

---

# 深圳先进院等发现髓系恶性血液肿瘤重要家族风险因素

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/25813.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！*

1月12日，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

生物医药与技术研究所癌症免疫研究中心研究员赵佳伟，联合美国哈佛大学医学院附属波士顿儿童医院教授Vijay Sankaran团队，运用群体遗传学的方法，发现了髓系恶性血液肿瘤易感性的重要家族风险因素

，并揭示了转录延伸在其中的重要作用机制。相关研究成果发表在《细胞》（Cell）上。

血液肿瘤是一类常见的恶性肿瘤。与其他实体恶性肿瘤不同，髓系血液恶性肿瘤几乎常见于各个年龄段，具有明显的可遗传性。尽管近几十年关于血液恶性肿瘤发生的体细胞驱动突变的发现以及相关致病机理已有较完整的研究，但关于可遗传的胚系突变在血液肿瘤发生中的作用的认知仍然有限。

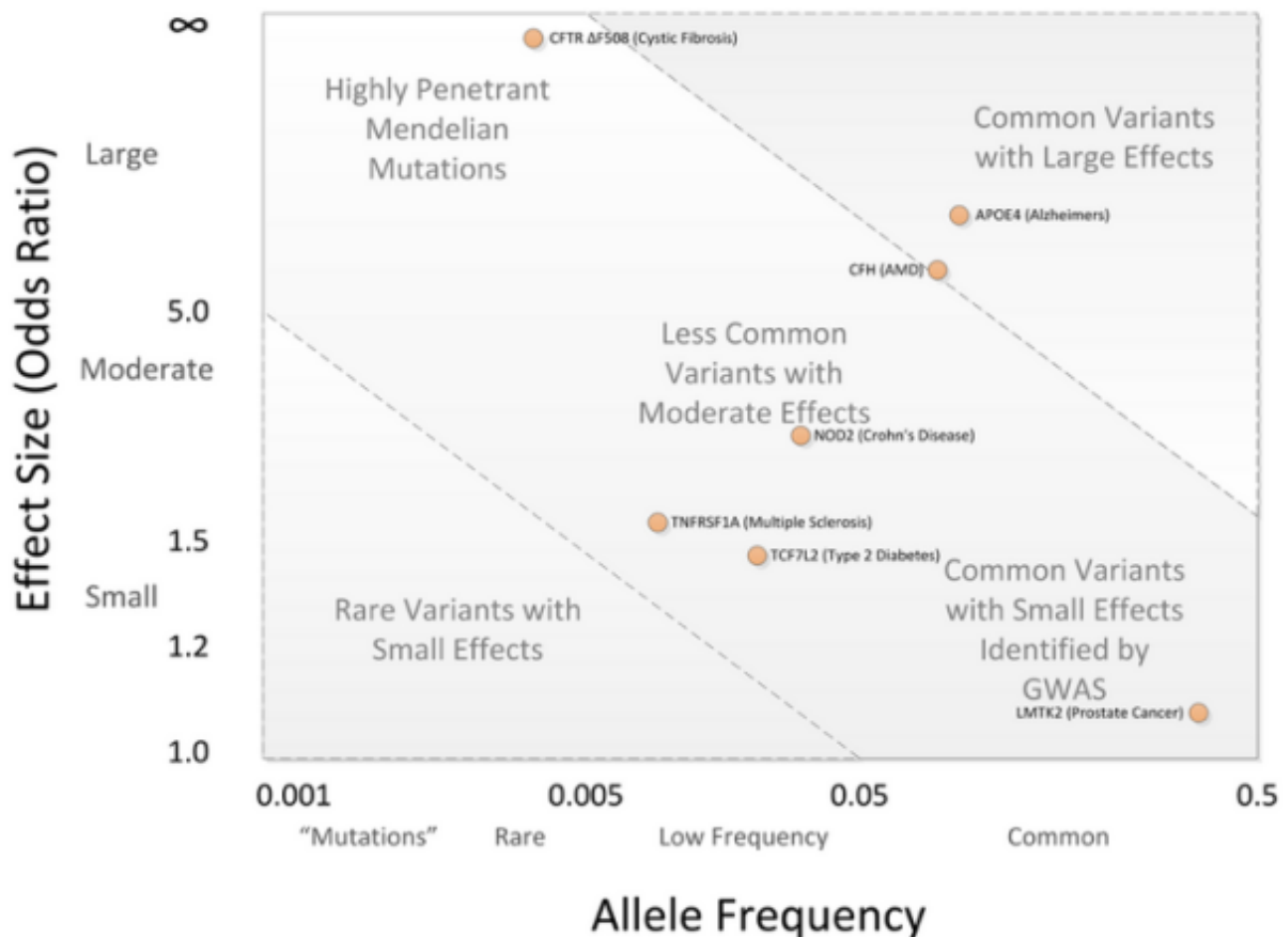
作为群体遗传学的研究手段，全基因组关联研究（GWAS）在识别和寻找可遗传性胚系突变的致病作用中具有重要意义。例如，胎儿向成人血红蛋白素表达转换的重要调控因子BCL11A的发现，归功于GWAS技术。然而，GWAS技术在某些方面上却有劣势。这种劣势主要表现在GWAS技术高度依赖基因组测序技术和大量样本，但过去的几十年全基因组测序的高额费用使得GWAS技术仅可应用于以微阵列技术为主体的发生频率超过5%的常见突变体。从孟德尔经典遗传学以及宏观进化中可知，有害突变体的发生频率通常较低，而常见突变体的外显率通常较低。因此，通过GWAS技术找到的常见突变体，对恶性肿瘤形成的实际意义在遗传学和癌症生物学中存在争议。

随着全基因组测序技术日趋成熟，测序的费用显著下降。越来越多的全基因组测序数据的释放使得群体遗传学进入了新纪元，也即是说，我们可以通过全基因组测序找到的罕见突变体来进行罕见突变体关联研究（RVAS）。通过RVAS找到的髓系恶性血液肿瘤易感性的主要家族风险因素（CTR9突变体），相比于传统GWAS找到的风险因素致病可能性有显著提高（1000% v.s. 25%）。

CTR9是PAF1蛋白质复合体的重要支架蛋白，在结构上具有粘合PAF1蛋白质复合体其余亚基CDC73、PAF1、LEO1、WDR61的重要作用，而PAF1复合体通常被认为在RNA聚合酶进行转录延展时起到关键作用。后续研究发现，当且仅当CTR9部分缺失时，人长期和短期造血干细胞显著扩增，且扩增的造血干细胞具备干细胞功能。从机制上，当CTR9部分缺失时，一部分PAF1复合体亚基将完全解离成为游离的蛋白质。在这部分游离的蛋白质中，CDC73和PAF1可通过MLLT3加入另一个蛋白质复合体——超级延展复合体（SEC）。加入CDC73和PAF1的SEC，可以特异性地提升与造血干细胞自我更新相关的转录因子，即其他相关蛋白质的mRNA延展效率，从而提高造血干细胞的扩增。

该成果展现了群体遗传学特别是全基因组关联研究在复杂疾病致病机理中的作用，为家族性髓系恶性血液肿瘤发生的机理提供了新思路。同时，上述研究揭示了以往尚未被解释的PAF1复合体亚基与SEC的潜在关联性。鉴于SEC在多种血液肿瘤发生中的重要作用，以PAF1复合体亚基与SEC结合的蛋白为靶点或成为某些类型的髓系白血病药物发展的新思路。

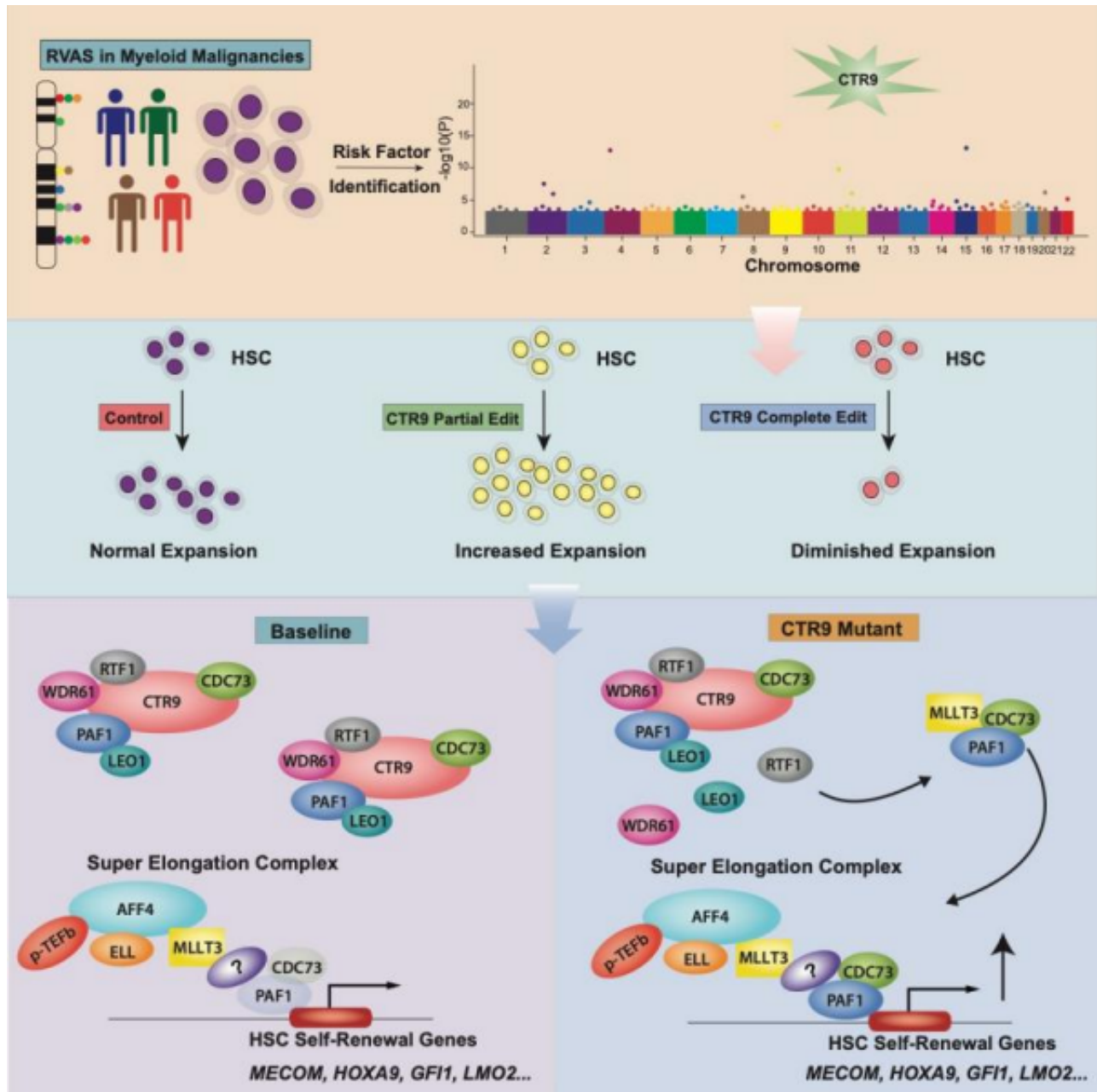
[论文链接](#)



突变体/单碱基多样性随着发生频率的下降造成更高的外显率。当等位基因频率小于0.005且概率比例（odds ratio）大于5时，该突变体基本遵循孟德尔遗传，而常见单碱基多样性（发生频率大于0.05）通常难以产生较大的概率比例，只有在捕捉到罕见单碱基多样性时该等位基因才可能会对目标性状具有有较大影响



相对于常见单碱基多样性的GWAS (CVAS)，罕见单碱基多样性 (RVAS) 的概率比例显著提高，其造成的外显率比例也显著上升



部分CTR9的缺失使得一部分PAF1复合体被拆解，释放出的部分亚基，如PAF1和CDC73被超级延展复合体募集，从而增强与造血干细胞稳态与自我更新有关的基因如MECOM、GFI1B、LMO2等的转录延展，从而调高这部分基因的表达，导致造血干细胞扩增的后果。而CTR9/PAF1复合体作为一类管家基因对于细胞的存活是不可或缺的，因此CTR9完全缺失的造血干细胞无法长期维持稳态。

---

研究团队单位：深圳先进技术研究院

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