

成人 *NUP98* 重排相关急性髓系白血病的治疗进展舒文婧¹ 沈杨¹

专家简介:沈杨,主任医师,博士生导师。担任国家转化医学中心血液清洁一病区主任。美国血液学会国际成员、中华医学会第九、十和十一届全国青年委员、中国医院协会血液学机构分会常委、中国卫生信息与健康医疗大数据学会慢病防治与管理专业委员会常委、中国抗癌协会肿瘤血液病学专业委员会委员、教育部学位评审专家、上海市抗癌协会委员。*Frontiers in Oncology*、*Frontiers in Immunology* 客座主编。主要研究方向为急性白血病的分子分层及标志物和大数据研究。近年来以第一作者和通讯作者在 *Blood*、*Leukemia*、*PNAS*、*CCR*、*BCJ* 等杂志发表论文数十篇。

[摘要] 急性髓系白血病(acute myeloid leukaemia, AML)伴 *NUP98* 重排作为 AML 的罕见亚型,在《第 5 版造血与淋巴组织肿瘤分类》伴重现性遗传学异常 AML 分类中被单独归为一类。这种亚型通常在儿童 AML 中相对较为多见,但在成人中检出率仅为 2% 左右。*NUP98* 基因可与其多种融合伴侣共同参与 AML 的发病过程,其中包括 *HOX* 基因家族和其他非 *HOX* 基因,同时常伴有其他突变如 *FLT3-ITD*、*WT1*、*NRAS* 等。在成人 AML 中,*NUP98* 基因重排主要以 *NUP98::HOXA9* 和 *NUP98::NSD1* 为主。各种实验证明 *NUP98* 重排具有白血病致病性,其融合蛋白通过影响转录调控、染色质重塑等机制,促使白血病的发生。同时,*NUP98* 重排的患者在临床上表现出独特的特征,如好发于年轻、女性患者,伴有明显的出血症状。这类患者的预后通常较差,复发率高。目前治疗 *NUP98* 重排 AML 仍面临挑战,缺乏特异的靶向药物,但异基因造血干细胞移植在改善预后方面显示出显著疗效。因此,*NUP98* 基因重排 AML 作为成人 AML 中的罕见高危亚型,需要进一步深入研究开发更为有效的治疗策略。

[关键词] 急性髓系白血病;*NUP98*;基因重排

DOI:10.13201/j.issn.1004-2806.2024.03.002

[中图分类号] R733.71 **[文献标志码]** A

Progress in the treatment of adult acute myeloid leukaemia with *NUP98* rearrangement

SHU Wenjing SHEN Yang

(Department of Hematology, Ruijin Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai, 200025, China)

Corresponding author: SHEN Yang, E-mail: Shen_yang@126.com

Abstract Acute myeloid leukaemia(AML) with *NUP98* rearrangement is classified as a new separate category of AML with defining genetic abnormalities in the 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours. This rare subtype is usually relatively common in children with AML but only occurs in about 2% of adults. *NUP98* gene can participate in the pathogenesis of AML with a variety of fusion partners, including *HOX* genes and non-*HOX* genes, and is often accompanied by other mutations such as *FLT3-ITD*, *WT1*, and *NRAS*. In adult AML, *NUP98* gene rearrangements are mainly dominated by *NUP98::HOXA9* and *NUP98::NSD1*. Various experiments have demonstrated that the *NUP98* fusion oncoproteins can drive leukemogenesis by affecting transcriptional regulation, chromatin remodeling, and other mechanisms. Patients with *NUP98* rearrangement exhibit distinctive clinical features, including evident bleeding symptoms and a worse outcome, with a higher prevalence among young females. Currently, the treatment of *NUP98* rearrangement AML is confronted with challenges, lacking specific targeted drugs. Nevertheless, allogeneic hematopoietic

¹上海交通大学医学院附属瑞金医院血液科(上海,200025)
通信作者:沈杨,E-mail:Shen_yang@126.com

stem cell transplantation has shown significant efficacy in improving prognosis. Therefore, *NUP98*-rearranged AML defined as a rare and high-risk leukemia subset, requires further more extensive research to develop better therapeutic strategies.

Key words acute myeloid leukemia; *NUP98*; gene rearrangement

2022年世界卫生组织 WHO 发布《第5版造血与淋巴组织肿瘤分类》中关于急性髓系白血病 (acute myelocytic leukemia, AML) 的分型将“AML 伴 *NUP98* 重排”新增为一类^[1]。*NUP98* 基因重排在儿童 AML 患者中的发生率约为 7%^[2-3],而在成人 AML 患者中较为罕见,检出率在 2%左右^[4-8]。AML 伴 *NUP98* 重排作为 AML 中的少见亚型,用核型分析较难检出,而用 RNA-Seq 检测则相对敏感。这类 AML 具有独特的临床和分子学特征,预后不良。

1 *NUP98* 基因及其融合伴侣

NUP98 基因属于核孔蛋白基因家族,位于 11 号染色体 p15 区域。该基因编码 186 kDa 的前体蛋白,此前体蛋白在被自体蛋白水解切割后,会生成 2 个 98 kDa 和 96 kDa 的亚单位。98 kDa 的核孔蛋白包含内在无序的苯丙氨酸-甘氨酸/甘氨酸-亮氨酸-苯丙氨酸-甘氨酸 (FG/GLFG) 重复序列,可与 CREB 结合蛋白、p300、XPO1 和 TAP 等辅助因子相互作用^[9]。FG/GLFG 结构域在多种细胞生物过程中发挥重要作用,其中包括调控物质在细胞核与细胞质之间的运输、有丝分裂过程以及基因的表达调控^[10]。在 FG/GLFG 重复结构域中也存在螺旋卷曲区域的 Gle-2 绑定序列 (Gle2-binding sequence, GLEBS),该区域充当 RNA 输出因子 1 (RNA export factor 1, RAE1) 的结合位点。96 kDa 的核孔蛋白则参与核孔复合物的支架组分。

NUP98 重排通常以该基因 N 端的 FG/GLFG 结构域与伴侣基因的 C 端形成嵌合体。有超过 30 种 *NUP98* 融合伴侣在血液系统恶性肿瘤中被发现,以 AML 多见^[11]。*NUP98* 融合伴侣基因主要分为 2 类:具有同源异型框 (*HOX*) 和不具有同源异型框的伴侣基因。具有同源异型框的伴侣基因有“Ⅰ类”*HOX* 基因 (*HOXA9*、*HOXA13*、*HOXC11*、*HOXC13*、*HOXD11* 和 *HOXD13*) 和非簇状“Ⅱ类”*HOX* 基因 (*HHEX*、*GSX2*、*PRRX1*、*PRRX2*、*POU1F1*)。非 *HOX* 基因融合伴侣包括具有植物同源结构域 (plant homeodomain, PHD) 的基因 [*BPTF*、*KDM5A* (*JARID1A*)、*NSD1*、*NSD3*、*PHF23*],以及具有 SET 结构域的基因 [*KMT2A* (*MLL*)、*NSD1*、*NSD3*],这些基因伴侣均已在 AML 中被报道^[11]。一项 2 235 例儿童的多中心临床试验显示,7.2% 的儿童 AML 带有 *NUP98* 融合基因,其中以 *NUP98::NSD1* (4.8%) 和 *NUP98::KDM5A* (1.4%) 融合最常

见,但成人 AML 中则以 *NUP98::HOXA9* 融合 (0.68%~2.2%) 和 *NUP98::NSD1* 融合 (约 2%) 较为多见^[7-8,12-13]。

值得注意的是,*NUP98* 融合基因通常伴随 *FLT3* 突变,且与更为不良的预后相关。据报道,7%~27% 的 *NUP98::HOXA9* 融合患者中同时携带 *FLT3-ITD* 突变,在 *NUP98::NSD1* 融合患者中,这一比例甚至高达 70%左右^[3,7,11-13]。此外,*NUP98* 重排通常还与 *WT1*、*NRAS*、*KARS* 等突变共存^[13-15]。

2 发病机制

NUP98 融合具有白血病致病性,已在多种小鼠模型中得到验证,能够诱导白血病或促使骨髓增生异常综合征或骨髓增殖性肿瘤进展为 AML。研究者通常将含有融合基因的逆转录病毒转导野生型骨髓细胞,将其移植入已辐照后的小鼠体内,或构建转基因鼠模型或使用人源性组织异种移植模型,以探讨 *NUP98* 融合的致病机制。Kroon 等^[16]首次证明了 *NUP98* 融合的致癌作用,发现 *NUP98::HOXA9* 融合可诱导小鼠发生骨髓增殖性疾病,其表现为外周血单核细胞和中性粒细胞数量增加、血小板大小和脾脏粒细胞-巨噬细胞集落形成单位增加,并随着时间逐步进展为 AML,同时 *NUP98::HOXA9* 和 *MEIS1* 的共表达可加速骨髓增殖性疾病向 AML 的转化,将潜伏期从 7~8 个月缩短为 4~5 个月。Dash 等^[17]证明了 *BCR::ABL* 和 *NUP98::HOXA9* 融合的协同作用可以促进慢性髓性白血病急变,同时验证了这种合作范式可以扩展到其他酪氨酸激酶融合基因,如 *TEL::PDGFβR*。*MLL* 也对于 *NUP98::HOXA9* 融合蛋白诱导的白血病至关重要,在缺乏 *MLL* 的情况下,*NUP98::HOXA9* 诱导细胞无限增殖和促进白血病转化的能力被严重抑制^[18],并且 *NUP98::HOXA9* 和 *NUP98::JARID1A* 融合蛋白驱动白血病也对 Menin-*MLL1* 抑制剂敏感^[19]。

NUP98::HOXD13 转基因小鼠是一个很好的用于研究骨髓增殖性疾病和 AML 的转基因鼠模型,在早期发展为骨髓增殖性疾病,表现为外周血减少和造血功能异常。超过一半的小鼠会在 4~14 个月龄期间逐渐进展为 AML,并伴随着 *NRAS*、*KRAS* 和 *CBL* 等基因的自发突变^[20]。赖氨酸乙酰转移酶 *p300* 缺失或细胞周期蛋白依赖性激酶抑制因子家族成员 *p15Ink4b* 缺失可以加速 *NUP98::HOXD13* 转基因骨髓增殖性疾病小鼠

转化为白血病^[21-22]。在人类脐带血细胞中,强制表达原癌基因 *MN1* 仅能够诱导短暂的骨髓增殖,而 *NUP98::HOXD13* 与 *MN1* 共转导则能够诱导连续可移植的 AML^[23]。同时,过表达野生型 *FLT3* 受体酪氨酸激酶与 *NUP98::HOX* 融合(包括 *NUP98::HOXD13* 和 *NUP98::HOXA10*)也能够协同诱导侵袭性 AML^[24]。

Gang 等首次描述了 *NUP98* 与非同源异型框家族伴侣基因 *NSD1* 融合的白血病转化特性和分子机制,证明 *NUP98::NSD1* 重排在体内可以诱导 AML,在体外可以维持骨髓干细胞的自我更新。Bisio 等^[25]进一步通过构建 PDX 模型,发现原代细胞 *NUP98::NSD1* 重排可影响白血病细胞中纺锤体组装检查点以及增加基因组的不稳定性。这一系列研究都证明了 *NUP98* 融合蛋白具有白血病致病性。

NUP98 融合蛋白利用野生型 *NUP98* 的功能以及伴侣基因的转录活性或染色质重塑能力,来推动肿瘤的发生。虽然野生型 *NUP98* 蛋白主要定位于 NPC,但 *NUP98* 融合蛋白主要位于核质中^[26]。如 *NUP98::NSD1*、*NUP98::HOXA9*、*NUP98::HHEX*、*NUP98::DDX10* 融合蛋白均以点状形式的 GLFG 小体广泛分布于细胞核内^[27-30]。*NUP98::HOXA9* 作为异常的转录因子,比野生型 *NUP98* 或 *HOXA9* 具有更广泛和更强的转录作用,能够引起 *HOXA9*、*HOXA7* 和 *MEIS1* 基因的转录上调,阻止祖细胞向髓系分化^[31]。此外, *NUP98::KDM5A* 和 *NUP98::PHF23* 融合蛋白也被证明与 *HOXA* 基因簇结合,通过染色质重塑驱动 *HOX* 基因的异常转录^[32]。*NUP98::NSD1* 重排同样增强 *HOXA7*、*HOXA9*、*HOXA10* 和 *MEIS1* 等原癌基因的表达,维持髓系干细胞的自我更新并且抑制其分化,通过其 PHD 结构域与 *HOXA7* 和 *HOXA9* 附近的染色质结合,维持组蛋白 H3K36 的甲基化和组蛋白乙酰化,阻断 *EZH2* 对 *HOXA* 基因组的转录抑制,驱动白血病的发生^[27]。

许多转录辅助激活因子可与 *NUP98* 的 FG/GLFG 重复结构域相互作用,FG 重复序列已被证明可以与 CREB 结合蛋白(CREBBP)和 p300 相互作用来激活转录,但 CREBBP 可能不如 p300 重要,因为 *NUP98::HOXD13* 转基因小鼠中 CREBBP 的缺失不会影响疾病的发展^[22]。*NUP98::HOXA9* 可在增强子区域选择性地招募 p300 和 HDAC1,以调节参与白血病发生相关基因的表达。XPO1^[33] 和 KMT2A^[34] 或 WDR-SET1-COMPASS(WSC)复合体^[35],也分别被报道与 *NUP98* 的内在无序区域相互作用。*NUP98::HOXA9* 和 *NUP98::DDX10* 免疫共沉淀实验证明 *NUP98* 融合破坏了 XPO1 介导的核输出,导致

NFAT 和 NF- κ B 在核内积累,增强转录活性进而发挥致癌作用^[33]。Xu 等^[34]也发现 MLL1 与 *NUP98::HOXA9* 共定位在与 *HOX* 基因启动子区域相关的染色质上,揭示 *NUP98* 融合驱动的白血病对 MLL1 的分子依赖性,证明 MLL1 是 *NUP98::HOXA9* 阳性细胞在体外和体内增殖所必需的。另外,*NUP98::NSD1* 蛋白通过将 WSC 复合物募集到 *HOXA* 和 *HOXB* 位点附近,导致 H3K4me3 定位异常,从而驱动造血相关基因的异常转录^[35]。

北卡罗来纳大学的研究团队将 *NUP98* 的 FG 重复序列中芳香族氨基酸苯丙氨酸突变为非芳香族氨基酸丝氨酸,以验证 *NUP98* 的无序区(intrinsically disordered protein/region, IDR)在液-液相分离(liquid-liquid phase separation, LLPS)中的作用。结果显示,FG 重复序列突变后不会引起 LLPS。研究同时证明 GLEBS 基序的缺失并不会影响 *NUP98::HOXA9* 介导的原代造血干细胞和祖细胞的转化,但具有 FG 重复序列且缺失 GLEBS 基序的 *NUP98::HOXA9* 融合蛋白能够形成染色质环结构,诱导超级增强子的形成。此项研究证明了 *NUP98::HOXA9* 中的 FG 重复序列通过价依赖性和浓度依赖性方式建立相分离,导致染色质三维结构的改变,促进增强子与癌基因启动子之间,转录因子与靶基因之间的相互作用^[36]。进一步的研究发现这种凝聚物的形成涉及 *NUP98* 的 IDR 引起的同型相互作用和另一个融合伴侣驱动的异型相互作用。其他的研究也证实除了 *NUP98::HOXA9* 之外,*NUP98::PRRX1*、*NUP98::KDM5A*、*NUP98::LNP1* 等这些融合蛋白也能够通过 LLPS 在细胞内形成明显的液滴状结构。这一系列的实验更加有力地支持了 *NUP98* 融合蛋白可以通过相分离过程促进了转录元件在时空上的聚集,引起转录失调,推动白血病的发生^[37]。

3 临床特征

NUP98 基因重排的 AML 具有独特的临床特征,往往好发于年轻、女性患者中,伴有贫血、出血、感染等常见症状。值得注意的是,这类患者往往出血症状非常明显,而且这些出血事件往往与血小板和凝血因子异常无直接关系,这可能与补体和凝血级联相关通路的异常改变有关^[19]。与 *NUP98* 融合阴性的 AML 患者比较,*NUP98* 融合阳性的患者无事件生存率显著更差,复发率显著升高^[25]。

NUP98 最常见的 *HOX* 基因融合伴侣是 *HOXA9*,*NUP98::HOXA9* 融合的患者 FAB 分型以 M2 型为主,多伴随 *KRAS* 以及 *WT1* 基因突变。*NUP98::HOXA9* 融合阳性的成人 AML 患者的中位生存时间为 13.5 个月,无复发生存时间为 6 个月,甚至在骨髓形态学完全缓解或造血干细

胞移植后仍可检测阳性,并且对强化疗表现出耐药,化疗缓解后复发率高^[13]。另外,NUP98 基因与非 HOX 基因融合伴侣重排中,NUP98::NSD1 重排在儿童和年轻成人中均多见,主要见于骨髓单核细胞白血病,且随着年龄的增长,其阳性频率降低。成人和儿童中 NUP98::NSD1 重排阳性的 AML 患者 4 年无事件生存率均小于 10%,是独立的不良预后因素^[7]。在成人 AML 患者中,NUP98::NSD1 重排可伴有 CD34 高表达和 HLA-DR 高表达,具有更不成熟的免疫表型,骨髓原始细胞计数也显著高于阴性患者^[38]。一项 504 例小于 60 岁成人多中心队列数据显示,相较于 NUP98::NSD1 阴性患者,阳性患者的外周血原始细胞数量较高,诱导治疗后完全缓解率显著降低(43% vs 77%),但其他临床特征如 FAB 分型、血红蛋白量和白细胞或血小板计数差异无统计学意义^[8]。NUP98 基因重排阳性 AML 患者可以同时携带其他预后不良的突变,导致预后更差。有超过 70% 的 NUP98::NSD1 阳性患者同时携带 FLT3-ITD 突变^[39]。伴有 NUP98::NSD1 重排与 FLT3-ITD 融合的 AML 患者具有更差的完全缓解率(27%)、3 年生存率(31%)以及更高的诱导后微小残留病灶阳性率(37%),明显低于仅 FLT3-ITD 阳性患者的 69%、48%和 76%^[40]。

4 治疗

AML 通常使用标准“3+7”方案化疗,即蒽环类药物与核苷类似物联合诱导,或使用含有甲基化药物方案,如 DCAG 方案(地西他滨、阿柔比星、阿糖胞苷、重组人粒细胞刺激因子),AZA+VEN 方案(阿扎胞苷、维奈克拉)等进行诱导治疗,然后采用大剂量阿糖胞苷或造血干细胞移植进行巩固治疗。诱导期 NUP98 重排相关白血病往往“3+7”方案缓解率低,如果伴 FLT3 突变,可使用吉瑞替尼作为挽救性治疗,同时桥联异基因造血干细胞移植,但多数情况 NUP98 重排和 FLT3 分属 2 个克隆,不能依靠 FLT3 抑制剂长期治疗。故 NUP98 重排作为 AML 中的高危亚型,复发率高,对传统化疗耐药,目前仍然缺乏针对 NUP98 重排的特异性靶向药物,缓解期患者需要进行异基因造血干细胞移植。

为了改善 NUP98 重排恶性肿瘤患者的结局,研究者开展了一系列临床前研究。在表观遗传和转录调控层面上,Gough 等^[32]揭示了用双硫仑处理 NUP98::PHF23 融合细胞,会抑制 PHD 基序与 H3K4me3 的结合,在细胞死亡前可观察到 HOXA、HOXB 和 MEIS1 的表达降低。NUP98::JARID1A(NJL)驱动的 AML 也展现出对双硫仑治疗敏感^[32,41]。此外,也可以开发针对 NUP98 重排相关辅因子的抑制剂治疗 NUP98 重排 AML,如

XPO1 抑制剂、HDAC 抑制剂、Menin 抑制剂等。研究发现用 Menin-MLL1 抑制剂 VTP50469 治疗可显著延长 NUP98::NSD1 和 NUP98::JARID1A 阳性白血病小鼠的存活期。另一个 Menin 抑制剂 Revumenib(SNDX-5613)同样疗效显著,处理原代 AML 细胞后体外增殖和克隆的能力被抑制,并驱动了髓系分化^[42]。临床前结果提示抑制 Menin-MLL1 可以作为 NUP98 重排白血病患者的靶向治疗手段,故 Menin 抑制剂 SNDX-5613 也已经被批准与 2 种不同的化疗方案联合用于 1 期临床试验治疗 NUP98 重排 AML(NCT05326516)。同时,NUP98 基因与有丝分裂和细胞周期相关,研究发现周期蛋白依赖性激酶 CDK4/CDK6 抑制剂 Palbociclib 对 NUP98::JARID1A 和 NUP98::NSD1 驱动的小鼠 AML 细胞的抗增殖作用具有显著的剂量和时间依赖性,即抑制了 NUP98 融合蛋白驱动的白血病发生^[43]。鉴于 NUP98 基因融合常与其他突变同时发生,可选择联合用药改善预后。除了用吉瑞替尼治疗 FLT3-ITD 协同突变外,目前已发现 SRC/ABL 抑制剂达沙替尼联合 BCL2 抑制剂维奈克拉在 NUP98::NSD1/FLT3-ITD 细胞中具有高效的协同作用^[44]。因此,可以联合采用针对表观遗传、转录调控、细胞周期、联合靶向协同突变等治疗策略来改善 NUP98 重排患者的预后。

最近发表的回顾性研究认为,异基因造血干细胞移植可延长 NUP98 重排 AML 患者的生存期,3 年总生存率可达 60.6%,使用含美法仑、克拉屈滨、白消安和环磷酰胺的改良预处理方案可显著改善 NUP98-NSD1 患者的预后^[45]。一项日本的回顾性研究也表明,91 例 NUP98::HOXA9 重排的 AML 患者在异基因造血干细胞移植后 3 年总生存率和无病生存率分别为 40.1%和 37.8%,且仅 4 例患者死于移植抗宿主病,说明移植对生存更加有利^[46]。儿童 GOG 工作组的数据显示,12 例具有 NUP98::NSD1 和 FLT3-ITD 的患儿中 7 例接受异基因造血干细胞移植,5 例仅接受化疗,接受异基因造血干细胞移植患儿的 3 年无病生存率为 43%,而未接受移植患儿的 3 年无病生存率为 0^[40]。以上证据均显示异基因造血干细胞移植可使 NUP98 重排 AML 患者生存获益。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Khoury JD, Solary E, Abla O, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms[J]. Leukemia, 2022, 36(7): 1703-1719.
- [2] Bertrums EJM, Smith JL, Harmon L, et al. Comprehensive molecular and clinical characterization of

- NUP98 fusions in pediatric acute myeloid leukemia [J]. *Haematologica*, 2023, 108(8):2044-2058.
- [3] Struski S, Lagarde S, Bories P, et al. NUP98 is rearranged in 3.8% of pediatric AML forming a clinical and molecular homogenous group with a poor prognosis[J]. *Leukemia*, 2017, 31(3):565-572.
- [4] Xie W, Raess PW, Dunlap J, et al. Adult acute myeloid leukemia patients with NUP98 rearrangement have frequent cryptic translocations and unfavorable outcome[J]. *Leuk Lymphoma*, 2022, 63(8):1907-1916.
- [5] Cheng WY, Li JF, Zhu YM, et al. Transcriptome-based molecular subtypes and differentiation hierarchies improve the classification framework of acute myeloid leukemia [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2022, 119(49):e2211429119.
- [6] Shah A, Sharma A, Katiyar S, et al. Upfront Screening by Quantitative Real-Time PCR Assay Identifies NUP98::NSD1 Fusion Transcript in Indian AML Patients[J]. *Diagnostics(Basel)*, 2022, 12(12):3001.
- [7] Hollink IH, van den Heuvel-Eibrink MM, Arentsen-Peters ST, et al. NUP98/NSD1 characterizes a novel poor prognostic group in acute myeloid leukemia with a distinct HOX gene expression pattern[J]. *Blood*, 2011, 118(13):3645-3656.
- [8] Thol F, Kölking B, Hollink IHI, et al. Analysis of NUP98/NSD1 translocations in adult AML and MDS patients[J]. *Leukemia*, 2013, 27(3):750-754.
- [9] Blevins MB, Smith AM, Phillips EM, et al. Complex formation among the RNA export proteins Nup98, Rae1/Gle2, and TAP[J]. *J Biol Chem*, 2003, 278(23):20979-20988.
- [10] Kalverda B, Pickersgill H, Shloma VV, et al. Nucleoporins Directly Stimulate Expression of Developmental and Cell-Cycle Genes Inside the Nucleoplasm[J]. *Cell*, 2010, 140(3):360-371.
- [11] Michmerhuizen NL, Klco JM, Mullighan CG. Mechanistic insights and potential therapeutic approaches for NUP98-rearranged hematologic malignancies [J]. *Blood*, 2020, 136(20):2275-2289.
- [12] Wei S, Wang S, Qiu S, et al. Clinical and laboratory studies of 17 patients with acute myeloid leukemia harboring t(7;11)(p15;p15) translocation[J]. *Leuk Res*, 2013, 37(9):1010-1015.
- [13] Chou WC, Chen CY, Hou HA, et al. Acute myeloid leukemia bearing t(7;11)(p15;p15) is a distinct cytogenetic entity with poor outcome and a distinct mutation profile: comparative analysis of 493 adult patients [J]. *Leukemia*, 2009, 23(7):1303-1310.
- [14] Shiba N, Ichikawa H, Taki T, et al. NUP98-NSD1 gene fusion and its related gene expression signature are strongly associated with a poor prognosis in pediatric acute myeloid leukemia[J]. *Genes Chromosomes Cancer*, 2013, 52(7):683-693.
- [15] Marceau-Renaut A, Duployez N, Ducourneau B, et al. Molecular Profiling Defines Distinct Prognostic Subgroups in Childhood AML; A Report From the French ELAM02 Study Group[J]. *HemaSphere*, 2018, 2(1):e31.
- [16] Kroon E, Thorsteinsdottir U, Mayotte N, et al. NUP98-HOXA9 expression in hemopoietic stem cells induces chronic and acute myeloid leukemias in mice [J]. *EMBO J*, 2001, 20(3):350-361.
- [17] Dash AB, Williams IR, Kutok JL, et al. A murine model of CML blast crisis induced by cooperation between BCR/ABL and NUP98/HOXA9[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2002, 99(11):7622-7627.
- [18] Shima Y, Yumoto M, Katsumoto T, et al. MLL is essential for NUP98-HOXA9-induced leukemia [J]. *Leukemia*, 2017, 31(10):2200-2210.
- [19] Heikamp EB, Henrich JA, Perner F, et al. The menin-MLL1 interaction is a molecular dependency in NUP98-rearranged AML [J]. *Blood*, 2022, 139(6):894-906.
- [20] Slape C, Liu LY, Beachy S, et al. Leukemic transformation in mice expressing a NUP98-HOXD13 transgene is accompanied by spontaneous mutations in Nras, Kras, and Cbl [J]. *Blood*, 2008, 112(5):2017-2019.
- [21] Humeniuk R, Koller R, Bies J, et al. Brief report: Loss of p15Ink4b accelerates development of myeloid neoplasms in Nup98-HoxD13 transgenic mice[J]. *Stem Cells*, 2014, 32(5):1361-1366.
- [22] Cheng G, Liu F, Asai T, et al. Loss of p300 accelerates MDS-associated leukemogenesis[J]. *Leukemia*, 2017, 31(6):1382-1390.
- [23] Imren S, Heuser M, Gasparetto M, et al. Modeling de novo leukemogenesis from human cord blood with MN1 and NUP98HOXD13[J]. *Blood*, 2014, 124(24):3608-3612.
- [24] Palmqvist L, Argiropoulos B, Pineault N, et al. The Flt3 receptor tyrosine kinase collaborates with NUP98-HOX fusions in acute myeloid leukemia[J]. *Blood*, 2006, 108(3):1030-1036.
- [25] Bisio V, Zampini M, Tregnago C, et al. NUP98-fusion transcripts characterize different biological entities within acute myeloid leukemia: a report from the AIEOP-AML group [J]. *Leukemia*, 2017, 31(4):974-977.
- [26] Gough S M, Slape CI, Aplan PD. NUP98 gene fusions and hematopoietic malignancies: common themes and new biologic insights [J]. *Blood*, 2011, 118(24):6247-6257.
- [27] Wang GG, Cai L, Pasillas MP, et al. NUP98-NSD1 links H3K36 methylation to Hox-A gene activation and leukaemogenesis[J]. *Nature Cell Biology*, 2007, 9(7):804-812.
- [28] Yassin ER, Abdul-Nabi AM, Takeda A, et al. Effects of the NUP98-DDX10 oncogene on primary human

- CD34+ cells: role of a conserved helicase motif[J]. *Leukemia*, 2010, 24(5):1001-1011.
- [29] Kasper LH, Brindle PK, Schnabel CA, et al. CREB binding protein interacts with nucleoporin-specific FG repeats that activate transcription and mediate NUP98-HOXA9 oncogenicity [J]. *Mol Cell Biol*, 1999, 19(1):764-776.
- [30] Jankovic D, Gorello P, Liu T, et al. Leukemogenic mechanisms and targets of a NUP98/HHEX fusion in acute myeloid leukemia [J]. *Blood*, 2008, 111 (12): 5672-5682.
- [31] Calvo KR, Sykes DB, Pasillas MP, et al. Nup98-HoxA9 immortalizes myeloid progenitors, enforces expression of Hoxa9, Hoxa7 and Meis1, and alters cytokine-specific responses in a manner similar to that induced by retroviral co-expression of Hoxa9 and Meis1 [J]. *Oncogene*, 2002, 21(27):4247-4256.
- [32] Gough SM, Lee F, Yang F, et al. NUP98-PHF23 is a chromatin-modifying oncoprotein that causes a wide array of leukemias sensitive to inhibition of PHD histone reader function [J]. *Cancer Discov*, 2014, 4 (5): 564-577.
- [33] Takeda A, Sarma NJ, Abdul-Nabi AM, et al. Inhibition of CRM1-mediated nuclear export of transcription factors by leukemogenic NUP98 fusion proteins [J]. *J Biol Chem*, 2010, 285(21):16248-16257.
- [34] Xu H, Valerio DG, Eisold ME, et al. NUP98 Fusion Proteins Interact with the NSL and MLL1 Complexes to Drive Leukemogenesis [J]. *Cancer Cell*, 2016, 30 (6):863-878.
- [35] Franks TM, McCloskey A, Shokirev MN, et al. Nup98 recruits the Wdr82-Set1A/COMPASS complex to promoters to regulate H3K4 trimethylation in hematopoietic progenitor cells [J]. *Genes Dev*, 2017, 31 (22):2222-2234.
- [36] Ahn JH, Davis ES, Daugird TA, et al. Phase separation drives aberrant chromatin looping and cancer development [J]. *Nature*, 2021, 595(7868):591-595.
- [37] Chandra B, Michmerhuizen NL, Shirnekhi HK, et al. Phase Separation Mediates NUP98 Fusion Oncoprotein Leukemic Transformation [J]. *Cancer Discov*, 2022, 12(4):1152-1169.
- [38] Fasan A, Haferlach C, Alpermann T, et al. A rare but specific subset of adult AML patients can be defined by the cytogenetically cryptic NUP98-NSD1 fusion gene [J]. *Leukemia*, 2013, 27(1):245-248.
- [39] Thanasopoulou A, Tzankov A, Schwaller J. Potent cooperation between the NUP98-NSD1 fusion and the FLT3-ITD mutation in acute myeloid leukemia induction [J]. *Haematologica*, 2014, 99(9):1465-1471.
- [40] Ostronoff F, Othus M, Gerbing RB, et al. NUP98/NSD1 and FLT3/ITD coexpression is more prevalent in younger AML patients and leads to induction failure: a COG and SWOG report [J]. *Blood*, 2014, 124 (15):2400-2407.
- [41] Wang GG, Song J, Wang Z, et al. Haematopoietic malignancies caused by dysregulation of a chromatin-binding PHD finger [J]. *Nature*, 2009, 459 (7248): 847-851.
- [42] Rasouli M, Blair H, Troester S, et al. The MLL-Menin Interaction is a Therapeutic Vulnerability in NUP98-rearranged AML [J]. *HemaSphere*, 2023, 7(8):e935.
- [43] Schmoeller J, Barbosa IAM, Eder T, et al. CDK6 is an essential direct target of NUP98 fusion proteins in acute myeloid leukemia [J]. *Blood*, 2020, 136 (4): 387-400.
- [44] Kivioja JL, Thanasopoulou A, Kumar A, et al. Dasatinib and navitoclax act synergistically to target NUP98-NSD1 +/FLT3-ITD + acute myeloid leukemia [J]. *Leukemia*, 2019, 33(6):1360-1372.
- [45] Shen Y, Zhang T, Zhang L, et al. Allogeneic stem cell transplantation can prolong the survival of patients with NUP98-rearranged acute myeloid leukemia [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2023, 58(10):1149-1151.
- [46] Harada K, Doki N, Aoki J, et al. Outcomes after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with acute myeloid leukemia harboring t(7;11)(p15;p15) [J]. *Haematologica*, 2018, 103(2):e69-e72.

(收稿日期:2024-01-15)