

研究揭示白血病干细胞RNA表观遗传新机制

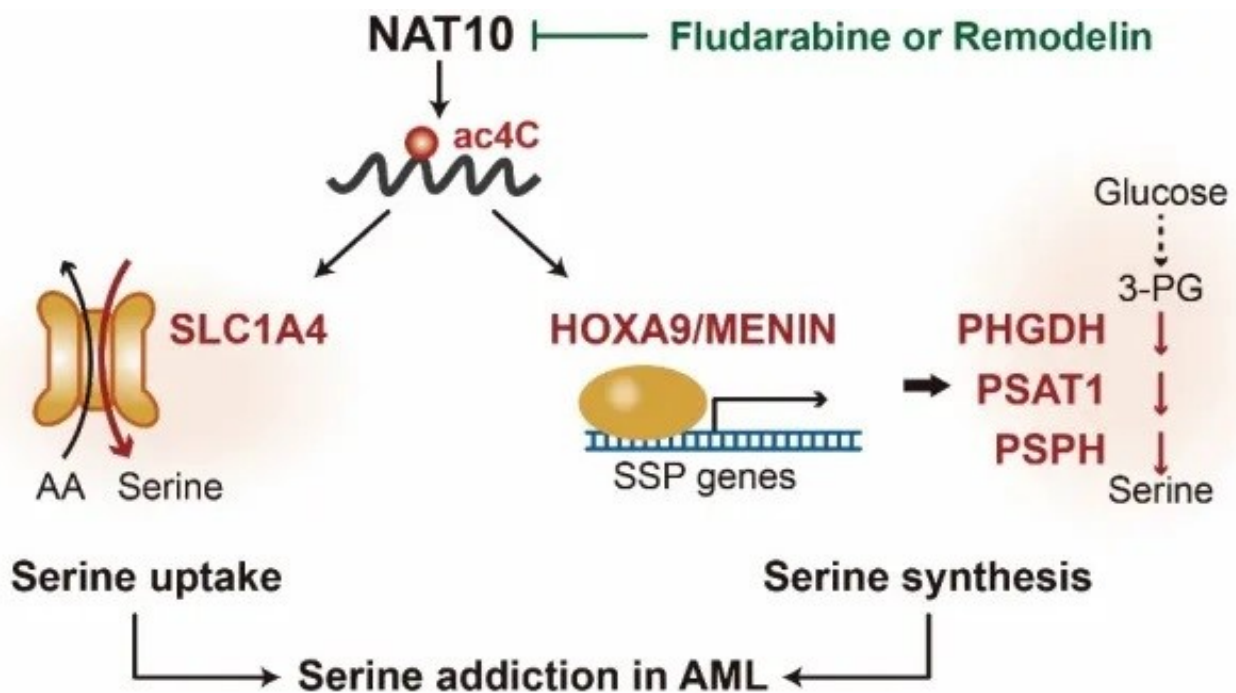
作者：writer 来源：科学网

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/30652.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！

研究揭示白血病干细胞RNA表观遗传新机制。中山大学肿瘤防治中心研究员黄慧琳团队联合广州实验室研究员翁桁游团队，研究揭示了RNA乙酰化及其修饰酶N-乙酰基转移酶10（NAT10）通过重塑丝氨酸代谢驱动急性髓系白血病发生及干性维持的重要机制。相关成果近日在线发表于《自然-细胞生物学》（Nature Cell Biology）。

论文共同通讯作者黄慧琳表示，该研究还鉴定了NAT10的小分子抑制剂，发现其能针对白血病细胞的丝氨酸代谢脆弱性有效清除白血病细胞，为克服复发难治型急性髓系白血病的治疗提供了新靶点及理论依据。



白血病的RNA乙酰化机制图。研究团队供图

急性髓系白血病是一种恶性血液肿瘤，以骨髓中未成熟髓系细胞异常增殖为特征。急性髓系白血病具有高度异质性，患者往往具有不同的遗传背景和临床特征，其中，携带MLL基因重排（MLLr）或FLT3-ITD突变的急性髓系白血病患者具有治疗反应差、易复发、预后不良等特征。因此，探究复发难治型急性髓系白血病的发病机制，寻找潜在治疗靶点具有重要临床意义。

论文共同第一作者、中山大学肿瘤防治中心博士后张速博表示，RNA乙酰化是一种发生在RNA胞嘧啶第4位N上的化学修饰。最新研究显示，其在mRNA中广泛存在，影响基因表达。研究团队发现，急性髓系白血病患者的骨髓单核细胞中，NAT10水平显著高于健康对照组和骨髓增生异常综合症患者，并且NAT10的表达特异性地在携带MLLr或FLT3-ITD突变的复发难治型急性髓系白血病中升高，表明NAT10可能在复发难治型急性髓系白血病中具有重要作用。

为了证实这一点，研究团队通过MLL-AF9驱动的小鼠初代骨髓移植模型进行实验。敲低或敲除NAT10可显著延长小鼠生存时间，并减少未成熟细胞在外周血和骨髓中的浸润。此外，NAT10的缺失降低了白血病干细胞的克隆形成能力，表明其对维持白血病干细胞自我更新具有至关重要的作用。

进一步采用新开发的RNA乙酰化测序方法，研究团队绘制了白血病细胞的RNA乙酰化图谱，并联合RNA转录组、代谢组、蛋白质组等多组学手段，揭示NAT10介导的RNA乙酰化分子调控网络。研究发现，RNA乙酰化通过增强丝氨酸转运体SLC1A4和促癌转录调控因子HOXA9/MENIN的翻译表达，促进细胞对丝氨酸的外源摄取及内源合成，重塑了急性髓系白血病细胞的丝氨酸代谢，从而驱动急性髓系白血病的发生和干性维持。

令人振奋的是，研究团队发现临床常用药氟达拉滨和NAT10经典抑制剂Remodelin，均可以通过抑制NAT10的RNA乙酰基转移酶活性以及靶基因SLC1A4、HOXA9和MENIN的表达，靶向急性髓系白血病细胞的丝氨酸代谢脆弱性，有效清除白血病细胞。NAT10抑制剂尤其对复发难治型急性髓系白血病展示出很好的抑制作用。

该研究不仅揭示了RNA乙酰化在白血病中的作用机制，还为临床治疗提供了新的靶点和策略。通过靶向NAT10，有望克服复发难治型急性髓系白血病的治疗难题，为患者带来新的希望。（来源：中国科学报 朱汉斌）

相关论文信息：<https://doi.org/10.1038/s41556-024-01548-y>

作者：黄慧琳等 来源：《自然—细胞生物学》

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](https://www.iikx.com)转发