急性白血病基因突变与多步骤发病机制和临床相关性

沈杨, 陈赛娟*

上海交通大学医学院附属瑞金医院, 上海市血液学研究所, 上海 200025

* 联系人, E-mail: sjchen@stn.sh.cn

收稿日期: 2012-12-10; 接受日期: 2012-12-19

国家自然科学基金(批准号: 30671538)资助项目

doi: 10.1360/052012-426

摘要 急性髓细胞白血病(AML)是一组在发病机制和临床行为方面差异较大的疾病。在急性早幼粒细胞白血病中(APL), *PML-RAR α* 是 APL 的关键驱动(driver)突变, 具有显性负的调控作用, 影响髓系分化、凋亡和 DNA 复制和修复, 其特殊结构使其成为全反式维甲酸和三氧化二砷的靶标。随着第二代测序技术的发展, 在 AML 中发现了一些新的基因突变, 其中 DNA 甲基转移酶 3A (DNMT3A)突变是与表观遗传学相关的、与 AML 较差预后有关的基因事件。在 1185 例 AML 的基因分析中, 研究发现与表观遗传学相关的第 III 类突变与老年、高 WBC 及较差的临床预后有关。AML 的发病是多步骤的, 涉及不同通路上不同分子事件的相互作用, 目前认为影响转录因子和信号传导通路的分子事件相互作用是 AML 完全发病的重要模式之一。

关键词急性髓细胞白血病
表观遗传学
基因突变

急性白血病(acute leukemia, AL)是起源于造血干/祖细胞(hematopoietic stem/precursor cell, HSPC)的一组恶性疾病, 在多条通路上多个分子事件的共同作用下, 恶性克隆异常增生导致疾病的最终发生。随着白血病基因组计划的进行, 目前对 AL 的发病机制有了更深一步的认识, 在部分 AL 中已经可以对发病机制进行精确的分子学解剖, 并发现导致白血病的驱动基因突变^[1-6]。不仅如此, 这些重要的分子事件也为临床靶向治疗提供了“靶标”, 经典的模板就是在急性早幼粒细胞白血病(acute promyelocytic leukemia, APL)中, 应用全反式维甲酸(all-trans retinoic acid, ATRA)和三氧化二砷(arsenic trioxide, ATO)从不同的作用途径降

解 *PML-RAR α* , 使疾病获得治愈^[6-11]。此外, 与白血病相关的不同的基因异常或突变目前也认为与 AL 的生物学和临床行为有关, 并应用于指导临床治疗。

1 APL 的发病机制和 ATRA/ATO 的作用

PML-RAR α 是 APL 发病的重要融合基因, 源于 t(15;17)染色体易位, 编码一种具有转录调控作用的融合蛋白。*PML-RAR α* 的转基因小鼠虽然一年后延迟发病但可出现典型的 APL, 这证实 *PML-RAR α* 是 APL 的关键驱动(driver)突变^[12]。*PML-RAR α* 由 2 个部分组成, PML 的 N 端 RBCC 区(RING, B Boxes 和 coiled

引用格式: 沈杨, 陈赛娟. 急性白血病基因突变与多步骤发病机制和临床相关性. 中国科学: 生命科学, 2013, 43: 39-45, doi: 10.1360/052012-426
Shen Y, Chen S J. Gene mutations in multi-step pathogenesis in acute myeloid leukemia and their clinical relevance. SCIENTIA SINICA Vitae, 2013, 43: 39-45, doi: 10.1360/052012-426

coil)和大部分 RAR α ^[13]. 目前认为, PML-RAR α 具有显性负调控作用, 影响多个细胞发育过程, 如髓系分化、凋亡和 DNA 复制和修复^[14,15]. 此外, PML-RAR α 的致病作用还包括与 RXR α 结合, 与染色质重塑复合物相互作用, 并可抑制关键的髓系转录因子 PU.1^[16-19]. PML-RAR α 的特殊结构也使它成为 2 个有效药物, 即 ATRA 和 ATO 的靶标^[7,8,10,11]. 砷剂可以与 PML 的 RBCC 区结合, 而 ATRA 靶向 PML-RAR α 的 RAR α 部分, 从而导致 PML-RAR α 的降解, 使 APL 获得治愈^[20,21]. 此外, 动物模型显示 ATO 可以清除白血病起始细胞(leukemia initiating cells, LICs)^[22,23], 除了 PML-RAR α , 它还可以靶向其他一些与 LICs 特征有关的蛋白, 如 PML, Gli2 和 NFkB^[22,24,25]; 而 ATRA 则诱导 LICs 的分化及自我更新.

2 AML 的遗传学和表观遗传学变化

急性髓细胞白血病(acute myeloid leukemia, AML)是一组异质性的疾病, 在生物学行为、临床表现及预后转归方面存在较大的差异. 潜在的分子遗传学背景不同是导致该差异的根本原因^[26-29]. 通常将与 AML 相关的分子学异常分为 I 类突变和 II 类突变, I 类突变主要是信号传导分子, 为细胞提供增殖信号和生存优势, 如 FLT3(FMS-like tyrosine kinase 3), C-KIT 和 N-RAS(neuroblastoma RAS viral oncogene homolog gene)突变等; II 类突变主要为转录因子, 从而干扰细胞的分化和凋亡, 如 CEBP α (CCAAT/enhancer binding protein α gene)突变及 AML1-ETO 融合基因等^[30](表 1). 这两类基因的相互作用及协同是导致 AML 完全发病的分子学基础. 除了这两类突变, 证据表明, 表观遗传学调节通路的分子事件对造血系统干细胞功能和分化也起到关键的作用, 这些与表观遗传学有关的突变包括 IDH1(isocitrate dehydrogenase1), IDH2(isocitrate dehydrogenase2)及 TET2(ten eleven 2)突变、MLL(mixed-lineage leukemia)融合基因和 PTD(partial tandem duplications)突变等^[31-33].

随着第二代测序技术的成熟和推广, 目前可以通过全基因组、外显子及转录组学测序对一种癌症所有的分子学异常进行分析. 为了进一步发现 AML 新的、潜在的白血病致病机制和分子学异常, 本课题组在较为均质且细胞遗传学变化较少的急性单核细胞白血病(AML-M5)中进行了外显子测序研究^[34]. 外

表 1 AML 中的遗传学和表观遗传学突变

类型及影响通路	基因
I 类突变: 信号转导分子	FLT3
	C-KIT
	N-RAS, K-RAS
	JAK2
	PTPN11
	BCR-ABL
II 类突变: 转录因子	RUNX1
	GATA1, GATA2, GATA3
	CBF β
	CEBPA
	PU.1
	NPM1
	RAR α
	TET2
新的 III 类突变: 表观遗传学调控分子	IDH1, IDH2
	DNMT3A
	MLL
	ASXL1
	EZH2
	EVII

显子测序的结果发现 6 个基因突变发生频率较高: DNA 甲基转移酶 3A(DNA methyltransferase 3A, DNMT3A)基因(20.5%), GATA2(3.6%), NSD1(2.7%), CCND3(2.7%), ATP2A2(1.8%)和 C10orf2(1.8%). 其中 DNMT3A 是 DNA 甲基转移酶 3 家族的一个已知成员. 随后本课题组通过 Sanger 测序在大宗的 AML 患者中对 DNMT3A 突变的分析发现, R882 的氨基酸替换是最常见的突变形式(R882H:13/112, R882C:7/112 和 R882S:1/112), 其他突变形式包括杂合子的 R478W 和 V897D 突变及纯合子的 G543C 突变. 根据突变位点的位置分析, R882 和 V897D 突变位于 DNMT3A 的催化区, 而其他 2 个突变影响调节区(图 1).

对 DNMT3A 进行的结构学分析显示, R882 残基可能参与 DNMT3A 的同二聚化及其与 DNA 的相互作用; 而 R478 残基位于 PHD 区表面的 α 螺旋, 并参与蛋白-蛋白相互作用; PHD 区的 G543 残基与组蛋白结合表面非常靠近; 而催化区的 V897 残基在不同种属之间高度保守. 对 DNMT3A 酶活性的分析发现, 与野生型 DNMT3A 相比较, R882, R478W 和 V897D 突变体的 DNA 甲基转移酶活性明显下降; 而 G543C 突变体的活性与野生型之间无明显差异, 但它显示了与组蛋白 H3 更高的结合能力. 这些结果提示, DNMT3A 突变可影响体内的 DNA 甲基化或组蛋白结合能力. 细胞学研究也显示, 与野生型比较, R882 的过度表达也促进 32D 细胞的增殖, 即便在 IL-3 不存在的情况下.

图 1 外显子测序及 Sanger 测序法发现的明确及潜在的 *DNMT3A* 的突变位点

全基因组甲基化状态和基因表达谱分析显示, 在 *DNMT3A* 突变的样本中, 部分基因的表达水平和 DNA 甲基化状态有关, 其中部分基因与造血和表观遗传学调控有关, 包括 *HOXB2*, *HOXB3* 及 *HOXB4*, *CCDC56*, *DCXR*, *TNFSF13*, *SCL25A37* 及 *SLC25A11* (上调)和 *EIF4G3*(下调). 与 *MLL* 异常不同, *HOXB* 家族成员表达上调仅在 *DNMT3A* 突变中观察到, 而 *MEIS1* 基因的上调仅在 *MLL* 异常患者组中观察到, 而两组异常患者均可观察到 *HOXA7*, *HOXA9* 和 *HOXA10* 基因的过度表达^[34,35].

3 遗传学和表观遗传学变化的临床与预后

为了探索 AML 的基因突变基础并进一步明确 *DNMT3A* 突变的临床意义, 本课题组在 1185 例 AML 患者中进行了系统性的基因突变的检测, 包括影响信号传导通路的 I 类突变和转录因子的 II 类突变, 此外还对一系列与表观遗传学调控有关的基因突变进行了检测, 包括 *MLL*, *IDH1*, *IDH2*, *TET2*, *DNMT3A* 和 *ASXL1*^[35].

DNMT3A 突变再次证实是单核细胞白血病特异的基因突变, 在 M4 和 M5 中的发生率分别为 10.0% 和 18.2%, 此外分别发现 2 例 M6, 1 例 M3 和 2 例 M2 出现 *DNMT3A* 突变. 2 例出现 *DNMT3A* 突变的 M6 患者非红系表现单核系的特征, 而 M3 和 M2 患者很快出现中枢神经系统白血病, 类似 M5 的浸润表现. 13 种发现的新的潜在突变如图 1 所示, 可以发现在 *DNMT3A* 蛋白的 PHD 区出现的序列改变主要是微缺失或无义突变导致蛋白功能丢失, 除了纯合子 G543C 突变导致与组蛋白 H3 出现异常的相互作用, 而在 *DNMT3A* 蛋白的催化区出现的序列改变主要是错义改变, 导致酶活性下降.

3 种 I 类突变基因, *FLT3*, *C-KIT* 和 *N-RAS* 突变之

间的关系出现除他性. 而有趣的是, 与甲基化调控有关的基因有和其他基因突变共同存在的趋势, 某些基因之间的相互关联性还存在统计学显著性差异. *DNMT3A*, *FLT3*, *IDH1*, *IDH2* 和 *TET2* 突变与 *NPM1* 突变显著相关, 而 *DNMT3A* 与 *FLT3*, *IDH1* 和 *IDH2* 之间也可以观察到这种相关性. 此外, *CEBPA* 和 *TET2* 之间也存在相关性. 不仅如此, 所有的与表观遗传学调控有关的基因突变(除了 *MLL* 异常)均与年龄较大有关, 其中 *DNMT3A*, *MLL* 和 *IDH2* 突变均与发病时高 WBC 负荷有关.

多因素分析显示, 不论在整组 AML 中还是年轻的 AML 中, 甲基化调控有关的 *DNMT3A* 和 *MLL* 异常是较差的 EFS 和 OS 的独立的预后因素; 双等位基因的 *CEBPA* 突变和 *NPM1m+/DNMT3Am-* 是较好的 EFS 和 OS 的独立预后因素. 采用多因素分析与预后有意义的分子标志, 可以将 AML 患者分为清晰的 3 组: 低危, 双等位基因 *CEBPAm+* 和/或 *NPM1m+/DNMT3Am-*; 高危, *DNMT3Am+* 和/或 *MLLm+*; 中危, 所有其余患者(图 2). 年龄和 WBC 计数作为另 2 个重要的独立的预后因素, 它们的意义在年轻接受标准诱导和巩固治疗的患者中不再存在.

值得强调的是, 表观遗传学调节在 AML 发病中起到重要作用. 上述的证据表明, 与经典的 I 类和 II 类突变不同, 表观遗传相关的基因突变具有独特的表现: 老年、发病时高 WBC、倾向于和其他突变同时发生、临床进程凶险、预后较差. 此外, 其他一些表观遗传相关的突变, 如 *EVII*, *EZH2* 及 *ASXL1* 等也被报道与 AML 的发病和预后有关^[35]. 综合上述资料, 我们提出新的 III 类基因的突变(图 3).

4 多步骤的发病机制与 AML 的完全发病

AML 的发病是多步骤的, 牵涉到不同通路上不

图2 根据独立预后因素建立的分层预后及患者的生存
低危: 双等位基因 *CEBPAm+*, *NPM1m*+/*DNMT3Am-*; 中危: 所有其他患者; 高危: *DNMT3Am+*及 *MLLm+*

同分子事件的相互作用, 目前认为影响转录因子和信号传导通路的分子事件相互作用是 AML 完全发病的重要模式之一(图3)。慢性粒细胞白血病(CML)为探索白血病多步骤发病机制提供了一个独特的模式, 它的2个阶段, 慢性期和加速/急变期可帮助解析累积的和相互作用的分子学异常。BCR-ABL 作为影响信号传导通路的重要分子事件, 为下游事件提供了强有力的酪氨酸激酶活性, 使其具有生长和生存优势, 导致 CML 的发生, 但从慢性期向急变期转化可能发生其他重要的遗传学和表观遗传学异常^[36]。笔者实验室在筛查了85例急变患者的一系列转录因子相关基因后, 本课题组发现 *GATA2* 和 *RUNX1* 突变具有较高频的突变率, 分别为10.6%和12.9%。*GATA2* 突变患者呈现粒单细胞白血病特征, 同时预后较差; 而 *RUNX1* 突变患者呈现髓细胞白血病特征^[37]。

进一步研究显示, *GATA-2* 突变是一种获得功能性突变, 其与共激活物 CREB 结合蛋白结合活性升高,

同时其对 PU.1 的活性具有抑制作用^[37]。将 *GATA-2* L359V 突变体转入含 *BCR-ABL* 的小鼠细胞可干扰粒单分化/增殖, 导致 CML 的急变^[37]。而 *RUNX1* 突变体不仅可以降低转录活性, 而且对野生型 *RUNX1* 具有抑制作用。同样将两种突变型 *RUNX1*, H78Q 和 V91fs-ter94 转入 32D 细胞株或含 *BCR-ABL* 的细胞株, 可使细胞的髓系分化受到干扰, 诱导小鼠发生加速或急变期白血病的表现^[38]。这些结果均提示, 在 I 类突变 *BCR-ABL* 的基础上, 引入 II 类突变可导致 CML 急变(发生完全的急性白血病表型)。

无独有偶, 在伴随 t(8;21)的 AML 中, *AML1-ETO* 是该类患者的分子学异常, 它是一种干扰细胞诱导分化的 II 类突变, 而在这类 AML 患者中, 往往还出现另一种 I 类突变 *C-KIT*, 其发生率可高达 20%~30%。有趣的是, 单一 *AML1-ETO* 在小鼠的动物模型中, 并不足以引起小鼠发生白血病; 另一方面, 单一的 *C-KIT* 突变只能使小鼠发生骨髓增殖性疾病样的改变。本课题组随后的工作将 2 种基因异常同时导入小鼠, 这时小鼠出现了 AML 的表型。这一模型证实, 在 II 类突变 *AML1-ETO* 的基础上, 引入 I 类突变 *C-KIT* 可导致 AML 的完全发生。

上述模型充分证实, AML 的发病是一个基因事件累积、相互作用、相互协同的多步骤过程。

5 结语

随着基因组研究的逐步开展, 与 AL 有关的越来越多的分子事件被发现, 同时这些分子事件在 AL 发病过程中的相互作用也将被揭示, 然而目前距离全面理解 AL 发病机制的复杂网络尚有一段距离, 同时除了 APL 和 CML, 针对 driver 基因突变的靶向治疗药物尚缺少成功范例。在 AML 中, 新发现的 *DNMT3A* 突变的功能学意义, 尤其是小鼠模型的建立和靶向药物的设计有待在不久的将来完成。而在 CML 中, 伊马替尼虽然取得了很大的成功, 但它只靶向 BCR-ABL, 而对加速/急变期的其他分子事件没有作用, 此外它对白血病 LSCs 也没有清除作用^[39], 这就强烈提示在今后的研究中采用联合用药, 比如潜在的砷剂, 目前国家药监局已经批准了伊马替尼联合复方黄黛片(主要成分是硫化砷)治疗慢性期 CML 的研究。这些新的期待的结果将有助于进一步丰富对 AML 的理解和治疗。

图3 AML发病的3类基因突变的模式图

参考文献

- Collins F S, Barker A D. Mapping the cancer genome. Pinpointing the genes involved in cancer will help chart a new course across the complex landscape of human malignancies. *Sci Am*, 2007, 296: 50–57
- Dickson D. Wellcome funds cancer database. *Nature*, 1999, 401: 729
- Hudson T J, Anderson W, Artez A, et al. International network of cancer genome projects. *Nature*, 2010, 464: 993–998
- Ledford H. Big science: the cancer genome challenge. *Nature*, 2010, 464: 972–974
- Starczynowski D T, Morin R, McPherson A, et al. Genome-wide identification of human microRNAs located in leukemia-associated genomic alterations. *Blood*, 2011, 117: 595–607
- Tong W G, Wierda W G, Lin E, et al. Genome-wide DNA methylation profiling of chronic lymphocytic leukemia allows identification of epigenetically repressed molecular pathways with clinical impact. *Epigenetics*, 2010, 5: 499–508
- Hu J, Liu Y F, Wu C F, et al. Long-term efficacy and safety of all-*trans* retinoic acid/arsenic trioxide-based therapy in newly diagnosed acute promyelocytic leukemia. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2009, 106: 3342–3347
- Niu C, Yan H, Yu T, et al. Studies on treatment of acute promyelocytic leukemia with arsenic trioxide: remission induction, follow-up, and molecular monitoring in 11 newly diagnosed and 47 relapsed acute promyelocytic leukemia patients. *Blood*, 1999, 94: 3315–3324
- Zhou J, Zhang Y, Li J, et al. Single-agent arsenic trioxide in the treatment of children with newly diagnosed acute promyelocytic leukemia. *Blood*, 2010, 115: 1697–1702
- Zhu J, Gianni M, Kopf E, et al. Retinoic acid induces proteasome-dependent degradation of retinoic acid receptor alpha (RARalpha) and oncogenic RARalpha fusion proteins. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1999, 96: 14807–14812
- Zhu J, Koken M H, Quignon F, et al. Arsenic-induced PML targeting onto nuclear bodies: implications for the treatment of acute promyelocytic leukemia. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1997, 94: 3978–3983
- He L Z, Tribioli C, Rivi R, et al. Acute leukemia with promyelocytic features in PML/RARalpha transgenic mice. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1997, 94: 5302–5307
- Melnick A, Licht J D. Deconstructing a disease: RARalpha, its fusion partners, and their roles in the pathogenesis of acute promyelocytic leukemia. *Blood*, 1999, 93: 3167–3215
- Cai X, Shen Y L, Zhu Q, et al. Arsenic trioxide-induced apoptosis and differentiation are associated respectively with mitochondrial transmembrane potential collapse and retinoic acid signaling pathways in acute promyelocytic leukemia. *Leukemia*, 2000, 14: 262–270
- Zhu J, Lallemand-Breitenbach V, de The H. Pathways of retinoic acid- or arsenic trioxide-induced PML/RARalpha catabolism, role of oncogene degradation in disease remission. *Oncogene*, 2001, 20: 7257–7265
- Kamashev D, Vitoux D, De The H. PML-RARA-RXR oligomers mediate retinoid and rexinoid/cAMP cross-talk in acute promyelocytic leukemia cell differentiation. *J Exp Med*, 2004, 199: 1163–1174
- Villa R, Pasini D, Gutierrez A, et al. Role of the polycomb repressive complex 2 in acute promyelocytic leukemia. *Cancer Cell*, 2007, 11: 513–525
- Boukarabila H, Saurin A J, Batsche E, et al. The PRC1 Polycomb group complex interacts with PLZF/RARA to mediate leukemic transformation. *Genes Dev*, 2009, 23: 1195–1206
- Wang K, Wang P, Shi J, et al. PML/RARalpha targets promoter regions containing PU.1 consensus and RARE half sites in acute

- promyelocytic leukemia. *Cancer Cell*, 2010, 17: 186–197
- 20 Zhang X W, Yan X J, Zhou Z R, et al. Arsenic trioxide controls the fate of the PML-RARalpha oncoprotein by directly binding PML. *Science*, 2010, 328: 240–243
- 21 Jeanne M, Lallemand-Breitenbach V, Ferhi O, et al. PML/RARA oxidation and arsenic binding initiate the antileukemia response of As₂O₃. *Cancer Cell*, 2010, 18: 88–98
- 22 Ito K, Bernardi R, Morotti A, et al. PML targeting eradicates quiescent leukaemia-initiating cells. *Nature*, 2008, 453: 1072–1078
- 23 Nasr R, Guillemain M C, Ferhi O, et al. Eradication of acute promyelocytic leukemia-initiating cells through PML-RARA degradation. *Nat Med*, 2008, 14: 1333–1342
- 24 Han S S, Kim K, Hahm E R, et al. Arsenic trioxide represses constitutive activation of NF-kappaB and COX-2 expression in human acute myeloid leukemia, HL-60. *J Cell Biochem*, 2005, 94: 695–707
- 25 Mathieu J, Besancon F. Arsenic trioxide represses NF-kappaB activation and increases apoptosis in ATRA-treated APL cells. *Ann N Y Acad Sci*, 2006, 1090: 203–208
- 26 Burnett A, Wetzler M, Lowenberg B. Therapeutic advances in acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol*, 2011, 29: 487–494
- 27 Falini B, Nicoletti I, Martelli M F, et al. Acute myeloid leukemia carrying cytoplasmic/mutated nucleophosmin (NPMc+AML): biologic and clinical features. *Blood*, 2007, 109: 874–885
- 28 Mills K I, Kohlmann A, Williams P M, et al. Microarray-based classifiers and prognosis models identify subgroups with distinct clinical outcomes and high risk of AML transformation of myelodysplastic syndrome. *Blood*, 2009, 114: 1063–1072
- 29 Pasqualucci L, Liso A, Martelli M P, et al. Mutated nucleophosmin detects clonal multilineage involvement in acute myeloid leukemia: impact on WHO classification. *Blood*, 2006, 108: 4146–4155
- 30 Schlenk R F, Dohner K, Krauter J, et al. Mutations and treatment outcome in cytogenetically normal acute myeloid leukemia. *N Engl J Med*, 2008, 358: 1909–1918
- 31 Chou W C, Hou H A, Chen C Y, et al. Distinct clinical and biologic characteristics in adult acute myeloid leukemia bearing the isocitrate dehydrogenase 1 mutation. *Blood*, 2010, 115: 2749–2754
- 32 Schnittger S, Haferlach C, Ulke M, et al. IDH1 mutations are detected in 6.6% of 1414 AML patients and are associated with intermediate risk karyotype and unfavorable prognosis in adults younger than 60 years and unmutated NPM1 status. *Blood*, 2010, 116: 5486–5496
- 33 Damm F, Thol F, Hollink I, et al. Prevalence and prognostic value of IDH1 and IDH2 mutations in childhood AML: a study of the AML-BFM and DCOG study groups. *Leukemia*, 2011, 25: 1704–1710
- 34 Yan X J, Xu J, Gu Z H, et al. Exome sequencing identifies somatic mutations of DNA methyltransferase gene DNMT3A in acute monocytic leukemia. *Nat Genet*, 2011, 43: 309–315
- 35 Shen Y, Zhu Y M, Fan X, et al. Gene mutation patterns and their prognostic impact in a cohort of 1185 patients with acute myeloid leukemia. *Blood*, 2011, 118: 5593–5603
- 36 Konoplev S, Yin C C, Kornblau S M, et al. Molecular characterization of de novo Philadelphia chromosome-positive acute myeloid leukemia. *Leuk Lymphoma*, 2012, in press
- 37 Zhang S J, Ma L Y, Huang Q H, et al. Gain-of-function mutation of GATA-2 in acute myeloid transformation of chronic myeloid leukemia. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2008, 105: 2076–2081
- 38 Zhao L J, Wang Y Y, Li G, et al. Functional features of RUNX1 mutants in acute transformation of chronic myeloid leukemia and their contribution to inducing murine full-blown leukemia. *Blood*, 2012, 119: 2873–2882
- 39 Hochhaus A, O'Brien S G, Guilhot F, et al. Six-year follow-up of patients receiving imatinib for the first-line treatment of chronic myeloid leukemia. *Leukemia*, 2009, 23: 1054–1061

Gene Mutations in Multi-Step Pathogenesis in Acute Myeloid Leukemia and Their Clinical Relevance

SHEN Yang & CHEN SaiJuan

State Key Laboratory of Medical Genomics, Shanghai Institute of Hematology, Ruijin Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200025, China

Acute myeloid leukemia (AML) is a group of heterogeneous diseases varying in leukemogenesis and clinical behavior.

In acute promyelocytic leukemia (APL), *PML-RAR α* is the driver mutation leading to the development of the disease, which bears dominant negative regulation effect, influencing the myeloid differentiation, apoptosis and duplication and repair of DNA, and its individual structure makes it a specific target for ATRA and arsenic trioxide. With the development of second generation sequencing technology, some new mutations were identified, such as DNA methyltransferase 3A (DNMT3A), which is associated with the epigenetic regulation and poor treatment outcome of AML. In a large series of 1185 AML patients, we have discovered that Class III mutations which are defined as the ones related with epigenetic regulations, are highly associated with the elder age onset, high WBC count and poor clinical prognosis. It is considered that AML is a disease with multi-step pathogenesis involving the molecular events in different pathways, and the cooperation of the gene mutations affecting transcriptional factors and signal transduction pathway will lead to the full blown of AML.

acute myeloid leukemia, epigenetic regulation, gene mutation

doi: 10.1360/052012-426

陈赛娟, 中国工程院院士, 发展中国家科学院院士, 法国医学科学院外籍院士, 上海交通大学医学院附属瑞金医院上海血液学研究所研究员、所长, 医学基因组学国家重点实验室主任, 第十届、十一届全国人大代表。主要从事白血病的细胞遗传学和分子遗传学研究, 初步阐明了我国各型白血病染色体变化的主要类型、特征和基本分布格局, 建成和发展了一整套白血病分子、细胞遗传学诊断标志体系, 为白血病诊断、分型和预后提供了重要依据。作为主要实施者, 她领导的研究小组在国际上提出了联合应用全反式维甲酸和三氧化二砷靶向治疗 APL 的新思路, 使 APL 五年无病生存率达到 90% 以上, 成为国际上第一个可治愈的髓系白血病。近年来又致力于发病率较高的伴 t(8;21)M2b 型白血病多步骤发病原理和联合靶向治疗的研究, 形成了白血病基础和临床紧密结合的转化型研究的特色和体系。在 *Nature Genetics* 和 *Science* 在内的国际高水平期刊发表论文 300 多篇, 被引证数达 21000 余次。获得包括国家自然科学二等奖在内的国家和省部级科技奖 10 余项。

沈杨, 中华血液学会青年委员会委员、中华血液学会白血病淋巴瘤学组抗感染学组秘书、美国血液学会国际成员、全国基层医疗机构抗菌药物合理应用培训专家、上海市抗艾协会专家库成员。长期在临床和科研一线积累了大量临床和研究经验, 先后作为主要研究人员参与了急性髓细胞白血病遗传学及表观遗传学基因突变研究、三氧化二砷治疗急性早幼粒细胞白血病的临床及药代动力学、冬凌草甲素诱导 AML-M2b 型白血病研究及复方黄黛片联合伊马替尼治疗 CML 研究等一系列研究。近年来在 *Blood* 和 *Leukemia* 等国际高水平期刊发表论文 7 篇。在 *Blood* 杂志发表的“Gene mutation patterns and their prognostic impact in a cohort of 1,185 patients with acute myeloid leukemia”一文获得同期社论的高度评价, 被认为是目前检测基因突变最为全面、样本量最大的研究, 同时所提出的第三类突变的概念具有重要的意义。曾获得包括教育部提名国家科技奖自然科学二等奖在内的多项奖励。