

## 上海儿童医学中心与仁济医院研究阐明儿童急性淋巴白血病发病新机制

2020年09月18日

作者：陶婷婷

 Check for updates



American Society of Hematology  
2021 L Street NW, Suite 500,  
Washington, DC 20036  
Phone: 202-776-0544 | Fax: 202-776-0545  
editorial@hematology.org

### Identification of functional cooperative mutations of *GNAO1* in human acute lymphoblastic leukemia

Lili Song<sup>1\*</sup>, Bo Yu<sup>2\*</sup>, Yi Yang<sup>1</sup>, Jianwei Liang<sup>1</sup>, Yingwen Zhang<sup>1</sup>, Lixia Ding<sup>1</sup>, Tianyi Wang<sup>1</sup>, Xinyu Wan<sup>1</sup>, Xiaomin Yang<sup>1</sup>, Jingyan Tang<sup>1</sup>, Shengyue Wang<sup>3</sup>, Benshang Li<sup>1</sup>, Yanxin Li<sup>1</sup>, and Haizhong Feng<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Key Laboratory of Pediatric Hematology and Oncology Ministry of Health, State Key Laboratory of Oncogenes and Related Genes, Department of Hematology & Oncology, Shanghai Children's Medical Center, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai, 200127, China;

<sup>2</sup>State Key Laboratory of Oncogenes and Related Genes, Renji-Med X Clinical Stem Cell Research Center, Ren Ji Hospital, Shanghai Cancer Institute, School of Medicine, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200127, China;

<sup>3</sup>National Research Center for Translational Medicine, State Key Laboratory of Medical Genomics, Ruijin Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University (SJTU) School of Medicine, Shanghai, China

Downloaded from <https://ashpublications.org/blood/article/132/18/4644/20200918> by SHANGHAI JIAO TONG UNIVERSITY user on 09/18/2020 09:18:22 PM

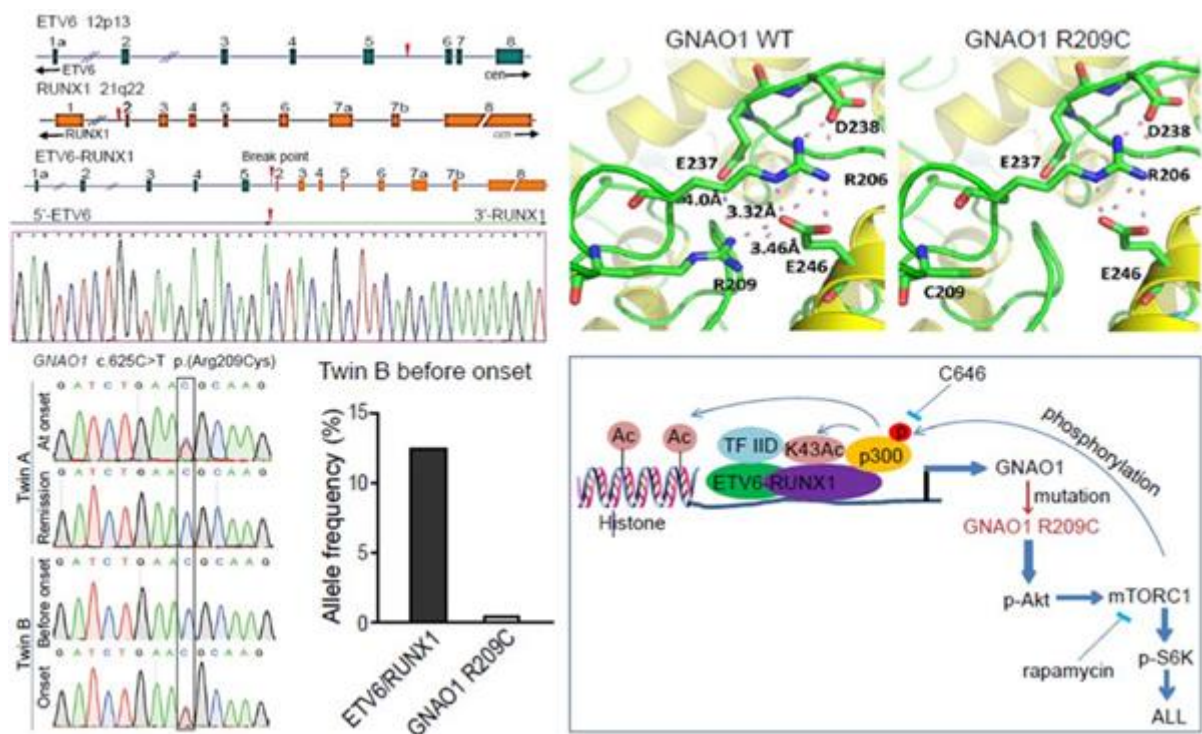
白血病的发生是染色体重排和特异基因的分子突变引起的，然而这2种异常间的互作机制目前仍不清楚。

近日，国家儿童医学中心（上海）、上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心李彦欣、李本尚研究团队领衔，联合上海交通大学医学院附属仁济医院冯海忠研究团队和瑞金医院王升跃研究团队，在国际权威学术杂志《Blood》（影响因子17.543）在线发表题为《在人急性淋巴细胞白血病中GNAO1功能性突变的作用机制》研究文章，介绍儿童急性淋巴细胞白血病发生发展机制最新研究成果。

在所有儿科癌症病例中，高达25%案例属于B细胞急性淋巴细胞白血病（ALL），而ETV6-RUNX1基因融合是ALL中最常见的基因融合。ETV6-RUNX1融合基因是白血病发生的弱驱动因子，需要其它基因突变引起的二次打击，才能导致携带者发生白血病。但目前对其二次打击因素的研究还不清楚。

本研究通过对出生后连续发生白血病的具有ETV6-RUNX1(E/R)基因融合的一对同卵双胞胎全外显子组测序比较分析，发现G蛋白亚基  $\alpha$  o1(GNAO1)的R209C突变是ETV6-RUNX1阳性白血病发生恶性转化的二次打击因素之一，并且发现GNAO1突变仅在ALL患者中反复发生。

研究进一步揭示，在携带E/R融合基因的细胞中，R209C突变增强GNAO1的GTPase活性，激活 PI3K/AKT/mTOR信号；而活化的mTORC1磷酸化p300乙酰转移酶，乙酰化E/R，促进 GNAO1的转录。因此，E/R与GNAO1 R209C突变体协同作用，导致白血病的发生。




由于当前人们对白血病发病的二次打击学说和具体的模型尚处于理论预测阶段，这项研究不仅阐明了儿童急性淋巴白血病（ALL）发病的新机制，为肿瘤发生的二次打击理论提供新的临床证据，而且揭示多个基因突变协同作用诱导前白血病干细胞恶性转化的新机制，从而为精准预测治疗ALL提供新的标记物和实验理论基础。本项研究中应用的基于基因组DNA水平融合基因断裂点的实时定量PCR技术和基于突变位点的深度测序技术必将丰富我们当前对白血病微量残留病的检测技术的认识，为白血病的微量残留病的监测提供新的技术手段。

文章第一作者为上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心助理研究员宋利利和上海交通大学医学院附属仁济医院余波博士；通讯作者为上海交通大学医学院附属仁济医院干细胞中心肿瘤转移和干细胞研究室主任、上海市肿瘤所癌基因及相关基因国家重点实验室冯海忠研究员，上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心血液肿瘤科李彦欣研究员以及李本尚研究员，上海交通大学医学院附属瑞金医院王升跃研究员。该研究得到上海市科学技术委员会基础研究重点、国家自然科学基金项目、上海市教育委员会高峰高原计划等项目的共同支持。

编辑：liuchun 审核：liuchun

证件信息：沪ICP备10219502号 (<https://beian.miit.gov.cn>)

 沪公网安备 31010102006630号 (<http://www.beian.gov.cn/portal/registerSystemInfo?recordcode=31010102006630>)

中国互联网举报中心 (<https://www.12377.cn/>)

Copyright © 2009-2022

上海科技报社版权所有

上海科荧多媒体发展有限公司技术支持



([//bszs.conac.cn/sitename?method=show&id=5480BDAB3ADF3E3BE053012819ACCD59](http://bszs.conac.cn/sitename?method=show&id=5480BDAB3ADF3E3BE053012819ACCD59))