

浙江大学附属第一医院重新定义 IDH 突变在白血病中的作用

The First Affiliated Hospital of Zhejiang University Has Redefined the Role of IDH Mutations in Leukemia



Jie Jin 教授

【Cell 系列】2018 年 1 月 11 日，发表在 Cell 杂志上题为“R-2HG Exhibits Anti-tumor Activity by Targeting FTO/m6A/MYC/CEBPA Signaling”的论文中，浙江大学附属第一医院 Jie Jin 教授以共同通讯作者的身份推翻了长期以来认为 R-2HG 是促癌代谢物的观念，为 IDH 突变型和野生型白血病的治疗都提供了新的思路。

基因 IDH1 和 IDH2 编码代谢酶，可以催化异柠檬酸的氧化脱羧反应，生成 α -酮戊二酸(α -KG)。而 α -KG 是许多 Fe(II)/ α -KG 依赖的双加氧酶的底物，包括 DNA 羟化酶 (TET 家族蛋白)，组蛋白去甲基化酶 (Jumonji 家族) 和 RNA 的 m6A 去甲基化酶 (FTO 等)。当 IDH 突变时，其催化产物从 α -KG 变成了 R-2HG，两者具有相似的结构，但 R-2HG 却能抑制 Fe(II)/ α -KG 依赖双加氧酶的活性。因为 IDH 突变导致分化受阻和促进细胞癌变，而 R-2HG 的抑制剂可以逆转这一过程，因此，长期以来，R-2HG 被认为是促癌代谢物。

意外的是，临床研究表明，具有 IDH 突变的神经胶质瘤病人的生存期比 IDH 野生型的病人更长，并且，在急性髓系白血病人中观察到类似的现象。那么，IDH 突变的产物 R-2HG 在白血病中究竟是发挥了什么作用呢？研究者用 R-2HG 处理了 27 个白血病细胞系（均不含 IDH 突变），发现 R-2HG 对细胞增殖和活力的抑制呈现时间和浓度依赖的趋势。此外，研究者通过给荷瘤小鼠注射 R-2HG 以及利用转基因的方法导入可诱导表达的 IDH1 突变基因，发现对于注射 R-2HG 敏感细胞系的小鼠，两者均能显著延长它们生存期。

通过 dot blot 实验，研究者发现只有在对 R-2HG 敏感的细胞中，R-2HG 才能显著的升高 m6A 的水平，而对 R-2HG 不敏感的细胞，R-2HG 的处理并不能使 m6A 上升。

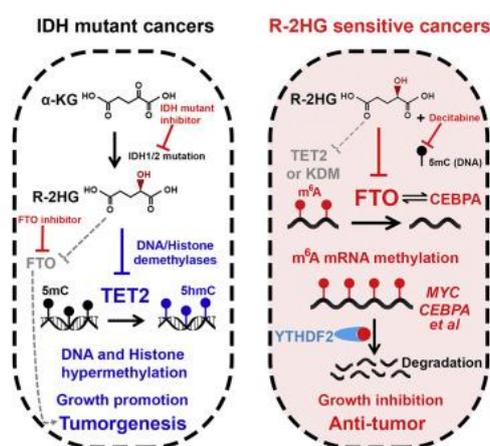
那么，FTO 活性被 R-2HG 抑制后，引起了哪些基因的变化呢？通过 MeRIP-seq 和 RNA-seq，研究者发现大量转录本的 m6A 水平发生了变化，主要中在 MYC, E2F1 和 G2M 等信号通路。考虑到 FTO 被报道催化 m6Am 的去甲基化，而 m6Am 集中在 5UTR 最前端，研究者仔细分析了差异的甲基化位点，发现主要集中在 CDS 区以及 5UTR 的后半段，说明在白血病中，FTO 主要催化 m6A，而不是 m6Am 的去甲基化。

鉴于著名的癌基因 MYC 在 R-2HG 处理后，发生了明显的降低，研究者将研究方向主要集中在 R-2HG 如何通过抑制 FTO，提高 m6A 水平，导致 MYC 降低上。实验显示，R-2HG 可以显著提高敏感细胞的 MYC m6A 水平，而对耐药细胞的 MYC m6A 水平没有影响。当稳定敲低 FTO 后，R-2HG 不能提高敏感细胞的 MYC m6A 水平，而当过表达 FTO 后，R-2HG 能升高 MYC m6A 水平，这说明 R-2HG 依赖 FTO 影响 MYC m6A 水平。由于 m6A 的阅读蛋白 YTHDF2 主要介导 mRNA 的讲解，研究者进一步证实了 YTHDF2 可以结合 MYC，促进其降解。

至此，研究者完整地回答了 R-2HG 如何通过抑制 FTO 活性，增加 MYC m6A 水平，而不是 m6Am，导致 MYC 降解，从而抑制白血病细胞增殖。

既然 R-2HG 对癌细胞生长是不利的，那么，为什么在 AML 中存在 10-20% 的 IDH 突变呢？带着这个问题，研究者分析了 TCGA 数据库，发现 IDH 突变的病人样品中，MYC 的表达量更好，FTO 的表达量更低。MYC 和 FTO 的稳态可能决定了癌细胞是否对 R-2HG 敏感。对 IDH 突变的癌细胞，R-2HG 和 MYC 抑制剂（JQ1 及其他一线抗癌药物）的联合使用，对细胞的杀伤力更强，说明二者的联合有望成为针对 IDH 突变白血病的新疗法。

对于大部分 IDH 野生型的白血病，该研究是否有指导意义呢？研究者发现 R-2HG 或 FTO 抑制剂的单独使用，以及它们分别与其他化疗药物的使用，都有很好的疗效。



R-2HG Exhibits Anti-tumor Activity by Targeting FTO/m6A/MYC/CEBPA Signaling

R-2HG 通过靶向 FTO/m6A/MYC/CEBPA 信号表现出抗肿瘤活性

浙江大学附属第一医院 Jie Jin

1月11日

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.11.031>

R-2-hydroxyglutarate (R-2HG), produced at high levels by mutant isocitrate dehydrogenase 1/2 (IDH1/2) enzymes, was reported as an oncometabolite. We show here that R-2HG also exerts a broad anti-leukemic activity in vitro and in vivo by inhibiting leukemia cell proliferation/viability

and by promoting cell-cycle arrest and apoptosis. Mechanistically, R-2HG inhibits fat mass and obesity-associated protein (FTO) activity, thereby increasing global N6-methyladenosine (m6A) RNA modification in R-2HG-sensitive leukemia cells, which in turn decreases the stability of MYC/CEBPA transcripts, leading to the suppression of relevant pathways. Ectopically expressed mutant IDH1 and S-2HG recapitulate the effects of R-2HG. High levels of FTO sensitize leukemic cells to R-2HG, whereas hyperactivation of MYC signaling confers resistance that can be reversed by the inhibition of MYC signaling. R-2HG also displays anti-tumor activity in glioma. Collectively, while R-2HG accumulated in IDH1/2 mutant cancers contributes to cancer initiation, our work demonstrates anti-tumor effects of 2HG in inhibiting proliferation/survival of FTO-high cancer cells via targeting FTO/m6A/MYC/CEBPA signaling.