
表观遗传学如何加速科学家们对癌症和HIV等领域的研究？

作者：writer 来源：本站

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/612.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！

2018年5月22日讯，表观遗传学又称后遗传学，是指在没有细胞核DNA序列改变的情况下，基因功能的可逆的、可遗传的改变，这些改变包括DNA的修饰(如甲基化修饰)、组蛋白的各种修饰等，近年来科学家们利用表观遗传学修饰在诸如癌症和HIV等多个疾病领域进行了大量研究，同时也取得了许多可喜的成果，对相关研究成果分享给大家!

【1】Stem Cell Rep：科学家发现特殊的表观遗传标志物 有望治疗癌症及不育等多种人类疾病

doi：10.1016/j.stemcr.2018.03.018

近日，一项刊登在国际杂志Stem Cell Reports上的研究报告中，来自马里兰大学的研究人员通过研究发现了一种新型机制，其能指挥种系干细胞或生殖细胞的发育，这种特殊的细胞类型能将遗传信息传递到下一代中，干细胞领域的研究有望帮助研究人员未来有效对抗人类疾病，这项研究中，研究人员发现了能够鉴别雄性生殖细胞的特殊标志物，同时他们还深入阐明了环境因素或表观遗传学因素如何影响这些生殖细胞，这或为开发男性不育的新型疗法提供新的思路。

干细胞研究有望帮助治疗多种人类疾病，比如癌症、心脏病、诸如阿尔兹海默病等神经性障碍、糖尿病，甚至损伤等，这些细胞能够复制并且替代损伤的细胞，因此理解其发育机制对于后期研究人员深入开展干细胞领域的研究工作至关重要，表观遗传学因素能影响基因表达的方式，在细胞和组织发育过程中扮演着非常重要的角色，目前还没有科学家们研究种系干细胞的发育机制以及表观遗传学因素在其中所扮演的角色。

【2】突破!多项临床实验显示表观遗传学药物可有效治疗淋巴瘤!

新闻阅读：[Epigenetics therapy shows promise in patients with lymphoma](#)

根据即将在法国巴黎举行的2018年癌症靶向治疗国际会议(TAT 2018)中将展示的数据，一些靶向表观遗传学的新药物在淋巴瘤病人身上显示出了很好的效果。欧洲肿瘤学会(ESMO)的1期肿瘤学会议成为了BET抑制剂和EZH2抑制剂早期临床试验的专场。

Anastasios Stathis博士是瑞士南部地区肿瘤研究所新药开发小组组长，他是最先在这个领域开始研究的肿瘤学家。他说BET抑制剂在白血病、淋巴瘤及NUT癌中展现出一定的效果，NUT癌是一种BET基因易位导致的罕见的恶性实体瘤。他过去关于首个BET抑制剂birabresib (OTX015/MK-8628)

的1期临床试验显示该药对弥漫性大B细胞淋巴瘤有效，为这种方法提供了概念性研究。

随后birabresib被用于治疗四个NUT癌患者。Stathis说道：这是第一次证明在临床前研究中的NUT癌模型上有效的BET抑制剂在人类身上也有效。

此后多个BET抑制剂已经进入了临床研究，初步结果已经确认这些药物对弥漫性大B细胞淋巴瘤和NUT癌病人有效。通常这些药物的耐受性都很好，但是也观察到了一些副作用，也许会限制治疗依从性。血小板减少症可能会限制剂量，但是这个过程是可逆的，同时不会伴随主要的出血事件；疲劳以及微肠道综合征是迄今为止发现的主要副作用。

【3】JCI：重大发现!利用特殊表观遗传修饰机制有望彻底击败潜伏中的HIV!

doi：10.1172/JCI98071

引发AIDS的HIV病毒常常过着一种秘密的生活，尽管抗逆转录病毒疗法能够降低病毒量，但很多病毒依然会隐藏起来避免疗法的攻击和机体的免疫反应；近日，一项刊登在国际杂志The Journal of Clinical Investigation上的研究报告中，来自加州大学戴维斯分校等机构的研究人员通过研究发现，通过增加巴豆酰化(Crotonylation)修饰或许是暴露隐藏的HIV及促进病毒对抗HIV药物变得敏感的关键，巴豆酰化是一种存在于组蛋白赖氨酸上的酰基化修饰，同时也是一种指导基因表达的表观遗传机制。

研究者Satya Dandekar表示，长期以来我们一直研究想要寻找干扰潜伏HIV的新机制，而我们的目标就是让隐藏中的HIV暴露，从而能让机体免疫系统或靶向性免疫疗法药物来靶向杀灭HIV，这项研究中我们首次鉴别出了组蛋白的巴豆酰化修饰或许是驱动HIV转录的关键，同时组蛋白的去巴豆酰化也是HIV沉默的表观遗传标志物。

在众多科学家们的努力下，如今我们已经能将HIV/AIDS转化成为一种慢性疾病，然而全球仍然有数百万人携带者HIV，自然状况下HIV能进行休眠以便患者机体免疫系统和疗法无法识别，研究人员经过多年的研究希望能够破解促进HIV显现的机制，同时寻找能够逆转HIV隐藏整个过程的方法。本文研究中，研究人员对组蛋白的巴豆酰化修饰进行了研究，这种表观遗传机制能够修饰包裹DNA的蛋白质，从而影响基因表达。

【4】Nat Neurosci：表观遗传学修饰保护老年人免患阿兹海默症

doi：10.1038/s41593-018-0101-9

尽管一些遗传因素会提高患阿兹海默症的风险，但年龄是最主要的风险因素。然而，年龄是如何导致阿兹海默症发生的目前仍没有确切的解释。来自宾夕法尼亚大学的研究者们最近在《Nature Neuroscience》杂志上发表文章描述了阿兹海默症患者大脑中细胞内表观遗传学图谱的特征。他们发现，组蛋白表面的一类化学修饰会影响细胞核染色质的压缩(即组蛋白H4表面16号赖氨酸乙酰化修饰，H4K16ac)。

H4K16ac是关系人类健康的关键修饰，它调节了细胞响应外界压力以及DNA损伤的反应。研究者们发现，正常人衰老的过程中基因组新的位点会发生H4K16ac修饰的增强，而阿兹海默症患者则会出现基因H4K16ac修饰的减弱。此外，研究者们发现与阿兹海默症发生相关基因中存在H4K16ac修饰的现象。

通过对年轻人、老年人以及阿兹海默症患者的大脑组织进行比较，作者发现了H4K16ac在阿兹海默症患者中的独特性。这一发现表明正常衰老过程中表观遗传学组的改变会保护大脑免受阿兹海默症的侵害，而当这一机制发生紊乱时，人们将变得容易患上上述疾病。

【5】Nat Med：表观遗传学手段揭示阻止癌症恶化的新方法

doi：10.1038/nm.4475

最近，通过建立癌症恶化的表观遗传学模型，来自凯斯西储大学的研究者们首次成功地阻止了癌细胞在机体不同部位间的扩散。

在最近发表在《Nature Medicine》杂志上的一篇文章中，研究者们利用新型的表观遗传学技术阻止了小鼠骨癌细胞向肺部的迁移。

"目前有超过90%的癌症死亡病例是由于癌细胞的扩散引起的"，该文章的高级作者，来自凯斯西储大学遗传学与基因组学系的教授Peter Scacheri博士说道："虽然我们已经知道了很多与癌细胞恶化有关的基因，但调控这些基因表达的分子机制目前仍不清楚。我们的发现表明进增强子活性的改变对于癌细胞的恶化具有重要的作用"。

【6】Nat Commun：表观遗传学研究揭示维生素B12调控罕见疾病的机制

doi：10.1038/s41467-017-02306-5

一些罕见的疾病的发生往往属于不幸的偶然，即当父母携带突变基因的情况下，子代有可能会出现病变的表型。然而，最近由来自法国Lorraine大学以及加拿大McGill大学的研究者们发现一类罕见的，叫做"epi-cblC"的疾病，改变了以往的认知。他们发现该疾病的患者不能产生维生素B12，进而导致严重的健康问题。

该疾病的发生一般是由两个基因突变导致的，其中一个叫做"MMACHC"的基因突变来自于父亲或母亲。在一些患者中，科学家们发现该疾病是由于基因的表观遗传学修饰导致的，这种表观突变现象是源于周围另外一个基因的突变。相关结果发表在最近一期的《Nature Communications》杂志上。

cblC是先天性维生素B12代谢突变最常见的一种类型。研究者们通过对一例新生儿死亡患者进行研究，发现了影响MMACHC基因的表观遗传突变现象在患者家族中的三代人中均存在，而且在另外7名患者中，也发现其中两名患者的父亲精子中存在上述突变。之后，作者发现这一表观突变的产生是由于MMACHC基因周围的另外一个基因的阅读框改变导致的。

【7】Cell：两种表观遗传药物联合使用有望治疗非小细胞肺癌

doi：10.1016/j.cell.2017.10.022

在一项新的研究中，来自美国约翰霍普金斯基梅尔癌症中心的研究人员鉴定出一种让非小细胞肺癌(NSCLC)对免疫疗法作出更好反应的新型药物组合疗法。在这种组合疗法中，两种所谓的表观遗传治疗药物当一起使用时在人NSCLC癌细胞系和NSCLC小鼠模型中实现了强大的抗肿瘤反应。

。

在这项研究中，这些研究人员将一种被称作5-氮杂胞苷(5-azacytidine)的去甲基化药物和三种组蛋白去乙酰化酶抑制剂(histone deacetylase inhibitor drug, HDACi)药物中的一种进行联合使用。5-氮杂胞苷通过化学反应让一些抑癌基因重新激活。HDACi抑制参与细胞复制和分裂等过程并促进癌症产生的组蛋白去乙酰化酶。这种联合治疗触发一种化学级联反应，从而招募更多的免疫细胞来抵抗肿瘤，并且降低癌基因MYC的作用。基于这些发现，他们针对这种联合治疗已在晚期非小细胞肺癌患者中发起了一项临床试验。

Baylin说，开发治疗肺癌患者的方法一直是一项重要的医疗需求。他说，尽管免疫检查点疗法已向前迈出了一大步，但迄今为止，只有不到一半的肺癌患者从中受益。

【8】Nat Commun：表观遗传编辑有望帮助阐明早期乳腺癌的发生原因

doi：10.1038/s41467-017-01078-2

近日，一项发表在国际杂志Nature Communications上的研究报告中，来自伦敦大学玛丽女王学院的研究人员通过研究发现，改变单一基因的表观遗传学代码就足以促进健康乳腺细胞开始出现连锁反应变得异常;相关研究或能帮助研究人员对乳腺癌进行早期诊断，并且开发潜在的新型乳腺癌疗法。

表观遗传学改变是癌症发生的标志，但截止到目前为止，研究人员并不清楚是否自身的表观遗传学改变就足以使健康细胞踏上癌变之路;这项研究中，研究人员利用CRISPR-dCas9表观遗传学编辑工具对健康乳腺细胞的不同基因进行甲基化修饰，结果发现，这些改变能够促进乳腺细胞经历过度增生阶段，即进行异常快速的细胞分裂，这就是肿瘤形成的早期阶段。

研究者表示，只要发生细胞分类就会产生表观遗传学改变，而且研究者所进行的操作能永久性且负面地影响正常的乳腺癌细胞;Gabriella Ficz博士说道，我们很惊讶地发现，来自多个健康个体的正常细胞能够获取这些表观遗传学改变，而且表观遗传编辑工具轻轻一击就能够开启健康细胞的连锁反应，从而建立癌症细胞样的基因表达特性。

【9】Cell Metabol：利用预测性的表观遗传学时钟来延长人类寿命

doi：10.1016/j.cmet.2017.03.016

多种因素都会影响机体衰老的速度，包括饮食、遗传因素和环境干预等等，都会影响个体的寿命;为了理解每种因素影响机体衰老的机制，以及哪种因素能够帮助减缓机体的衰老，研究人员就需要一种准确的生物标志物，作为时钟来区分实际年龄和生物学的年龄。

一种传统的时钟能够测定时间的流逝，但表观遗传学时钟却能够测定生物学的年龄，同时其还能够反映人类机体衰老的过程，但为了在实验室中检测干预措施所带来的效应，近日来自布莱根妇女医院的研究人员通过研究开发了一种预测年龄的时钟来对小鼠进行相关研究，这种新型时钟能够准确预测小鼠的生物学年齡，以及遗传和饮食因素所产生的效应，从而就能够为科学家们提供一种新型工具来理解机体老化并且检测新型干预措施的效率，相关研究刊登于国际杂志Cell Metabolism上。

为了开发出这种新型时钟，研究人员对来自141只小鼠的血液样本进行研究分析，在200万个位点中他们发现甲基化谱中的90个位点或许能够帮助预测生物学的年龄，这些甲基化谱指的是基因组

中所有发生甲基化修饰的位点，随后研究人员检测了增加机体寿命和减缓衰老的干预措施给小鼠带来的效应，比如限制卡路里以及基因敲除，同时他们还利用这种新型时钟测定诱导多能干细胞 (ipsCs) 的生物年龄。

【10】Cell Rep：意外!表观遗传学药物抑制PD-L1，增强白血病免疫疗法!

doi：10.1016/j.celrep.2017.02.011

来自莫纳什大学和彼得·麦卡伦癌症中心的研究人员首次发现一种新的表观遗传学药物能够促进免疫系统杀死癌细胞，这为改进血癌治疗方案提供了强有力的新手段。

BET抑制剂是一种相对较新的药物，通过关闭肿瘤细胞表达的重要致癌基因抑制肿瘤。目前莫纳什大学和彼得·麦卡伦癌症中心正在进行一项使用BET抑制剂治疗急性髓性白血病等血癌的国际临床研究，但是迄今为止研究人员一直聚焦于这些药物如何直接诱导癌细胞死亡以及癌细胞如何产生耐药性。

在一项最新发表在Cell Reports上的研究中，该团队表明他们首创的表观遗传学药物及免疫疗法联合疗法可以产生更好的抗癌效果。该文章报道了国际临床研究的一部分实验，表明免疫系统完整且患有淋巴瘤的小鼠对BET抑制剂的反应程度优于免疫缺陷小鼠。

除了药物本来的疗效之外，研究人员还发现BET抑制剂可以关闭一种叫做PD-L1的蛋白，而肿瘤细胞正是利用这种蛋白逃过了免疫系统的杀伤。通过这种机理，BET抑制剂使肿瘤细胞对免疫系统的杀伤更敏感。

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](http://www.iikx.com)转发