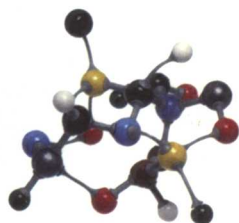


血液恶性疾病 基因异常和靶向治疗

主编 陈赛娟



上海科学技术出版社

中国基因组研究丛书

血液恶性疾病基因 异常和靶向治疗

主编 陈赛娟

上海科学技术出版社

图书在版编目(CIP)数据

血液恶性疾病基因异常和靶向治疗 / 主编陈赛娟.

上海: 上海科学技术出版社, 2006. 1

(中国基因组研究丛书)

ISBN 7-5323-8193-5

I. 血... II. 陈... III. 造血系统-肿瘤-医学遗传学 IV. R733

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2005)第 099770 号

世纪出版集团 出版、发行
上海科学技术出版社

(上海钦州南路 71 号(临) 邮政编码 200235)

科学出版社上海发行所经销

常熟市文化印刷有限公司印刷

开本: 787×1092 1/16 印张: 23.5 插页 4

字数: 349 000

2006 年 1 月第 1 版

2006 年 1 月第 1 次印刷

印数 1—2 000

定价: 83.00 元

本书如有缺页、错装或坏损等严重质量问题
请向承印厂联系调换

出版说明

科学技术是第一生产力。21 世纪,科学技术和生产力必将发生新的革命性突破。

为贯彻落实“科教兴国”和“科教兴市”战略,上海市科学技术委员会和上海市新闻出版局于 2000 年设立“上海科技专著出版资金”,资助优秀科技著作在上海出版。

本书出版受“上海科技专著出版资金”资助。

上海科技专著出版资金管理委员会

内 容 提 要

本书以作者所从事的白血病研究成果为主线,邀请部分国内知名专家,结合国内外最新研究进展,较全面地论述了正常造血的基因调控机制,白血病的遗传学基础,急性白血病的分类,各类白血病的发病机制,白血病致病基因产物的靶向治疗,淋巴瘤发病相关基因的研究,多发性骨髓瘤发病的分子机制,以及恶性血液病的分子标志及临床应用等内容。

为更好地体现领域的时代特征和我国学者自主创新的成就,本书作了两方面的努力。第一,力求将分子生物学、基因组计划和功能基因组科学研究的最新成果渗透至血液恶性肿瘤的遗传学基础和现代治疗学研究领域,从分子水平展示诸多重要转录因子和信号转导分子基因在正常和疾病状态下在造血调控中的作用,以及相应基因异常作为生物标志在白血病分型诊断和残余白血病检测中应用的最新进展。第二,注意总结了近年来我国血液学界在白血病研究领域内的主要系统性贡献。在血液恶性肿瘤发病学研究方面,以急性粒细胞白血病 M2b 型为例揭示了白血病发病的多步骤学说。在治疗学研究方面,以急性早幼粒细胞白血病为典范,阐明白血病基因产物靶向治疗的思路。

因此,本书是白血病防治的研究和临床工作者的重要参考书,并将为提升我国在血液学领域的自主创新能力提供有益的启示。

《中国基因组研究丛书》序

20 世纪 90 年代以来,在人类基因组计划和随之兴起的功能基因组、转录组、蛋白质组和代谢组学研究热潮的带动下,生命科学在世界范围内获得了飞速的发展。在全球科学共同体的合作努力下,人类基因组常染色质区的 DNA(脱氧核糖核酸)的序列图已于 2003 年底完成。值得注意的是,人类基因组中编码蛋白质的基因数量仅为 2 万~2.5 万个,远低于原先的估算值 5 万~10 万。然而,越来越多的证据表明,由于基因转录本加工的复杂性,所编码的蛋白质种类则远远大于基因的数量,而基因组中存在着大量非编码的 RNA(核糖核酸)的基因,其产物可能以多种形式(如微小 RNA 和干扰 RNA 等)调节蛋白质编码基因的表达。基因组中存在的大量序列变异也是个体和群体生物性状差异的重要遗传学基础。生物大分子构成的代谢网络在催化大量小分子化合物产生的同时,其自身功能也受到小分子活性代谢物的调节。此外,基因组表达也受到 DNA 甲基化和核小体组蛋白修饰状态等表观遗传学机制的调节。当前,生命科学正向着分析与综合、定性与定量、局部与整合相结合的方向迈进,而且愈益重视生命系统内各成分相互作用的系统行为和动力学。随着以“组学(-omics)”数据为基础的数学建模和在分子、细胞、器官和整体等不同水平的实验验证间的交相促进,一门崭新的学科——系统生物学已展现在我们面前,并将引发整个科学和技术的革命。

基因组科学不仅为解析进化、遗传、发育、脑和认知功能等生命复杂问题提供了重要基础,而且必将成为 21 世纪医疗业、制药业、农业、工业、环保等行业技术和产业革命的强大推动力,为生物产业和生物经济开辟更为广阔的发展前景。大量事实表明,人类在分子水平上全面地认识自我,阐明健康和疾病的遗传学基础,必然为重大疾病的预防、诊断和治疗带来全新的机遇,药物发现和创制的进程也将加快。除了人类基因组研究外,越来越多的动物、植物和微生物基因组研究的不断突破,也为农业

遗传育种、利用微生物细胞工厂生产生物能源与材料,以及利用生物技术控制和降解环境污染物等提供了可能。然而,生物技术的应用可能产生的负面影响也是不容忽视的。如何利用基因组知识造福人类而避免遗传歧视,利用转基因技术改善农产品品质而又能保护环境,利用干细胞技术推动再生医学而又要保护人类尊严等一系列重大生命伦理问题已相继提出,这就需要科学家更加认清自己的社会责任,而公众也要在理解、支持科学的同时,监督和帮助科学界一齐把握科学技术健康发展的方向。

在基因组研究的重大历史时刻,中国科学家抓住了机遇,迎接了挑战,在政府和社会的支持下,积极投入到基因组研究的前沿,不仅作为唯一的发展中国家参与了人类基因组测序和人类基因发现的计划,而且在水稻、家蚕、家鸡、血吸虫基因组和多种微生物基因组的测序和功能研究中都取得了突出的成就,发现了相当数量的人类疾病相关基因和动植物重要性状的调控基因,阐释了某些细菌和病毒的致病机理和变异规律,极大地增强了我国生物医学和生物农学的自主创新能力建设。同时,我国科学家与社会学家携手展开的生物伦理研究,也取得了重要的阶段性成果,受到国际同行的好评。可以认为,我国基因组科学在一定程度上促进了我国生命科学和生物技术的跨越式发展。作为这一事业的一员,回首往事,展望未来,澎湃之胸潮难以言表,我们更加敬佩为我国基因组科学作出重大贡献的谈家桢、吴旻等前辈科学家,也为在基因组研究中涌现出的一大批优秀中青年同道感到自豪。

为了反映当代基因组研究的进展和应用,并展现我国科学家所取得的研究成果,上海科学技术出版社就基因组研究中的若干专题,邀请有关专家学者编著了这套《中国基因组研究丛书》,丛书将力求从不同侧面,向读者介绍有关的基因组知识,并以此促进社会各界更多地关心和支持我国基因组研究和生命科学整体的发展。由于时间仓促,领域的发展又日新月异,不足之处很难避免,仍需在今后作与时俱进之努力。借此机会谨对参加撰写本系列丛书的各位专家和参与丛书组织的编辑同志表示崇高的敬意,亦对读者的批评指正预表衷心感谢,是为序。

陈 竺 傅继梁
(《中国基因组研究丛书》主编)
2005 年 10 月

前 言

20 世纪 70 年代分子生物学的兴起与 90 年代以来基因组和功能基因组科学的蓬勃发展,将新千年之初的医学带入了分子医学和系统科学的新境界。血液学作为医学的重要分支和诸多学科交汇的领域,其科学内涵和对相关疾病的认知、诊断和治疗水平正在发生着深刻的、具有革命性的变化,在医学诸学科中发挥着重要的引领作用。

众所周知,血液肿瘤是青少年中发生率和致死率最高的恶性疾病,受到社会各界的广泛关注,而血液肿瘤因其取材和疗效观察的相对便利,又是肿瘤研究的代表性模式和重要突破口。在疾病发病原理方面,血液肿瘤的研究提供了最早的肿瘤特异性细胞遗传学标志,以及首批发现的人类癌基因中的若干重要成员。在治疗学领域,血液肿瘤的联合化疗开创了肿瘤化疗的先河,造血干细胞移植被公认为干细胞医学的先驱,而近年来以小分子化学药物和抗体药物为先导的肿瘤靶向治疗,又率先在白血病和淋巴瘤取得突破性进展。大量事实表明,血液恶性肿瘤的科学研究和临床应用已成为基因组医学最具代表性的学科之一。

近二十年来,上海血液学研究所白血病发病原理以及诱导分化和凋亡治疗方面作出了为国内外同行所认可的成绩,这里面凝聚了本所几代血液学工作者和科学家的智慧和创新精神。在 80 年代中期,研究者们首先从临床上向世人证明肿瘤细胞是可以逆转的,成功地应用全反式维甲酸治疗急性早幼粒细胞白血病 (APL),进而阐明了诱导分化治疗的分子机制。90 年代初又以现代观念和方法解析了中药砷剂治疗 APL 的机制以及与之相关的“以毒攻毒”的传统理论,并将砷剂和全反式维甲酸联合应用,创造了又一新奇迹,使 APL 成为第一个可治愈的成人急性髓细胞性白血病,并提出了白血病基因产物多靶点联合靶向治疗的全新观念。这是一个基础和临床紧密结合成功的优秀典范。这一研究思路正在从

2 前 言

APL 进一步拓展至其他类型白血病。

聚沙成塔,集腋成裘。他山之石,可以攻玉。为了对血液恶性肿瘤基因学研究进展作一较为全面的回顾和前瞻,进一步从国内外同行的研究成果中汲取最新知识,以促进学术交流,亦对上海血液学研究所的相关工作进行总结和展望,我们组织了本书的编写。然而由于编者的水平和能力所限,本书肯定尚存在许多不足甚至错误之处,希望读者批评指正,以便再版时修订。

陈赛娟

2005 年 10 月

撰 稿 人

(按姓氏笔画排序)

王 兰	王 晴	王月英	印 彤	朱勇梅
杜艳芝	陈 冰	陈赛娟	周光飏	房 静
侯 健*	施静艺	胡 炯	赵维莅	袁振刚*
童建华	蔡 循			

(带*者工作单位是上海长征医院血液科,其他撰稿者工作单位均为上海交通大学医学院上海血液学研究所)

目 录

《中国基因组研究丛书》序

前言

第 1 章 白血病的遗传学基础	1
§ 1.1 概述	1
§ 1.2 血液系统恶性疾病的细胞生物学特征	4
§ 1.3 血液系统恶性疾病的遗传学特征	7
第 2 章 造血干细胞分化及其相关基因	32
§ 2.1 造血干细胞分化阶段的准确性和系列忠实性	32
§ 2.2 造血干细胞分化和系列定向的分子机制	36
§ 2.3 造血干细胞分化转录因子调控细胞分化的作用模式	42
第 3 章 急性白血病的分类	51
§ 3.1 急性白血病诊断技术	52
§ 3.2 急性白血病 FAB 分型	58
§ 3.3 急性白血病 MIC 分型	62
§ 3.4 免疫学研究和白血病分类	64
§ 3.5 急性白血病遗传学异常	77
§ 3.6 急性白血病 WHO 分型	86
§ 3.7 急性白血病基因表达谱分型	90
第 4 章 白血病发病的分子机制	98
§ 4.1 急性淋巴细胞白血病发病的分子机制	98

2 目 录

§ 4.2 急性粒细胞白血病发病的分子机制	110
第 5 章 白血病致病基因产物的靶向治疗	135
§ 5.1 急性早幼粒细胞白血病发病的分子基础	135
§ 5.2 急性早幼粒细胞白血病的诱导分化与凋亡疗法	159
§ 5.3 急性粒细胞白血病 (M2b 型) 多步骤发病机制及 靶向治疗策略	190
§ 5.4 慢性粒细胞白血病靶向治疗的分子机制	206
第 6 章 淋巴瘤发病相关基因的研究	252
§ 6.1 淋巴细胞分化过程中的基因表达	252
§ 6.2 淋巴瘤致病相关基因	254
§ 6.3 淋巴瘤致病基因检测的临床意义	266
第 7 章 多发性骨髓瘤发病的分子机制和靶向治疗	273
§ 7.1 多发性骨髓瘤发病的分子机制	273
§ 7.2 多发性骨髓瘤的靶向治疗	286
第 8 章 单克隆抗体治疗血液恶性肿瘤	309
§ 8.1 单克隆抗体药物的发展简史	309
§ 8.2 单克隆抗体作为抗肿瘤药物的作用机制	312
§ 8.3 单克隆抗体针对的靶抗原	314
§ 8.4 单克隆抗体治疗血液恶性肿瘤	314
§ 8.5 单抗药物在血液恶性肿瘤治疗中的问题	320
第 9 章 恶性血液病的分子标志及其临床应用	323
§ 9.1 染色体易位产生的特异分子标志的检测及其临床应用 ...	324
§ 9.2 <i>Ig</i> 和 <i>TCR</i> 基因重排检测及其临床应用	341
§ 9.3 白血病细胞表面分化抗原检测及其临床应用	344
索引	351

第 1 章 白血病的遗传学基础

§ 1.1 概 述

正常成人的血细胞是由骨髓中的造血干细胞经过连续增殖和分化而产生的,血液中的红细胞、血小板、白细胞(包括中性粒细胞、嗜酸性粒细胞、嗜碱性粒细胞)、T 淋巴细胞、B 淋巴细胞、自然杀伤细胞、单核细胞等,均来自造血干细胞。正常成人的造血干细胞数量极少,但相对恒定,主要存在于造血组织中,约占骨髓有核细胞总数的 0.5%,外周血中也有少量造血干细胞。造血干细胞的细胞生物学特征是具有高度的自我更新和多向分化的能力,即一个造血干细胞经过一次有丝分裂可产生两个与分裂前完全相同的子代细胞,它们保持了亲代细胞的所有特征。在一定的环境条件下,造血干细胞可分化为各系血细胞,即造血过程。正常的造血过程依赖于造血干细胞所处的造血微环境,造血微环境指局部的造血组织中除造血细胞之外的所有参与调控造血的间质成分,包括微血管、神经系统,网状细胞、基质细胞及其他结缔组织。造血过程由一系列复杂的细胞活动组成,受到细胞与细胞、细胞与环境以及神经体液等多种因素的调节与控制。造血干细胞及其各级子代细胞与基质细胞之间通过受体与配体的相互接触,各种细胞因子与造血细胞受体之间的相互作用,造血细胞与细胞外基质之间的相互识别,以及通过相互交叉又彼此不同的信号转导通路激活或抑制一系列的基因,从而实现对造血细胞各种生物学活动的调控,如增殖、分化、凋亡、黏附、趋化、运动、迁移、内吞、外吐等。造血干细胞进一步分化成各种祖细胞,包括红系祖细胞、粒-单系祖细胞、巨核系祖细胞、T 系祖细胞、B 系祖细胞等,这些祖细胞在各自生长因子的刺激下不断增殖、分

化而发育成各种成熟的血细胞,并释放入循环池中,参与各种生理过程。造血细胞的分化过程伴随着细胞增殖,终末分化的血细胞一般不再有增殖的能力。图1-1显示造血干/祖细胞分化成熟和细胞因子间的关系,图1-2显示各造血阶段起关键作用的转录因子^[1]。

前已述及,造血过程需要造血微环境、造血调控因子及造血细胞之间的相互作用和精细调控。正负调控机制使造血细胞从原始造血干细胞到各种成熟血细胞的数量和比例维持在一种相对平衡的状态,这种稳态的

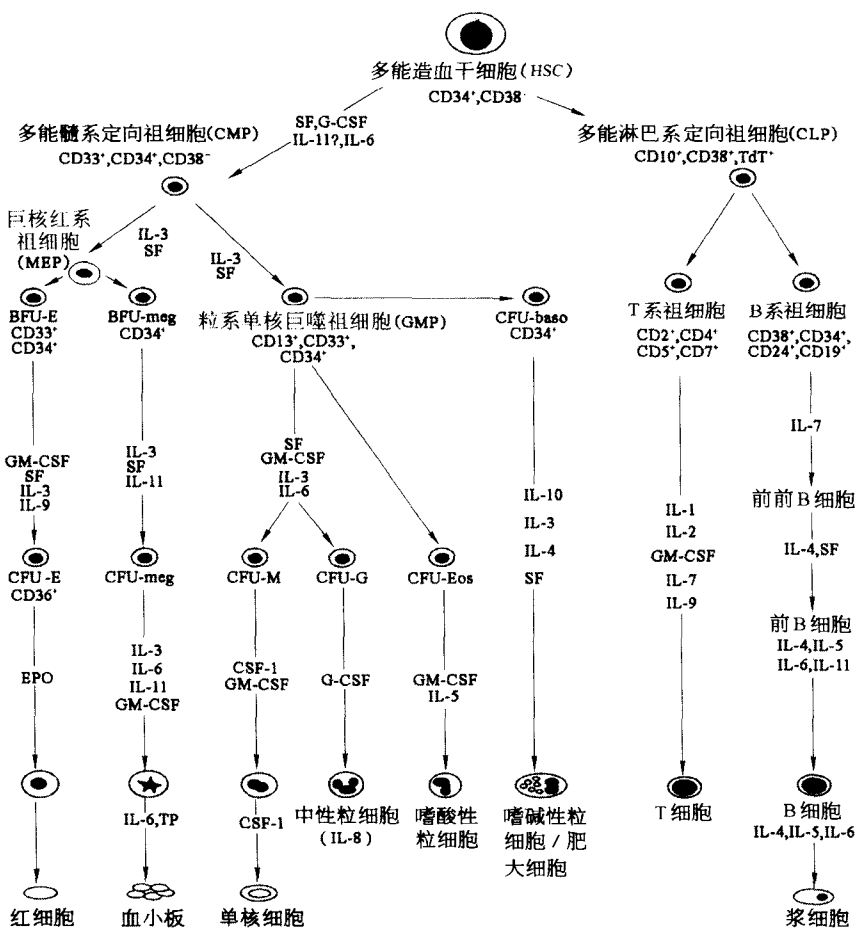


图1-1 造血干/祖细胞分化成熟和细胞因子间的关系

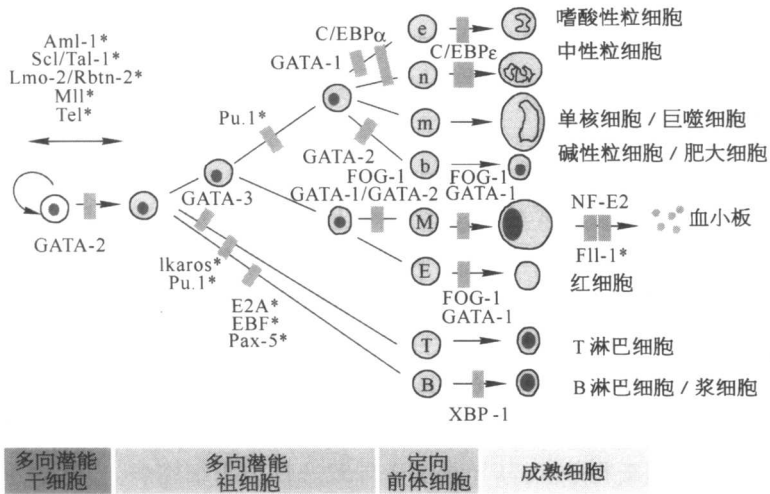


图 1-2 参与造血调控的转录因子

* 白血病中染色体易位或病毒插入累及的转录因子

■ 相应的转录因子缺乏时成熟障碍的部位

维持有赖于造血细胞的增殖、分化和凋亡等各种生物学过程之间保持平衡,从而使整个造血过程有序进行。机体根据需要,有条不紊地调控造血干细胞的增殖和分化,保持各类细胞数量的相对恒定,许多造血调节因子参与这一调控机制,根据它们的作用不同,可分为造血生长因子(HGF)和造血抑制因子(HIF)。前者如各种集落刺激因子(CSF)、红细胞生成素(EPO)、血小板生成素(TPO)、多种白细胞介素(IL)等,它们能够维持干细胞、祖细胞生存,促进其增殖和分化;后者如干扰素(IFN)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、转化生长因子 β (TGF- β)等,它们对造血过程产生抑制作用。造血细胞凋亡与造血负调控密切相关,并受体内众多因素的调节,有些反馈机制也参与了造血负调控,其中酪氨酸激酶的磷酸化和去磷酸化起着重要的作用,这一过程多发生于受体水平或其下游的信号转导通路,如JAK-STAT途径。多数细胞因子和生长因子通过JAK-STAT途径转导信号,包括IL、CSF、EPO、PDGF等等,来维持和促进造血细胞的增殖、分化;而蛋白酪氨酸磷酸酶(PTPase)、细胞因子信号抑制蛋白(SOCS)家族等则对JAK-STAT途径起负调节作用,以限制生长因子

的作用强度和作用时间。由于生长因子的持续刺激在白血病发生过程中起决定性作用,推测这种持续刺激阻碍了 SOCS 家族等负反馈机制,生长信号的作用强度及作用时间的平衡状态受到破坏,从而引起造血细胞过度增殖。

由此可见,正常的造血过程有赖于各种调控因素之间的平衡,正调控因素过多或负调控因素过少,均会造成造血失控。如果造血细胞或其子代细胞进行恶性性增生,即成为血液系统的恶性肿瘤。根据原发肿瘤的组织来源和累及部位,血液系统的恶性肿瘤可分为多种:骨髓中某一系列造血细胞的异常肿瘤性增生为白血病,起源于淋巴结或其他淋巴组织的恶性肿瘤称淋巴瘤,骨髓中由于浆细胞克隆性增殖而产生的恶性肿瘤包括多发性骨髓瘤、原发性巨球蛋白血症、重链病等,组织细胞及其前体细胞属单核巨噬细胞系统,其异常增生导致恶性组织细胞病。其他的骨髓增生性疾病,如真性红细胞增多症、血小板增多症、骨髓纤维化等,不属于恶性增生的范畴,而骨髓增生异常综合征(MDS)虽暂时未达到恶性增生的标准,但最终多演变为白血病。

§ 1.2 血液系统恶性疾病的细胞生物学特征

肿瘤细胞是从正常细胞演变而来,但又明显区别于正常细胞,主要表现在以下几个方面:细胞增殖过度、分化过程障碍、凋亡受到抑制以及具有侵袭和转移的能力。近年来,有关细胞动力学的研究进展很快,细胞动力学用时间和数量来表示所研究的细胞群体增殖、分化和死亡的过程,从量的角度来研究细胞群体增殖、分化与细胞衰老的过程及规律,包括各种物理、化学因素以及各种药物对细胞的影响。这些研究有利于深入了解并认识细胞群体生长的规律及其调控机制,也有利于找到干预和控制细胞增殖、分化及衰亡的方法与手段。

1.2.1 过度增殖

造血细胞通过有丝分裂进行增殖,细胞周期指细胞从本次细胞分裂结束到下次分裂终止的过程,也称增殖周期。一个细胞周期由4个阶段组成,即 G_1 期、S期、 G_2 期和M期。 G_1 期指从有丝分裂完成到DNA复制前这一阶段,又称复制前期或合成前期,细胞在这一时期主要进行

RNA 和蛋白质的合成,以及准备 DNA 复制相关的代谢底物和代谢酶类。S 期是从细胞 DNA 复制启动开始到 DNA 复制完成的时期,DNA 含量从二倍体增至四倍体,同时伴随 RNA、组蛋白及其他结构蛋白的生物合成,以保证细胞分裂时有足够的遗传物质分配到两个子细胞中。 G_2 期是指从细胞 DNA 复制完成到细胞开始进入分裂期的阶段,这一阶段内细胞进行着活跃的 RNA 和蛋白质的合成和活跃的能量代谢,为细胞分离做准备。M 期,即细胞分裂期,从细胞染色体凝集、核仁裂解及核膜消失开始到细胞完成分裂为止,一个亲代细胞分裂为两个子代细胞,DNA 含量从四倍体又变为二倍体。细胞周期受一系列因子的调控,其中最主要的正调控因子是一组细胞周期蛋白,它们与细胞周期蛋白依赖性激酶(CDK)相结合而对细胞周期一系列控制点发挥调节作用。细胞周期中最重要的控制点为 G_1 期过渡到 S 期,此时 DNA 开始复制,另一个控制点为 G_2 期过渡到 M 期,此时染色体折叠,有丝分裂开始,此过程中细胞周期基因按顺序表达以调节细胞增殖。

另外,多种细胞内因素和细胞外因素也参与细胞周期的调控。生长因子是强有力的细胞分裂促进因子,主要包括表皮生长因子(EGF)、血小板衍生长因子(PDGF)、成纤维细胞生长因子(FGF)、胰岛素样生长因子(IGF)、神经生长因子(NGF)等,它们通过细胞膜表面的生长因子受体完成各自的生物学功能。进行体外培养时,生长因子可以支持正常细胞的生长,促进其增殖,如果撤除生长因子,正常细胞则不能生存。然而肿瘤细胞可不依赖生长因子而长期生存,可能是因为肿瘤细胞本身能合成和分泌自身生长所需的生长因子,或者肿瘤细胞表面的生长因子受体水平异常增高,生长因子浓度很低时,也能刺激其生长和增殖。细胞内多胺的水平对细胞周期起正调控作用,迅速生长的肿瘤的腐胺和亚精胺浓度升高,当肿瘤细胞生长受到抑制时,细胞内多胺水平迅速下降。

与生长因子相反,各种生长抑素分别特异性地抑制某一系造血细胞的增殖和分化,使细胞阻滞于细胞周期的某一时相,当生长抑素撤除后,细胞增殖得以恢复。有些原癌基因参与了增殖相关的信号转导通路,其活性调节对细胞增殖起到一定的控制作用,如 RAS 蛋白的 GTP 酶活性。细胞膜表面的糖脂在正常细胞增殖接触抑制中起作用,肿瘤细胞的增殖失调,其中的一个机制就是由于细胞表面糖脂合成残缺不全而失去接触