他的白血病亚型存在着一定的类似性。

比如，WT1是T/M MPAL亚型中最为频繁地发生突变的转录因子基因。WT1通常也在一种被称为早期T细胞前体ALL(early T-cell precursor
ALL)的ALL亚型中发生突变。通过开展仔细的研究，这些研究人员发现早期T细胞前体ALL和T/M MPAL亚型具有其他的分子相似性，从而可能从类似的疗法(包括靶向细胞信号转导通路的疗法)中受益。 相反，48%的B/M MPAL亚型病例发生基因ZNF384(编码一种转录因子)重排。在急性B淋巴细胞白血病(B-ALL)病例中也报道了这种基因重排。当这些研究人员从分子角度仔细研究了发生基因ZNF384重排的B-ALL和B/M MPAL亚型病例时，他们发现这些疾病是难以区分的。 这在生物学上和临床上都是比较重要的。这些研究结果提示着基因ZNF384重排确定着一种独特的白血病亚型，而且这种基因重排应当被用来指导治疗。

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