

# Ikaros和費城染色體 陽性的急性淋巴母細胞性白血病

譯者／李明珊

Mullighan CG等人：BCR-ABL1淋巴母細胞性白血病（lymphoblastic leukaemia）以Ikaros的基因缺失（deletion）為其特徵--*Nature*, 2008;453:110-4

Iacobucci I等人：在以tyrosine kinase inhibitor治療的費城染色體陽性之急性淋巴母細胞性白血病（Ph+ ALL）病人體內，其剪接（splice）致癌的ikaros同型異構物（isoform）表現，揭示了抗藥性的機轉--*Blood*, Forthcoming (2008)

費城染色體起源於第9號及第22號染色體片段的互換。以基因的層級來看，這個重組的動作把22號染色體BCR基因以上的片段，與9號染色體ABL基因以下的片段（可產生tyrosine kinase）並列在一起，成爲一個新的、較短的22號染色體，稱爲費城染色體。事實上，在所有的慢性骨髓細胞性白血病（CML）病人體內，以及費城染色體陽性之急性淋巴母細胞性白血病（Ph+ ALL）的小兒及25%的成年病人體內，都找得到費城染色體。但，一個難解的謎爲，究竟BCR-ABL如何造成CML及Ph+ ALL？此外，

爲何CML的慢性期通常是進展爲骨髓性母細胞急症（myeloid blast crisis），有時則變成淋巴性母細胞急症（lymphoid blast crisis）？

在1990年代中期，研究者描述了Ikaros基因，其爲zinc-finger-containing transcription factors的家族成員之一。就像許多這類的基因一樣，它擁有與產生同型或異型二聚體有關的DNA區，其中有一個DNA區可以編碼出zinc-fingers。Ikaros經過許多剪接變異（splice variation），人們認爲，這些剪接變異可以共同影響Ikaros的功能。在這些各式各樣的同型異構物中，似乎有某些外

顯子 (exons) 對正常淋巴細胞的發育 (發展) 是不可或缺的。反之, 剪接時的轉移 (shift) 則與淋巴性惡性腫瘤相關。

在此之前, 體外實驗的結果暗示BCR-ABL會誘導產生Ikaros剪接的轉移, 造成非DNA結合性之同型異構物的產生。然而, 最近一篇精練的論文強調DNA結構的改變在其間所占的角色, 以及Ikaros同型異構物在表現上的誤差 (expression bias), 證明了確實存在的某些基因缺失, 造成關鍵的DNA結合區被消除。

在幫ALL病人作整個基因組的基因缺失 (deletion) 及基因加入 (addition) 的篩檢之後, Mullighan等人發現了Ph+ ALL病人的IKZF1基因 (可編碼出Ikaros的基因) 異常大量喪失。在研究的43名Ph+病人中, 36位 (占84%) 有IKZF1基因的缺失。其中19名病人, 其基因缺失侷限在可編碼出Ikaros外顯子3-6 (稱為Ik6變異子) 的區域裡, 此外顯子可編碼出DNA結合區。作者隨後檢查了159位ALL的病人, 看其有無Ik6 mRNA的表現, 發現只能在帶有外顯子3-6基因缺失的病人身上找到, 強烈暗示了Ik6的表現是由於DNA結構的改變, 而非剪接變異所造成的。

慢性骨髓細胞性白血病 (CML) 慢性的病人在IKZF1處並無變異產生, 然而15名急性期 (blast crisis) 病人中, 4人有IKZF1的基因缺失, 其中包含了3個lymphoid blast crisis中的2位。IKZF1基因缺失的序列分析 (sequence analysis) 暗示外顯子3-6可

能是被脫離常軌的淋巴性 (lymphoid) RAG媒介之再結合機制 (recombination machinery) 給刪除, 此再結合機制在分化產生V[D]J基因重組 (rearrangement) 時則可正常運作。因此, 此研究揭示了非DNA結合性的Ikaros變異子與Ph+之淋巴惡性腫瘤的致病機轉有關。

一份由Iacobucci等人提出的補充論文報告暗示, Ik6變異子可能對於瞭解Ph+ ALL對tyrosine kinase inhibition的抗性 (resistance) 非常重要。在診斷當時, 將近50%的Ph+ ALL只表現出非DNA結合性的Ik6同型異構物。細胞株 (in cell lines) 的體外實驗, 暗示了Ik6變異子與因TK1暴露而產生的細胞凋零反應 (apoptotic response) 之受損、DNA合成的增加, 以及更多茁壯的 (robust) 單株增殖 (colony growth) 有關。

這些研究暗示了Ikaros在Ph+之淋巴惡性腫瘤致病機轉的重要角色。許多有意思的疑問仍持續存在, BCR-ABL與Ikaros之間的關聯為何? 如果Ik6同型異構物造成Ikaros轉錄調節 (transcription regulation) 的缺失, 是哪個基因因此被解禁 (deregulated)? 矯正這些異常變化可否產生療效? 有人猜想, Ikaros應有足夠的能耐得以抵擋調查的脅迫與壓力。🌐

### 參考資料

1. Hahn K等人 Mol Cell Biol. 1994;14:7111-23
2. Nakase K等人 Cancer Res. 2000;60:4062-5
3. Klein F等人 Oncogene. 2006;25:1118-24