



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2024.11.020

<http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2024.11.020>

· 继续教育园地 ·

WT1 基因与骨髓增生异常综合征的研究进展

王丹丹 秦玲

[摘要] WT1 是一种肿瘤抑制基因,仅在骨髓增生异常综合征(MDS)中高表达,可用于鉴别 MDS 与其他血细胞减少性疾病,有助于明确 MDS 诊断。WT1mRNA 的监测可帮助预测 MDS 的微小残留疾病(MRD)和复发,是 MDS 预后的有用标志物。本文就近几年 WT1 基因鉴别 MDS 与其他血细胞减少性疾病及 WT1 基因应用于 MDS 预后、治疗方面的最新研究进展予以综述。

[关键词] WT1 基因; 骨髓增生异常综合征; 应用

[中图分类号] R733.73;Q786 **[文献标识码]** A

WT1 是一种肿瘤抑制基因,编码负责 DNA 转录调控的锌指蛋白,该基因于 1990 年首次被描述,优先表达于肾脏和一部分造血干细胞^[1]。WT1 基因在骨髓增生异常综合征(MDS)中高表达^[2],可用于鉴别 MDS 与其他血细胞减少性疾病,有助于明确 MDS 诊断^[3]。此外,WT1mRNA 高表达在外周血(PB)和骨髓(BM)中均可被检测,WT1mRNA 的监测可帮助预测 MDS 的微小疾病残留(MRD)和复发,是 MDS 预后的有用标志物^[4-5]。由于 WT1 在 MDS 中的高表达,一些临床试验探讨了以 WT1 为靶点用于 MDS 的特异性免疫治疗,认为特异性免疫治疗是可行有效的。

一、WT1 基因用于鉴别 MDS 与其他血细胞减少性疾病

MDS 是一组因造血功能无效而转化为急性白血病的血液肿瘤。法、美、英(FAB)分型和 WHO 分型被广泛应用于 MDS 的诊断和分型。然而,在临床实践中,有时很难将 MDS 与其他血细胞减少性疾病区分^[3]。早在 2012 年,程翼飞等^[6]研究发现,儿童 MDS WT1 基因表达水平较再生障碍性贫血(AA)高,以及 WT1 基因表达水平可用于鉴别儿童低增生 MDS 与儿童 AA。Zuo 等^[7]也比较了儿童中 MDS 和 AA 的 WT1 表达水平,结果表明 MDS 中 WT1 过表达概率和 WT1 平均表达水平均显著高于 AA,在细胞遗传学正常儿童期的难治性细胞减少和儿童非重度 AA 中的 WT1 过表达概率有显著差异。儿童 MDS 的发病率较成人低,其诊断基本沿用成人标准。但儿童 MDS 与成人 MDS 有诸多不同之处,如病毒感染、药物反应和营养不良等均可能影响儿童 MDS 诊断。通过上述研究分析,WT1 表达可鉴别儿童 MDS 和 AA,有助于明确儿童 MDS 的诊断。

二、WT1 基因应用于 MDS 的预后

1. WT1 表达水平与疾病进展 MDS 的预后

早期研究结果表明 WT1 基因表达是 MDS 有用的标志物,并有助于确定患者预后和跟踪疾病进展^[8]。Tamura 等^[9]研究

结果显示,WT1mRNA 高表达(在外周血中 $>10^4$ 拷贝/ 10^4 ABL 拷贝,骨髓中 $>10^4$ 拷贝/ 10^4 ABL 拷贝)是 MDS 短时间转化为急性髓系白血病(AML)的一个强大预后因子。Rautenberg 等^[10]的研究采用一种标准化的、欧洲白血病网(ELN)认证的检测方法对 PB WT1mRNA 的表达进行监测,结果显示 WT1mRNA 过表达(>50 拷贝/ 10^4 ABL 拷贝)患者疾病进展频率显著高于正常患者;WT1mRNA 过表达患者转化为 AML 的比率也高于 WT1mRNA 正常表达;PB WT1mRNA 过表达患者的无进展生存期(PFS)、无白血病生存期(LFS)、总生存期(OS)均显著降低。由于上述研究在 PB 和 BM 中 WT1 表达水平监测方法及 WT1 表达水平临界值均不相同,关于 WT1 基因表达监测方法的统一性及最佳阈值还需进一步研究。

随着 MDS 疾病分期的进展,PB 和 BM 中 WT1mRNA 的表达水平与国际预后评分系统(IPSS)、IPSS 修订版(IPSS-R)和 WHO 基于分类的预后评分系统(WPSS)评分均相关。预后评分是对疾病的风险评估,随着 MDS 向 AML 转化风险由低到高,PB 和 BM 中 WT1mRNA 表达水平均有增加,表明 WT1mRNA 表达水平和预后评分是 MDS 疾病进展的预后标志物^[9]。此外,WT1 表达水平升高与 BM 细胞百分率和具有不良预后染色体重排有较强的相关性。近期一项研究显示,WT1 表达水平结合流式细胞术原始细胞计数可用于 MDS 的风险分层^[11]。WT1 表达水平作为 MDS 的预后指标有助于确定合适的治疗策略,其中包括同种异体造血干细胞移植(HSCT)、WT1 分子靶向治疗等。

2. WT1 表达水平与去甲基化药物(HMA)诱导 MDS 的预后

目前,HMA 广泛用于 MDS 的治疗^[12]。临床上采用修订国际工作组(IWG)的标准评估治疗结果和完善 HMA 后 MDS 患者的治疗。但 IWG 标准中疾病稳定(SD)患者预后存在显著不同,一部分持续稳定或缓解,另一部分却出现疾病进展或快速转化为 AML^[13]。张弘扬等^[13]研究发现在 PB 和 BM 中,WT1 在治疗前过表达的 MDS 患者经 3~5 个周期治疗后其表达水平显著低于治疗前;疾病进展患者病情进展或转为 AML 后 WT1mRNA 表达水平较治疗前明显升高,SD 期间 WT1 表达升高的 MDS 患者 OS 和 PFS 明显低于 WT1 降低的患者。WT1mRNA 表达水平在 SD 患者中是评估 MDS 患者 HMA 治疗后疗效变化的有效实验室

指标,动态监测 *WT1*mRNA 表达水平可预测病情演变,从而指导临床治疗。除此之外, Maeda 等^[14] 研究分析了氮胞苷治疗原发性 MDS 患者 PB 中 *WT1*mRNA 水平的影响,结果显示低 *WT1* ($<2\ 600$ 拷贝/ 10^4 ABL 拷贝) 的患者没有显著改善,但 OS 往往优于高 *WT1* ($>2\ 600$ 拷贝/ 10^4 ABL 拷贝) 的患者。由此推测利用 PB 中 *WT1*mRNA 表达水平的治疗策略可能改善 MDS 患者的预后。

3. *WT1* 表达水平与 HSCT 后 MDS 的预后

HSCT 是目前已知治疗 MDS 的唯一方法, HSCT 后治疗失败的主要原因源于复发。目前监测 *WT1* 被认为是 MDS 患者 HSCT 缓解期 MRD 的有效标记物, 其次, *WT1* 作为 MRD 标记物可预测 MDS 患者的复发^[2]。Yoon 等^[15] 分析结果显示, *WT1* 高表达 (>154 拷贝/ 10^4 ABL 拷贝) HSCT 后 1 个月复发率更高, DFS 和 OS 更差。相反, 在 HSCT 后 1 个月 *WT1* 表达较高组中, 慢性移植植物抗宿主病 (GVHD) 患者复发率低, 生存预后良好。Rautenberg 等^[16] 发现在 PB 中测量 *WT1* 具有类似甚至更高的敏感性和特异性, 可以进行定期监测, 同时患者舒适度也较高。Madanat 等^[1] 对连续两次 *WT1* 高表达的 MDS 患者研究发现, 其 HSCT 后 77.8% 的患者复发。因此, *WT1* 表达较高的患者可用于 MDS 移植临床试验的相关检测。

三、以 *WT1* 为靶点用于 MDS 的特异性免疫治疗

MDS 的细胞减少是由免疫介导的造血功能抑制引起的。在 8-三体 MDS 患者中, 对免疫抑制治疗 (IST) 反应性 *WT1* 的 $CD4^+$ 和 $CD8^+$ T 细胞群显著克隆扩增, 而且, *WT1* 特异性 $CD8^+$ T 细胞存在于扩大的 T 细胞受体 $V\beta$ 亚家族中, 在自体骨髓细胞培养中局部生成受到抑制。因此, *WT1* 被认为是引发 MDS 中 T 细胞介导的骨髓抑制的抗原之一^[17]。 *WT1* 作为抗原可诱导 *WT1* 特异性 T 细胞的扩增。Tawara 等^[18] 研究了高危 MDS, 通过多克隆外周血淋巴细胞体外培养的 *WT1* 特异性 T 细胞受体基因转导的 T 细胞 (TCR-T) 在体内存活, 保留了对 *WT1* 产生免疫反应的能力。 *WT1* 抗原在多种恶性组织中均有表达, 特别是在 AML 和 MDS 的母细胞中高表达, 被认为是一种免疫治疗靶点。目前以 *WT1* 为靶点的 *WT1* 肽疫苗已应用于 MDS 患者。

2003 年首次报道了使用 *WT1* 肽疫苗治疗的第 1 例患者, 在 PB 中检测到 *WT1* 特异性细胞毒性 T 细胞 (CTL) 的频率增加。在 2009 年报道了 *WT1* 肽疫苗治疗 AML 和 MDS 患者的 II 期临床试验研究结果, 其中 HLA-A * 0201 阳性患者被识别, 将 *WT1* 肽疫苗与 钥孔虫血蓝素 (KLH) 混合接种, 并联合注射集落刺激因子 (GM-CSF), 观察到母细胞减少或 *WT1*mRNA 水平和血液学改善^[19]。近几年, Ueda 等^[20] 研究了 *WT1* 肽疫苗在 HLA-A * 2402 阳性 MDS 患者中 I / II 期临床试验, 在 25 例可评估患者中, 11 例观察到 *WT1* 特异性 CTL 诱导。初步数据表明 *WT1* 肽疫苗在 MDS 患者中耐受性良好, 治疗是有效的。

四、展望

在许多 MDS 患者中, 过表达的 *WT1* 基因信息丰富, 且可在 PB 和 BM 中监测。有研究表明在 PB 中测量 *WT1* 表达, 患者的舒适度更高, 预测 MDS 移植后复发的敏感性和特异性也更高。

尽管有这些优势, 但由于 *WT1* 表达监测方法缺乏统一性及表达临界值不一致, 限制了研究 *WT1* 表达水平最佳阈值在 MDS 中的应用。 *WT1* 高表达的应用有助于鉴别诊断 MDS。 *WT1* 基因是 MDS 的预后指标, 在 MDS 的临床治疗中监测 *WT1*mRNA 水平可预测病情演变, 监测复发, 指导后续治疗。 *WT1* 作为一种免疫治疗靶点, 在 MDS 中具有广阔的应用前景。近年来, 通过 I 期和 II 期临床试验探讨 *WT1* 肽疫苗在 MDS 患者中的作用, 证实了 *WT1* 肽疫苗在 MDS 患者中也是可行有效的。但 *WT1* 肽疫苗应用样本量少, 仍需进一步扩大样本以及进行 III 期临床试验进行验证。除此之外, 目前关于 *WT1* 肽疫苗在不适合移植、HSCT 后复发风险高、治疗没有改善预后的 MDS 患者中疫苗接种还未得到证实, 选择适合疫苗使用的临床环境还需进一步研究。 *WT1* 肽疫苗的作用机制需建立 CTL 记忆应答, 未来需要将 CTL 激活诱导癌症肽疫苗与同时增强辅助 T 细胞功能的治疗相结合的研究, 有望提供长期疗效使患者受益。相信不久的将来, 恶性血液病的难题将被攻克。

参 考 文 献

- [1] Madanat YF, Sekeres MA. Wilms tumor 1 expression: addressing the 'elephant' in MDS[J]. Leuk Lymphoma, 2019, 60(3): 566-567.
- [2] Mashima K, Ikeda T, Toda Y, et al. Associations between the peripheral blood Wilms tumor gene 1 level and both bone marrow blast cells and the prognosis in patients with myelodysplastic syndrome[J]. Leuk Lymphoma, 2019, 60(3): 703-710.
- [3] Baba M, Hata T, Tsushima H, et al. The level of bone marrow *WT1* message is a useful marker to differentiate myelodysplastic syndromes with low blast percentage from cytopenia due to other reasons[J]. Intern Med, 2015, 54(5): 445-451.
- [4] Ogata K. *WT1* Expression in Patients with Myelodysplastic Syndromes: A Variety of Possibilities in Future Clinical Practice[J]. Acta Haematol, 2017, 137(1): 30-31.
- [5] Luo P, Jing W, Yi K, et al. Wilms' tumor 1 gene in hematopoietic malignancies: clinical implications and future directions[J]. Leuk Lymphoma, 2020, 61(9): 2059-2067.
- [6] 程翼飞, 张乐萍, 刘艳荣, 等. *WT1* 基因在儿童骨髓增生异常综合征表达的临床意义[J]. 中华血液学杂志, 2012, 4(7): 536-540.
- [7] Zuo Y, Cheng Y, Zhang L, et al. Wilms' tumor 1 mRNA expression: a good tool for differentiating between myelodysplastic syndrome and aplastic anemia in children? [J]. Hematology, 2019, 24(1): 480-486.
- [8] Cilloni D, Gottardi E, Messa F, et al. Significant correlation between the degree of *WT1* expression and the International Prognostic Scoring System Score in patients with myelodysplastic syndromes[J]. J Clin Oncol, 2003, 21(10): 1988-1995.
- [9] Tamura H, Dan K, Yokose N, et al. Prognostic significance of *WT1* mRNA and anti-*WT1* antibody levels in peripheral blood in patients with myelodysplastic syndromes[J]. Leuk Res, 2010, 34(8): 986-990.
- [10] Rautenberg C, Germing U, Pechtel S, et al. Prognostic impact of peripheral blood *WT1*-mRNA expression in patients with MDS[J]. Blood Cancer J, 2019, 9(11): 86.
- [11] Giudice V, Gorrese M, Vitolo R, et al. *WT1* Expression Levels Combined with Flow Cytometry Blast Counts for Risk Stratification of Acute Myeloid Leukemia and Myelodysplastic Syndromes[J]. Biomedicines, 2021, 9(4): 387.
- [12] 庞艳彬, 范丽霞, 薛华, 等. 骨髓增生异常综合征患者低甲基化药物耐药的机制及其对策[J]. 中国实验血液学杂志, 2018, 26(5): 1574-1578.
- [13] 张弘扬, 耿素霞, 李敏明, 等. 骨髓增生异常综合征患者去甲基化治疗后 *WT1* mRNA 水平的变化及其预后意义[J]. 中华血液学杂志, 2019, 4(5): 417-421.
- [14] Maeda T, Matsuda A, Asou C, et al. Wilms' tumour 1 Prognostic impact of peripheral blood mRNA expression levels in response to azacitidine in MDS: A single-centre analysis[J]. Leuk Res Rep, 2021, 15(1): 100231.
- [15] Yoon JH, Jeon YW, Yahng SA, et al. Wilms tumor gene 1 expression as a predictive marker for relapse and survival after hematopoietic stem cell transplantation for myelodysplastic syndromes[J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2015, 21(3): 460-467.



[DOI]10.3969/j.issn.1001-9057.2024.11.021

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2024.11.021

· 继续教育园地 ·

幽门螺杆菌易感性的研究进展

黄玉荣 王迪迪 何磊 詹黎昱 杨杰

[摘要] 幽门螺杆菌(Hp)感染约占全球人口的 1/2。随着耐药菌株日益增加,完全根除 Hp 越来越困难。尽管 Hp 普遍易感,但仍有一半的人群未被感染。阐明 Hp 易感因素及先天或后天免于被感染的保护因素,是降低 Hp 总体感染率的有效措施。本文综述近年来 Hp 菌株定植及毒力特点、宿主遗传多态性、饮食习惯、儿童及老年人可能易感的原因等,以期更新临床对于 Hp 易患因素、保护因素的认识,为减少 Hp 感染和再感染提供理论支持。

[关键词] 幽门螺杆菌; 易感性; 遗传多态性; 毒力因子

[中图分类号] R573

[文献标识码] A

根除幽门螺杆菌(Hp)是防治 Hp 相关性疾病的关键措施。在疗效日益降低的趋势之下,不断推陈出新的各种 Hp 根除方案并未显著降低其感染率,即便是老年人也有约 40% 的未感染者^[1-2]。本文综述近年来 Hp 易感因素的研究进展,为保护易感人群,降低 Hp 感染率提供理论基础。

一、Hp 拥有利于在人体内存存繁衍的生物学特性

Hp 感染者作为“传染源”,难以整体被消灭,故而人-人传播的可能性持续存在^[3]。认识 Hp 的致病性,理解对无抗衡因素的感染者进行根除的必要性及对家庭内全部感染的成年患者进行根除治疗^[4],有利于降低总体感染率,保护易感者。

1. Hp 一旦定植,就具备了难以被宿主根除的生物学特点

Hp 是一种螺旋形、微需氧、能巧妙逃避胃酸和胃蛋白酶侵蚀,主要定植于人胃的细菌。Hp 拥有强大的应变能力,面对诸如宿主免疫、抗生素和高酸环境等的攻击,能在形状上由螺旋形转变成类球形,菌体内脂肪酸和胆固醇含量增加,具有快速生长和抗生素耐药性,随着大规模根除治疗的开展,多重耐药菌株日趋增多^[5-6],耐药 Hp 的传播无疑增加了“传染源”,加剧了保护易感人群困难^[7]。

基金项目:贵阳市科技计划项目(筑科合同[2018]1-85 号)

作者单位:553000,贵州省六盘水市人民医院消化内科(黄玉荣);贵州医科大学附属医院消化内科(王迪迪、何磊、詹黎昱、杨杰)

通讯作者:杨杰,E-mail:yangjielaila98@vip.163.com

2. Hp 的毒力因子可诱导免疫逃逸和细胞内存活

Hp 引发宿主的病理过程分为定植、免疫逃逸和致病诱导。其最主要致病因子为 cagA 致病岛(CAG-PAI)、空泡细胞毒素 A (VacA) 及外层炎性蛋白,如 BabA、SabA、AlpA、AlpB、HopZ 和 HopQ 等^[8]。与 CAG-PAI、VacA 不同,外层炎性蛋白及其变异体主要介导 Hp 与胃上皮细胞的黏附,辅助 Hp 定植于胃黏膜。

CAG-PAI 是 Hp 毒力菌株的主要标志,是胃癌发生的一个可预测危险因素。cagA 可使宿主细胞从正常细胞转变为具“蜂鸟”表型的细胞,使 Hp 更便于侵袭和移动^[8]。但并非所有的感染者均携带 cagA 基因,与未携带者相比,携带 cagA 与更严重的临床后果相关,如消化性溃疡和胃腺癌发生率更高。在 cagA 阳性的消化性溃疡患者中,IL-37 水平显著高于 cagA 阴性患者,提示 cagA 致病性与细胞因子有关^[9]。此外,CAG-PAI 的毒力作用受到 Hp 硫基氧化还原酶 Hp0231 的影响,通过干扰 Hp 外膜蛋白 Q (HopQ) 的氧化还原状态从而改变病原体的毒性^[10]。VacA 作为 Hp 另一个重要的毒力因子,是一种多功能的分泌毒素,可破坏溶酶体钙通道 MCOLN1,导致溶酶体和自噬体功能失调,逃脱宿主免疫反应,实现 Hp 胃内持久性存活和再定植^[11]。含有 VacA 的 Hp 可在宿主细胞内存活,帮助 Hp 在被根除治疗 8 周内重新定植胃腺^[12]。这就使得某些患者呼气实验多次阴性,临床判断为根治后,依然可通过免疫组化的方法检测出 Hp。Hp 细胞内存活增加了临床上判断 Hp 是否真正被根除、或者复发与再感染的困难。对 VacA 阳性患者,可能需要多次复查,不能一次呼气试验阴性就能作出彻底根除的诊断。

- [16] Rautenberg C, Pechtel S, Hildebrandt B, et al. Wilms' Tumor 1 Gene Expression Using a Standardized European Leukemia Net-Certified Assay Compared to Other Methods for Detection of Minimal Residual Disease in Myelodysplastic Syndrome and Acute Myelogenous Leukemia after Allogeneic Blood Stem Cell Transplantation[J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2018, 24(11): 2337-2343.
- [17] Sloan EM, Melenhorst JJ, Tucker ZC, et al. T-cell immune responses to Wilms tumor 1 protein in myelodysplasia responsive to immunosuppressive therapy[J]. Blood, 2011, 117(9): 2691-2699.
- [18] Tawara I, Kageyama S, Miyahara Y, et al. Safety and persistence of WT1-specific T-cell receptor gene-transduced lymphocytes in patients with

AML and MDS[J]. Blood, 2017, 130(18): 1985-1994.

- [19] Oka Y, Tsuboi A, Nakata J, et al. Wilms' Tumor Gene 1 (WT1) Peptide Vaccine Therapy for Hematological Malignancies: From CTL Epitope Identification to Recent Progress in Clinical Studies Including a Cure-Oriented Strategy[J]. Oncol Res Treat, 2017, 40(11): 682-690.
- [20] Ueda Y, Ogura M, Miyakoshi S, et al. Phase 1/2 study of the WT1 peptide cancer vaccine WT4869 in patients with myelodysplastic syndrome [J]. Cancer Sci, 2017, 108(12): 2445-2453.

(收稿日期:2021-08-09)

(本文编辑:余晓曼)