



面向世界科技前沿, 面向国家重大需求, 面向国民经济主战场, 率先实现科学技术跨越发展, 率先建成国家创新人才高地, 率先建成国家高水平科技智库, 率先建设国际一流科研机构。

——中国科学院办院方针



官方微博



官方微信

首页 组织机构 科学研究 人才教育 学部与院士 资源条件 科学普及 党建与创新文化 信息公开 专题

搜索

首页 > 科研进展

北京基因组所等发现不同表观修饰的相互作用加速MLL白血病进展

文章来源: 北京基因组研究所 发布时间: 2018-02-11 【字号: 小 中 大】

我要分享

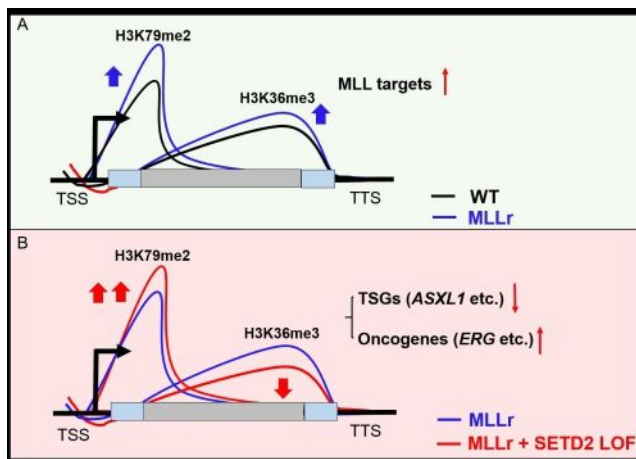
MLL白血病 (Mixed lineage leukemia, MLL) 是一类携带MLL基因重排的恶性血液肿瘤, 病人具有完全缓解率低、易复发、生存期短的特点。中国科学院北京基因组研究所王前飞研究组致力于白血病的发生机制、临床特征及治疗研究。近日, 该研究组与美国辛辛那提儿童医院黄刚研究组合作, 首次揭示了两种不同组蛋白表观修饰相互作用, 调控基因表达并加速MLL白血病进展的全新机制。相关成果以 *SETD2-mediated crosstalk between H3K36me3 and H3K79me2 in MLL-rearranged leukemia* 为题, 在线发表在 *Leukemia* 上。

近年来, 表观调控因子在多种癌症中相继检测到突变, 越来越多的研究显示它们在肿瘤发生中具有重要功能。*SETD2* 基因编码组蛋白H3第36位赖氨酸三甲基化 (H3K36me3) 的甲基转移酶。在人类肾癌、神经胶质瘤、乳腺癌以及急性白血病等多种癌症中均检测到 *SETD2* 基因功能缺失性突变, 提示其具有重要的抑癌基因功能。MLL白血病中, MLL融合蛋白会招募组蛋白甲基转移酶DOT1L, 引起异常高水平H3K79me2修饰并激活MLL靶基因表达。但单一的H3K79me2的组蛋白修饰异常是否足以驱动疾病进展, 及在 *SETD2* 突变的MLL白血病中两种组蛋白修饰 (H3K79me2和H3K36me3) 之间是否相互作用以影响疾病进展, 在国际上仍未有认识。

研究团队通过组学测序数据整合分析并结合功能实验验证发现, 在 *SETD2* 野生型的MLL白血病中不仅H3K79me2异常高水平修饰, H3K36me3水平也显著升高, 并且两种组蛋白修饰显著富集于同一个基因组; 研究进一步发现, 在 *SETD2* 功能缺失的MLL白血病中, 全基因组水平H3K36me3修饰降低, 而H3K79me2修饰水平进一步升高; 动态的组蛋白修饰并没有进一步激活传统认识的MLL靶基因, 而是调控了一组新的基因组。其中抑癌基因 *ASXL1* 等被抑制, 癌基因 *ERG* 等被激活, 进而促进MLL白血病进展。

该研究在肿瘤研究领域首次揭示了全基因组水平两个表观调控通路的功能协同, 表明MLL白血病中致癌通路DOT1L-H3K79me2和抑癌通路 *SETD2*-H3K36me3在基因调控过程中相互作用。在临床治疗方面, 研究发现了传统MLL靶基因以外的肿瘤发生相关基因, 为临床提供了新的治疗靶点, 有望解决白血病病人由于 *SETD2* 突变导致的化疗耐药难题。

研究工作得到了国家自然科学基金、中科院战略性先导科技专项等的资助。



A. *SETD2* 野生型的MLL白血病中 (MLLr) 高水平H3K79me2修饰促进H3K36me3修饰升高; 表达水平发生变化的主要是MLL靶基因被激活。

B. *SETD2* 突变后 (*SETD2* LOF) MLL白血病中H3K36me3修饰降低, 但H3K79me2修饰进一步升高; 传统的MLL靶基因表达水平并无进一步改变, 而新的抑癌基因被抑制, 癌基因被激活。

热点新闻

中国科大举行2018级本科生开学典礼

中科院“百人计划”“千人计划”青年项...
中国散裂中子源通过国家验收
我国成功发射两颗北斗导航卫星
中科院与青海省举行科技合作座谈会
“4米量级高精度碳化硅非球面反射镜集成...

视频推荐



【新闻联播】“率先行动”计划 领跑科技体制改革



【新闻直播间】第二次青藏科考首期重大成果发布: 我国科学家提出“亚洲水塔”失衡

专题推荐



(责任编辑: 侯茜)



© 1996 - 2018 中国科学院 版权所有 京ICP备05002857号 京公网安备110402500047号 联系我们
地址: 北京市三里河路52号 邮编: 100864