
RNA修饰驱动白血病发病、耐药的新机制获揭示

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/35032.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！

蛋白质合成是细胞功能的核心环节。61个密码子编码20种氨基酸，但细胞在翻译过程中会偏好使用某些同义密码子，这一现象称为密码子偏好。癌细胞会利用这一特点，通过调整转运RNA（tRNA）库来优先合成对生长和存活至关重要的蛋白质，从而在缺氧、营养不足及药物压力下保持活性并产生耐药性。目前，翻译机器实现偏好密码子翻译并提升关键促癌蛋白的表达及其在肿瘤干细胞中的机制尚不清楚。

近日，中国科学院杭州医学研究所研究员沈超、美国希望之城国家医疗中心教授陈建军和副教授邓晓岚团队、美国芝加哥大学教授何川团队合作，揭示了RNA修饰调控蛋白ALKBH1在急性髓性白血病（AML）中的重要功能和作用机制，并提出潜在的新治疗策略。

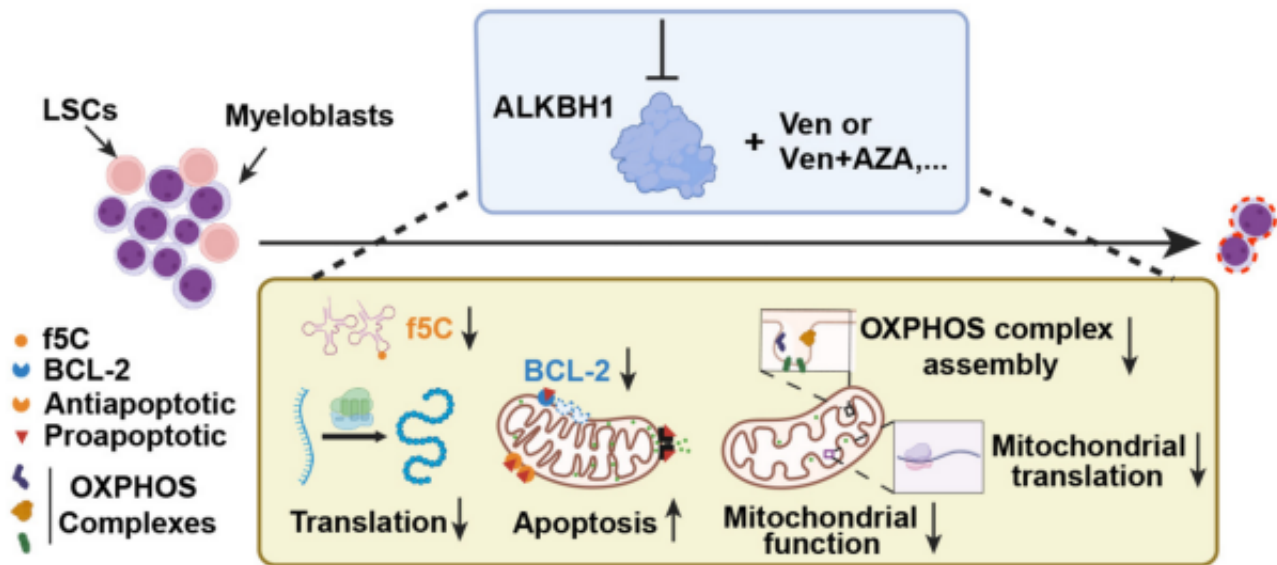
研究发现，ALKBH1在AML中高表达，尤其在白血病干细胞中，而在正常造血干细胞中表达相对较低。敲低ALKBH1会抑制白血病细胞的生存、线粒体功能及LSCs/LICs的自我更新，并在动物模型中延缓AML进展，而对正常造血系统影响甚微。

机制研究显示，ALKBH1可催化tRNA反密码子wobble位点5-甲基胞嘧啶转化为5-甲酰胞嘧啶，从而拓展tRNA的解码能力，使其能够识别更多高频偏好密码子，从而优先翻译富含这些密码子的mRNA。这一快速调整翻译效率和偏好性的机制，被研究团队称为“表观遗传翻译组学的点石成金效应”。

通过整合转录组测序、核糖体测序和蛋白质组测序分析，该团队鉴定出多个依赖5C偏好密码子的翻译靶标。其中，核糖体装配因子WDR43尤为关键。ALKBH1缺失会降低WDR43表达水平，导致蛋白翻译抑制、线粒体功能受损，并下调抗凋亡蛋白BCL2的表达，从而影响AML细胞的存活能力。抑制ALKBH1或WDR43能够提高AML细胞对BCL2抑制剂venetoclax的敏感性，甚至使耐药细胞恢复敏感。

研究显示，在AML小鼠模型中，靶向ALKBH1联合venetoclax或venetoclax+阿扎胞苷能够强效抑制白血病进展，延长AML小鼠生存时间，且对正常造血系统无明显损伤。由于ALKBH1在正常造血系统中并非必需，靶向ALKBH1的药物有望与现有疗法联合，提升疗效、降低毒副作用，为AML及其他ALKBH1高表达肿瘤的治疗提供新方向。

相关研究成果在线发表在《癌症发现》（Cancer Discovery）上。



RNA修饰驱动白血病发病、耐药的新机制获揭示

研究团队单位：杭州医学研究所

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](https://www.iikx.com)转发