

· 综述 ·

骨髓增生异常综合征相关遗传学异常

陈 妤, 沈文怡*

南京医科大学第一附属医院血液科, 江苏 南京 210029

[摘要] 骨髓增生异常综合征(myelodysplastic syndromes, MDS)作为一组起源于造血干细胞的异质性克隆性疾病,以骨髓无效造血和向急性白血病转化的高风险为特征。过去十年,因为测序技术的飞速发展,对MDS的遗传学认知有了显著提高,进一步提高了疾病的早期诊断、危险度分层,更有利于了解发病机制及治疗方案的改进。文章就近年MDS相关遗传学异常进行如下综述。

[关键词] 骨髓增生异常综合征;遗传学;基因突变

[中图分类号] R551.3

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2020)07-1066-05

doi: 10.7655/NYDXBNS20200727

Genetic abnormalities related to myelodysplastic syndrome

CHEN Yu, SHEN Wenyi*

Department of Hematology, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029, China

[Abstract] Myelodysplastic syndrome (MDS) refers to a group of diseases derived from heterogeneous cloning of hematopoietic stem cells, which is characterized by cytopenia associated with ineffective hematopoiesis and a high risk of progression to acute leukemia. In the past decade, our knowledge about the genetics of MDS has been substantially improved due to the rapid development of sequencing technology, which facilitates the early diagnosis, risk stratification, interpretation of pathogenesis and the improvement of treatment of the disease. Here we review the recent literatures about the genetic abnormalities related to MDS.

[Key words] myelodysplastic syndromes; genetic; mutation

[J Nanjing Med Univ, 2020, 40(07): 1066-1069, 1077]

骨髓增生异常综合征(myelodysplastic syndromes, MDS)是一组起源于造血干细胞的异质性克隆性疾病,以骨髓无效造血、髓系细胞发育异常和向急性髓系白血病(acute myelogenous leukemia, AML)转化高风险为特征,迄今为止,其发病机制仍未完全明确。相关研究提示MDS同细胞与分子遗传学、免疫机制及骨髓微环境异常等相关^[1]。其中MDS相关基因突变日益受到关注^[2]。全基因组测序近乎完整地发现了参与MDS发生发展的驱动基因突变及伴随基因状态。在此,基于文献报道,本文

拟对MDS分子及细胞遗传学相关进展进行总结和综述。

1 染色体和拷贝数异常(chromosome and copy number abnormalities, CNA)

MDS的早期遗传学研究主要集中在核型检测上,约50%的MDS病例中可发现核型异常。与AML中常见的平衡易位不同,MDS中染色体异常主要涉及非平衡改变,导致CNA。其中最常见的是-7/del(7q)和-5/del(5q),其次是+8、dup(1q)、del(20q)、del(11q)、del(12p)/t(12p)、del(17p)/iso(17q)、del(18q)、+21q、del(13q)和+der(1;7)(q10;p10)^[3]。上述改变常与复杂核型(complex karyotype, CK)伴发。CK常伴有TP53突变(40%~50%),通常提示预后不佳^[4]。极少见病例显示反复的相互易位,包括t

[基金项目] 江苏省卫生厅指导性科研课题(Z201402);江苏省“六大人才高峰”(WSN-026);江苏省卫计委科教强卫工程医学青年人才(QNRC2016565)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: bangbangswy@163.com

(3;21)(q26;q22)、inv(3)(q21 q26)、t(3;3)(q21;q26)、t(1;3)(q36;q21)和t(6;9)(q22;q34),它们与独特的临床病理特征相关,对MDS的诊断具有较高的提示价值^[5]。基于单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)阵列不仅可以检测CNA,还可以检测拷贝数中性的杂合性丢失(loss of heterozygosity, LOH)或单亲二体(uniparental disomies, UPD),常见于1p、4q、7q、11q、13q、14q、17p染色体。SNP阵列分析的极高分辨率可用于识别小至20 kb的亚染色体/局灶性病变,从而识别它们涉及的相关驱动基因,如MPL和NRAS(1pUPD)、TET2(4qLOH)、CUX1和EZH2(7qLOH)、CBL(11qLOH)、ETV6(del(12p))、FLT3(13qUPD)、TP53(17pLOH)和RUNX1(21qLOH)^[6-7]。

2 体细胞突变

2010年前,大家对MDS中体细胞突变的认识仍局限于少数基因,如NRAS、TP53、RUNX1以及ATRX^[4]。2010年后,由于SNP阵列核型分析和二代测序技术(next generation sequencing, NGS)的出现,研究者在MDS中发现了一些额外的突变靶点,包括NPM1、TET2、CBL、EZH2、FLT3、KRAS、MPL、ASXL1、PTPN11、NRAS和KIT^[8]。近十年,NGS技术的运用全面提升了研究者们对MDS和相关髓系肿瘤中体细胞突变的认识^[9]。

MDS患者在编码序列或全基因组1500个突变中平均携带9个包括驱动和非驱动的体细胞突变,远低于实体瘤^[9]。迄今,已发现超过30个与MDS发病相关的驱动基因,突变数量因疾病亚型而异^[10]。其中高危组MDS[MDS伴原始细胞增多(MDS-EB)和MDS伴多系病态造血(MDS-MLD)]和慢性粒单核细胞白血病(chronic myelomonocytic leukemia, CMML)的驱动基因突变数高于低危组MDS[包括伴单系病态造血(SLD)或伴环形铁粒幼细胞增多(RS)的MDS和伴孤立del(5q)的MDS]。靶向驱动基因具有多种功能,包括RNA剪接、DNA甲基化、转录、染色质修饰、信号转导、DNA修复等,大约78%~90%的MDS患者有≥1种已知的复现性遗传异常^[10-11]。其中最常见的是影响表观遗传调控和RNA剪接,包括DNA甲基化(TET2、DNMT3A和IDH1/IDH2)^[2,12]、染色质/组蛋白修饰[MLL2、EZH2和其他多克隆抑制复合物2(PRC2)成分,ARID2和ASXL1]^[13]以及RNA剪接(SF3B1、SRSF2、U2AF1、U2AF2、ZXRSR2、SF1和SF3A1)^[14]。其他常见受影响的途径或分子

包括TP53、黏连蛋白和相关蛋白(STAG2、RAD21、SMC1A、SMC3、NIPBL、PDS5b和CTCF)^[15]、转录因子(RUNX1、ETV6、GATA32和IRF1)、RAS途径(NRAS、KRAS、PTPN11、NF1和CBL)、其他信号分子(JAK2、KIT、MPL、GNB1和FLT3)和DNA修复机制的组成部分(BRCC3、FANCL和ATM)^[10-11]。MDS和原发性AML中基因突变靶点大致相似,可能提示不同髓系肿瘤有着共同发病机制,但突变的频率有显著差异。在AML中,受体酪氨酸激酶(FLT3和KIT)和RAS途径基因以及CEBPA和IDH1/IDH2突变的比例较高,而剪接因子(splicing factor, SF)和表观遗传调控因子以及CNA的突变则在MDS中更为常见^[2]。据报道,DDX41、RUNX1、GATA2和TP53与AML和MDS的遗传易感性相关^[16]。

3 MDS的克隆演变

在多数情况下,对MDS克隆演变的研究无法追溯到其起源细胞。一些研究报道突变在特定MDS阶段富集和克隆造血是MDS发生发展的驱动突变事件。

3.1 MDS不同阶段突变的富集

不同疾病阶段的MDS,其突变谱有很大的差异。与高危MDS相比,FLT3、NPM1、NRAS、PTPN11、WT1、IDH1和IDH2(I型基因)在继发性AML中显著富集。而与低危MDS相比,GATA2、RUNX1、TET2、ZRSR2、TP53、STAG2和ASXL1(II型基因)更常见于高危MDS^[9]。值得注意的是,所有I型基因均属于原发性AML中最常见的突变基因^[17],伴有I型基因突变患者的白血病转化时间明显短于无I型基因突变患者。与≥1个II型基因突变同时发生时,I型突变的等位基因频率明显低于II型突变,提示在疾病进展过程中,II型突变先于I型突变发生。这些观察结果提示I型突变在AML表型和MDS转化为AML过程中起到了关键作用。

3.2 克隆造血(clonal hematopoiesis, CH)

近期研究提示MDS和AML中常见的驱动突变或CNA也在健康个体中存在,特别是老年人群。这表明存在不确定潜能的克隆性造血^[18]或年龄相关的克隆性造血^[19]。CH常与MDS/AML中最常见基因突变共同存在,如DNMT3A、TET2、ASXL1、JAK2、SF3B1、SRSF2、TP53、CBL、U2AF1和IDH2。CNA中也能检测到CH,与MDS/AML中常见的del(20q)、del(13q)、14qUPD、del(11q)/11qUPD和+8有显著重叠^[20]。CH的存在使包括MDS和AML在内的血液系

统恶性肿瘤的发病风险增加10倍(突变)到30倍(CNA)^[21-22]。这些观察结果提示MDS可能是由CH相关突变或染色体损伤引起的。CH伴随TP53和SF突变(特别是U2AF1和SRSF2)的患者进展为AML的风险更高。DNMT3A和TET2基因突变虽然在CH中最为常见,但其只具有中度转白风险^[23-24]。

CH在接受免疫抑制治疗的再生障碍性贫血(aplastic anemia, AA)患者和接受细胞毒性药物治疗的淋巴瘤患者中同样常见。免疫抑制治疗和化疗更有利于CH克隆选择和免疫逃逸,进而提高疾病进展为MDS/AML的风险。在AA中,PIGA和BCOR/BCORL1突变以及6pUPD突变均为高表达。DNMT3A和ASXL1(而非TET2)突变在AA中也很常见^[25],两者与疾病进展风险有关^[26]。淋巴瘤继发MDS/AML患者中PPMID突变最常见,其次是DNMT3A、TET2和TP53突变。尽管在疾病演变前可以检测到TP53突变的克隆,但尚未有研究证实其与进展为AML/MDS后的克隆性质相同^[27]。CH在MDS疾病发生及进展中的确切作用尚需更多研究来证实。

4 MDS中主要突变基因和下游功能

4.1 DNA甲基化和染色质修饰相关的基因

这组基因突变在MDS中高达60%~70%,其中TET2、DNMT3A和ASXL1是MDS的主要靶点^[12,28],表明它们作为始动突变参与了早期MDS的发生发展。DNMT3A编码甲基转移酶参与胞嘧啶在CpG残基处从头甲基化为甲基化胞嘧啶,而在Fe²⁺和 α -酮戊二酸(α KG)存在下,TET2催化甲基化胞嘧啶转化为5'-羟甲基胞嘧啶,这是DNA去甲基化的初始步骤^[12,29]。IDH1和IDH2也是MDS/AML中常见的突变靶点,其编码异柠檬酸脱氢酶的2种不同亚型,催化异柠檬酸转化为细胞质和线粒体中的 α KG。其发生突变时将 α KG转化为一种代谢产物2-羟基戊二酸,竞争性抑制许多 α KG依赖性酶,包括TET2和组蛋白去甲基化酶,如KDM1A、KDM4(AE)和KDM6A(UTX)^[30]。另一组在MDS中常见的突变基因包括参与染色质/组蛋白修饰的基因,包括组蛋白甲基化酶复合物2(PRC2)和多克隆相关蛋白ASXL1。PRC2是一个包含EZH2、EED、JARID2、SUZ12和其他成分的大型蛋白质复合物,其通过组蛋白3赖氨酸27位点(H3K27)的三甲甲基化参与抑制造血。PRC2与ASXL1的相互作用活化PRC2,当ASXL1发生突变时,抑制PRC2介导的H3K27三甲甲基化^[28-29,31]。

4.2 SF突变

MDS中的另一类主要突变靶点是SF,其中SF3B1、SRSF2、U2AF1和ZRSR2最为常见,当SF发生移码、无义突变时影响体细胞功能。目前认为SF突变是起始突变,可影响随后的基因突变从而影响疾病表型^[32]。

所有的SF突变都会引起RNA剪接改变,包括选择性3'-或5'-剪接位点的使用、内含子保留的增强或减弱、盒式外显子的包含或排除,其剪接模式因受影响的SF类型而大不相同。虽然这些SF突变在MDS发生发展中的作用尚未明确,但已报道了相关功能靶点。如突变的SF3B1可促进ABC7和其他参与线粒体铁转运基因3'-剪接位点的错误识别,导致其基因表达降低,线粒体周围异常铁沉积,其与RS的形成有关^[31-32]。其他与MDS发生机制相关SF突变靶点包括SF3B1突变的MAP3K7、NF1和PDS5A以及SRSF2突变的EZH2、CASP8、CDK10,但其在MDS疾病进程中的作用仍需进一步研究。

4.3 黏连蛋白(cohesin)突变

黏连蛋白是由RAD21、SMC1A、SMC3和STAG蛋白(STAG1-3)组成的多聚体蛋白复合物,其形成环状结构,与黏连蛋白相关的分子如NIPBL和ESCO蛋白以及CTCF通过形成染色质结构参与基因表达调控^[15]。在MDS和其他髓系肿瘤中有10%~15%患者有黏连蛋白及相关分子的突变。黏连蛋白突变几乎是互斥的,这表明一种成分的改变足以影响整个复合物的功能。最近研究表明,细胞黏连蛋白的缺失使得染色质结构改变,与许多转录因子(包括RUNX1、GATA2和ERG)相互作用,调节转录过程^[33]。黏连蛋白突变通过影响染色质可及性及转录因子活性阻碍造血干细胞分化,可能导致白血病的发生。相关研究表明黏连蛋白突变与RUNX1、Ras家族致癌基因以及BCOR和ASXL1突变显著相关,且在高危MDS及继发性AML患者中更为多见。黏连蛋白缺失与较差的总生存期(overall survival, OS)相关(27.2个月 vs. 40个月, $P=0.023$)^[34]。

4.4 伴5q缺失[del(5q)]和TP53突变的复杂核型

p53作为重要的肿瘤抑制基因,编码一种关键的转录因子,调节细胞生长和细胞凋亡。p53介导的细胞凋亡、Wnt/ β -catenin信号异常激活和炎症相关信号通路异常等在del(5q)的发病过程中发挥了重要作用。del(5q)导致包括RPS14、CSNK1A1、APC、DDX41和miR-145/miR-146a的关键基因单倍剂量不足。RPS14编码核糖体成分的一个亚单位,

其单倍剂量不足可诱导其他核糖体成分如结合额外MDM2分子的RPL11翻译增强,导致p53结合的MDM2减少,通过蛋白酶体降解的降低来稳定p53结构。RPS14的表达减少与红系凋亡增加有关。CSNK1A1编码酪蛋白激酶1 α ,对Wnt/ β -catenin信号和p53活性都有负性调控作用。单倍剂量不足的CSNK1A1通过激活p53活性导致骨髓祖细胞凋亡增强,同时抑制Wnt/ β -catenin信号转导,由此促进造血祖细胞的增殖^[35]。这可解释del(5q)的病理生理学特征,即无效造血,并为del(5q)患者TP53突变频繁的克隆演变提供了理论基础。其中细胞凋亡的增强主要依赖于完整的p53活性。此外,单倍剂量不足的CSNK1A1介导的del(5q)发病机制使得我们对来那度胺治疗5q-综合征的药理作用有了进一步了解。CRBN是一种基于Cul4的E3泛素连接酶,当来那度胺与CRBN结合时,CRBN的底物特异性改变,允许与来那度胺结合的CRBN招募CSNK1A1作为泛素化和蛋白酶体降解的新底物,导致del(5q)细胞中单倍剂量不足的CSNK1A1水平进一步降低,细胞发生p53依赖性凋亡^[36]。

5 小 结

目前,核型分析及基因突变检测已纳入MDS的诊断及预后危险分层,国际MDS预后工作组正在进一步扩展MDS基因突变谱。这些研究将为MDS新的分子分类提供坚实的基础,也将有助于诊断和预后评估,提供更好的治疗选择,以期提高患者的生存率。相关基因突变在MDS发病机制中的作用仍需进一步深入研究。

【参考文献】

[1] MEDYOUNG H. The microenvironment in human myeloid malignancies: emerging concepts and therapeutic implications[J]. *Blood*, 2017, 129(12):1617-1626

[2] KENNEDY J A, EBERT B L. Clinical implications of genetic mutations in myelodysplastic syndrome [J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(9):968-974

[3] GANGAT N, PATNAIK M M, TEFFERI A. Myelodysplastic syndromes: contemporary review and how we treat [J]. *Am J Hematol*, 2016, 91(1):76-89

[4] GANGULY B B, KADAM N N. Mutations of myelodysplastic syndromes (MDS): An update [J]. *Mutat Res Rev Mutat Res*, 2016, 769:47-62

[5] ARBER D A, ORAZI A, HASSERJIAN R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia [J]. *Blood*, 2016,

127(20):2391-2405

[6] ZHANG X, LANCET J E, ZHANG L. Molecular pathology of myelodysplastic syndromes: new developments and implications for diagnosis and treatment [J]. *Leuk Lymphoma*, 2015, 56(11):3022-3030

[7] STEVENS-KROEF M J, OLDE WEGHUIS D, ELIDRISSI-ZAYNOUN N, et al. Genomic array as compared to karyotyping in myelodysplastic syndromes in a prospective clinical trial [J]. *Genes Chromosomes Cancer*, 2017, 56(7):524-534

[8] DUNCAVAGE E J, TANDON B. The utility of next-generation sequencing in diagnosis and monitoring of acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes [J]. *Int J Lab Hematol*, 2015, 37 Suppl 1:115-121

[9] MAKISHIMA H, YOSHIZATO T, YOSHIDA K, et al. Dynamics of clonal evolution in myelodysplastic syndromes [J]. *Nat Genet*, 2017, 49(2):204-212

[10] HAFERLACH T, NAGATA Y, GROSSMANN V, et al. Landscape of genetic lesions in 944 patients with myelodysplastic syndromes [J]. *Leukemia*, 2014, 28(2):241-247

[11] PAPAEMMANUIL E, GERSTUNG M, MALCOVATI L, et al. Clinical and biological implications of driver mutations in myelodysplastic syndromes [J]. *Blood*, 2013, 122(22):3616-3627

[12] HIRSCH C M, NAZHA A, KNEEN K, et al. Consequences of mutant TET2 on clonality and subclonal hierarchy [J]. *Leukemia*, 2018, 32(8):1751-1761

[13] SAKAI H, HOSONO N, NAKAZAWA H, et al. A novel genetic and morphologic phenotype of ARID2-mediated myelodysplasia [J]. *Leukemia*, 2018, 32(3):839-843

[14] JENKINS J L, KIELKOPF C L. Splicing factor mutations in myelodysplasias: insights from spliceosome structures [J]. *Trends Genet*, 2017, 33(5):336-348

[15] VINY A D, LEVINE R L. Cohesin mutations in myeloid malignancies made simple [J]. *Curr Opin Hematol*, 2018, 25(2):61-66

[16] KENNEDY A L, SHIMAMURA A. Genetic predisposition to MDS: clinical features and clonal evolution [J]. *Blood*, 2019, 133(10):1071-1085

[17] LINDSLEY R C, MAR B G, MAZZOLA E, et al. Acute myeloid leukemia ontogeny is defined by distinct somatic mutations [J]. *Blood*, 2015, 125(9):1367-1376

[18] STEENSMA D P, BEJAR R, JAISWAL S, et al. Clonal hematopoiesis of indeterminate potential and its distinction from myelodysplastic syndromes [J]. *Blood*, 2015, 126(1):9-16

[19] JAISWAL S, FONTANILLAS P, FLANNICK J, et al. Age-

(下转第1077页)

- agement of spontaneous HCC rupture: results of a multi-center European study [J]. *World J Surg*, 2018, 2 (1) : 225-232
- [10] 张国平,常虎林. 肝癌破裂致小网膜囊积血1例[J]. *中国医学影像技术*, 2018, 34(S1):95-95
- [11] 殷 涛,刘明明,金若天. 肝癌切除术时机的选择对原发性肝癌自发性破裂出血患者术后复发、腹腔转移及预后的影响[J]. *癌症进展*, 2018, 16(8):994-997, 1010
- [12] 张世超,李 征,李 俊,等. 肝内胆管癌肝切除术后辅助性治疗现状[J]. *肝胆外科杂志*, 2018, 26(3):237-240
- [收稿日期] 2020-01-01

(上接第1069页)

- related clonal hematopoiesis associated with adverse outcomes[J]. *N Engl J Med*, 2014, 371(26):2488-2498
- [20] LOH P, GENOVESE G, HANDSAKER R E, et al. Insights into clonal haematopoiesis from 8,342 mosaic chromosomal alterations [J]. *Nature*, 2018, 559(7714):350-355
- [21] JACOBS K B, YEAGER M, ZHOU W, et al. Detectable clonal mosaicism and its relationship to aging and cancer [J]. *Nat Genet*, 2012, 44(6):651-658
- [22] STEENSMA D P, BEJAR R, JAISWAL S, et al. Clonal hematopoiesis of indeterminate potential and its distinction from myelodysplastic syndromes [J]. *Blood*, 2015, 126(1):9-16
- [23] ABELSON S, COLLORD G, NG S W K, et al. Prediction of acute myeloid leukaemia risk in healthy individuals [J]. *Nature*, 2018, 559(7714):400-404
- [24] DESAI P, MENCIA-TRINCHANT N, SAVENKOV O, et al. Somatic mutations precede acute myeloid leukemia years before diagnosis [J]. *Nat Med*, 2018, 24(7):1015-1023
- [25] 黄 菲,张 闰,缪扣荣,等. HLA 半相合异基因外周血造血干细胞移植治疗 AA 克隆演变继发 MDS 疗效分析 [J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2018, 38(9):1269-1274
- [26] YOSHIZATO T, DUMITRIU B, HOSOKAWA K, et al. Somatic mutations and clonal hematopoiesis in aplastic anemia [J]. *N Engl J Med*, 2015, 373(1):35-47
- [27] WONG T N, RAMSINGH G, YOUNG A L, et al. Role of TP53 mutations in the origin and evolution of therapy-related acute myeloid leukaemia [J]. *Nature*, 2015, 518(7540):552-555
- [28] ASADA S, FUJINO T, GOYAMA S, et al. The role of ASXL1 in hematopoiesis and myeloid malignancies [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2019, 76(13):2511-2523
- [29] BENETATOS L, VARTHOLOMATOS G. Enhancer DNA methylation in acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2018, 75(11):1999-2009
- [30] DANG L, YEN K, ATTAR E C. IDH mutations in cancer and progress toward development of targeted therapeutics [J]. *Ann Oncol*, 2016, 27(4):599-608
- [31] LAUGESEN A, HØJFELDT J W, HELIN K. Role of the polycomb repressive complex 2 (PRC2) in transcriptional regulation and cancer [J]. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 2016, 6(9):a26575
- [32] MUPO A, SEILER M, SATHIASEELAN V, et al. Hemopoietic-specific Sf3b1-K700E knock-in mice display the splicing defect seen in human MDS but develop anemia without ring sideroblasts [J]. *Leukemia*, 2017, 31(3):720-727
- [33] NOUTSOU M, LI J, LING J, et al. The cohesin complex is necessary for epidermal progenitor cell function through maintenance of self-renewal genes [J]. *Cell Rep*, 2017, 20(13):3005-3013
- [34] THOTA S, VINY A D, MAKISHIMA H, et al. Genetic alterations of the cohesin complex genes in myeloid malignancies [J]. *Blood*, 2014, 124(11):1790-1798
- [35] HOSONO N. Genetic abnormalities and pathophysiology of MDS [J]. *Int J Clin Oncol*, 2019, 24(8):885-892
- [36] KRÖNKE J, FINK E C, HOLLENBACH P W, et al. Lenalidomide induces ubiquitination and degradation of CK1 α in del(5q) MDS [J]. *Nature*, 2015, 523(7559):183-188
- [收稿日期] 2020-01-08