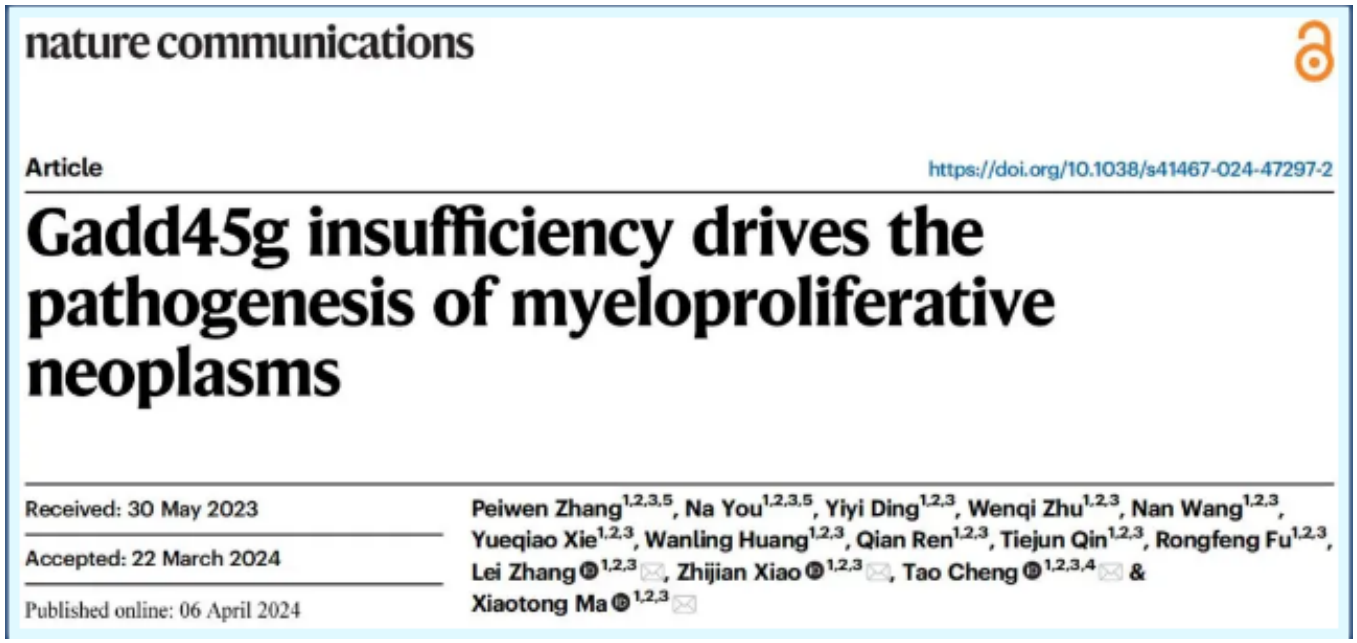
研究首次揭示骨髓增殖性肿瘤新的致病因素

作者：writer 来源：科学网

本文原地址：https://www.iikx.com/news/progress/26774.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！

研究首次揭示骨髓增殖性肿瘤新的致病因素。4月6日，中国医学科学院血液病医院（中国医学科学院血液学研究所）研究员马小彤，教授程涛、肖志坚，主任医师张磊等在《自然-通讯》上发表一项研究首次揭示了GADD45g基因沉默是骨髓增殖性肿瘤（MPN）新的致病因素，阐明了GADD45g作用的下游分子机制以及其在患者细胞中低表达机制，为开发新的MPN治疗药物提供了新靶点。



nature communications

Article

https://doi.org/10.1038/s41467-024-47297-2

Gadd45g insufficiency drives the pathogenesis of myeloproliferative neoplasms

Received: 30 May 2023

Accepted: 22 March 2024

Published online: 06 April 2024

Peiwen Zhang[1,2,3,5], Na You[1,2,3,5], Yiyi Ding[1,2,3], Wenqi Zhu[1,2,3], Nan Wang[1,2,3], Yueqiao Xie[1,2,3], Wanling Huang[1,2,3], Qian Ren[1,2,3], Tiejun Qin[1,2,3], Rongfeng Fu[1,2,3], Lei Zhang[1,2,3] ✉, Zhijian Xiao[1,2,3] ✉, Tao Cheng[1,2,3,4] ✉ & Xiaotong Ma[1,2,3] ✉

?

骨髓增殖性肿瘤是一组异质性克隆增生的造血干细胞疾病。经典的BCR-ABL融合基因阴性MPN表现为髓系细胞一系或多系不受控制的增殖，包括真性红细胞增多症、原发性血小板增多症和原发性骨髓纤维化。JAK2、CALR和MPL基因突变在MPN患者中发生率高达90%，在过去的几十年里一直被认为是MPN的发病原因，被称为驱动突变。

但是，现有MPN治疗药物JAK2抑制剂仅能缓解患者临床症状，不能通过有效清除MPN肿瘤干细胞而达到分子缓解。因此，深入研究MPN发病机制，可为开发更为有效的治疗药物提供新的靶点。

为此，研究人员通过一系列科学实验发现，GADD45g基因在MPN患者骨髓细胞显著低表达，并发挥抑癌作用。为了解其低表达的体内致病作用，研究人员构建了Gadd45g造血系统特异性纯、杂合敲除小鼠模型。

结果发现，随着时间增长，敲除鼠的造血系统逐渐发生改变。敲除4个月的小鼠长周期造血干细胞（LT-HSC）自我更新能力显著增强；6个月时，造血系统逐渐偏髓，造血干细胞（HSC）数目增加，自我更新能力进一步增强，并进一步证实增加的主要是偏髓HSC；10个月以后，小鼠发生MPN。

并且，将发病鼠骨髓移植后依然可以诱发MPN，且回补Gadd45g后显著延长小鼠生存期，降低发病率，证实小鼠造血系统Gadd45g低表达确实可诱发MPN。

随后，研究人员通过转录组测序（RNA-seq）及质谱测序，首次发现GADD45g表达正常情况下与RAC2结合并抑制RAC2活性。GADD45g在MPN细胞低表达导致其与RAC2解离，同时解除了对RAC2活性的抑制；活化的RAC2与PAK1结合激活PAK1，进而导致PI3K/AKT通路的活化，诱发MPN。全外显子测序结果显示，Gadd45g敲除并未引发重要髓系肿瘤相关基因突变。

此外，研究还发现，慢性炎症是MPN的重要特征，且高水平的炎症因子参与疾病进展。通过对Gadd45g敲除鼠进行检测，发现部分炎症因子异常升高，与临床现象吻合；MPN患者中IL-4和IL-6水平与GADD45g表达水平呈负相关，表明GADD45g沉默参与MPN炎症因子表达升高。进一步探索GADD45g表达的上游调控机制，证实了MPN驱动突变JAK2V617F和组蛋白去乙酰化共同导致GADD45g基因沉默。

研究人员表示，该研究有助于深入理解MPN发病机制，为发现新的临床治疗靶点提供重要理论依据。马小彤、程涛、肖志坚和张磊为共同通讯作者。中国医学科学院血液病医院（中国医学科学院血液学研究所）博士生张沛雯、尤娜为共同第一作者。该项目获得中国医学科学院医学与健康科技创新工程和国家自然科学基金的支持。（来源：中国科学报 张思玮 阚宇轩）

相关论文信息：https://doi.org/10.1038/s41467-024-47297-2

作者：马小彤等 来源：《自然—通讯》

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