
科学家找到白血病全新遗传致病因子

作者：writer 来源：科学网

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/25751.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！

科学家找到白血病全新遗传致病因子。白血病是一种血液系统的恶性肿瘤，俗称血癌。白血病的发生与多种因素有关，其中包括家族遗传因素、化学因素、物理因素、病毒感染等，探索白血病的发病机制，有助于为白血病早筛和干预带来新策略。

北京时间1月12日晚23时，深圳理工大学（筹）药学院教授、中国科学院深圳先进技术研究院医药所癌症免疫研究中心赵佳伟联合哈佛大学医学院附属波士顿儿童医院杰出副教授、麻省理工学院布罗德研究所研究员Vijay

Sankaran团队在《细胞》发表最新研究。研究团队运用英国生物样本数据库（UK Biobank），对超46万个病人样本进行了遗传学分析，找到了一个全新的髓系恶性血液肿瘤家族致病风险因子，有望为潜在的早发性白血病早期筛查与干预提供新思路。

这项工作确定了一种新的基因——CTR9，该基因携带遗传突变，使血液肿瘤易感性增加10倍，同时我们也定义了这种情况是如何发生的。这些发现是很重要的，因为我们发现了关于这一基因的调控机制，可以使血液肿瘤预防成为可能。论文共同通讯作者Vijay Sankaran说道。





赵佳伟 深圳先进院供图

高通量测序技术的发展和完善，为种群遗传学研究带来更多可能性。2020年底，赵佳伟等人运用英国生物样本数据库（UK Biobank），对超46万个病人的全基因组遗传信息进行分析，并从中找到与家族关联性很高的可遗传风险因子，最终，研究团队锁定了一个此前尚未被报道的、可以显著提升髓系白血病发病率的基因——CTR9。

解码46万个样本，找到全新遗传致病因子

想要在超46万个病人样本中，发现全新的白血病遗传致病因子，并非易事。人的基因组包括了超30亿个碱基对，将近三万个基因，而要在庞大的基因组中找到基因突变体更犹如大海捞针。

整个研究过程，可以分为寻找和验证两个重要步骤。一是找到相关的基因突变体，二是验证该突变体会导致白血病发生。

提出设想后，我们首先要解决的就是statistical power（统计功效）的问题，验证在统计学上能否承载如此大样本的统计数据。赵佳伟介绍，在解决了统计学方面难题后，研究团队通过全基因组测序找到的罕见突变体进行了罕见突变体相关联研究，最终，锁定了髓系恶性血液肿瘤易感性的重要家族风险因素——CTR9突变体。

造血干细胞的扩增是白血病的初期表现，在过度扩增后，部分造血干细胞可能会逐渐失去自我调控和分化成正常血细胞的能力，最终癌变。研究团队利用人源造血干细胞并以免疫缺陷小鼠为模

型，验证了这一风险因子对造血干细胞的影响，循序渐进地解开了这一高风险致病因子导致白血病的生物学机制。

在后续两年多的验证实验中，研究团队发现当且仅当CTR9部分缺失时，人长期和短期造血干细胞具有显著性的扩增，当CTR9完全缺失时，造血干细胞无法长期维持稳态。值得注意的是，相比其他较为常见的遗传因素，该基因突变体的白血病易感性增加了10倍。

另外，融合基因是白血病诊断分型、预后分层、靶向治疗及微小残留病监测的主要指标，目前已有数百种融合基因被纳入世界卫生组织白血病诊断分类标准中。能引起白血病的特异性融合基因有很多，我们发现的这一CTR9基因突变体正属于能够对驱动白血病发生的一类融合基因产生影响的基因。赵佳伟说道。

该项工作具有高度性，研究团队利用了一系列令人印象深刻的尖端基因组、表观基因组技的新颖技术及严格的分子生物学分析来剖析这一全新致病因子在人类造血干细胞的自我更新调节和白血病易感性中的功能。审稿人对该成果评价道。

探索白血病早筛策略

对所有疾病来说，预防比治疗更重要，这在恶性血液肿瘤这类致死率极高的疾病中更为关键。提升诊断水平无疑是有效对抗癌症的核心所在。

这项研究开创性地揭露了一个尚未被报道的可以显著影响白血病发生率的家族性遗传因子，通过对这一风险因子的早期筛查，有望为潜在的白血病高风险者提前进行针对性的干预。

另一位审稿人在评价中指出，这是一项非常有趣的研究，其临床意义和分子机制都具有广泛的吸引力。

遗传学是复杂且难以预测的，人种的差异性对某些疾病的影响可能远超我们的想象。在基于高通量测序技术下的种群遗传学研究领域，我国与发达国家仍存在一定差距，我国在病人遗传信息储备量方面存在严重不足。赵佳伟说道。

赵佳伟表示，依托在国外的科研平台开展了较好的工作基础，未来将进一步深入探究造血干细胞稳态机制，以及造血干细胞向白血病转化机制方面深入探究，为白血病治疗策略带来更多思路。同时，探索建立专属于中国的种群遗传学数据库，更有助于找到适合我国病人的治疗靶点，并探索出专属于中国人的药物开发途径。（来源：中国科学报 刁雯蕙）

相关论文信息：<https://doi.org/10.1016/j.cell.2023.12.016>

作者：赵佳伟等 来源：《细胞》

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](http://www.iikx.com)转发