
科学家揭示淋巴瘤恶性转化过程中的非编码突变导致超级增强子重定位

作者：writer 来源：科学网

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/25265.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！

科学家揭示淋巴瘤恶性转化过程中的非编码突变导致超级增强子重定位。低级别B细胞非霍奇金淋巴瘤 (B-NHL) 虽然难以治愈，但通常相对惰性。然而，低级别的淋巴瘤可以转变为更具侵袭性的恶性淋巴瘤。例如，25-35% 的低级别滤泡性淋巴瘤 (FL) 患者经历从临床惰性状态转变为侵袭性且经常致命的弥漫性大 B 细胞淋巴瘤 (DLBCL)。由于胞苷脱氨酶 (AID) 在 B 淋巴瘤细胞中的活性，过去的有关 FL 恶性转化的研究中报导了大量的 AID 介导的非免疫球蛋白位点相关的突变在转化过程中的累积。其中比较典型的包括在已携带 BCL2 重排的基础上再获得 MYC 重排（也被称为双重打击淋巴瘤, DHL），以及获得更多、更广泛的非编码区异常体细胞超突变 (aSHM)。然而目前对这类恶性转化过程中获得的突变，尤其是非编码区 sSHM 的特征和作用并不十分明确。

2023年12月4日，香港科技大学王吉光教授团队与哥伦比亚大学 Uttiya Basu 教授团队合作，在 Nature Genetics 上发表题为 Noncoding mutations cause super-enhancer retargeting resulting in protein synthesis dysregulation during B cell lymphoma progression 的研究论文。他们在全基因组层面上分析比较了 B 细胞淋巴瘤恶性转化前后的突变图谱，进而发现在肿瘤恶性转化的过程中，AID 介导的超突变主要富集在一些超级增强子内嵌的启动子区域，这些区域同时也是组蛋白修饰 H3K27ac 和 H3K4me3 的交叠区。其中，作者解析出位于 PAX5 基因启动子区域的非编码超突变可以使得该拓扑结构域 (TAD) 内的超级增强子重新定位到邻近的 ZCCHC7 基因的启动子上，并进而激活 ZCCHC7 的表达。通过后续的功能研究，他们揭示出，过表达的 ZCCHC7 会影响核糖体 RNA 的加工合成，继而改变整个肿瘤细胞的翻译图谱，进一步促进细胞恶性转化。

作者分析了过去 17 年中经历了从 FL 到 DHL 恶性转化的 8 例患者的 23 个纵向样本，并进行了全基因组测序分析。作为 FL 到 DHL 恶性转化的标志性突变，作者首先评估了 BCL2 重排和 MYC 重排。正如预期的那样，在所有淋巴瘤中均检测到了 BCL2---IGHJ 的特征性易位，而 MYC 易位主要在转化了的 DHL 中观察到。对易位的断点处和连接处的序列特征分析表明，BCL2 易位是重组激活基因 (RAG) 介导的，而 MYC 易位是 AID 介导的。这些发现支持了 BCL2 易位早在 B 细胞未成熟的阶段就已发生，而 MYC 易位则是随着细胞的进一步发育后才出现。

作者接下来对全基因组的转化特异突变进行了无偏的分析。除了一些已知的编码区热点突变，作者发现许多非编码突变往往成簇的出现在一些基因的转录起始位点附近。而这些基因大多与 B 细胞的发育和淋巴瘤的发生息息相关，例如 BCL6、CIITA、IRF8、PAX5 等。这表明这些非编码突变的区域可能作为转录调控元件参与了基因的转录调控。因此作者对所有突变位点用转录调控元件的标志物 H3K27ac, H3K4me1, 和 H3K4me3 进行了标注并发现这些出现成簇突变的位置恰好是 H3

K27ac和H3K4me3的交叠区，并同时内嵌于某一个超级增强子。进一步结合B细胞的HiC数据分析发现这些超突变区域常位于TAD的边界附近。这些线索均提示了这些非编码超突变参与基因转录调控的可能。

于是，为了研究这类发生在超级增强子内嵌的启动子中的非编码突变的作用，作者重点关注了在恶性转化中超突变频率最高的PAX5基因。与此同时，作者发现与PAX5邻近的ZCCHC7频繁出现拷贝数的扩增以及易位。而且通过对独立数据集的分析表明无论是PAX5启动子突变还是ZCCHC7扩增或者易位，都与ZCCHC7的表达升高有关。因此作者猜测PAX5启动子突变可能导致了原本作用于PAX5启动子的增强子的释放以及重定位到邻近的ZCCHC7的启动子上。为了验证这一猜想，作者选择了PAX5启动子以及ZCCHC7均未突变的SUDHL10细胞系，并使用CRISPR-Cas9技术在PAX5的启动子上引入了在病人肿瘤中发现的两个最频繁的非编码热点突变。结果表明引入了PAX5突变的细胞的ZCCHC7表达显著升高，而且对应的4C-seq也反映出附近增强子与ZCCHC7启动子相互作用显著提高。这表明PAX5启动子上的突变导致了附近增强子的重定位进而导致ZCCHC7高表达。

考虑到多种不同的突变类型最终都与ZCCHC7的高表达相关，这提示了ZCCHC7可能参与了肿瘤的恶性转化。ZCCHC7编码Trf4/5-Air1/2-Mtr4多聚腺苷酸化样复合物的亚基，并参与核糖体RNA的加工。为了研究ZCCHC7在肿瘤恶性转化中的作用，并进一步验证PAX5启动子突变对ZCCHC7表达的影响，作者分别在多个不同的细胞系（HeLa, CD77+ tonsil B, SUDHL6, 以及SUDHL10）中进行了ZCCHC7过表达、ZCCHC7敲低、PAX5启动子突变敲入等实验，结果均支持了PAX5启动子突变与ZCCHC7过表达具有相似的效果——即影响5.8S核糖体RNA的合成。进一步地，通过对ZCCHC7过表达细胞、PAX5启动子突变细胞、以及野生型对照细胞的蛋白质组分析，作者揭示了ZCCHC7过表达会对整个细胞翻译图谱产生影响，包括大量抑癌蛋白（如IKZF3）的翻译减少。

总而言之，本研究证实了位于PAX5基因启动子区域的非编码突变可以通过超级增强子重新定位来激活邻居基因ZCCHC7的过表达。继而改变整个肿瘤细胞的翻译图谱，促进淋巴瘤细胞恶性转化。

Uttiya Basu团队的Rebecca J. Leeman-Neill医生收集了临床样本并完成了一部分实验工作，王吉光团队的宋东博士生完成了该研究中绝大多数的计算分析，他们是本文的并列第一作者，文章作者还包括王吉光实验室和Uttiya Basu实验室的诸多成员。香港理工大学赵倩教授、匹茨堡大学的Steven H. Swerdlow教授、布鲁塞尔自由大学的Denis L. J. Lafontaine教授等也作出了重要贡献。（来源：科学网）

相关论文信息：<https://doi.org/10.1038/s41588-023-01561-1>

特别声明：本文转载仅仅是出于传播信息的需要，并不意味着代表本网站观点或证实其内容的真实性；如其他媒体、网站或个人从本网站转载使用，须保留本网站注明的“来源”，并自负版权等法律责任；作者如果不希望被转载或者联系转载稿费事宜，请与我们联系。

作者：王吉光等 来源：《自然—遗传学》

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

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