
上海药物所发现肿瘤表观遗传靶点EZH2调控新模式及个性化治疗新策略

作者：writer 来源：本站

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/2062.html>

本文仅供学习交流之用，版权归原作者所有，请勿用于商业用途！

9月13日，《细胞》(Cell)刊登中国科学院上海药物研究所耿美玉课题组、丁健课题组和谭敏佳课题组联合攻关的针对肿瘤表观遗传异常的精准治疗策略研究成果。该研究针对目前肿瘤表观遗传抗肿瘤药物的临床用药困境，揭示了决定组蛋白甲基转移酶EZH2抑制剂实体瘤疗效响应的核心机制，提出新的肿瘤分群策略和联合用药方案，为EZH2高表达肿瘤的个性化治疗指明方向。

表观遗传是控制基因组序列信息到蛋白功能和细胞功能的大门，是后天因素以及环境与人体信息交流的途径。表观遗传异常是导致肿瘤发生的重要因素。染色体中组蛋白的修饰特征是表观遗传的重要表现形式，通过控制基因转录的开与关决定着癌基因和抑癌基因的转录调控。组蛋白甲基转移酶EZH2是表观领域备受关注的抗肿瘤靶点，已有多个抑制剂处于临床研究阶段。但现有的临床前和临床前研究证据均表明，EZH2抑制剂仅对个别含有EZH2激活突变的血液系统肿瘤具有一定的治疗效果，对实体瘤治疗基本无效，极大限制了这类抑制剂的临床研究与应用。

该研究对近百株肿瘤细胞EZH2抑制剂的敏感性和表观遗传动态修饰变化进行了系统筛查，结合基于蛋白组学的组蛋白修饰全景检测分析发现，抑制EZH2会影响数十种组蛋白修饰状态改变，导致肿瘤细胞蛋白修饰谱的重塑。其中，组蛋白H3K27位上甲基化(H3K27me)与乙酰化(H3K27ac)之间的相互转化，启动的不同肿瘤细胞中癌基因信号通路的差异活化，是导致EZH2抑制剂耐药的重要原因。

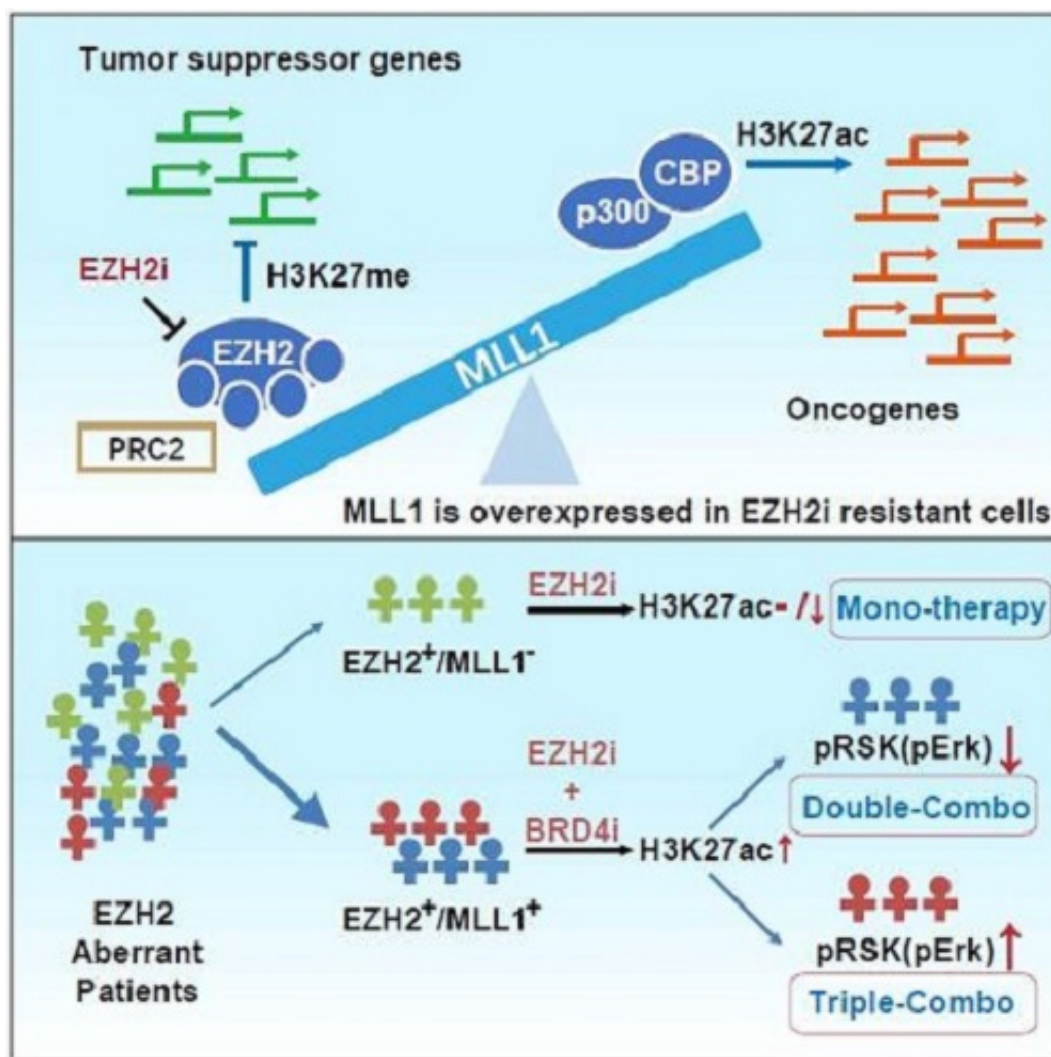
进一步研究发现，肿瘤细胞中本底另一组蛋白甲基转移酶MLL1的表达水平差异，是决定H3K27me与H3K27ac转化的关键。在大多数的肿瘤特别是实体瘤中，EZH2和MLL1均高表达。因此，在EZH2抑制剂抑制H3K27甲基化的同时，MLL1会招募p300和CBP形成复合物并催化H3K27乙酰化，加速H3K27me与H3K27ac之间的转化。该发现打破了EZH2在大多数肿瘤中独立存在、发挥生物学功能认识的局限，揭示EZH2生物学功能的发挥和H3K27甲基化与乙酰化互为依存、相互牵制的调控模式密切相关，为EZH2抑制剂、p300和BRD4抑制剂联合应用提供了合理依据。

在表观遗传异常得到抑制剂控制的状态下，反馈性激活激酶信号通路可能是肿瘤细胞产生耐药、赖以生存的重要原因。该研究进一步通过系统性多维组学分析，组蛋白修饰谱-转录谱-蛋白质谱-磷酸化谱的协同差异化分析发现，H3K27甲基化与乙酰化同时抑制能够导致激酶MAPK信号通路的异常激活，证实了表观遗传调控与细胞磷酸化信号网络的交互调控在表观遗传药物耐药方面产生的作用。

相关研究成果有助于将EZH2抑制剂的应用推广到EZH2高表达的实体肿瘤，拓展了这类抑制剂的

临床应用空间，并为难治性肿瘤三阴性乳腺癌、胰腺癌和肝癌提供了治疗方案。此外，该研究首次提出的基于MLL1生物标志物指导、针对EZH2高表达肿瘤的三级治疗策略，特别是提出的联合临床现有药物BRD4或MAPK通路抑制剂，有望实现较广范围覆盖EZH2高表达肿瘤群体的精准治疗方案，为其他类型表观遗传抑制剂的个性化治疗提供了成功范例。

该研究得到了中科院战略性先导科技专项，国家自然科学基金创新群体项目、重大研究计划，国家重点基础研究发展计划和国家重点研发计划精准医学研究重点专项等的资助。



MLL1介导的H3K27乙酰化增加促进癌基因转录介导EZH2抑制剂耐药;依据MLL1表达量和反馈性MAPK活化状态的分群和治疗策略。

更多 科学进展 请访问 <https://www.iikx.com/news/progress/>

本文版权归原作者所有，请勿用于商业用途，[爱科学iikx.com](http://iikx.com)转发