科学家如何运用表观遗传学研究来抵抗多种人类疾病？

作者：writer 来源：本站

本文原地址：https://www.iikx.com/news/progress/2284.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！

科学家如何运用表观遗传学研究来抵抗多种人类疾病？，2018年9月26日讯，近年来，科学家们运用表观遗传学研究在抵御人类疾病，开发多种新型疗法上取得了重要的研究进展，对相关研究与大家一起学习!

【1】JCB：靶向表观遗传学蛋白可以预防乳腺癌

doi：10.1083/jcb.201804042

来自多伦多玛格丽特公主癌症中心(Princess Margaret Cancer Centre，PMCC)的研究人员已经发现了促进乳腺干细胞响应性激素黄体酮增殖的表观遗传学蛋白。这项最新发表在《Journal of Cell Biology》的研究表明使用药物抑制这些蛋白质可以防止乳腺癌高风险的女性的疾病进展。

乳腺包含两种细胞：腔细胞和基底细胞，这些细胞都来自特殊的干细胞或者前体细胞。怀孕或者月经周期中，黄体酮可以诱导腔细胞和基底细胞前体细胞数量增多并形成乳腺。但是乳腺前体也可能变成肿瘤。接触黄体酮和干细胞增殖与乳腺癌的产生有关系，而携带BRCA1或其他可以增加女性乳腺癌风险的基因突变的女性乳腺中前体细胞的数量通常会变多。

【2】JCI Insight：特殊表观遗传修饰酶有望帮助开发治疗肥胖和糖尿病的新型疗法

doi：ight.120159

近日，一项刊登在国际杂志JCI Insight上的研究报告中，来自科罗拉多大学医学院的研究人员通过研究鉴别出了一种治疗肥胖和糖尿病的潜在治疗靶点。

文章中，研究人员对名为组蛋白脱乙酰基酶11(HDAC11)的表观遗传修饰酶的生物学功能进行了研究，结果发现，剔除小鼠机体中的HDAC11能够刺激棕色脂肪组织形成，而且缺失HDAC11也会诱发白色脂肪组织棕化;这些改变非常重要，因为白色脂肪组织能够储存能量，而棕色脂肪组织则能够产热，从而消耗能量。相关研究就揭示了一种特殊的调节节点或能帮助研究人员开发新型的药理学疗法，来通过增加机体的能量消耗治疗肥胖和代谢性疾病。

研究者Timothy A.
McKinsey博士表示，这项研究中我们揭示了一种调节能量消耗的成药转录途径(druggable

transcriptional pathway)，或有望帮助我们基于HDAC11的抑制作用来开发新型策略，从而治疗全球流行的肥胖和糖尿病。

【3】JCI：重大发现!利用特殊表观遗传修饰机制有望彻底击败潜伏中的HIV

doi：10.1172/JCI98071

引发AIDS的HIV病毒常常过着一种秘密的生活，尽管抗逆转录病毒疗法能够降低病毒量，但很多病毒依然会隐藏起来避免疗法的攻击和机体的免疫反应;近日，一项刊登在国际杂志The Journal of Clinical Investigation上的研究报告中，来自加州大学戴维斯分校等机构的研究人员通过研究发现，通过增加巴豆酰化(Crotonylation)修饰或许是暴露隐藏的HIV及促进病毒对抗HIV药物变得敏感的关键，巴豆酰化是一种存在于组蛋白赖氨酸上的酰基化修饰，同时也是一种指导基因表达的表观遗传机制。

研究者Satya Dandekar表示，长期以来我们一直研究想要寻找干扰潜伏HIV的新机制，而我们的目标就是让隐藏中的HIV暴露，从而能让机体免疫系统或靶向性免疫疗法药物来靶向杀灭HIV，这项研究中我们首次鉴别出了组蛋白的巴豆酰化修饰或许是驱动HIV转录的关键，同时组蛋白的去巴豆酰化也是HIV沉默的表观遗传标志物。

在众多科学家们的努力下，如今我们已经能将HIV/AIDS转化成为一种慢性疾病，然而全球仍然有数百万人携带者HIV，自然状况下HIV能进行休眠以便患者机体免疫系统和疗法无法识别，研究人员经过多年的研究希望能够破解促进HIV显现的机制，同时寻找能够逆转HIV隐藏整个过程的方法。本文研究中，研究人员对组蛋白的巴豆酰化修饰进行了研究，这种表观遗传机制能够修饰包裹DNA的蛋白质，从而影响基因表达。

【4】Nat Neurosci：表观遗传学修饰保护老年人免患阿兹海默症

doi：10.1038/s41593-018-0101-9

尽管一些遗传因素会提高患阿兹海默症的风险，但年龄是最主要的风险因素。然而，年龄是如何导致阿兹海默症发生的目前仍没有确切的解释。来自宾夕法尼亚大学的研究者们最近在《Nature Neuroscience》杂志上发表文章描述了阿兹海默症患者大脑中细胞内表观遗传学图谱的特征。他们发现，组蛋白表面的一类化学修饰会影响细胞核染色质的压缩(即组蛋白H4表面16号赖氨酸乙酰化修饰，H4K16ac)。

H4K16ac是关系人类健康的关键修饰，它调节了细胞响应外界压力以及DNA损伤的反应。研究者们发现，正常人衰老的过程中基因组新的位点会发生H4K16ac修饰的增强，而阿兹海默症患者则会出现基因H4K16ac修饰的减弱。此外，研究者们发现与阿兹海默症发生相关基因中存在H4K16ac修饰的现象。

【5】Nat Med：表观遗传学手段揭示阻止癌症恶化的新方法

doi：10.1038/nm.4475

最近，通过建立癌症恶化的表观遗传学模型，来自凯斯西储大学的研究者们首次成功地阻止了癌细胞在机体不同部位间的扩散。在最近发表在Nature Medicine杂志上的一篇文章中，研究者们利

用新型的表观遗传学技术阻止了小鼠骨癌细胞向肺部的迁移。

"目前有超过90%的癌症死亡病例是由于癌细胞的扩散引起的"，该文章的高级作者，来自凯斯西储大学遗传学与基因组学系的教授Peter Scacheri博士说道："虽然我们已经知道了很多与癌细胞恶化有关的基因，但调控这些基因表达的分子机制目前仍不清楚。我们的发现表明进增强子活性的改变对于癌细胞的恶化具有重要的作用"。

【6】Cell：两种表观遗传药物联合使用有望治疗非小细胞肺癌

doi：10.1016/j.cell.2017.10.022

在一项新的研究中，来自美国约翰霍普金斯基梅尔癌症中心的研究人员鉴定出一种让非小细胞肺癌(NSCLC)对免疫疗法作出更好反应的新型药物组合疗法。在这种组合疗法中，两种所谓的表观遗传治疗药物当一起使用时在人NSCLC癌细胞系和NSCLC小鼠模型中实现了强大的抗肿瘤反应。相关研究结果发表在2017年11月30日的Cell期刊上。

在这项研究中，这些研究人员将一种被称作5-氮杂胞苷(5-azacytidine)的去甲基化药物和三种组蛋白去乙酰化酶抑制剂(histone deacetylase inhibitor drug， HDACi)药物中的一种进行联合使用。5-氮杂胞苷通过化学反应让一些抑癌基因重新激活。HDACi抑制参与细胞复制和分裂等过程并促进癌症产生的组蛋白去乙酰化酶。这种联合治疗触发一种化学级联反应，从而招募更多的免疫细胞来抵抗肿瘤，并且降低癌基因MYC的作用。基于这些发现，他们针对这种联合治疗已在晚期非小细胞肺癌患者中发起了一项临床试验。

【7】JCB：重磅!鉴别出胰腺癌细胞的表观遗传调节子 有望开发出根治胰腺癌的新型疗法

doi：10.1083/jcb.201705031

近日，一项刊登在国际杂志the Journal of Cell Biology上的研究报告中，来自Genentech公司的研究人员通过研究鉴别出一种关键酶类，该酶能通过对细胞染色质进行表观遗传学修饰来促进胰腺癌细胞转化成为恶性耐药状态的细胞，靶向作用该酶类或能有效促进胰腺癌细胞对当前疗法变得敏感，同时也为后期研究人员开发新型疗法提供新的希望。

大部分的癌症都源于机体上皮组织，在上皮组织中细胞能被正常组装成为紧密的包装形式，然而随着癌症进展，很多肿瘤细胞都会失去其上皮细胞特征，从而过渡到所谓的间质状态，在该状态下其就能从附近细胞中分离开来转化成为更加可移动的细胞，并且能够入侵到其它组织中成为次级肿瘤;很多间质肿瘤细胞要比其上皮细胞版本对疗法更具耐药性，而且很多细胞都具有干细胞样特性，更加能够驱动肿瘤生长。

【8】Nat Commun：表观遗传编辑有望帮助阐明早期乳腺癌的发生原因

doi：10.1038/s41467-017-01078-2

近日，一项发表在国际杂志Nature Communications上的研究报告中，来自伦敦大学玛丽女王学院的研究人员通过研究发现，改变单一基因的表观遗传学代码就足以促进健康乳腺细胞开始出现连锁反应变得异常;相关研究或能帮助研究人员对乳腺癌进行早期诊断，并且开发潜在的新型乳腺癌疗法。

表观遗传学改变是癌症发生的标志，但截止到目前为止，研究人员并不清楚是否自身的表观遗传学改变就足以使健康细胞踏上癌变之路;这项研究中，研究人员利用CRISPR-dCas9表观遗传学编辑工具对健康乳腺细胞的不同基因进行甲基化修饰，结果发现，这些改变能够促进乳腺细胞经历过度增生阶段，即进行异常快速的细胞分裂，这就是肿瘤形成的早期阶段。

【9】Cell Metabol：利用预测性的表观遗传学时钟来延长人类寿命

doi：10.1016/j.cmet.2017.03.016

多种因素都会影响机体衰老的速度，包括饮食、遗传因素和环境干预等等，都会影响个体的寿命;为了理解每种因素影响机体衰老的机制，以及哪种因素能够帮助减缓机体的衰老，研究人员就需要一种准确的生物标志物，作为时钟来区分实际年龄和生物学的年龄。

一种传统的时钟能够测定时间的流逝，但表观遗传学时钟却能够测定生物学的年龄，同时其还能够反映人类机体衰老的过程，但为了在实验室中检测干预措施所带来的效应，近日来自布莱根妇女医院的研究人员通过研究开发了一种预测年龄的时钟来对小鼠进行相关研究，这种新型时钟能够准确预测小鼠的生物学年龄，以及遗传和饮食因素所产生的效应，从而就能够为科学家们提供一种新型工具来理解机体老化并且检测新型干预措施的效率，相关研究刊登于国际杂志Cell Metabolism上。

【10】Cell Rep：意外!表观遗传学药物抑制PD-L1，增强白血病免疫疗法!

doi：10.1016/j.celrep.2017.02.011

来自莫纳什大学和彼得?麦卡伦癌症中心的研究人员首次发现一种新的表观遗传学药物能够促进免疫系统杀死癌细胞，这为改进血癌治疗方案提供了强有力的新手段。

BET抑制剂是一种相对较新的药物，通过关闭肿瘤细胞表达的重要致癌基因抑制肿瘤。目前莫纳什大学和彼得?麦卡伦癌症中心正在进行一项使用BET抑制剂治疗急性髓性白血病等血癌的国际临床研究，但是迄今为止研究人员一直聚焦于这些药物如何直接诱导癌细胞死亡以及癌细胞如何产生耐药性。

在一项最新发表在Cell Reports上的研究中，该团队表明他们首创的表观遗传学药物及免疫疗法联合疗法可以产生更好的抗癌效果。该文章报道了国际临床研究的一部分实验，表明免疫系统完整且患有淋巴瘤的小鼠对BET抑制剂的反应程度优于免疫缺陷小鼠。

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转发