

SETD2突变与白血病耐药关联性的最新报道

最近, 美国Armstrong研究组的新发现进一步表明SETD2与化疗耐药性显著相关, 该文在近期Nature Communications发表 (<http://www.nature.com/ncomms/2014/140324/ncomms4469/full/ncomms4469.html>)。

一般认为, 癌症主要是由改变DNA核酸序列的遗传变异引起的。然而, 越来越多的证据提示表观遗传因素在癌症发生发展中也起重要作用。SETD2是一个关键的组蛋白修饰酶基因, 负责催化组蛋白H3第36位赖氨酸的三甲基化(H3K36me3)。在正常细胞的转录延长过程中, SETD2被用来准确标记需要转录的外显子区域, 在调节可变剪切中扮演重要角色, 而且SETD2对于DNA错配修复也是必需的。尽管SETD2突变被提示与许多人类癌症的发生相关, 但SETD2突变在癌症中的功能重要性仍未明确。

近期我所程涛教授牵头的白血病合作研究确定了SETD2在人类白血病发生和发展中的重要作用。 (<http://www.nature.com/ng/journal/vaop/ncurrent/abs/ng.2894.html>) 该研究表明SETD2的功能破坏导致了H3K36me3的整体水平缺失, 在伴有常见染色体易位的情况下, SETD2功能破坏大大地加快了多种急性白血病的发生和发展。

Armstrong研究组发现在两个不同的B细胞急性淋巴瘤白血病人人群中, SETD2的突变频率分别为5%和12%, 与从中国人群中得到的数据一致。在伴MLL易位和ETV6-RUNX1易位的原发白血病人中, SETD2的突变频率更高, 分别为22%和13%。为了证实表观调控基因的突变在白血病复发中可能起重要作用, 研究人员对SETD2在内的472个表观调控基因和频繁突变基因进行了靶向测序。在初诊时, 22%的白血病人有表观调控基因的突变。但是令人惊奇的是, 表观因子突变在与初诊匹配的复发病人中的频率显著升高。59%的复发病人有表观突变, 30个病人中有11个在复发时出现了表观调控基因的体细胞突变。信号通路的基因如KRAS、NRAS和FLT3在病人初诊与复发时具有相似的突变谱, 这与表观调控基因形成鲜明的对比。这项临床报道显示出SETD2突变在经常出现化疗抗性和预后生存不良的急性淋巴瘤白血病人复发病人中的重要作用。

稿源: 编辑: 宣传科

网站导航 | 联系我们 | 使用帮助 | 网站声明

主办: 中国医学科学院血液学研究所血液病医院 技术支持: 北方网

您是第 位访问者 备案序号: 津ICP备05001070号

建议使用IE6.0以上浏览器, 分辨率1024*768