基因组所混合谱系白血病原癌基因MEIS1过表达机制研究获进展

文章来源：北京基因组研究所 发布时间：2014-01-06 【字号： 小 中 大 】

混合谱系白血病（MLL leukemia）是一类预后不良的血液系统恶性肿瘤，由于染色体易位形成MLL融合基因而得名。转录因子MEIS1的持续过度表达是混合谱系白血病的特征表现，其表达水平和人类急性白血病预后反向相关。MEIS1过度表达能够缩短小鼠MLL相关白血病的潜伏期，并加速其发展。现有的证据表明，MEIS1的致癌作用是源于表达水平的过度升高而不是其编码蛋白的突变，但MEIS1基因在急性白血病中过度表达的分子机理尚待研究。

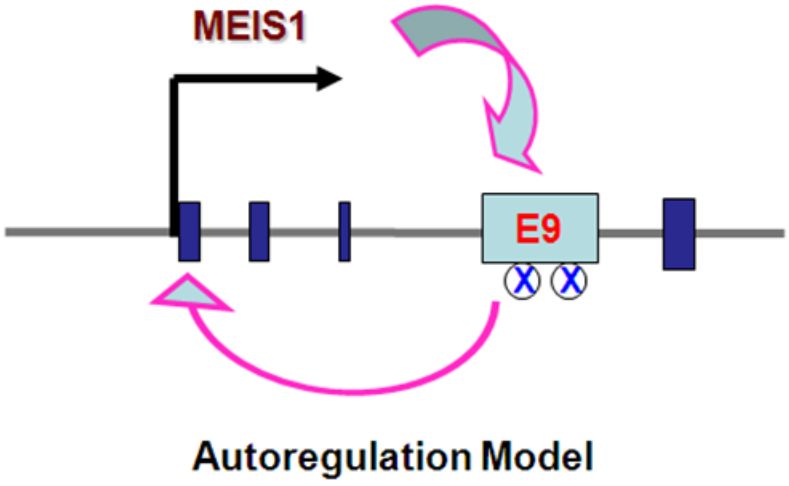
近日，中国科学院北京基因组研究所王前飞研究组与美国芝加哥大学血液学教授Michael J. Thirman合作开展的“白血病中MEIS1过表达机制研究”取得阶段性进展。

王前飞及其实验室成员通过采用比较基因组学结合功能实验的方法，筛选出一个位于近3’端内含子区内的远端增强子E9。研究发现，增强子E9不但能上调MEIS1的表达而且还带有非常强的组蛋白H3K27ac、H3K4me1修饰，在不同的白血病细胞系中，这些组蛋白在E9上的修饰和MEIS1表达的水平成正相关。令人吃惊的是，E9增强子所在的基因组区域是小鼠白血病模型中的“热点”攻击位点，反转录病毒通过整合插入到E9位点直接诱发白血病的发生。

研究人员应用生物信息学预测并结合定点突变方法进一步探索增强子介导的MEIS1持续活化的机制，最终发现，MEIS1是通过激活增强子E9来实现在白血病中的持续高表达。该研究揭示了转录因子MEIS1通过远端增强子调控自身表达水平的机制，为深入开展白血病的转录调控机理研究奠定了良好基础。

该项研究的论文*Regulation of MEIS1 by distal enhancer elements in acute leukemia*于2013年10月在*LEUKEMIA*杂志发表。该成果揭示了转录因子MEIS1通过远端增强子实现自调控的机制，为急性白血病的治疗及研究起到了积极推动作用。

文章链接



转录增强子E9介导MEIS1自调控的分子机制

© 1996 - 中国科学院 版权所有 京ICP备05002857号 京公网安备110402500047号 可信网站身份验证 联系我们
地址：北京市三里河路52号 邮编：100864