

# 骨髓增生异常综合征的遗传学研究进展

岳青芳<sup>1</sup> 刘新月<sup>1</sup>

[关键词] 骨髓增生异常综合征;遗传学研究;进展

[中图分类号] R733.7 [文献标志码] C [文章编号] 1004-2806(2013)07-0446-04



**专家简介:**刘新月,医学博士,教授,主任医师,博士生导师。中华血液学会湖北省分会委员,中华血液学会红细胞疾病学组成员,湖北省突发公共卫生事件专家咨询委员会委员,湖北省职业病鉴定委员会委员,湖北省暨武汉市医疗事故鉴定委员会委员。《中华内科杂志》编委,《临床血液学杂志》编委。长期从事血液病学临床和研究工作,擅长各类贫血的诊断治疗及血液系统恶性疾病的诊断治疗。以第一负责人获得国家自然科学基金课题 1 项,省部级科研课题 3 项,湖北省科技进步二等奖 1 项。

骨髓增生异常综合征(MDS)是起源于造血干细胞的恶性克隆性疾病,包括一组以骨髓无效造血、病态造血改变、克隆性染色体异常和高风险向急性髓性白血病(AML)转化的临床表现高度异质性疾病。目前认为,MDS 临床表现的异质性很可能是由于基因不稳定性引起的,这种基因不稳定性主要表现在细胞遗传学异常、基因突变以及表观遗传学异常等<sup>[1-2]</sup>。随着遗传学技术的更新,近几年对 MDS 细胞遗传学和分子遗传学的研究进展使我们对其发病机制、诊断、药物治疗反应以及预后分层有了更深入的认识。

## 1 MDS 的细胞遗传学特征

在原发 MDS 患者中,运用传统核型分析方法检测出染色体异常比例总体上占 40%~60%<sup>[3]</sup>。MDS 患者的染色体存在很大的异质性,但总体说来,MDS 的染色体改变是以不平衡型改变为主要特点,即染色体的缺失和扩增或者部分片段缺失和扩增,伴或不伴有平衡性改变即易位和倒位等。国内外大量研究表明,MDS 患者存在有各种各样的染色体改变,且不同地域、不同种族间存在一定的差异。西方国家数据表明,其平衡性易位改变比例大约占 13.5%,而非平衡性改变占 58.2%,两者同时存在占 28.3%。其最常见的染色体异常顺序是:5q- (30%), -7/7q- (21%), +8 (16%), -18/18q- (7%), 20q- (7%), -5 (6%), -Y (5%), -17/17p- (5%), +Mar (5%), +21 (4%), inv/t (3q) (4%), +1/+1q (3%) 等<sup>[4-5]</sup>。

而我国研究数据表明,中国人群 MDS 患者的染色体有其独特的特点,染色体不平衡性改变占 41.7%,平衡性改变占 29.5%,两者同时存在占 28.8%,其中最常见染色体异常是+8 (19%),其次是 20q-/-20 (14.7%), -5/5q- (12.5%), -21 (5.9%), -7/7q- (4.4%) 等<sup>[6]</sup>。

## 2 MDS 的细胞遗传学与预后分层

细胞遗传学在 MDS 的诊断及预后分层中占有重要地位。1997 年制定的国际预后分型系统 (IPSS) 是迄今为止应用最为广泛的评估系统,也是诊断 MDS 的重要标准<sup>[7]</sup>。IPSS 将 MDS 的细胞核型分为 3 个危险层次:低危(正常核型, 5q-, 20q-, -Y),中危(+8 和其他)及高危(-7/7q-, 复杂核型)。虽然这个分型系统包括有 MDS 常见的几种细胞遗传学类型,然而对其他的染色体异常类型无法进行合理的预后分层,此外对存在于复杂核型中的一些少见类型的异常也未能进行评估<sup>[5]</sup>。为了进一步细化和完善 MDS 预后分层, Schanz 等<sup>[8]</sup>回顾性统计分析了来自全球多中心提供的 2902 例患者的核型数据,2801 例(97%)患者成功采用核型分析,其中 1258 例(45%)存在染色体异常改变,在研究遗传学对预后影响的分析中,明确了 19 种染色体改变类型对临床预后的影响,并且将这些染色体核型分为 5 个危险分层:非常好[del(11q), -Y];好[正常核型, der(1;7), del(5q), del(12p), del(20q), 伴有 del(5q)的 2 种异常];中等[-7/del(7q), +8, i(17q), +19, +21, 任何其他单独异常,任何其他的 2 种异常,独立的多个克隆改变];差[der(3)(q21)/der(q26), 包含一

<sup>1</sup> 华中科技大学附属协和医院血液病研究所(武汉,430022)  
通信作者:刘新月, E-mail: lxy87306548@sina.com

7/del(7q)的 2 种异常,3 种异常];非常差(3 种以上异常改变)。这个新的核型危险分层被纳入修订的国际预后分型系统 IPSS-R (Revised-IPSS)。这一新的细胞遗传学危险分型除了纳入一些少见类型的核型外,还细化了 2 种异常和复杂核型对预后的影响<sup>[9]</sup>。同 IPSS 相比,这一新系统更加细化了核型对预后的评估分层,也将可能成为新的预后评估系统应用于临床工作中。

然而,新的核型分型系统也存在局限性,原因在于通过显带分析得到的数据是有缺陷的。一方面是由于个体的异质性,得到的可供分析的分裂相数存在个体差异,一定程度上影响了分析的质量;另一方面由于 MDS 患者核型的高度异质性,难以保证 IPSS-R 对少见核型的概括。

### 3 MDS 的遗传学研究技术进展

MDS 的正确诊断有赖于精确的骨髓细胞形态学和遗传学分析。传统细胞遗传学研究方法(R 显带或 G 显带分析)一直被认为是 MDS 核型检测的“金标准”,既能发现染色体平衡性改变,也能发现非平衡性改变。在临床工作中,核型显带分析已经是 MDS 诊断常规项目,但 MDS 患者的骨髓培养常难以得到理想数量的骨髓单个细胞的分裂相。Steidl 等(2005)研究表明,分裂相数少于 19 个时检出正常核型的比例与分裂相数达到 20 个时分别为 56%、47%,而分裂相数少于 10 个时检出正常核型的比例高达 71%。为了克服这些局限性,研究者们不断尝试一些不依赖分裂细胞且敏感性高的遗传学检测技术,如荧光原位技术(FISH)、基于阵列的比较基因组杂交技术(aCGH)和单核苷酸多态性序列(SNP),将这些新兴的技术应用于 MDS 遗传学研究带来一些重要的发现<sup>[10]</sup>。FISH 技术不需要细胞培养,利用位点特异性基因探针可以检测间期细胞的克隆性染色体改变,可以检测出 10%~20%核型正常的 MDS 的异常克隆。目前已作为诊断 MDS 的常规检测方法。其缺点在于只能检测到特定的常见克隆性杂染色体异常(目前常规检测 5 组: -5/5q-, +8, -7/7q-, 20q-, -Y),无法覆盖高达上千种的 MDS 基因异常。MDS 的细胞遗传学特点以非平衡性改变为主,利用 aCGH 可以很敏感地检测到一些微小缺失和扩增的优势,能发现核型分析和 FISH 无法检测到的拷贝数量的改变<sup>[11]</sup>。但 aCGH 不能敏感地检测到在总体拷贝数量不变的情况下染色体存在的畸变——杂合性缺失(CN-LOH)。LOH 是指同源染色体上的等位基因中一个等位基因的部分或全部基因组序列丢失,导致该等位基因不能表达。表现为未丧失的等位基因的纯合子性状,从而形成单亲二倍体(UPD)。利用高通量的 SNP 技术可以敏感地检测到 LOH 的存在,研究证明在核型正常的患

者中,SNP 可以检测到 24.3%的患者存在有染色体畸变,当核型异常时 SNP 可以提供 40%以上的患者除核型分析之外的遗传学改变。SNP 提供的信息目前认为是 MDS 基因不稳定性的早期表现,可能与疾病的发生机制及预后存在密切相关性<sup>[12]</sup>。因此,这些新技术联合显带分析对初诊 MDS 患者进行检测,不仅可以大大提高异常检出率,同时为临床提供更多的遗传学信息<sup>[13]</sup>。但 aCGH 和 SNP 技术目前仅限于科研,尚未在临床上大面积推广。

### 4 与 MDS 密切相关的几种常见分子遗传学改变

目前已证实许多基因对 MDS 的诊断、治疗及预后具有重要的临床价值,其中包括表观遗传调节因子、RNA 剪接机制组成相关基因和信号转导的蛋白质等。下面就近年来研究比较多的几种分子遗传学改变与 MDS 的关系作简单阐述。

#### 4.1 表观遗传学相关调节因子

2009 年在《新英格兰杂志》上首次提出,MDS 发病机制模式中重要的一个环节是由于表观遗传学与遗传学之间的相互作用和共同作用产生了 MDS 的细胞克隆改变,并不断扩大和演变<sup>[14]</sup>。表观遗传学的改变极为微细,缓慢而可逆,需要经过长期的细胞分裂,使这些改变得以传递、积累和固定化,从而获得新的表型。MDS 细胞克隆形成的早期正好代表了正常造血干/祖细胞克隆的表观遗传学微细的可逆的变化过程,在此基础上的遗传学改变使其演变成白血病干细胞克隆。目前认为,调节表观遗传学相关基因的突变和 DNA 甲基化异常(DNA 甲基化基因组范围或者单个位点的缺失或者扩增)之间的相互作用可使 MDS 患者细胞分化产生异常<sup>[15]</sup>。近年来,对于表观遗传学对 MDS 发病机制的研究主要集中在以下几个基因,包括 TET2、ASXL1、EZH2、DNMT3A、IDH1/IDH2,同时也明确了这些基因与 MDS 的密切相关性。

**4.1.1 TET2 基因** 2009 年《新英格兰杂志》首次报道联合运用 SNP、aCGH 和分子生物学技术分析发现,抑癌基因 TET(TET oncogene family member 2)位于 4q24 区域上,其缺失和突变与 MDS、骨髓增殖性肿瘤(MPN)的发病机制存在密切关系,其异常可发生在 20%~26%的 MDS 患者中<sup>[16]</sup>。Kosmider 等<sup>[17]</sup>研究的 96 例存在此突变的 MDS 患者中,突变与无突变患者的 5 年生存率分别为 76.9%与 18.3%,3 年无白血病生存率分别为 89.3%与 63.7%。最近研究发现,TET2 突变阳性的患者对阿扎胞苷疗效比野生型患者好,被认为是预后比较好的一种基因突变<sup>[18]</sup>。

**4.1.2 ASXL1** ASXL1 是位于 20 号染色体上的 UPD 异常改变,其发生在 10%~15%的 MDS 患者中。ASXL1 突变患者的预后较差,多变量分析

表明存在此突变是相对预后较差的独立危险因素,且增加患者向 AML 转化的风险<sup>[19]</sup>。

**4.1.3 EZH2** EZH2 突变位于 7 号染色体上,存在于很多髓系肿瘤中(包括 MDS)<sup>[20-21]</sup>。Nikoloski 等<sup>[20]</sup>筛查了 126 例 MDS 患者发现,8 例(6%)存在此突变。Makishima 等<sup>[21]</sup>用 SNP-A 和二代基因测序的方法发现,83 例 MDS/骨髓增生性疾病患者中有 3 例存在此突变,且存在突变的患者中显带分析未发现 7 号染色体异常,但运用 SNP-A 发现 6 例存在突变的患者中有 5 例 7q 上存在 LOH 异常,且发现高表达 EZH2 患者的预后较差,尤其在低危患者中。

**4.1.4 DNMT3A** DNMT3A 突变的发现是我们认识到表观遗传学参与 MDS 发病机制的一个开端<sup>[22]</sup>。该突变发生在大约 8% 的 MDS 患者中,且发生于 MDS 疾病的早期,存在此突变的患者总体生存率低,易于向 AML 转化。

**4.1.5 IDH1/IDH2** IDH1/IDH2 突变发生于 5%~10% 的 MDS 患者中,MDS 与其他髓系肿瘤中存在 5q- 异常的患者发生此突变的频率较高。IDH 的突变一直被认为是预后差的分子标志,但 Patnaik 等<sup>[23]</sup>运用 IPSS-R 联合 IDH1 和 IDH2 突变对 277 例 MDS 患者预后的影响表明,IDH1 突变是对生存和转白非常不利的因素,而 IDH2 突变与预后不存在相关性。

## 4.2 剪切机制相关的基因

2011 年 Yoshida 等<sup>[24]</sup>首次运用全基因组测序联合 SNP-A 技术发现,前体 RNA 剪切相关的基因异常是 MDS 病态造血的致病机制之一。该研究通过对 582 例髓系恶性肿瘤筛查发现,RCMD/RCMD-RS、RARS、sAML 和伴有病态造血的 AML 患者发生突变率较高。这些基因包括 U2AF1、SRSF2 和 SF3B1 等,且与疾病的亚型之间有相关性,在不伴环形铁幼粒增多的 MDS 中发生率为 43.9%,而在伴有环形铁幼粒增多的 MDS 中突变率约占 84.9%,慢性粒单核细胞白血病(CMML)中有 54.5% 的患者存在此突变,sAML 和伴有病态造血 AML 中其发生率为 25.8%,而在原发 AML 和 MPN 中的发生率分别为 6.6% 和 9.4%。其中 SF3B1 最常见于 RARS(82.6%)和 RCMD-RS(76%),而 SRSF2 和 U2AF1 常发生于 CMML 及高危 MDS(如 sAML 和 RAEB)中。研究发现存在 SF3B1 突变的患者预后较好,而存在 SRSF2 和 U2AF1 突变的患者预后相对较差<sup>[25]</sup>。

## 4.3 信号转导相关蛋白

与 MDS 有关的基因突变包括参与酪氨酸信号通路相关基因——CBL、JAK2、KRAS、NRAS 和 PTPN11,其中研究 CBL 突变法的最多,其在 MDS 中发生率不高,约占 1%。Kao 等<sup>[26]</sup>发现在

MDS 向 AML 进展的患者中,其比例明显升高,到目前为止其与疾病致病机制和预后的相关性尚未阐明。

## 参考文献

- [1] COREY S J, MINDEN M D, BARBER D L, et al. Myelodysplastic syndromes: the complexity of stem-cell diseases[J]. *Nat Rev Cancer*, 2007, 7: 118-129.
- [2] BEJAR R, LEVINE R, EBERT B L. Unraveling the molecular pathophysiology of myelodysplastic syndromes[J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29: 504-515.
- [3] KAWANKAR N, VUNDINTI B R. Cytogenetic abnormalities in myelodysplastic syndrome: an overview [J]. *Hematology*, 2011, 16: 131-138.
- [4] LI L, LIU XP, NIE L, et al. Unique cytogenetic features of primary myelodysplastic syndromes in Chinese patients[J]. *Leuk Res*, 2009, 33: 1194-1198.
- [5] POZDNYAKOVA O, MIRON P M, TANG G, et al. Cytogenetic abnormalities in a series of 1,029 patients with primary myelodysplastic syndromes[J]. *Cancer*, 2008, 113: 3331-3340.
- [6] XIAO Y, WEI J, CHEN Y, et al. Trisomy 8 is the most frequent cytogenetic abnormality in de novo myelodysplastic syndrome in China[J]. *Onkologie*, 2012, 35: 100-106.
- [7] MALCOVATI L, NIMER S D. Myelodysplastic syndromes: diagnosis and staging[J]. *Cancer Control*, 2008, 15(Suppl): 4-13.
- [8] SCHANZ J, STEIDL C, FONATSCH C, et al. Coalesced multicentric analysis of 2,351 patients with myelodysplastic syndromes indicates an underestimation of poor-risk cytogenetics of myelodysplastic syndromes in the international prognostic scoring system [J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29: 1963-1970.
- [9] BRECCIA M, SALAROLI A, LOGLISCI G, et al. Revised IPSS (IPSS-R) stratification and outcome of MDS patients treated with azacitidine[J]. *Ann Hematol*, 2013, 92: 411-412.
- [10] SKONIECZKA K, DUSZENKO E, WYROWINSKA E, et al. Usefulness of classic cytogenetic testing compared to fluorescence in situ hybridization in genetic diagnosis of 58 patients with myelodysplastic syndromes[J]. *Pol Arch Med Wewn*, 2009, 119: 366-372.
- [11] THIEL A, BEIER M, INGENHAG D, et al. Comprehensive array CGH of normal karyotype myelodysplastic syndromes reveals hidden recurrent and individual genomic copy number alterations with prognostic relevance[J]. *Leukemia*, 2011, 25: 387-399.
- [12] GONDEK L P, TIU R, OKEEFE C L, et al. Chromosomal lesions and uniparental disomy detected by SNP arrays in MDS, MDS/MPD, and MDS-derived AML[J]. *Blood*, 2008, 111: 1534-1542.
- [13] STARCZYNOWSKI D T, VERCAUTEREN S, TE-

LENIUS A, et al. High-resolution whole genome tiling path array CGH analysis of CD34+ cells from patients with low-risk myelodysplastic syndromes reveals cryptic copy number alterations and predicts overall and leukemia-free survival [J]. *Blood*, 2008, 112:3412—3424.

[14] TEFFERI A, VARDIMAN J W. Myelodysplastic Syndromes[J]. *N Engl J Med*, 2009, 361: 1872—1885.

[15] JIANG Y, DUNBAR A, GONDEK L P, et al. Aberrant DNA methylation is a dominant mechanism in MDS progression to AML [J]. *Blood*, 2009, 113:1315—1325.

[16] DELHOMMEAU F, DUPONT S, DELLA VALLE V, et al. Mutation in TET2 in myeloid cancers[J]. *N Engl J Med*, 2009, 360:2289—2301.

[17] KOSMIDER O, GELSI-BOYER V, CHEOK M, et al. TET2 mutation is an independent favorable prognostic factor in myelodysplastic syndromes (MDSs) [J]. *Blood*, 2009, 114:3285—3291.

[18] ITZYKSON R, KOSMIDER O, CLUZEAU T, et al. Impact of TET2 mutations on response rate to azacitidine in myelodysplastic syndromes and low blast count acute myeloid leukemias[J]. *Leukemia*, 2011, 25:1147—1152.

[19] THOL F, FRIESEN I, DAMM F, et al. Prognostic significance of ASXL1 mutations in patients with myelodysplastic syndromes[J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29:2499—2506.

[20] NIKOLOSKI G, LANGEMEIJER S M, KUIPER R P, et al. Somatic mutations of the histone methyltransferase gene EZH2 in myelodysplastic syndromes [J]. *Nat Genet*, 2010, 42:665—667.

[21] MAKISHIMA H, JANKOWSKA A M, TIU RV, et al. Novel homo- and hemizygous mutations in EZH2 in myeloid malignancies [J]. *Leukemia*, 2010, 24:1799—1804.

[22] WALTER M J, DING L, SHEN D, et al. Recurrent DNMT3A mutations in patients with myelodysplastic syndromes[J]. *Leukemia*, 2011, 25:1153—1158.

[23] PATNAIK M M, HANSON C A, HODNEFIELD J M, et al. Differential prognostic effect of IDH1 versus IDH2 mutations in myelodysplastic syndromes[J]. *Leukemia*, 2012, 26:101—105.

[24] YOSHIDA K, SANADA M, SHIRAISHI Y, et al. Frequent pathway mutations of splicing machinery in myelodysplasia[J]. *Nature*, 2011, 478:64—69.

[25] MAKISHIMA H, VISCONTE V, SAKAGUCHI H, et al. Mutations in the spliceosome machinery, a novel and ubiquitous pathway in leukemogenesis [J]. *Blood*, 2012, 119:3203—3210.

[26] KAO H W, SANADA M, LIANG D C, et al. A high occurrence of acquisition and/or expansion of C-CBL mutant clones in the progression of high-risk myelodysplastic syndrome to acute myeloid leukemia[J]. *Neoplasia*, 2011, 13:1035—1042.

(收稿日期:2013-06-20)

---

(上接第 445 页)

[5] SATTLER A, WAGNER U, ROSSOL M, et al. Cytokine-induced human IFN-gamma-secreting effector-memory Th cells in chronic autoimmune inflammation [J]. *Blood*, 2009, 113:1948—1956.

[6] AHMAD E, ELGOHARY T, IBRAHIM H. Naturally occurring regulatory T cells and interleukins 10 and 12 in the pathogenesis of idiopathic warm autoimmune hemolytic anemia[J]. *J Investig Allergol Clin Immunol*, 2011, 21:297—304.

[7] PARKER C J. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria [J]. *Curr Opin Hematol*, 2012, 19:141—148.

[8] PU J J, MUKHINA G, WANG H, et al. Natural history of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria clones in patients presenting as aplastic anemia [J]. *Eur J Haematol*, 2011, 87:37—45.

[9] BATTIWALLA M, HEPGUR M, PAN D, et al. Multiparameter flow cytometry for the diagnosis and monitoring of small GPI-deficient cellular populations [J]. *Cytometry B Clin Cytom*, 2010, 78:348—356.

[10] SUTHERLAND DR, KUEK N, AZCONA-OLIVERA J, et al. Use of a FLAER-based WBC assay in the primary screening of PNH clones[J]. *Am J Clin Pathol*, 2009, 132:564—572.

[11] KRAUSS J S. The Laboratory Diagnosis of Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH): Update 2010 [J]. *Lab Medicine*, 2012, 43:20—24.

[12] 韩冰, 赵永强. 阵发性睡眠性血红蛋白尿症研究进展 [J]. *国际输血及血液学杂志*, 2009, 32(6):497—500.

(收稿日期:2013-06-16)