



微RNA分析 在急性骨髓性白血病的應用

譯者／實習醫學生 陳致霖

急性骨髓性白血病（AML），乃存在於骨髓及血液中生長停滯之骨髓母細胞過度增生的惡性疾患。愈來愈多的研究支持，急性骨髓性白血病的致病機制乃肇因於各種不同的因素，包括臨床表現、細胞發生學與分子生物學。雖然我們日益明瞭急性骨髓性白血病的致病機轉，並且使用了許多積極療法，但截至目前為止，病人的預後仍不盡理想，突顯出我們對於新診斷技術、危險因子分類與新治療方法的急切需求。為達此理想，剖析在決定AML預後中扮演重要角色的各種臨床表現、細胞發生和分子層次的差異是必要的；以期針對這些基因上的差異及不同的病人，實現「量身訂做」的分子標靶治療計劃。

染色體中結構與數量反覆發生錯誤，已被認為是AML最重要的預後因子之一。然而，仍有一半的AML病患擁有正常的染色體核型（CN-AML）。現在這些擁有正常染色體核型的AML病患，其預後被歸類為中度危險群。

近來，諸多研究顯示在不同細胞發生族群中觀察到的基因異質性，能決定AML預後的差異。例如，科學家已在「細胞發生學上正常的AML」（cytogenetic-normal AML）不同亞型當中，找到一些基因突變，可用以預測疾病是預後較差（如：FLT3內部串聯複製〔FLT3 ITD〕、MLL部份串聯複製〔MLL PTD〕、以及BAALC或NPM1基因的過度表現）或預後較佳（如：CEBPA或NPM1基因突變）。一些研究團體也建議以基因組分析來偵測特定的基因表現信號，用來取代或補充前文所述，用單一基因標記來判斷預後及治療的不足。

以微RNA表現區分AML的亞型

微RNA是由一段含有70-100個核苷酸的髮夾前驅序列裂解而成的小段基因，約含19-25個核糖酸。這些髮夾前驅序列與標的RNA結合，並導致標的RNA降解，或抑制其蛋白質的轉譯。起初，科學家認為微RNA的功能在於調控正常細胞基因表現的平衡狀態，然而近來的研究顯示，微RNA在形成惡性腫瘤的過程中扮演重要角色，而且腫瘤相關的基因區域也與含有大量微RNA的基因位置有高度關聯性。最近功能性與預後的研究，證實了微RNA在惡性腫瘤中的地位，並建議以微RNA作為AML的預後指標與治療標靶。

Mi等人在以往用基因表現來區分急性骨髓性白血病（AML）與急性淋巴性白血病（ALL）的基礎上，證明了我們也可用分析微RNA達到相同的目的。進一步的實驗還

顯示微RNA不僅可分辨不同類型的白血病，還可區分AML的各種亞型。

有兩個觀察微RNA表現的研究指出，t（8;21）、inv（16）、t（15;17）含有可與其他AML亞型相異的微RNA表現。雖然這兩組研究中，微RNA表現信號並不完全相同，但仍有一些共通之處，例如：染色體14q32區域t（15;17）對微RNA的促進調控，以及t（8;21）對miR-133a的抑制調控。此外，t（11q23）、trisomy 8與CN-AML對微RNA的調控也曾被發表。

微RNA表現與細胞型態學、分子特性的關聯

對於AML，異常的微RNA表現、細胞型態學，以及分子特性的關聯已然確立，特別是某些亞型。

在擁有FLT3內部串聯複製（FLT3 ITD）的病人中，miR-155的抑制調控分別被兩個研究團體發表。其中一個以老鼠為實驗模型的研究顯示，miR-155可使顆粒球／單核球大量增生，並導致骨髓性白血病的病理特性。此觀察結果與表現FLT3-ITD的AML患者具有高度芽細胞增生（blasts proliferation）和較差的生存率相互印證。

NPM1基因突變也有微RNA表現標誌，包含miR-10a、-10b、-196a的促進調控。有趣的是，這些微RNA存在於homebox（HOX）基因組之中，且homebox（HOX）基因的促進調控是NPM1基因突變的一個重要特徵。此外，Garzon等人提出miR-204、-128a的抑制調控也是NPM1基因調節微

RNA的特徵之一；並且他在細胞實驗中發現miR-204抑制HOX基因組中兩個成員—HOXA10、MEIS1—的表現。

有兩個研究實驗觀察帶有CEBPA突變基因的AML患者中，表現出mir-181及-335的促進調控。其中一個研究著重在細胞基因表現正常的AML（CN-AML）；另一組顯示在體外實驗中，miR-124a是CEBPA的標的，且miR-124a於白血病細胞中是在基因碼序列等級以上不表現的。

在細胞基本正常的AML（CN-AML）中，miR-181a與miR-181b的表現，與FAB型態學分類相關：M1、M2相較於M4、M5有較高的比例。同時，miR-10a、-10b及196a-1與HOX基因表現有關，這個現象恰與NPM1基因訊號關係著HOX基因過度表現不謀而合。

微RNA與臨床預後的關係

愈來愈多的證據說明在AML中，微RNA的表現與臨床預後相關。Dixon-McIver等人提出miR-9、-let7b的表現和用細胞基因訂出的「高度／中度危險群」相符合。Garzon等人亦藉由細胞基因學研究方法，觀察到當miR-199a、-199b、-191、-25、-20a過度表現時，會影響到整體的生存率。

在擁有高危險群分子特性的正常基因表現AML之中（CN-AML）（如：FLT3-ITD+或NPM1野型），我們確認微RNA表現信號與生存率和預後相關。一個明顯的例子是miR-181a和-181b的表現增加，會降低疾病的罹患率。452個基因的表現程度，強烈影

響微RNA預後信號。我們發現參與初級免疫的基因，包括負責轉譯Toll-like receptor（TLR2、TLR4、TLR8）、interleukin-1b和其調節蛋白（IL1B, CARD8, CARD12〔NLRC4〕, CARD15〔NOD2〕, ASC〔PYCARD〕, CASP1）的基因，在依賴微RNA基因信號的下過度表現。其中部分基因已被發表能造成AML芽細胞的成長與增生，並可能成為新一代治療的標靶。

結論

一言以蔽之，時下的研究指出，微RNA的表現與急性骨髓性白血病的細胞基因、分子特性，型態學之改變與臨床預後皆有關聯。對於揭開微RNA與這些因子之間微妙功能的關係，仍然在起步階段。然而，我們還有很大的機會藉由研究急性骨髓性白血病微RNA的變化來洞察其生物特性。再者，未來微RNA是否能在目前細胞基因與分子結構之外，提供我們對疾病預後更有價值的資訊，是個令人期待的課題。🌐

