



表观遗传学修饰在血液肿瘤中的研究进展*

杨程** 夏琳** 赫童 苟阳 唐永杰 彭贤贵 张曦*** 张云芳***

(中国人民解放军陆军军医大学第二附属医院血液病医学中心, 重庆 400037)

摘要 血液肿瘤作为一类常见恶性肿瘤疾病主要包括各类白血病、多发性骨髓瘤以及恶性淋巴瘤。随着现代社会高速发展, 人群发病率呈逐年升高趋势, 且发病年龄逐渐低龄化, 发病原因与环境因素以及遗传因素密不可分。近年来研究发现, 表观遗传学修饰在血液肿瘤发生发展的过程中扮演了重要角色, 一些相关修饰基因作为血液肿瘤的治疗靶点在临床应用上取得了重要进展。针对近年来表观遗传学修饰在血液肿瘤中的研究新进展, 本文将系统综述DNA甲基化、组蛋白修饰、非编码RNA及RNA修饰等在血液肿瘤发病机制方面的研究进展。

关键词 血液肿瘤, 表观遗传学, RNA修饰, 非编码RNA

中图分类号 R733

DOI: 10.16476/j.pibb.2019.0269

血液肿瘤是由机体自身遗传因素、环境变化、年龄增长等因素相互作用使得造血系统干细胞分化阻滞并伴随原始细胞的异常增殖、抑制机体正常造血功能的一类恶性肿瘤疾病。其中以白血病为例, 就具有发病机制复杂、难治、易复发和治愈率低等缺点, 是威胁人类健康的恶性疾病^[1]。随着基因表达谱分析^[2]、二代测序技术^[3]、单细胞微流控测序技术^[4]等在临床上的成熟应用以及表观遗传学领域的迅速发展, 血液肿瘤的发生、发展机制及变化过程逐渐清晰。目前, 造血干细胞移植已经成为治疗白血病的重要手段, 然而造血干细胞的质量、来源及植入患者体内后的发育和功能状况仍是制约最终疗效的瓶颈。同时, 白血病细胞的特点和调控机制还不甚清楚, 也制约了白血病的彻底清除。近年来, 部分研究发现, RNA介导的表观遗传学修饰对干细胞具有重要调控作用, 已成为生命科学热门研究领域之一, 其在血液肿瘤中的研究进展迅速^[5-6]。因此, 针对近年来表观遗传学修饰在血液肿瘤中的研究进展, 本文重点综述表观遗传学相关基因突变、DNA甲基化^[7]、组蛋白修饰及RNA和RNA修饰等表观遗传学修饰在血液肿瘤发病机制、诊断和靶向治疗^[8]中的研究进展。

1 临床常见的血液病种类及发病机制

临床常见的血液肿瘤包括淋巴细胞系肿瘤和髓系细胞肿瘤两大类。其中淋巴细胞系肿瘤又分为急性淋巴细胞白血病 (acute lymphoblastic leukemia, ALL) 及淋巴细胞相关肿瘤等^[9]; 髓系肿瘤则包含急性髓系白血病 (acute myeloid leukemia, AML)、骨髓增殖性肿瘤 (myeloproliferative neoplasm, MPN) 和骨髓增生异常综合征 (myelodysplastic syndrome, MDS) 等^[10]。

ALL是血液系统中淋巴细胞异常增殖引起的一类恶性血液肿瘤, 儿童发病率较高^[11]。ALL的发生主要是正常造血干细胞在分化发育为淋巴细胞的过程中, 受到多种因素干扰, 发生分化阻滞而停留于某个发育阶段并进行恶性增殖, 从而严重影响

* 重庆市基础研究与前沿探索 (cstc2019jcyjX0010) 和重庆市社会事业与民生保障科技创新专项 (cstc2017shmsA130003) 资助项目。

** 并列第一作者。

*** 通讯联系人。Tel: 023-68755609

张曦。E-mail: zhangxxi@sina.com

张云芳。E-mail: zhangyf@tmmu.edu.cn

收稿日期: 2019-11-14, 接受日期: 2020-04-08

正常淋巴细胞的发育及生理功能^[12-13].按细胞类型划分, ALL可划分为急性B淋巴细胞白血病(B-cell acute lymphoblastic leukemia, B-ALL)和急性T淋巴细胞白血病(T-cell acute lymphoblastic leukemia, T-ALL),通常临床上B-ALL的发病率要远远高于T-ALL^[12-13].髓系肿瘤的发生则是骨髓中不成熟的髓系相关造血细胞异常克隆导致的恶性肿瘤,具有高度异质性的特点.其中AML的发病主要是由于环境变化及遗传改变导致骨髓髓系细胞分化、成熟障碍和凋亡受阻而发生髓系前体细胞的恶性增殖聚变,从而影响正常的造血功能^[10].目前研究表明,基因突变对血液肿瘤的发生具有重要驱动作用,遗传及环境因素共同决定基因突变被选择性保留,后突变可被先突变驱使产生,而最初始

阶段的突变基因最为重要^[14].基因突变的细胞无法直接诱导产生血液肿瘤,而单个血液肿瘤患者通常具有多种非特异性的基因突变类型^[12].

临床上常见的淋巴细胞相关的肿瘤基因改变主要有以下几种(表1),DNA修复相关的抑癌基因、RNA剪接修饰相关基因、淋系分化相关基因、细胞周期相关基因(G1/S转化)、JAK-STAT和AKT信号通路相关基因、NF- κ B信号通路相关基因以及DNA甲基化和组蛋白修饰相关基因.常见的髓系肿瘤突变基因类型及功能可分为以下几类(表1),转录因子、抑癌基因、信号途径成分、剪接体成分以及表观遗传学调控基因.不同类型的血液肿瘤中,基因突变的类型和种类存在一定程度的交叉^[15].

Table 1 Gene mutations associated with clinical hematological malignancies

表1 临床上常见的血液肿瘤相关突变基因

血液肿瘤	功能/通路	基因	参考文献
淋系	DNA修复(抑癌基因)	ATM、CDKN2A	[16-17]
	RNA剪接修饰	SF3B1、DIS3、FAM46C	[18]
	淋系分化	IKZF1/2/3、PAX5、ETV6、BCL6、PRDM1、IRF4、NOTCH1	[19-20]
	细胞周期(G1/S转化)	CDKN2A/B/C、RB1、CCND1、BIRC、TP53	[20-21]
	JAK-STAT和AKT信号通路	JAK1/2、N/K RAS、BRAF、NF1、FLT3、PTEN、MYC	[22]
	NF- κ B信号通路	CD79A/B、CARD11、TNFAIP3、MYD88、TRAF	[23]
	DNA甲基化和组蛋白修饰	MLL2、MMSET、UTX、EZH2、CREBBP、TET2、DNMT3A	[24]
髓系	转录因子	RARA、IKZF1、CEBPA、GATA2、RUNX1、ETV6、NPM1	[25-26]
	抑癌基因	WT1、TP53、CDKN2A	[17, 21]
	信号通路成分	ABL、FLT3、JAK2、PDGFR、CBL、LNK、MPL、FGFR1、KIT、PTPN11、RAS	[25, 27]
	剪接体成分	U2AF1、SF3B1、SRSF2、ZRSR2	[18]
	表观遗传学调控	ASXL1、MLL、TET2、SUZ12、MYST3、DNMT3A、EZH2、UTX	[28-30]

研究发现,在髓系血液细胞肿瘤中,AML患者的平均基因突变数量最多,MDS次之,MPN最少^[10].基因FLT3-ITD常为AML晚期出现的突变,而NPM1、SKP2、SMC1A、TET2等则为AML病人中早期出现的突变基因^[31];在MPN患者中,CALR为早期突变,TET2、DNMT3A通常先于JAK2^{V617F}突变产生,而IDH1则为后期突变^[32];在MDS患者中,SF3B1和GATA2基因突变先于TET2和EZH2突变^[33].基因突变随着细胞的分裂而发生改变,大量的基因突变决定了血液肿瘤的多克隆性.从肿瘤克隆结构分析,由难到简依次为AML、MDS、MPN^[10].通过对200例AML病人的克隆分析发现,50%的病人体内都会出现一个白血病干细

胞主克隆(founding clone)和1~3个亚克隆(subclone)^[15];通过对313例MDS患者的克隆分析,发现有2个以上基因突变的MDS患者中,62%为单克隆,34%有亚克隆^[33];大部分MPN患者只有1个基因突变,为单克隆肿瘤改变^[32].

2 表观遗传学修饰在血液肿瘤中的机制研究

表观遗传学是在近几十年迅速发展起来的一门新兴学科,主要研究在细胞核DNA序列不发生改变的情况下,基因功能的可逆、可遗传性改变在调控基因表达、性状遗传及疾病发生等方面的重要作用^[34].具体来说,表观遗传学修饰是指在不依赖

于基因核苷酸序列变化而产生基因活性变化的可遗传改变,包括DNA甲基化、组蛋白修饰、染色体重塑以及RNA和RNA修饰等介导的基因转录以及翻译活性改变^[35].目前研究发现,表观遗传学修饰受到机体、细胞内外环境改变的显著影响,在获得性性状的跨代遗传、干细胞命运决定、癌症发生等过程中具有重要的调控作用^[36].过去的几十年里,大量研究证实,表观遗传修饰(如DNA甲基化和组蛋白修饰)在白血病发生及发展过程中发挥了重要作用(图1),并被认为是治疗不同类型白血病和其他血液恶性肿瘤的重要靶点^[37],同时也在临床上也实现了很好的治疗效果^[38],例如基于抑制DNA甲基化的抗肿瘤药物阿扎胞苷及地西他滨

在治疗急性髓系白血病(AML)和骨髓增生异常综合征(MDS)方面具有显著疗效^[39].近些年,随着RNA表观修饰不断被发现以及“表观转录组学”概念的提出^[40],越来越多的证据表明,RNA表观修饰及相关的调控因子可以通过影响RNA生物合成及功能发挥过程中的不同方面,例如剪切、出核转运、稳定性及翻译等,从而实现了对正常细胞生长、自我更新以及分化的稳态调控,并且在恶性血液病的发病机制中具有重要的调控作用^[41].下文将针对DNA甲基化、组蛋白修饰、非编码RNA以及RNA修饰在血液肿瘤调控机制方面的研究进行详细探讨.

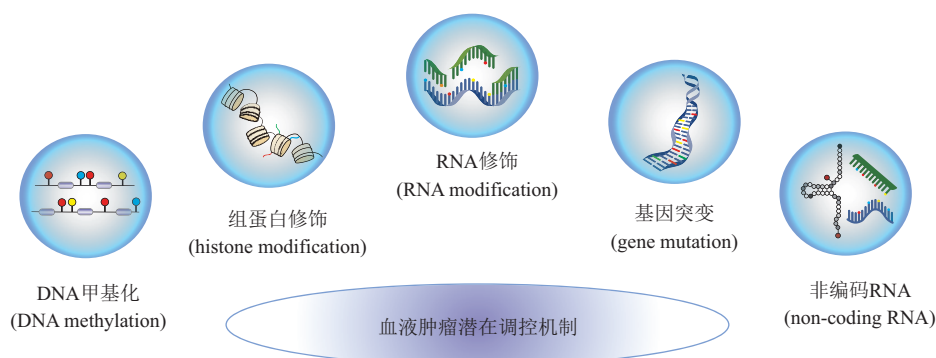


Fig. 1 Potential regulation mechanism in hematological malignancies

图1 血液肿瘤潜在调控机制

2.1 DNA甲基化

DNA甲基化(DNA methylation)是重要的表观遗传修饰之一,在大多数真核生物中广泛存在.目前DNA甲基化主要是指在甲基转移酶(DNA methyltransferase, DNMT)的催化下,DNA序列上特定位点的胞嘧啶(cytosine, C)被选择性地添加甲基,形成5-甲基胞嘧啶(5mC)^[42].目前已知的甲基化转移酶主要有DNA从头甲基化酶DNMT3A、DNMT3B、DNMT3L及DNA甲基化维持酶DNMT1等^[43].大量研究证实,DNA甲基化能够引起染色质结构、DNA稳定性等发生改变,从而控制机体基因的表达.基因启动区CpG岛甲基化和组蛋白甲基化能够调控基因表达,发挥控制基因开关的作用,低甲基化可导致染色体不稳定,使基因异常活化,高甲基化则导致基因沉默.目前大量研究证实,DNA甲基化的异常与血液肿瘤的发生发展关系密切^[44-45].

DNA甲基化在造血干细胞自我更新及分化过程中具有重要作用.Farlik等^[46]研究发现,造血干细胞在细胞分化过程中涉及广泛的表观组重构过程.Broske等^[47]发现,DNMT1的缺失使髓系干细胞不能正常分化成粒系及淋巴细胞,对造血干细胞及其祖细胞分化潜能造成影响.白血病中的甲基化异常主要为某些基因的CpG岛发生甲基化,致使基因表达封闭,影响细胞的正常功能^[48].大量研究表明,白血病患者中抑癌基因的CpG岛处于高甲基化状态.例如,Murai等^[49]发现在急性淋巴细胞白血病、急性髓细胞白血病、多发性骨髓瘤患者中均存在促凋亡基因BNIP3基因位点的高甲基化,使BNIP3基因沉默.Hasegawa等^[50]也发现急性白血病、浆细胞疾病、非霍奇金淋巴瘤、MDS存在p15基因高甲基化,并且一些p15基因甲基化水平正常的早期患者在疾病进展过程中也会发生高甲基化.此外,Jiang等^[51]发现DNA异常的甲基化是抑

癌基因 TSG 沉默和 MDS 向 AML 进展的最主要机制, 从而为地西他滨治疗由 MDS 进展而来的 AML 提供了理论依据. Garzon 等^[52] 研究发现去甲基化药物治疗前靶向 DNA 甲基化转移酶 (DNMT3A/DNMT3B/DNMT1) 的小 RNA (miR-29b) 水平与白血病的临床疗效相关, 进一步表明 DNA 甲基化与白血病的发生与治疗密切相关.

2.2 组蛋白修饰

组蛋白修饰 (histone modification) 是指组蛋白在相关酶作用下发生甲基化、乙酰化、磷酸化、腺苷酸化、泛素化及 ADP 核糖基化等修饰过程^[53]. 研究表明组蛋白修饰酶以及去修饰酶在血液肿瘤的发生发展中具有重要的调控作用^[54-55]. SETD2 是编码修饰组蛋白 H3 第 36 位赖氨酸三甲基化 (H3K36me3) 的甲基转移酶. 在人类肾癌、神经胶质瘤、乳腺癌以及急性白血病等多种癌症中均检测到 SETD2 基因功能缺失性突变, 提示其具有重要的抑癌基因功能^[56]. 研究发现, 在 SETD2 功能缺失的 MLL 病人骨髓细胞中, 全基因组 H3K36me3 修饰水平降低, H3K79me2 修饰水平进一步升高, 然而 H3K36me3 修饰水平降低后并没有进一步激活 MLL 靶基因, 而是调控了一组新的基因集. 抑癌基因 ASXL1 等被抑制, 癌基因 ERG 等被激活, 进而促进 MLL 白血病进展^[57]. JMJD3 是一个应激诱导 H3K27me3 去甲基化的酶, 也被称为 KDM6B. 多项研究表明, JMJD3 在恶性血液病的起始和发展进程中具有重要的调控作用, 参与了免疫细胞的分化以及免疫应答. 在 T 细胞急性淋系白血病 (T-ALL) 中, NF- κ B 诱导 JMJD3 高表达与 NOTCH1 密切相关, 能够激活 T 细胞特异的致癌靶基因^[58]. 然而, 在急性髓系白血病 (AML) 中研究发现, JMJD3 的高表达可以缓解一部分 FAB 分型的 AML 病人骨髓造血细胞的分化抑制, 并且通过临床分析发现 JMJD3 高表达的病人生存期明显延长^[59]. 进一步机理研究发现, JMJD3 通过调控 H3K4 以及 H3K27 的甲基化水平激活一系列的髓系分化调节基因, 并且通过与 C/EBP β 互作从而参与了抗 AML 的作用^[59].

2.3 非编码 RNA

在人类基因组中, 有 95% 的 DNA 序列并不编码蛋白质, 而在其他真核生物基因组中也存在大量非编码蛋白的 DNA 序列^[60]. 非编码 RNA (non-coding RNA) 的种类包括 rRNA、tRNA、snRNA 等以及近年来发现的长非编码 RNA (long non-

coding RNA, lncRNA, 长度通常大于 200 nt)、小非编码 RNA (small non-coding RNA, sncRNA) 以及环形 RNA (circular RNA) 等^[61]. 这些非编码 RNA 虽然不具有编码蛋白质的能力, 但是具有特定的生物学功能, 如参与了 RNA 的加工及修饰、稳定 mRNA 并调控细胞的翻译水平、蛋白质的运输、影响染色质结构等. 并在多种生命过程中发挥了重要的作用, 例如参与早期胚胎发育、生殖细胞生物生成、干细胞命运、癌症发生、获得性遗传等^[62-63].

近年来, 随着功能基因组学及高通量测序技术的迅速发展, 研究人员发现多种非编码 RNA, 如 lncRNA、miRNA 等, 在血液肿瘤发生发展中具有重要的调控作用^[64]. Bill 等^[65] 通过对 400 多个 RNA-Seq 数据库的基因表达分析, 发现了 111 个白血病干细胞 (leukemia stem cells, LSCs) 特异的 lncRNA, 其中 lncRNA-DANCR 在 LSCs 特异的 lncRNA 中其表达上调最为显著. 在 LSCs 中敲除 DANCR 导致 LSCs 自我更新能力降低并促使细胞进入静止期. 此外, 在 AML 小鼠模型中敲除 DANCR 能够显著延长移植小鼠的生存期, 提示白血病干细胞特异的 lncRNA 可能具有作为临床治疗靶点的潜能^[65]. Schwarzer 等^[66] 通过对人类造血系统不同谱系细胞中非编码 RNA 的系统分析鉴定了粒细胞系特异的非编码 RNA 谱图, 并通过联合急性髓系白血病 (AML) 病人的样本分析, 发现了 AML 预后相关的非编码 RNA 谱图特征, 提示非编码 RNA 在血液肿瘤的发生过程中具有重要的调控作用.

miRNA 是一类长度在 18~24 nt 之间的非编码小 RNA, 其前体 RNA 在 Drosha 及 Dicer 酶切割之后, 形成成熟的 miRNA, 并通过与 AGO 家族蛋白结合发挥转录后调控作用, 如降解 mRNA、影响蛋白质翻译等过程, 进而在多种生物过程中发挥重要的调控作用^[67]. 研究发现, miRNA 参与了多种人类疾病以及癌症的发生发展, 在癌症中或发挥促癌作用、或抑癌作用^[68]. 近年来多项研究发现, miRNA 在血液肿瘤的发病及预后过程中具有重要调控作用^[69-70], 尤其在具有高致死率的急性髓系白血病 (AML) 中, miRNA 具有 AML 特异的表达模式图谱, 表现为 miRNA 的表达模式随着 AML 亚型的不同以及基因突变类型的不同呈现不同的表达模式, 与 AML 的发病进程密切相关^[71-72]. 例如: 在 NPM1 突变的 AML 中, 研究人员发现, miR-10a、

miR-10b 以及 miR-196b 的表达出现显著上升, 而 miR-192 的表达则显著下降; 在 t (8; 21) (q22; q22.1) RUNX1-RUNX1T1 突变的 AML 病人中, miR-126 以及 miR-146a 的表达出现显著上升; 在 FLT3-ITD 病人中, miR-155 呈现高表达^[72-73]. 此外, miRNA 的表达与 AML 病人的预后还密切相关. 研究表明, 血清中 miRNA-10b 的表达升高与 AML 预后不良密切相关^[74], miR-181 家族的所有 miRNA 在预后良好的 AML 病人 (如 CN-AML 合并 CEBPA 突变的病人) 中呈现高表达, 而 miR-181 家族表达下降则常见于预后不良的 AML 病人, 如 CN-AML 合并 FLT3-ITD 等^[75-76]. Garzon 等^[77] 发现, 相较于细胞遗传学不正常 (CA-AML) 的病人, 细胞遗传学正常 (CN-AML) 的病人中有 10 种 miRNA 的表达出现上升 (miR-10a、miR-10b、miR-16-2、miR-21、miR-26a、miR-30c、miR-181b、miR-192、miR-368、let-7a-2), 13 种 miRNA 的表达出现显著下降 (miR-126、miR-145、miR-182、miR-183、miR-191、miR-193、miR-194、miR-196b、miR-199a、miR-200c、miR-203、miR-204、miR-299). 以上这些研究多集中在对不同类型的 AML 病人中 miRNA 的表达特征研究, 表明 miRNA 可以作为一种潜在的临床诊断标志分子用于不同类型血液肿瘤的诊断及预后评判. 此外, miRNA 在造血干细胞分化过程中也发挥了重要的调控作用. miR-125a 在造血干细胞中能够通过下调 Lin28A 的表达抑制造血干细胞的分化, 促进前期血液肿瘤的发生^[78], 而抑制 miR-22 的表达则能够显著抑制多种致癌基因 (例如 CRTC1、FLT3 以及 MYCBP) 的表达, 从而作为一个抗肿瘤因子在体内有效抑制白血病的发展^[79].

3 RNA 修饰

RNA 修饰 (RNA modification) 近年来作为一种全新的表观遗传学修饰, 在基因的转录后调控方面发挥着重要作用^[80]. 最早关于 RNA 修饰的研究主要集中在 tRNA 以及 rRNA 上, 而对于 mRNA 上 RNA 修饰则研究的相对较少, 主要以 RNA 上胞嘧啶第五位氮原子的甲基化 (m^5C) 为主. 然而近年来发现, 除了 m^5C , mRNA 上存在多种 RNA 修饰种类, 比如 m^6A 、 m^1A 、假尿嘧啶、 m^7G 、 m^3C 等, 在调控 mRNA 的翻译、选择性剪接、降解等方面具有重要作用^[81-83] (图 2). 此外, 由于 RNA 修饰种类繁多, 目前已发现的 RNA 修饰类型多达 170

多种, 不同类型的 RNA 修饰的含量和功能也具有很大差异. 总体来说, RNA 修饰可以分为 RNA 甲基化 (RNA methylation) 和 RNA 编辑 (RNA editing), 其中甲基化修饰是 RNA 修饰的主要形式之一, 约占 RNA 修饰类型总量的 2/3^[84]. RNA 甲基化修饰主要发生在碱基基团上的氮原子、碳原子以及核糖 2'OH 的氧原子等特殊位置上^[85]. 近年来的研究表明, RNA 修饰在造血干细胞分化及骨髓正常造血过程中具有至关重要的作用, RNA 修饰水平异常能够打破造血干细胞及各级前体细胞的自我更新及分化稳态, 从而破坏正常造血过程, 促使恶性血液病的发生^[86].

3.1 RNA 甲基化: m^6A 修饰及其相关修饰酶

N6-甲基腺嘌呤 (m^6A) 是在碱基腺嘌呤 (A) 的第 6 位氮 (N) 原子上发生的甲基化, 是真核生物 mRNA 中最为广泛的甲基化修饰形式之一. m^6A 甲基化修饰受到甲基转移酶 (Writers: METTL3、METTL14、WTAP 及 KIAA1429 等), 去甲基化酶 (Erasers: FTO 及 ALKBH5 等) 以及识别 m^6A 修饰的读码器 (Readers/Effectors: YTHDF1/2/3 及 ELAVL1 等) 的共同调控^[41] (图 2a). m^6A 是一种动态可逆的修饰方式, 在转录后调控中发挥重要作用, 其在调控基因表达、剪接、RNA 编辑、RNA 稳定性、控制 mRNA 寿命、介导环状 RNA 翻译等方面扮演重要角色, 具有重要的研究意义^[87-88]. 大量研究表明 m^6A 与癌症的发生和转移、胚胎发育、脂类代谢、环状 RNA 翻译、DNA 损伤修复等均有紧密联系^[89]. 同时, m^6A 在干细胞自我更新和分化、机体生物钟控制、RNA 代谢调控, 如 mRNA 稳定、拼接、运输以及 RNA 蛋白质交互过程中扮演着关键的角色^[90].

m^6A 修饰参与白血病的第一个线索是 WTAP (Wilms tumor 1-associated protein) 基因^[91]. WTAP 最初被鉴定为肿瘤抑制基因, 但在白血病中 WTAP 却是一种致癌基因, WTAP 过表达与白血病的预后不良相关^[92]. WTAP 基因在临床急性髓系白血病 (AML) 病人表达显著上调, 而在 AML 细胞系中抑制 WTAP 基因的表达则会抑制 AML 细胞的增殖, 并诱导其凋亡、减少 LSCs 的扩散从而减缓白血病的发展^[92].

AML 是 METTL3 和 METTL14 表达水平最高的癌症之一^[93]. 在人和小鼠的 AML 细胞系中干扰 METTL3 和 METTL14 的表达可显著减少白血病干细胞的增殖, 而过表达 METTL3 和 METTL14 则会

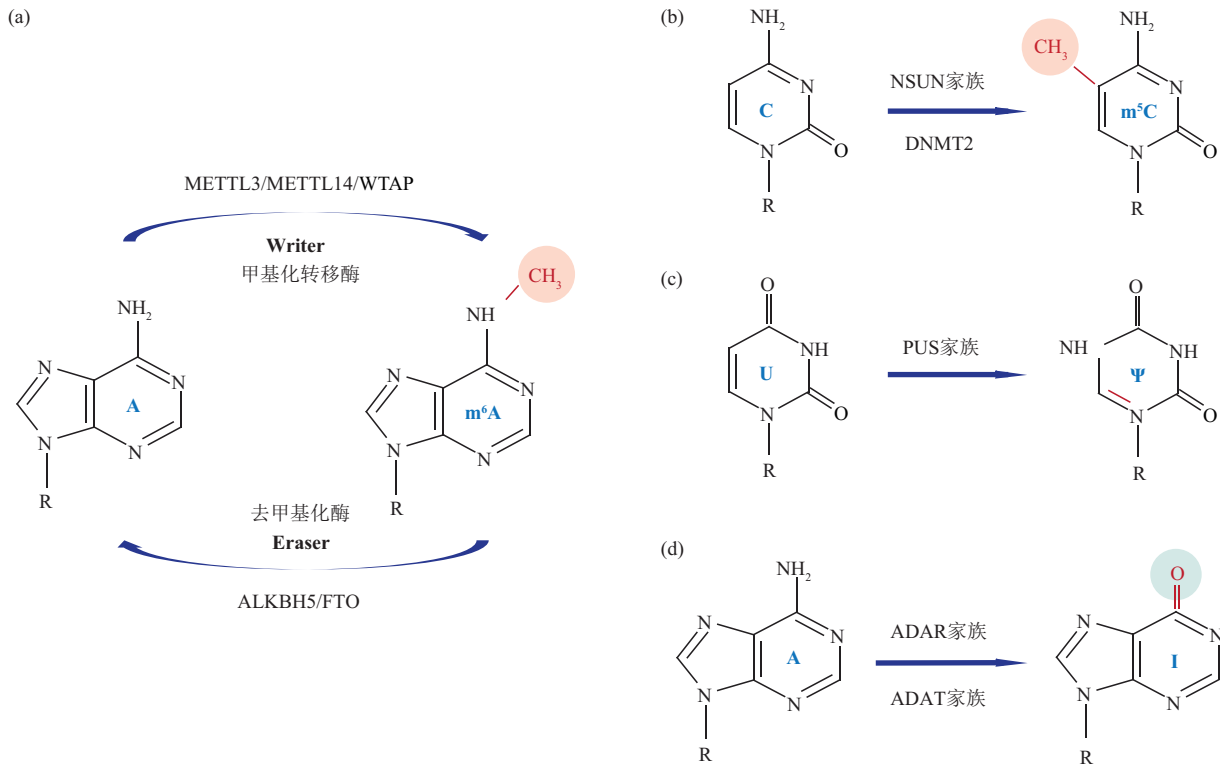


Fig. 2 Some RNA modifications and their associated enzymes

图2 部分RNA修饰及其修饰酶

(a) m⁶A 甲基化酶 (如METTL3、METTL14、WTAP) 及去甲基化酶 (如FTO、ALKBH5). (b) m⁵C 及其甲基化酶 (如NSUN2、DNMT2). (c) 假尿嘧啶及其修饰酶 (如PUS7). (d) A-to-I RNA编辑及其编辑酶 (如ADAR1、ADAR2、ADAR3、ADAT1、ADAT2、ADAT3).

引起LSCs的恶性增殖^[94-96].此外,大量研究发现,METTL3和METTL14在小鼠和人类造血干细胞中高度表达,随着造血干细胞的髓系分化,其表达水平逐渐降低^[94-96].在造血干细胞(hematopoietic stem cells, HSCs)中过表达METTL3和METTL14可促进HSC的增殖并抑制髓系分化,提示m⁶A水平升高可能影响HSCs的正常分化途径,导致各种祖细胞在骨髓中大量增殖积累,从而导致恶性血液病的发生^[94-96].

急性巨核细胞白血病(acute megakaryoblastic leukaemia, AMKL)是多发于儿童的一种血液肿瘤,其中以骨髓中异常巨核细胞增多为特征.遗传学分析提示,部分AMKL病人中RBM15基因和MKL1基因之间存在染色体易位现象^[97].RBM15是m⁶A甲基转移酶复合体中的一员,能够与METTL3和METTL14等共同介导m⁶A修饰的形成^[98].此外,RBM15还可以直接结合并调控关键造血分化基因(如GATA1、RUNX1、C-MPL和

TAL1等)转录本的选择性剪切^[99],从而影响蛋白质的功能.研究人员发现,条件性敲除RBM15的小鼠中,阻滞了B细胞的分化以及髓系细胞和巨核细胞的扩张^[100],提示m⁶A修饰水平的异常调节可能影响了造血干细胞的体内分化.除了m⁶A的甲基化修饰酶,Chen实验室^[101]发现m⁶A的去甲基化酶FTO在恶性血液肿瘤中具有重要的调控作用.FTO是最早发现的m⁶A的去甲基化酶,在体内、外都能够主动去除mRNA上的m⁶A修饰.通过对100多个AML病人的芯片数据分析以及Q-PCR验证发现,FTO在AML病人体内表达明显升高,显著降低了抑癌基因ASB2和RARA mRNA上m⁶A修饰水平,从而下调ASB2和RARA的表达,促进白血病原癌基因介导的细胞癌变以及白血病的发生,并抑制全反式维甲酸(all-trans-retinoic acid, ATRA)诱导的AML细胞分化,阻碍临床上通过维甲酸治疗AML.

3.2 RNA甲基化： m^5C 及其相关修饰酶

目前在人类中已知的 m^5C 修饰酶有两类，一类是NSUN家族的蛋白质，一类是DNMT2^[36]（图2b）。NSUN家族中的NSUN2可以对多种非编码RNA以及mRNA进行 m^5C 修饰，在调控干细胞发育、神经性疾病以及肿瘤细胞的增殖及恶变转移等方面具有重要作用^[102]。DNMT2属于DNA甲基转移酶家族中的重要一员，其序列保守性及催化甲基转移的机制与DNMT家族其他成员极其相似，但是其作用底物却是tRNA而非DNA^[36]。近年来发现DNMT2在组织器官发育、造血生成、表观遗传信息跨代传递以及应激条件下细胞内tsRNA的生物生成具有重要调控作用^[36]。值得一提的是，近年来通过数据分析发现DNMT2在数百种肿瘤中表达显著升高，并且发现60种DNMT2的体细胞突变类型在多种组织肿瘤中存在，提示DNMT2及其介导的RNA上 m^5C 修饰对肿瘤的发生发展具有重要作用^[103-104]。

此外，NSUN2和DNMT2都参与了机体对5-氟尿嘧啶（5-fluorouracil）和阿扎胞苷（5-AZA）的应答。阿扎胞苷是一种DNA甲基化拮抗剂，作为甲基底物与SAM竞争性的结合DNA甲基转移酶，并将之兼并在DNA上，显著抑制细胞内DNA的甲基化水平^[105]。阿扎胞苷作为一种上市的抗癌药物，在临床上已广泛应用于多种血液肿瘤例如骨髓增生异常综合症（MDS）和急性髓系白血病（AML），并具有较好的治疗效果^[106-107]。此外，除了抑制DNA甲基化外，阿扎胞苷实际上是一种核糖核酸，其本来的靶向分子是RNA而非DNA^[105]。多项研究表明，阿扎胞苷可以作为RNA甲基转移酶抑制剂，抑制细胞内RNA上的 m^5C 水平^[108]。实际上，约90%的阿扎胞苷都兼进入RNA序列中，对细胞中RNA上 m^5C 的表达抑制效率显著高于DNA^[105]，进一步提示RNA上的 m^5C 修饰对血液肿瘤的发生及治疗也可能具有重要调控作用。

研究人员发现，在MDS及AML患者中，RNA上的 m^5C 修饰酶的表达显著升高，并且在阿扎胞苷敏感白血病细胞系以及非敏感白血病细胞系中，RNA上的 m^5C 修饰酶可以通过与不同分子，例如hnRNP、CDK9、CDK7以及TET2和转录因子等相互作用形成迥异的多分子复合体，并通过与RNA聚合酶Pol-II相互作用，在新生RNA的位置激活染色体的构象变化，参与阿扎胞苷敏感的白血病细胞的存活调控^[104]，表明 m^5C 修饰确实参与了

血液肿瘤的发生。

3.3 tRNA假尿嘧啶修饰调控造血干细胞命运决定

造血干细胞（HSCs）自我更新及分化稳态平衡是维持机体正常造血的先决条件，而造血干细胞自我稳态失衡则会导致各种血液疾病的产生^[109]。近年来关于造血干细胞的研究表明表观遗传学修饰在维持干细胞稳态维持方面发挥了重要的作用^[110]。假尿嘧啶修饰（pseudouridylation）是在20世纪50年代第一个被鉴定出来的RNA修饰类型，是尿嘧啶的异构体，是目前已知的含量最为丰富的一种RNA修饰类型，普遍存在于tRNA、rRNA以及mRNA中^[111]。通过高通量测序技术以及高分辨质谱技术，近年来研究人员系统解析了转录组中假尿嘧啶的修饰图谱，发现转录组中假尿嘧啶修饰的含量及分布受各种环境刺激的敏感调控，呈现条件刺激特异的假尿嘧啶诱导修饰，并且在各种癌细胞，如淋巴细胞白血病、肺癌以及乳腺癌中表达显著升高^[111]。

PUS家族是介导假尿嘧啶修饰的一类催化酶。Guzzi等^[112]在2018年发现，PUS7能够与某些tRNA结合，对其第8位的尿嘧啶进行假尿嘧啶化修饰（图2c），并通过这种修饰变化调控tRNA来源小RNA（tRNA derived small RNAs, tsRNAs）的生物合成。研究发现，一些含有5'末端多聚鸟苷酸的TOG-tsRNAs（terminaloligo guanine, TOG），如tsRNA-Ala、tsRNA-Cys以及tsRNA-Val在PUS7敲除的人类胚胎干细胞中显著减少。进一步研究发现具有第8位假尿嘧啶修饰的5'TOG-tsRNA能够通过结合PABPC1蛋白引起细胞整体水平的翻译抑制。这种由于PUS7缺失而引起的蛋白质合成抑制严重影响了早期胚胎的中胚层分化，提示干细胞的精准分化对于PUS7调控的细胞翻译控制具有重要的依赖作用^[112]。造血干细胞的精准分化是决定机体正常造血的前提条件，研究人员发现造血干细胞稳态维持对假尿嘧啶修饰和蛋白质合成紊乱尤其敏感，PUS7敲除的造血干细胞出现了严重的分化抑制并伴随TOG-tsRNA的减少以及蛋白质合成的大量增加。通过对人类临床MDS以及AML病人骨髓中的造血干细胞进行检测发现，在MDS及AML病人中TOG-tsRNA及PUS7的表达显著降低，细胞整体蛋白质合成水平升高，进一步表明PUS7调控的假尿嘧啶修饰对血液肿瘤的发病过程具有重要调控作用^[112-113]。

3.4 RNA编辑

RNA编辑作为RNA修饰的一种也是目前已知非常重要的转录后修饰类型,能够通过编辑碱基实现对RNA序列的改变,进而在转录后水平上影响RNA以及蛋白质的翻译调控^[114-115].哺乳动物中,最常见的是由ADAR家族介导的腺嘌呤到次黄嘌呤(adenosine-to-inosine, A-to-I)的编辑(图2d),其中次黄嘌呤(inosine)在碱基配对过程中则会被识别为鸟嘌呤(guanine)^[116],从而改变碱基配对,对密码子及反密码子的识别造成影响.因此, RNA编辑最终可能影响蛋白质功能改变、mRNA的选择性剪接及成熟小分子RNA的功能结构变化^[117].研究表明, A-to-I编辑引入转录组和蛋白质组的多样化可以被肿瘤细胞所利用,用于促进癌症进展,如乳腺癌、肺癌、肝癌和食道癌以及白血病^[118-119].此外,除了A-to-I编辑外,其他常见的RNA编辑还有C-to-U编辑^[120].随着测序技术的发展,大规模的RNA编辑被鉴定出来,丰富了人们对RNA修饰的理解以及RNA编辑信息的认识^[116].

早在2000年, Beghini等^[121]首次在急性髓系白血病(AML)中发现RNA编辑引起的mRNA改变与白血病的发生发展相关.同时,这也是首次证实RNA编辑与癌症的关联.该研究发现,急性髓系白血病患者编码蛋白酪氨酸磷酸酶PTPN6的mRNA中出现A-to-I编辑数量增加,导致PTPN6的mRNA中3号内含子滞留,引起PTPN6蛋白无法正常翻译,从而影响了其抑制c-kit信号通路的功能,引起髓系祖细胞的过度增殖及活化^[121].此外,近年来研究发现,负责mRNA上A-to-I编辑的RNA修饰酶ADAR1在多种肿瘤中显著促进癌症的发展进程及癌症的临床治疗抗性,因此被认为是一种潜在的肿瘤治疗靶点^[118, 122].在慢性髓系白血病(CML)中研究人员发现:ADAR1在白血病干细胞(LSCs)中的表达显著升高,并且通过将野生型ADAR1慢病毒载体转染白血病干细胞,发现其能够显著促进白血病干细胞的自我更新能力;反之,通过抑制白血病干细胞中ADAR1的表达可以有效杀死白血病干细胞,其作用机理与白血病干细胞中miRNA-Let7a的表达恢复有关^[123].此外,ADAR1-p150(ADAR1p150剪切体)能够引起IFN- γ 信号通路相关基因的表达升高,并在CML病人的病情发展过程中增强病人体内mRNA中A-to-I编辑现象,促进髓系转录因子PU.1的表达,从而诱发髓系前体细胞的恶性重编程过程^[124].

4 总结和展望

近年来,人们对恶性血液病的发病机制的研究取得了显著进展,除了以基因突变为主体的遗传学变异外,表观遗传学修饰变化在恶性血液病发病机制方面的研究也取得了迅猛的发展.目前,已经明确了组蛋白修饰及DNA甲基化等表观遗传修饰在正常骨髓造血发育及恶性血液病发病机制中的重要作用,一些基于表观遗传修饰靶点的药物例如地西他滨、阿扎胞苷等药物已经成功应用于临床,在一些白血病治疗方面取得了显著的疗效.此外,一些研究团队也正在基于近年来发现的血液病新型致病机理,寻找治疗恶性血液病的新型治疗靶点,开展专门针对表观遗传学修饰相关基因的药物研发及相应的临床试验,开发血液肿瘤治疗的新靶点和新方法.这些新型治疗靶点和方法可以作为血液肿瘤标准疗法的补充及替代,提高血液肿瘤的治愈率.相信未来随着人们对血液病发病机制理解的不断深入,会有更多的新型研发药物成功应用于血液病的治疗.

参 考 文 献

- [1] Gallipoli P, Huntly B J P. Novel epigenetic therapies in hematological malignancies: current status and beyond. *Semin Cancer Biol*, 2018, **51**: 198-210
- [2] Signor S A, Nuzhdin S V. The Evolution of gene expression in *cis* and *trans*. *Trends Genet*, 2018, **34**(7): 532-544
- [3] Stratton M R. Exploring the genomes of cancer cells: progress and promise. *Science*, 2011, **331**(6024): 1553-1558
- [4] Van Loo P, Voet T. Single cell analysis of cancer genomes. *Curr Opin Genet Dev*, 2014, **24**: 82-91
- [5] Wu X, Sang L, Gong Y. N6-methyladenine RNA modification and cancers. *Am J Cancer Res*, 2018, **8**(10): 1957-1966
- [6] Roundtree I A, He C. RNA epigenetics--chemical messages for posttranscriptional gene regulation. *Curr Opin Chem Biol*, 2016, **30**: 46-51
- [7] Ying W, Riopel M, Bandyopadhyay G, et al. Adipose tissue macrophage-derived exosomal miRNAs can modulate *in vivo* and *in vitro* insulin sensitivity. *Cell*, 2017, **171**(2): 372-384 e312
- [8] Gambacorta V, Gnani D, Vago L, et al. Epigenetic therapies for acute myeloid leukemia and their immune-related effects. *Front Cell Dev Biol*, 2019, **7**: 207
- [9] Choi S M, O'malley D P. Diagnostically relevant updates to the 2017 WHO classification of lymphoid neoplasms. *Ann Diagn Pathol*, 2018, **37**: 67-74
- [10] Prada-Arismendy J, Arroyave J C, Rothlisberger S. Molecular biomarkers in acute myeloid leukemia. *Blood Rev*, 2017, **31**(1): 63-76

- [11] Balgobind B V, Van Den Heuvel-Eibrink M M, De Menezes R X, *et al.* Evaluation of gene expression signatures predictive of cytogenetic and molecular subtypes of pediatric acute myeloid leukemia. *Haematologica*, 2011, **96**(2): 221-230
- [12] Leonard J P, Martin P, Roboz G J. Practical implications of the 2016 revision of the world health organization classification of lymphoid and myeloid neoplasms and acute leukemia. *J Clin Oncol*, 2017, **35**(23): 2708-2715
- [13] Swerdlow S H, Campo E, Pileri S A, *et al.* The 2016 revision of the world health organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood*, 2016, **127**(20): 2375-2390
- [14] Wouters B J, Delwel R. Epigenetics and approaches to targeted epigenetic therapy in acute myeloid leukemia. *Blood*, 2016, **127**(1): 42-52
- [15] Cancer Genome Atlas Research N, Ley T J, Miller C, *et al.* Genomic and epigenomic landscapes of adult de novo acute myeloid leukemia. *N Engl J Med*, 2013, **368**(22): 2059-2074
- [16] Tiao G, Improgo M R, Kasar S, *et al.* Rare germline variants in ATM are associated with chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia*, 2017, **31**(10): 2244-2247
- [17] Zhou X, Liao F, Zhang J, *et al.* Association of the independent polymorphisms in CDKN2A with susceptibility of acute lymphoblastic leukemia. *Biosci Rep*, 2018, **38**(3): pii BSR20180331
- [18] Miao Y, Zou Y X, Gu D L, *et al.* SF3B1 mutation predicts unfavorable treatment-free survival in Chinese chronic lymphocytic leukemia patients. *Annals of Translational Medicine*, 2019, **7**(8): 176
- [19] Moriyama T, Metzger M L, Wu G, *et al.* Germline genetic variation in ETV6 and risk of childhood acute lymphoblastic leukaemia: a systematic genetic study. *The Lancet Oncology*, 2015, **16**(16): 1659-1666
- [20] Maleki Y, Alahbakhshi Z, Heidari Z, *et al.* NOTCH1, SF3B1, MDM2 and MYD88 mutations in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Oncol Lett*, 2019, **17**(4): 4016-4023
- [21] Salmoiraghi S, Rambaldi A, Spinelli O. TP53 in adult acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Lymphoma*, 2018, **59**(4): 778-789
- [22] Vainchenker W, Constantinescu S N. JAK/STAT signaling in hematological malignancies. *Oncogene*, 2013, **32**(21): 2601-2613
- [23] Xia Y, Fan L, Wang L, *et al.* Frequencies of SF3B1, NOTCH1, MYD88, BIRC3 and IGHV mutations and TP53 disruptions in Chinese with chronic lymphocytic leukemia: disparities with Europeans. *Oncotarget*, 2015, **6**(7): 5426-5434
- [24] Raess P W, Cascio M J, Fan G, *et al.* Concurrent STAT3, DNMT3A, and TET2 mutations in T-LGL leukemia with molecularly distinct clonal hematopoiesis of indeterminate potential. *American journal of Hematology*, 2017, **92**(1): E6-E8
- [25] Patnaik M M. The importance of FLT3 mutational analysis in acute myeloid leukemia. *Leukemia & Lymphoma*, 2018, **59**(10): 2273-2286
- [26] Patel S S, Ho C, Ptashkin R N, *et al.* Clinicopathologic and genetic characterization of nonacute NPM1-mutated myeloid neoplasms. *Blood Adv*, 2019, **3**(9): 1540-1545
- [27] Gimenez N, Martinez-Trillos A, Monraveta A, *et al.* Mutations in the RAS-BRAF-MAPK-ERK pathway define a specific subgroup of patients with adverse clinical features and provide new therapeutic options in chronic lymphocytic leukemia. *Haematologica*, 2019, **104**(3): 576-586
- [28] Kao H W, Liang D C, Kuo M C, *et al.* High frequency of additional gene mutations in acute myeloid leukemia with MLL partial tandem duplication: DNMT3A mutation is associated with poor prognosis. *Oncotarget*, 2015, **6**(32): 33217-33225
- [29] Wong K K, Lawrie C H, Green T M. Oncogenic roles and inhibitors of DNMT1, DNMT3A, and DNMT3B in acute myeloid leukaemia. *Biomark Insights*, 2019, **14**: 1177271919846454
- [30] Sun Q Y, Ding L W, Tan K T, *et al.* Ordering of mutations in acute myeloid leukemia with partial tandem duplication of MLL (MLL-PTD). *Leukemia*, 2017, **31**(1): 1-10
- [31] Jan M, Snyder T M, Corces-Zimmerman M R, *et al.* Clonal evolution of preleukemic hematopoietic stem cells precedes human acute myeloid leukemia. *Sci Transl Med*, 2012, **4**(149): 149ra118
- [32] Lundberg P, Karow A, Nienhold R, *et al.* Clonal evolution and clinical correlates of somatic mutations in myeloproliferative neoplasms. *Blood*, 2014, **123**(14): 2220-2228
- [33] Papaemmanuil E, Gerstung M, Malcovati L, *et al.* Clinical and biological implications of driver mutations in myelodysplastic syndromes. *Blood*, 2013, **122**(22): 3616-3627; quiz 3699
- [34] Egger G, Liang G, Aparicio A, *et al.* Epigenetics in human disease and prospects for epigenetic therapy. *Nature*, 2004, **429**(6990): 457-463
- [35] Kelsey G, Stegle O, Reik W. Single-cell epigenomics: recording the past and predicting the future. *Science*, 2017, **358**(6359): 69-75
- [36] Lyko F. The DNA methyltransferase family: a versatile toolkit for epigenetic regulation. *Nat Rev Genet*, 2018, **19**(2): 81-92
- [37] Chen J, Odenike O, Rowley J D. Leukaemogenesis: more than mutant genes. *Nat Rev Cancer*, 2010, **10**(1): 23-36
- [38] Wingelhofer B, Somervaille T C P. Emerging epigenetic therapeutic targets in acute myeloid leukemia. *Front Oncol*, 2019, **9**: 850
- [39] Santini V, Ossenkoppele G J. Hypomethylating agents in the treatment of acute myeloid leukemia: a guide to optimal use. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2019, **140**: 1-7
- [40] De Castro Barbosa T, Ingerslev L R, Alm P S, *et al.* High-fat diet reprograms the epigenome of rat spermatozoa and transgenerationally affects metabolism of the offspring. *Mol Metab*, 2016, **5**(3): 184-197
- [41] Shi H, Wei J, He C. Where, when, and how: context-dependent functions of RNA methylation writers, readers, and erasers. *Mol Cell*, 2019, **74**(4): 640-650
- [42] Moore L D, Le T, Fan G. DNA methylation and its basic function. *Neuropsychopharmacology*, 2013, **38**(1): 23-38
- [43] Lamim Lovatel V, De Souza Fernandez C, Ferreira Rodrigues E, *et al.* Expression profiles of DNA methylation and demethylation

- machinery components in pediatric myelodysplastic syndrome: clinical implications. *Cancer Manag Res*, 2020, **12**: 543-556
- [44] Goldman S L, Hassan C, Khunte M, *et al.* Epigenetic modifications in acute myeloid leukemia: prognosis, treatment, and heterogeneity. *Frontiers in Genetics*, 2019, **10**:133
- [45] Jiang D, Hong Q, Shen Y, *et al.* The diagnostic value of DNA methylation in leukemia: a systematic review and meta-analysis. *Plos One*, 2014, **9**(5): e96822
- [46] Farlik M, Halbritter F, Muller F, *et al.* DNA methylation dynamics of human hematopoietic stem cell differentiation. *Cell Stem Cell*, 2016, **19**(6): 808-822
- [47] Broske A M, Vockentanz L, Kharazi S, *et al.* DNA methylation protects hematopoietic stem cell multipotency from myeloerythroid restriction. *Nature Genetics*, 2009, **41**(11): 1207-1215
- [48] Gebhard C, Glatz D, Schwarzfischer L, *et al.* Profiling of aberrant DNA methylation in acute myeloid leukemia reveals subclasses of CG-rich regions with epigenetic or genetic association. *Leukemia*, 2019, **33**(1): 26-36
- [49] Murai M, Toyota M, Satoh A, *et al.* Aberrant DNA methylation associated with silencing BNP3 gene expression in haematopoietic tumours. *Br J Cancer*, 2005, **92**(6): 1165-1172
- [50] Hasegawa D, Manabe A, Kubota T, *et al.* Methylation status of the p15 and p16 genes in paediatric myelodysplastic syndrome and juvenile myelomonocytic leukaemia. *British Journal of Haematology*, 2005, **128**(6): 805-812
- [51] Jiang Y, Dunbar A, Gondek L P, *et al.* Aberrant DNA methylation is a dominant mechanism in MDS progression to AML. *Blood*, 2009, **113**(6): 1315-1325
- [52] Garzon R, Liu S, Fabbri M, *et al.* MicroRNA-29b induces global DNA hypomethylation and tumor suppressor gene reexpression in acute myeloid leukemia by targeting directly DNMT3A and 3B and indirectly DNMT1. *Blood*, 2009, **113**(25): 6411-6418
- [53] Jezek M, Green E M. Histone modifications and the maintenance of telomere integrity. *Cells*, 2019, **8**(2): pii E199
- [54] Yoshimi A, Kurokawa M. Key roles of histone methyltransferase and demethylase in leukemogenesis. *J Cell Biochem*, 2011, **112**(2): 415-424
- [55] Dimopoulos K, Gimsing P, Gronbaek K. The role of epigenetics in the biology of multiple myeloma. *Blood Cancer J*, 2014, **4**:e207
- [56] Fahey C C, Davis I J. SETting the Stage for Cancer development: SETD2 and the consequences of lost methylation. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 2017, **7**(5):pii a026468
- [57] Skucha A, Ebner J, Schmollerl J, *et al.* MLL-fusion-driven leukemia requires SETD2 to safeguard genomic integrity. *Nat Commun*, 2018, **9**(1): 1983
- [58] Ntziachristos P, Tsirigos A, Welstead G G, *et al.* Contrasting roles of histone 3 lysine 27 demethylases in acute lymphoblastic leukaemia. *Nature*, 2014, **514**(7523): 513-517
- [59] Yu S H, Zhu K Y, Chen J, *et al.* JMJD3 facilitates C/EBPbeta-centered transcriptional program to exert oncorepressor activity in AML. *Nat Commun*, 2018, **9**(1): 3369
- [60] Mattick J S, Makunin I V. Non-coding RNA. *Hum Mol Genet*, 2006, **15** (Spec No 1):R17-29
- [61] Li J, Liu C. Coding or noncoding, the converging concepts of RNAs. *Front Genet*, 2019, **10**:496
- [62] Li X, Fu X D. Chromatin-associated RNAs as facilitators of functional genomic interactions. *Nat Rev Genet*, 2019, **20**(2):1
- [63] Slack F J, Chinnaiyan A M. The role of non-coding RNAs in oncology. *Cell*, 2019, **179**(5): 1033-1055
- [64] Dahariya S, Paddibhatla I, Kumar S, *et al.* Long non-coding RNA: classification, biogenesis and functions in blood cells. *Mol Immunol*, 2019, **112**:82-92
- [65] Bill M, Papaioannou D, Karunasiri M, *et al.* Expression and functional relevance of long non-coding RNAs in acute myeloid leukemia stem cells. *Leukemia*, 2019, **33**(9):2169-2182
- [66] Schwarzer A, Emmrich S, Schmidt F, *et al.* The non-coding RNA landscape of human hematopoiesis and leukemia. *Nat Commun*, 2017, **8**(1): 218
- [67] Bartel D P. Metazoan microRNAs. *Cell*, 2018, **173**(1): 20-51
- [68] Ullmann P, Nurmik M, Begaj R, *et al.* Hypoxia- and microRNA-induced metabolic reprogramming of tumor-initiating cells. *Cells*, 2019, **8**(6): pii E528
- [69] Marcucci G, Radmacher M D, Maharry K, *et al.* MicroRNA expression in cytogenetically normal acute myeloid leukemia. *The New England Journal of Medicine*, 2008, **358**(18): 1919-1928
- [70] Mardani R, Jafari Najaf Abadi M H, Motieian M, *et al.* MicroRNA in leukemia: tumor suppressors and oncogenes with prognostic potential. *J Cell Physiol*, 2019, **234**(6): 8465-8486
- [71] Wallace J A, O'connell R M. MicroRNAs and acute myeloid leukemia: therapeutic implications and emerging concepts. *Blood*, 2017, **130**(11): 1290-1301
- [72] Garzon R, Volinia S, Liu C G, *et al.* MicroRNA signatures associated with cytogenetics and prognosis in acute myeloid leukemia. *Blood*, 2008, **111**(6): 3183-3189
- [73] Marcucci G, Maharry K S, Metzeler K H, *et al.* Clinical role of microRNAs in cytogenetically normal acute myeloid leukemia: miR-155 upregulation independently identifies high-risk patients. *Journal of Clinical Oncology*, 2013, **31**(17): 2086-2093
- [74] Fang Z, Wang X, Wu J, *et al.* High serum extracellular vesicle miR-10b expression predicts poor prognosis in patients with acute myeloid leukemia. *Cancer Biomarkers: section A of Disease Markers*, 2020; **27**(1):1-9
- [75] Guo Q, Luan J, Li N, *et al.* MicroRNA-181 as a prognostic biomarker for survival in acute myeloid leukemia: a meta-analysis. *Oncotarget*, 2017, **8**(51): 89130-89141
- [76] Lee Y G, Kim I, Oh S, *et al.* Small RNA sequencing profiles of mir-181 and mir-221, the most relevant microRNAs in acute myeloid leukemia. *The Korean Journal of Internal Medicine*, 2019, **34**(1): 178-183
- [77] Garzon R, Garofalo M, Martelli M P, *et al.* Distinctive microRNA signature of acute myeloid leukemia bearing cytoplasmic mutated nucleophosmin. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2008, **105**(10): 3945-3950

- [78] Chaudhuri A A, So A Y, Mehta A, *et al.* Oncomir miR-125b regulates hematopoiesis by targeting the gene Lin28A. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2012, **109**(11): 4233-4238
- [79] Jiang X, Hu C, Arnovitz S, *et al.* miR-22 has a potent anti-tumour role with therapeutic potential in acute myeloid leukaemia. *Nat Commun*, 2016, **7**:11452
- [80] Frye M, Harada B T, Behm M, *et al.* RNA modifications modulate gene expression during development. *Science*, 2018, **361**(6409): 1346-1349
- [81] Roundtree I A, Evans M E, Pan T, *et al.* Dynamic RNA modifications in gene expression regulation. *Cell*, 2017, **169**(7): 1187-1200
- [82] Boo S H, Kim Y K. The emerging role of RNA modifications in the regulation of mRNA stability. *Exp Mol Med*, 2020[Epub ahead of print](DOI:10.1038/s12276-020-0407-z)
- [83] Zheng Q, Gan H, Yang F, *et al.* Cytoplasmic m(1)A reader YTHDF3 inhibits trophoblast invasion by downregulation of m(1)A-methylated IGF1R. *Cell Discov*, 2020, **6**:12.
- [84] Motorin Y, Helm M. RNA nucleotide methylation. *Wiley Interdiscip Rev RNA*, 2011, **2**(5): 611-631
- [85] Zhao B S, Roundtree I A, He C. Post-transcriptional gene regulation by mRNA modifications. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2017, **18**(1): 31-42
- [86] Ianniello Z, Fatica A. N6-methyladenosine role in acute myeloid leukaemia. *Int J Mol Sci*, 2018, **19**(8): pii E2345
- [87] Yue Y, Liu J, He C. RNA N6-methyladenosine methylation in post-transcriptional gene expression regulation. *Genes Dev*, 2015, **29**(13): 1343-1355
- [88] Huang T, Liu Z, Zheng Y, *et al.* YTHDF2 promotes spermatogenic adhesion through modulating MMPs decay via m(6)A/mRNA pathway. *Cell Death Dis*, 2020, **11**(1): 37
- [89] Deng X, Su R, Feng X, *et al.* Role of N(6)-methyladenosine modification in cancer. *Curr Opin Genet Dev*, 2018, **48**:1-7
- [90] Duan H C, Wang Y, Jia G. Dynamic and reversible RNA N(6)-methyladenosine methylation. *Wiley Interdiscip Rev RNA*, 2019, **10**(1): e1507
- [91] Casalegno-Garduno R, Schmitt A, Wang X, *et al.* Wilms' tumor 1 as a novel target for immunotherapy of leukemia. *Transplant Proc*, 2010, **42**(8): 3309-3311
- [92] Bansal H, Yihua Q, Iyer S P, *et al.* WTAP is a novel oncogenic protein in acute myeloid leukemia. *Leukemia*, 2014, **28**(5): 1171-1174
- [93] Deng X, Su R, Weng H, *et al.* RNA N(6)-methyladenosine modification in cancers: current status and perspectives. *Cell Res*, 2018, **28**(5): 507-517
- [94] Weng H, Huang H, Wu H, *et al.* METTL14 inhibits hematopoietic stem/progenitor differentiation and promotes leukemogenesis via mRNA m(6)A modification. *Cell Stem Cell*, 2018, **22**(2): 191-205 e199
- [95] Barbieri I, Tzelepis K, Pandolfini L, *et al.* Promoter-bound METTL3 maintains myeloid leukaemia by m(6)A-dependent translation control. *Nature*, 2017, **552**(7683): 126-131
- [96] Vu L P, Pickering B F, Cheng Y, *et al.* The N(6)-methyladenosine (m(6)A)-forming enzyme METTL3 controls myeloid differentiation of normal hematopoietic and leukemia cells. *Nat Med*, 2017, **23**(11): 1369-1376
- [97] Takeda A, Shimada A, Hamamoto K, *et al.* Detection of RBM15-MKL1 fusion was useful for diagnosis and monitoring of minimal residual disease in infant acute megakaryoblastic leukemia. *Acta Med Okayama*, 2014, **68**(2): 119-123
- [98] Knuckles P, Lence T, Haussmann I U, *et al.* Zc3h13/Flacc is required for adenosine methylation by bridging the mRNA-binding factor Rbm15/Spenito to the m(6)A machinery component Wtap/Fl(2)d. *Genes Dev*, 2018, **32**(5-6): 415-429
- [99] Zhang L, Tran N T, Su H, *et al.* Cross-talk between PRMT1-mediated methylation and ubiquitylation on RBM15 controls RNA splicing. *Elife*, 2015, **4**: pii e07938
- [100] Raffel G D, Mercher T, Shigematsu H, *et al.* Ott1(Rbm15) has pleiotropic roles in hematopoietic development. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2007, **104**(14): 6001-6006
- [101] Li Z, Weng H, Su R, *et al.* FTO plays an oncogenic role in acute myeloid leukemia as a N(6)-methyladenosine RNA demethylase. *Cancer Cell*, 2017, **31**(1): 127-141
- [102] Bohnsack K E, Hobartner C, Bohnsack M T. Eukaryotic 5-methylcytosine (m(5)C) RNA methyltransferases: mechanisms, cellular functions, and links to disease. *Genes (Basel)*, 2019, **10**(2):102
- [103] Jeltsch A, Ehrenhofer-Murray A, Jurkowski T P, *et al.* Mechanism and biological role of Dnmt2 in nucleic acid methylation. *RNA Biol*, 2017, **14**(9): 1108-1123
- [104] Cheng J X, Chen L, Li Y, *et al.* RNA cytosine methylation and methyltransferases mediate chromatin organization and 5-azacytidine response and resistance in leukaemia. *Nat Commun*, 2018, **9**(1): 1163
- [105] Schaefer M, Hagemann S, Hanna K, *et al.* Azacytidine inhibits RNA methylation at DNMT2 target sites in human cancer cell lines. *Cancer Res*, 2009, **69**(20): 8127-8132
- [106] Muller A M, Florek M. 5-Azacytidine/5-Azacytidine. *Recent Results Cancer Res*, 2014, **201**: 299-324
- [107] Georgiou E, Kouidou S. Epigenetically-targeted therapies for the treatment of hematological malignancies. *Curr Med Chem*, 2011, **18**(12): 1757-1764
- [108] Stresemann C, Lyko F. Modes of action of the DNA methyltransferase inhibitors azacytidine and decitabine. *Int J Cancer*, 2008, **123**(1): 8-13
- [109] Gottgens B. Regulatory network control of blood stem cells. *Blood*, 2015, **125**(17): 2614-2620
- [110] Surani M A, Hayashi K, Hajkova P. Genetic and epigenetic regulators of pluripotency. *Cell*, 2007, **128**(4): 747-762
- [111] Li X, Ma S, Yi C. Pseudouridine: the fifth RNA nucleotide with renewed interests. *Curr Opin Chem Biol*, 2016, **33**:108-116
- [112] Guzzi N, Ciesla M, Ngoc P C T, *et al.* Pseudouridylation of tRNA-derived fragments steers translational control in stem cells. *Cell*, 2018, **173**(5): 1204-1216 e1226

- [113] Shi J, Zhang Y, Zhou T, *et al.* tsRNAs: the swiss army knife for translational regulation. *Trends Biochem Sci*, 2019, **44**(3): 185-189
- [114] Mehta A, Kinter M T, Sherman N E, *et al.* Molecular cloning of apobec-1 complementation factor, a novel RNA-binding protein involved in the editing of apolipoprotein B mRNA. *Mol Cell Biol*, 2000, **20**(5): 1846-1854
- [115] Benne R, Van Den Burg J, Brakenhoff J P, *et al.* Major transcript of the frameshifted *coxII* gene from trypanosome mitochondria contains four nucleotides that are not encoded in the DNA. *Cell*, 1986, **46**(6): 819-826
- [116] Paz N, Levanon E Y, Amariglio N, *et al.* Altered adenosine-to-inosine RNA editing in human cancer. *Genome Res*, 2007, **17**(11): 1586-1595
- [117] Baysal B E, Sharma S, Hashemikhabir S, *et al.* RNA editing in pathogenesis of cancer. *Cancer Res*, 2017, **77**(14): 3733-3739
- [118] Heraud-Farlow J E, Chalk A M, Walkley C R. Defining the functions of adenosine-to-inosine RNA editing through hematology. *Curr Opin Hematol*, 2019, **26**(4): 241-248
- [119] Gu T, Fu A Q, Bolt M J, *et al.* Clinical relevance of noncoding adenosine-to-inosine RNA editing in multiple human cancers. *JCO Clin Cancer Inform*, 2019, **3**:1-8
- [120] Vu L T, Tsukahara T. C-to-U editing and site-directed RNA editing for the correction of genetic mutations. *Biosci Trends*, 2017, **11**(3): 243-253
- [121] Beghini A, Ripamonti C B, Peterlongo P, *et al.* RNA hyperediting and alternative splicing of hematopoietic cell phosphatase (PTPN6) gene in acute myeloid leukemia. *Hum Mol Genet*, 2000, **9**(15): 2297-2304
- [122] Xu L D, Ohman M. ADAR1 editing and its role in cancer. *Genes (Basel)*, 2018, **10**(1): 12
- [123] Zipeto M A, Court A C, Sadarangani A, *et al.* ADAR1 activation drives leukemia stem cell self-renewal by impairing *Let-7* biogenesis. *Cell Stem Cell*, 2016, **19**(2): 177-191
- [124] Jiang Q, Crews LA, Barrett C L, *et al.* ADAR1 promotes malignant progenitor reprogramming in chronic myeloid leukemia. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2013, **110**(3): 1041-1046

The Progress of Epigenetic Modification in Hematological Malignancies Research*

YANG Cheng**, XIA Lin**, HE Tong, GOU Yang, TANG Yong-Jie,
PENG Xian-Gui, ZHANG Xi***, ZHANG Yun-Fang***

(Medical Center of Hematology, The Second Affiliated Hospital of Army Medical University, Chongqing 400037, China)

Abstract As a common type of malignant tumor diseases, hematological malignancies mainly include various types of leukemia, multiple myeloma and malignant lymphoma. With the rapid development of modern society, the incidence rate of hematological malignancies is increasing year by year, and the age of disease onset gradually tend to a younger age. The pathogenesis of hematological malignancies is inseparable from environmental factors and genetic factors. Recent studies have found that epigenetic modification plays an important role in the development of hematological tumors and some epigenetic related genes have made important progress in clinical application as therapeutic targets for hematological tumors. In view of the advances progress of the research that focus on the role of epigenetic modification in the pathogenesis of hematological malignancies, this paper will systematically review the research progress of DNA methylation, histone modification, non-coding RNA and RNA modification in the pathogenesis of hematological tumors.

Key words hematological malignancies, epigenetic modification, RNA modifications, non-coding RNAs

DOI: 10.16476/j.pibb.2019.0269

* This work was supported by grants from Natural Science Foundation of Chongqing, China (cstc2019jcyjX0010) and Chongqing Social Career and People's Livelihood Security Science and Technology InnovationProject (cstc2017shmsA130003).

** These authors contributed equally to this work.

*** Corresponding author.

Tel: 86-23-68755609

ZHANG Xi. E-mail: zhangxxi@sina.com

ZHANG Yun-Fang. E-mail: zhangyf@tmmu.edu.cn

Received: November 14, 2019 Accepted: April 8, 2020