科学家揭示SETD2调控骨髓增生异常综合征转白血病新机制

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：https://www.iikx.com/news/progress/8901.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！

3月20日，国际学术期刊*Blood*
在线发表了中国科学院上海营养与健康研究所王兰研究组题为*SETD2 deficiency predicts poor prognosis in MDS and accelerated MDS-associated leukemogenesis via S100a9*
的最新研究成果。该研究阐明了SETD2在调控骨髓增生异常综合征（MDS）向急性髓系白血病（AML）转化过程中的作用机制，为MDS临床治疗提供了理论基础和潜在靶标。

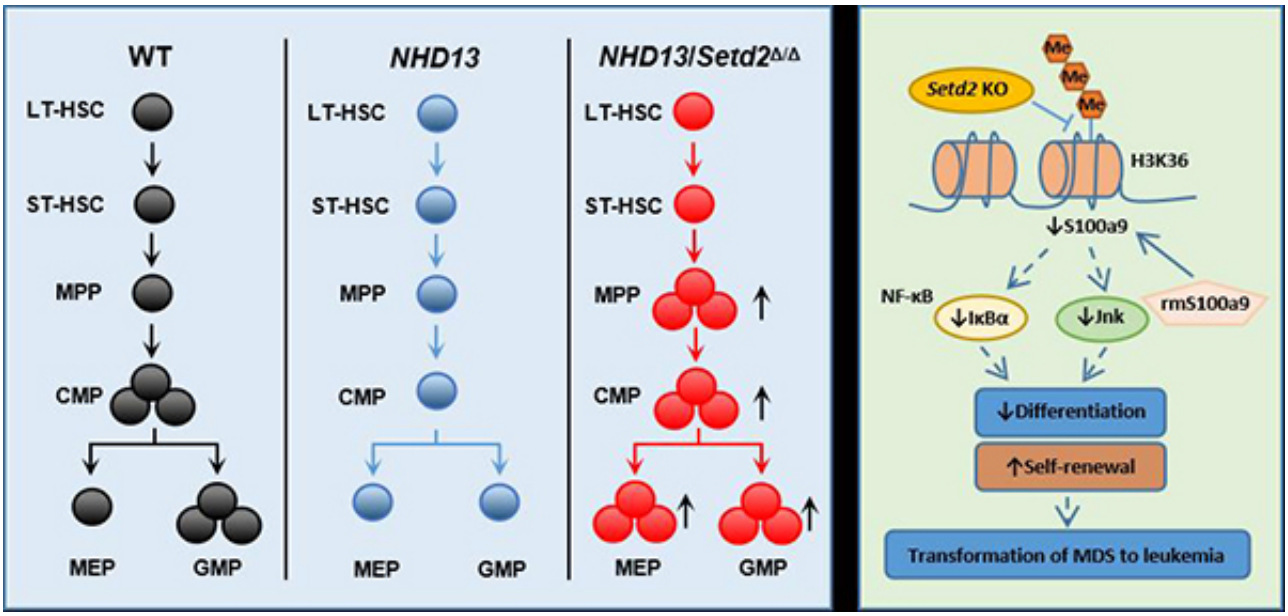
MDS是最常见的髓系恶性肿瘤之一，是起源于造血干细胞的一组异质性髓系克隆性疾病，其特征是骨髓细胞分化及发育异常且高风险向AML转化。组蛋白H3赖氨酸36甲基转移酶SETD2，在血液系
统恶性肿瘤的
发病过程中起着重要作用，
在AML和慢性淋巴系白血病（CLL）中，*SETD2*
低表达都显著促进白血病的发生。SETD2在MDS发生发展以及向AML转化中的作用目前尚不清楚。

博士生陈冰怡和胡成龙在研究员王兰的指导
下，发现*SETD2*
的低表达预示了MDS的不良预后，
并发现了Setd2的新功能：*Setd2*
的缺失显著加速了MDS向AML的发展，表明*Setd2*
在NHD13驱动的
MDS向AML的转化中起着重要的
肿瘤抑制作用。从机制上讲，*Setd2*的缺失会增强*NHD13*
小鼠造血干祖细胞的自我更新，并损害*NHD13*
小鼠造血干祖细胞的髓系分化。*Setd2*的缺失在*NHD13*
小鼠的MDS阶段和AML阶段均发挥着独特的作用，包括HSC通路的上调和骨髓细胞分化通路的下调。该项研究确定在*NHD13*白血病细胞中，钙结合蛋白*S100a9*是*Setd2*
的靶基因，在*NHD13*小鼠的骨髓造血干祖细胞中*Setd2*的缺失引起MAPK和NF-
κB信号通路发生调变，
从而使白血病起始细胞具有更强的生长优势。*S100a9*
会触发包括MEP在内的造血干祖细胞死亡，并导致MDS中无效的造血作用。而且研究发现，加

入重组蛋白S100a9可以恢复敲除*Setd2*
的表型。此研究首次阐明Setd2在MDS中的作用机制，为Setd2在血液肿瘤中的研究提供新的研究策略。

营养与健康所研究员王兰和上海交通大学医学院附属瑞金医院研究员孙晓建为该论文通讯作者，营养与健康所/瑞金医院血液学研究所博士生陈冰怡、上海儿童医学中心主治医师宋君红和营养与健康所博士生胡成龙为该论文第一作者。这项工作得到多家医疗和科研单位合作者的大力支持，包括上海交通大学医学院附属瑞金医院中国工程院院士陈赛娟、中国科学院院士陈竺，美国迈阿密大学医学院教授Stephen Nimer，复旦大学上海医学院教授蓝斐，复旦大学附属肿瘤医院主任医师张群岭以及上海交通大学医学院附属瑞金医院北院主任医师张苏江等。此课题得到国家自然科学基金委、科技部、中科院和医学基因组学国家重点实验室的资助。

论文链接



图：*Setd2*
在NHD13驱动的MDS向A
ML的转化中起着重要的肿瘤抑制作用。左，*Setd2*的缺失增强*NHD13*
小鼠造血干祖细胞的自我更新；右，*Setd2*功能的分子机制图。

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