营养与健康所发现SMARCA5蛋白促进急性髓系白血病发生发展的机制

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：https://www.iikx.com/news/progress/27433.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！

营养与健康所发现SMARCA5蛋白促进急性髓系白血病发生发展的机制。

5月21日，中国科学院上海营养与健康研究所王兰研究组在《发育细胞》（*Developmental Cell*）上在线发表了题为*SMARCA5 reprograms AKR1B1-mediated fructose metabolism to control leukemogenesis*
的研究论文。该研究筛选并鉴定出染色质重塑蛋白SMARCA5介导急性髓系白血病（AML）异常染色质可及性的产生，进而通过招募DDX5/SP1促进醛酮还原酶AKR1B1的表达以重编程内源性果糖代谢，促进AML的发生发展。这一成果为AML的临床治疗提供了新的干预策略。

AML是恶性程度最高的白血病亚型之一，以未分化髓系祖细胞的克隆性扩增为特征。AML临床治疗以化疗为主，缺乏有效的靶向治疗策略，导致AML病人临床现状不乐观。因此，亟需揭示AML的发病机制并开发新型的治疗策略。有研究发现，染色质可及性变异是AML的特征之一，而其在AML中的产生原因及作用后果尚不清楚。此外，亦有研究发现AML病人对果糖具有高利用率，且外源性果糖的摄入能够促进AML细胞的增殖及AML进展，但内源性果糖在AML中的作用尚不清楚。

为了揭示AML中异常染色质开放性产生的调控分子，科研人员利用CRISPR筛选发现，染色质重塑蛋白SMARCA5是介导AML中异常染色质开放性的关键蛋白；综合利用数据库挖掘、临床病人样本分析、条件性敲除小鼠构建等技术发现，SMARCA5在AML病人中高表达且与预后不良相关，SMARCA5在功能上能够维持白血病干细胞的自我更新以促进AML的发生发展。

为了进一步探讨SMARCA5在AML中参与的调控机制，该研究综合利用RNA-seq、ATAC-seq、 CUTTag、代谢组学及代谢流等组学分析发现，SMARCA5能够直接结合在内源性果糖代谢关键酶AKR1B1的启动子区域，并通过其介导的染色质可及性的开放招募DDX5/SP1促进AKR1B1的表达，继而重编程内源性果糖代谢途径，促进AML的发生发展。此外，研究使用AML小鼠、AML病人细胞及AML病人来源的PDX小鼠等模型，验证了AKR1B1抑制剂对AML的治疗产生效果，这对AML的临床治疗具有积极的指导意义和转化前景。

该研究揭示了AML中异常染色质可及性产生的分子机制及作用后果，建立了AML中异常的表观遗传状态与代谢重编程之间的调控关系，深化了科学家对AML发病机制的认知，为AML的临床治疗提供了潜在的治疗策略。

研究工作得到国家重点研发计划、国家自然科学基金和上海市科技创新行动计划等的资助，并获得营养与健康所所级公共技术中心的支持。

论文链接

SMARCA5调控AKR1B1介导的内源性果糖代谢控制AML发生发展

研究团队单位：上海营养与健康研究所

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