

DNA甲基化对急性髓系白血病作用的研究进展

李 敏

延安大学附属医院血液科, 陕西 延安

收稿日期: 2024年7月19日; 录用日期: 2024年8月11日; 发布日期: 2024年8月21日

摘 要

研究证实, 在基因的表达遗传调控中DNA甲基化起着至关重要的作用。而DNA甲基转移酶(DNMT)催化DNA甲基化, 这是DNA甲基化模式形成和保持的必要条件。在哺乳动物细胞中, 有三种关键的DNMT负责着不同的任务。首先是DNMT1, 负责维持DNA的甲基化状态, 保持细胞功能正常运转。而另外两种则是DNMT3a和DNMT3b, 它们则负责推动DNA从头开始的甲基化过程。目前, 急性髓系白血病(AML)的病因仍无法完全阐明。通过研究发现, 异常的表达遗传学变化与AML的发病密切相关。深入探讨DNA甲基化与AML之间的联系, 将为治疗这种疾病和开发新药物提供关键的分子靶点。这一领域的突破将为医学界带来新的希望, 为患者提供更有效的治疗方案。

关键词

DNA甲基化, 急性髓系白血病, DNA甲基转移酶, 表观遗传学

Research Trends on the Impact of DNA Methylation on Acute Myeloid Leukemia

Min Li

Department of Hematology, Affiliated Hospital of Yan'an University, Yan'an Shaanxi

Received: Jul. 19th, 2024; accepted: Aug. 11th, 2024; published: Aug. 21st, 2024

Abstract

Research has confirmed that DNA methylation plays a crucial role in the epigenetic regulation of genes. DNA methyltransferase (DNMT) catalyzes DNA methylation, which is a necessary condition for the formation and maintenance of DNA methylation patterns. In mammalian cells, there are three key DNMTs responsible for different tasks. Firstly, DNMT1 is responsible for maintaining the methylation status of DNA and ensuring the normal functioning of cells. The other two are

DNMT3a and DNMT3b, which are responsible for driving the DNA methylation process from scratch. At present, the etiology of acute myeloid leukemia (AML) cannot be fully elucidated. Through research, it has been found that abnormal epigenetic changes are closely related to the onset of AML. Exploring the relationship between DNA methylation and AML in depth will provide key molecular targets for the treatment of this disease and the development of new drugs. Breakthroughs in this field will bring new hope to the medical community and provide more effective treatment options for patients.

Keywords

DNA Methylation, Acute Myeloid Leukemia, DNA Methyltransferases, Epigenetics

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

急性髓系白血病(AML)是一种临床和遗传异质性疾病,预后不良,这种疾病可以浸润骨髓、血液和其他组织,临床进展迅速,其特点为高复发率及高死亡率。目前,对于 AML 患者来说,一般采用“3 + 7”的标准诱导方案,即蒽环类或蒽二酮类药物和阿糖胞苷结合起来进行的强化化疗,缓解后再进行几个疗程的巩固化疗或造血干细胞移植[1]。但其存活率低,大多数 AML 患者存在复发的可能性,甚至部分患者无法获得完全缓解[2]。表观遗传学被定义为研究基因表达的可遗传变化,而与原始 DNA 序列的改变无关。为了调节分裂和非分裂细胞中的基因表达,各种表观遗传修饰,如多梳组(PcG)蛋白对组蛋白尾部的修饰、核小体重塑、DNA 甲基化、非编码 RNA (ncRNA)通过表达的转录对数量和类型的变化进行调节起着非常关键的作用,这些修饰主要调节细胞增殖分化和各种疾病进展[3]。其中, DNA 甲基化最为常见,其异常与肿瘤的发展密不可分。据说, DNA 低甲基化会导致癌症相关基因过度表达,而 DNA 高甲基化则可沉默抑癌基因的表达,这都会干扰细胞生长或者影响抗癌治疗效果。因此,了解异常 DNMT 的分子作用将为临床研究和新药开发奠定理论基础。

2. DNA 甲基化与甲基化转移酶

通常, DNA 甲基化是由称为 DNA 甲基转移酶(DNMT)的蛋白质家族执行的,该蛋白质家族在哺乳动物中,包括 DNMT1、DNMT3a 和 DNMT3b。DNMT 催化胞嘧啶(C)第 5 位的甲基从 S-腺苷蛋氨酸(SAM)转移形成 5 mC [4]。DNMT1 参与细胞增殖过程中序列甲基化的维持,这是维持 DNA 甲基化模式以及癌细胞中 TSG 的异常沉默所必需的。DNMT3A 有两种不同的亚型,而 DNMT3B 具有 30 多种亚型,其共同特征是都具有催化活性和结构保守的 C-末端结构域,负责结合 SAM 辅因子并靶向胞嘧啶[5] [6]。总之, DNMT1 参与序列甲基化的维持,而 DNMT3A 和 DNMT3B 的主要作用是 de novo 甲基化,也可以参与甲基化的维持。

3. 甲基化转移酶与急性髓系白血病

3.1. DNMT1 在 AML 中的作用

DNMT1 基因在人体位于 19p13.2 染色体上。DNMT1 蛋白丰度在早期 S 期达到峰值,在 DNA 复制

叉处定位,在 G1 期达到最低水平[7]。有研究指出[8],降低 DNMT1 水平会减少 RAS 相关结构域包含蛋白 1 (RASSF1A)和死亡关联蛋白激酶(DAPK)启动子的甲基化, RAS (rat sarcoma)是癌症中最常见的突变促癌基因,从而抑制癌细胞的增殖、侵袭和转移,提示在 AML 中 DNMT1 是一个潜在的癌蛋白。

3.1.1. miRNA 对 DNMT1 的调控作用

miRNA 是一组内源性小非编码 RNA,长度为 18-25 个核苷酸,已知在转录后水平的基因表达调控中起关键作用[9]。DNMT1 与 miRNA 之间可能存在着表观遗传上的相互作用。miRNA 异常上调或下调与恶性肿瘤的发生、发展有关。WANG 等[10]报道, DNMT1 在 AML 细胞系中受到 miR-148a 的负调控, DNMT1 的抑制导致 miR-148a 启动子中 5'-胞嘧啶磷酸-鸟嘌呤-3'岛的甲基化水平降低,从而导致 miR-148a 表达升高,细胞就会增殖受限,并加速凋亡的发生。有研究表明 miR-29b 可通过靶向调控因子 Sp1 使 DNMT1 表达量降低,这说明也有部分 miRNA 可间接调控 DNMT1 [11]。此外, Sichen 等[12]发现 DNA 甲基化可以影响 miRNA 的表达。研究表明[13], DNMT1 的过表达导致 miR-148a/152 基因的高甲基化和 miR-148a/152 的下调。这些结果证实了 HTR-8 细胞和 PE 大鼠胎盘中 DNMT1 和 miR-148a/152 之间存在负反馈调节回路。故 miRNA 和 DNMT1 两者在 AML 里的关系和作用还有待通过实验和研究进一步证明。

3.1.2. DNMT1 与其他调节因子的相互作用

据观察,在多重耐药 AML 细胞中,耐药相关基因 HA117 的抑制与 DNMT1 表达的下调有关[14]。事实上,当用 MUC1-C 抑制剂(一种在 AML 细胞中表达的跨膜癌蛋白)处理细胞时, AML 细胞的存活率会降低。实验表明, MUC1-C 通过激活 NF- κ B-p65 通路诱导 DNMT1 表达,从而加速 AML 疾病的进展[15]。核仁素(NCL)是一种丰富的多功能磷蛋白,与 DNA、RNA 和蛋白质结合,是一种高度移动的蛋白质。AML 发生的分子途径之一,是由核仁素核因子 KB(NF-KB)-DNMT1 调节轴导致的,在这一过程中,核仁素过表达增加了 NF κ B 磷酸化并上调了 DNMT1,随后是 DNA 高甲基化,相比之下,核仁素功能障碍使 NF κ B 去磷酸化并消除 DNMT1 表达,导致整体 DNA 甲基化减少, p15INK4B 表达恢复, p15INK4B 启动子上的 DNA 低甲基化。值得注意的是, NF κ B 失活减弱,而 NF κ B 过表达增强了 DNMT1 启动子活性和内源性 DNMT1 表达。总的来说,该研究将核仁素确定为白血病细胞中的非常规表观遗传调节因子,并证明核仁素-NF κ B-DNMT1 轴是 AML 白血病发生的新分子途径[16]。FABP4 是脂质代谢的主要调节因子,在炎症和癌症中有重要作用[17] [18]。有研究发现,下调的 DNMT1 负责 FABP4 DNA 启动子的低甲基化,最终导致 FABP4 表达上调。此外, HTR-8 细胞感染 Ad-DNMT1 后 FABP4 甲基化水平升高,进一步验证了 DNMT1 在 FABP4 低甲基化中的重要作用[19]。然而,导致 DNMT1 下调的机制在很大程度上是未知的。有研究表明, FABP4 上调增加了 IL-6 的表达,信号转导和转录因子 3 磷酸化的激活因子导致 DNMT1 过表达和 p15 进一步沉默 AML 细胞中的肿瘤抑制基因。相反, FABP4 消融减少了 DNMT1 依赖性 DNA 甲基化并恢复了 p15INK4B 表达,从而对 AML 增长提供实质性保护[20]。该研究结果揭示了 FABP4/DNMT1 轴在控制肥胖症 AML 细胞命运中的作用,并表明干扰 FABP4/DNMT1 轴可能是治疗白血病的新策略。

3.1.3. 蛋白激酶对 DNMT1 的作用

除上述调节因子外, DNMT 的活性可通过蛋白激酶的磷酸化和稳定 DNMT1,导致其活性的增强[21]。体酪氨酸激酶(RTK)是一种正调节因子,有研究发现,在 AML 细胞中, DNMT 与 RTK 的表达呈正相关,若发生功能障碍,会致使 DNMT 表达和 DNA 甲基化降低,而使表观遗传沉默的 p15INK4B 激活,从而产抑制白血病细胞的生长[22]。这也提供了以 RTK 抑制剂为途径治疗表观遗传异常白血病的新思路。综上所述, DNMT1 作为 AML 潜在在表观遗传的治疗靶点,有待更加深入的研究阐明其作用机制。

3.2. DNMT3A 在 AML 中的作用

DNMT3A 是 AML 中最常见的突变基因[23], 负责从头 DNA 甲基化。在急性髓系白血病(AML)中, R882H 突变的流行率很高。与影响其他密码子(非 R882-DNMT3A)的错义突变相比, DNMT3A 的错义突变影响精氨酸密码子 882 (R882-DNMT3A)更常见, 导致正常造血和正常甲基化缺陷[24]。在一大批 AML 患者中, 随后在多个位点检测到复发性 DNMT3A 突变[25]。尽管化疗药物改善了 DNMT3A 突变 AML 患者的预后, 但仍然没有靶向治疗, 这凸显了进一步研究 DNMT3A 突变如何影响 AML 表型的必要性。

3.2.1. DNMT3A 突变与其他基因突变之间的作用

DNMT3A 突变本身不会引起恶性肿瘤, 但通过一些人为或自然手段对生物体的遗传信息或基因表达进行干扰就能进展为白血病细胞[26]。DNMT3A 突变常见于核型正常的 AML, 与法-美-英(FAB)M5 形态相关[25] [26]。此外, DNMT3A 突变与其他突变(如 NPM1、FLT3 和 IDH1)的相关性更高[27] [28]。在野生型 NPM1 和野生型 FLT3 的 CN-AML 患者中, DNMT3A 突变的存在导致预后不良[29]。与野生型 DNMT3A 患者相比, 携带 DNMT3A R882 突变的患者的预后似乎更差, 尽管目前尚无大型前瞻性研究。在此之前, 为了确定这些患者的预后, 应考虑其他经过验证的参数, 如年龄、细胞遗传学异常、微小残留病(minimal residual disease, MRD)和其他突变的存在[30]。LUO 等[31]通过分析一项 AML 患者的临床特点和预后, 发现 NPM1 + FLT3-ITD + DNMT3A 三突变组较非三突变组生存期短、预后差, 提示三突变有协同 AML 预后变差的作用。TANG [32]等就观察 TSPO 基因在 FLT3-ITD/DNMT3A R882 双突变 AML 疗效评估中的价值研究中, 通过转录组测序方法检测 TSPO 基因在伴有 FLT3-ITD 突变, 伴有 DNMT3A R882 突变及伴有 FLT3-ITD/DNMT3A R882 双突变的 AML 病人的表达量, 两者单突变时 TSPO 基因表达量均高于对照组, 双突变组初诊时 TSPO 基因表达量明显高于 FLT3-ITD 单突变组和 DNMT3A R882 单突变组, 双突变组化疗后达到完全缓解的患者, 达到完全缓解时的 TSPO 基因表达量明显低于其初诊时的水平, 证实 TSPO 基因或许可以作为评估 FLT3-ITD/DNMT3A R882 双突变 AML 治疗疗效的一个指标。ZHANG [33]的临床研究发现伴有 DNMT3A + TET2 + 双基因突变和伴 DNMT3A 突变的患者在 OS 上存在显著差异, 多突变比较 DNMT3A 单突变的患者预后差, 提示 DNMT3A + TET2 + 双基因突变会促进 AML 患者疾病的进展。CEBPA 是在粒细胞分化过程中起关键作用在转录因子。在 AML 中 CEBPA 突变率为 7%~11%, 并且 CEBPA 突变 AML 患者基因组 DNA 存在 CpG 高甲基化现象[34]。YE [35]等首次报道了 CEBPA 是 DNMT3A 的特异性抑制因子。通过筛选与 DNA 甲基化相关表观修饰酶形成复合物, 发现了 CEBPA 与 DNMT3A 长剪切异构体之间存在特异性结合, 该结合发生在 DNMT3A 蛋白 N 末端, 显著降低了甲基转移酶 DNMT3A 对底物 DNA 的亲合能力, 从而抑制 DNA 甲基转移酶活性。在培养细胞和动物模型中, 还发现 AML 来源 CEBPA 突变能破坏 CEBPA-DNMT3A 复合物形成和解除对 DNMT3A 抑制效应, 导致 CEBPA 突变 AML 细胞的基因组 DNA 高度甲基化和 PRC2 靶基因表达下调, 并且对临床已用的 DNMT 抑制剂(DNMTi)靶向药物尤为敏感。

3.2.2. DNMT3A 突变对 AML 的影响

DNMT3A 突变是癌症发展过程中的早期事件, 似乎会导致急性髓系白血病 (AML) 患者预后不良 使该基因成为新疗法的有吸引力的靶标[36]。有研究发现, DNMT3A 突变患者较未突变患者 OS 和无复发生存期(RFS)较未突变患者明显缩短, 而复发率明显升高[37]。SHU [38]通过回顾性分析初治成人 AML 患者的二代测序结果和预后生存, 证实年龄、诱导化疗后疗效、FLT3-ITD 突变、DNMT3A 突变是影响成人 AML 患者 OS、RFS 的独立因素。WANG [39]等通过回顾分析 160 例初诊 AML 患者的临床资料, 采用相关基因检测技术发现 DNMT3A、FLT3、IDH2、RUNX1 基因突变者相比于未突变者生存期缩短($P < 0.05$), 结果分析显示 DNMT3A 突变可作为 AML 不良预后的独立预测因子。研究表明, 很多经过化疗的 AML 患者在

达到完全缓解(CR)后仍有 DNMT3A R882 突变。其原因可能是因为这种突变出现在早期造血干细胞中,与正常核型的 AML 相关。它们会在骨髓内分化成淋巴系和髓系细胞,通过克隆扩增抑制正常的造血功能[40]。JI [41]等发现 CIMP-L 中最常见的突变基因是 DNMT3A,其与不良无事件生存和总生存相关[42]。DNMT3A 抑制剂对表达 CIMP-的 AML 患者可以改善其临床预后[43] [44]。有研究发现,部分 DNMT3A 突变的 AML 患者,在完全缓解时突变消失,在复发时又出现,这可能是 AML 持续复发的原因之一[45]。

3.3. DNMT3B 在 AML 中的作用

DNMT3B 也催化从头甲基化,主要影响血液系统恶性肿瘤的进展,可以引起异常甲基化的产生[46]。DNMT3B 突变、多态性和表达对 AML 的预后有影响。DNMT3B 过表达与老年 CN-AML 患者不良预后相关[47]。有研究发现,DNMT3B 的缺失加速了 MLL-AF9 白血病的进展[48],另有研究表明[49],在 T-ALL 和 BL 中,DNMT3B 的高表达导致 DNA 异常甲基化和 MYC 驱动的肿瘤发展。因此,进一步阐明 DNMT3B 在 AML 中的作用对于 AML 肿瘤的治疗及药物开发具有一定意义。

3.3.1. DNMT3B 与 miRNA 的相互作用

DNMT3B 与很多 miRNA 的表达密切相关,以 miR-29b 最具特征性[50]。miR-29b 与 DNMT3B 的 30 个非翻译区直接产生相互作用,并下调其表达,从而导致高甲基化和沉默的 p15INK4B 在 AML 细胞中重新表达[51]。越来越多的证据表明, DNMT3B 介导的高甲基化在促进白血病发生和 AML 侵袭性中的潜在机制,特别是涉及 miRNA [11] [51] [52]。miR-375 已被证明是各种癌症中的肿瘤抑制 miRNA;其表达在 AML 患者(n = 102)中赋予了更好的 OS (P = 0.007)和 DFS (P = 0.015),前体 miR-375 (前 miR-375)启动子的 DNA 高甲基化导致 AML 中 miR-375 的表达降低[51]。在同一项研究中,据报道,miR-375 的过表达抑制了 AML 细胞的增殖和集落形成,并在白血病异种移植小鼠模型(裸鼠中的 HL-60 细胞)中随着存活时间的延长而减小了肿瘤大小。更重要的是,HOXB3 (一种同源框蛋白)诱导 DNMT3B 表达结合前 miR-375 启动子,导致前 miR-375 的 DNA 高甲基化增加,导致 AML 细胞(HL-60 和 THP1)中 miR-375 的表达降低,这是一种新的 miR-375-HOXB3-CDCA3/DNMT3B 调控回路,抑制此信号通路可能使 miR-375 的表达恢复,而改善 AML 患者的预后。

3.3.2. DNMT3B 高表达与预后不良相关

在 AML 中, DNMT3B 的高表达可能作为患者预后差的分子生物学标志。在一项对 151 名儿童急性髓系白血病患者的甲基组和转录组的综合分析中[53], DNMT3B 表达增加和甲基化减少与较差的临床结果相关(P<0.05; q = 0.002),较高的 DNMT3B 表达与较差的最小残留病(MRD)、较高的复发率或耐药率、较差的 EFS 和较高的全基因组甲基化负荷(GWMB)相关,这意味着 DNMT3B 诱导的 GWMB 可能在儿科 AML 的侵袭性中发挥作用[43]。髓过氧化物酶(MPO)是一种通过细胞化学在白血病母细胞中测量的杀微生物蛋白,是诊断 AML 的生物标志物,其表达与 AML 患者更好的预后有关。发现[54] DNMT3B 与 CD34 + AML 细胞中的 MPO 水平呈显著负相关(P = 0.0283),与 AML 中的常见突变(FLT3-ITD、CEBPA 或 NPM1 突变)没有显著关联。这表明[43] MPO 基因转录可能通过 DNMT3B 的启动子甲基化受到抑制,尽管这有待功能研究的进一步证明。NIEDERWIESER 等[55]对细胞遗传学正常的老年 AML 患者的多变量分析也证实 DNMT3B 高表达可作为 OS、较低 CR 率和较短 DFS 的独立预测因子。DENG [56]基于生物信息学分析和临床数据分析发现, DNMT3B 表达水平与生存显著负相关(HR = 1.38, 95% CI: 1.09~1.74, P < 0.05),可作为独立预后因素(P < 0.001),但具体机制还有待研究。

3.3.3. DNMT3B 抑制肿瘤的发展

有些证据表明,在 AML 中, DNMT3B 可能是一个潜在的癌蛋白。不过,有研究也发现,它在 AML

进程中还可以抑制肿瘤的发展[57]。有研究发现[58], 在儿童 AML 样本中 DNMT3B 表达与脑膜瘤癌基因 (MN1) 表达呈负相关, 地西他滨暴露后, DNMT3B 的耗尽会损害 AML 细胞中 MN1 外显子位点的再甲基化效率。这些发现表明 DNMT3B 是 MN1 甲基化的重要共调节因子, 因此表明 DNMT3B 通过 MN1 甲基化调节在 inv(16) AML 的白血病发生中发挥作用, 可能抑制 AML 的疾病进展。ZHENG 等[57]通过敲除小鼠 MLLAF9 AML 白血病细胞中的 DNMT3B, 证明 DNMT3B 缺失会加速 MLLAF9 AML 的演变, 这是因为其促进干细胞的增加和细胞周期导致的。因此, DNMT3B 在 AML 进展过程中可能还起着抑制肿瘤的作用, 有待进一步阐明其作用机制。

4. 结语

目前对白血病的遗传学及表观遗传学的研究已经取得了较显著的成果, 但 AML 是一种高复发率及高死亡率的血液系统恶性肿瘤, 故需继续深入探索其发病机制及寻找新的治疗方案。DNA 甲基化在表观遗传机制中有着十分重要的地位, 建立和维持 DNA 模式所必需的酶是 DNMT, 不断探索 AML 发病机制中 DNMT 的作用和意义对 AML 的临床治疗将具有重大的指导意义。尽管已知表观遗传调节对 AML 的治疗有效, 但表观遗传的相关治疗药物在体内的作用效果尚未得到详细的说明, 因此, 对于 DNMT 的深入研究可以起到推动该领域发展的作用, 能够为 AML 的表观遗传疗法带来更多的靶向药物和治疗方向。

参考文献

- [1] Döhner, H., Weisdorf, D.J. and Bloomfield, C.D. (2015) Acute Myeloid Leukemia. *New England Journal of Medicine*, **373**, 1136-1152. <https://doi.org/10.1056/nejmra1406184>
- [2] Pelcovits, A. and Niroula, R. (2020) Acute Myeloid Leukemia: A Review. *Rhode Island Medical Journal*, **103**, 38-40.
- [3] Chattopadhyaya, S. and Ghosal, S. (2022) DNA Methylation: A Saga of Genome Maintenance in Hematological Perspective. *Human Cell*, **35**, 448-461. <https://doi.org/10.1007/s13577-022-00674-9>
- [4] 张闻, 郑多. 全国普通高等医学院校五年制临床医学专业“十三五”规划教材 医学生物学[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2016: 105.
- [5] Subramaniam, D., Thombre, R., Dhar, A. and Anant, S. (2014) DNA Methyltransferases: A Novel Target for Prevention and Therapy. *Frontiers in Oncology*, **4**, Article 80. <https://doi.org/10.3389/fonc.2014.00080>
- [6] Cui, D. and Xu, X. (2018) DNA Methyltransferases, DNA Methylation, and Age-Associated Cognitive Function. *International Journal of Molecular Sciences*, **19**, Article 1315. <https://doi.org/10.3390/ijms19051315>
- [7] Du, Z., Song, J., Wang, Y., Zhao, Y., Guda, K., Yang, S., et al. (2010) DNMT1 Stability Is Regulated by Proteins Coordinating Deubiquitination and Acetylation-Driven Ubiquitination. *Science Signaling*, **3**, ra80. <https://doi.org/10.1126/scisignal.2001462>
- [8] Bai, J., Zhang, X., Hu, K., Liu, B., Wang, H., Li, A., et al. (2016) Silencing DNA Methyltransferase 1 (DNMT1) Inhibits Proliferation, Metastasis and Invasion in ESCC by Suppressing Methylation of RASSF1A and DAPK. *Oncotarget*, **7**, 44129-44141. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.9866>
- [9] Scifres, C.M., Catov, J.M. and Simhan, H. (2012) Maternal Serum Fatty Acid Binding Protein 4 (FABP4) and the Development of Preeclampsia. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **97**, E349-E356. <https://doi.org/10.1210/jc.2011-2276>
- [10] Wang, X., Zhang, H. and Li, Y. (2019) Preliminary Study on the Role of Mir-148a and DNMT1 in the Pathogenesis of Acute Myeloid Leukemia. *Molecular Medicine Reports*, **19**, 2943-2952. <https://doi.org/10.3892/mmr.2019.9913>
- [11] Garzon, R., Liu, S., Fabbri, M., Liu, Z., Heaphy, C.E.A., Callegari, E., et al. (2009) Microna-29b Induces Global DNA Hypomethylation and Tumor Suppressor Gene Reexpression in Acute Myeloid Leukemia by Targeting Directly DNMT3A and 3B and Indirectly DNMT1. *Blood*, **113**, 6411-6418. <https://doi.org/10.1182/blood-2008-07-170589>
- [12] Li, S., Chowdhury, R., Liu, F., Chou, A.P., Li, T., Mody, R.R., et al. (2014) Tumor-Suppressive miR148a Is Silenced by CpG Island Hypermethylation in IDH1-Mutant Gliomas. *Clinical Cancer Research*, **20**, 5808-5822. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-14-0234>
- [13] Zhang, Y.-F. and Zhou, L. (2022) Progress on Biological Functions of miRNA-148/152 Family Members in Malignant Tumors. *Fudan University Journal of Medical Sciences*, **49**, 447-453.
- [14] Li, S., Jin, X., Wu, H., Wang, Y., Li, X., Guo, Y., et al. (2017) HA117 Endows HL60 Cells with a Stem-Like Signa-

- ture by Inhibiting the Degradation of DNMT1 via Its Ability to Down-Regulate Expression of the GGL Domain of RGS6. *PLOS ONE*, **12**, e0180142. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0180142>
- [15] Tagde, A., Rajabi, H., Stroopinsky, D., Gali, R., Alam, M., Bouillez, A., *et al.* (2016) MUC1-C Induces DNA Methyltransferase 1 and Represses Tumor Suppressor Genes in Acute Myeloid Leukemia. *Oncotarget*, **7**, 38974-38987. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.9777>
 - [16] Shen, N., Yan, F., Pang, J., Wu, L., Al-Kali, A., Litzow, M.R., *et al.* (2014) A Nucleolin-DNMT1 Regulatory Axis in Acute Myeloid Leukemogenesis. *Oncotarget*, **5**, 5494-5509. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.2131>
 - [17] Furuhashi, M. and Hotamisligil, G.S. (2008) Fatty Acid-Binding Proteins: Role in Metabolic Diseases and Potential as Drug Targets. *Nature Reviews Drug Discovery*, **7**, 489-503. <https://doi.org/10.1038/nrd2589>
 - [18] Smathers, R.L. and Petersen, D.R. (2011) The Human Fatty Acid-Binding Protein Family: Evolutionary Divergences and Functions. *Human Genomics*, **5**, Article No. 170. <https://doi.org/10.1186/1479-7364-5-3-170>
 - [19] Yang, A., Zhang, H., Sun, Y., Wang, Y., Yang, X., Yang, X., *et al.* (2016) Modulation of FABP4 Hypomethylation by DNMT1 and Its Inverse Interaction with Mir-148a/152 in the Placenta of Preeclamptic Rats and HTR-8 Cells. *Placenta*, **46**, 49-62. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2016.08.086>
 - [20] Yan, F., Shen, N., Pang, J.X., Zhang, Y.W., Rao, E.Y., Bode, A.M., *et al.* (2016) Fatty Acid-Binding Protein FABP4 Mechanistically Links Obesity with Aggressive AML by Enhancing Aberrant DNA Methylation in AML Cells. *Leukemia*, **31**, 1434-1442. <https://doi.org/10.1038/leu.2016.349>
 - [21] Shen, N., Yan, F., Pang, J., Zhao, N., Gangat, N., Wu, L., *et al.* (2017) Inactivation of Receptor Tyrosine Kinases Reverts Aberrant DNA Methylation in Acute Myeloid Leukemia. *Clinical Cancer Research*, **23**, 6254-6266. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-17-0235>
 - [22] Rau, R.E., Rodriguez, B.A., Luo, M., Jeong, M., Rosen, A., Rogers, J.H., *et al.* (2016) DOT1L as a Therapeutic Target for the Treatment of DNMT3A-Mutant Acute Myeloid Leukemia. *Blood*, **128**, 971-981. <https://doi.org/10.1182/blood-2015-11-684225>
 - [23] Yang, L., Rau, R. and Goodell, M.A. (2015) DNMT3A in Haematological Malignancies. *Nature Reviews Cancer*, **15**, 152-165. <https://doi.org/10.1038/nrc3895>
 - [24] Spencer, D.H., Russler-Germain, D.A., Ketkar, S., Helton, N.M., Lamprecht, T.L., Fulton, R.S., *et al.* (2017) CpG Island Hypermethylation Mediated by DNMT3A Is a Consequence of AML Progression. *Cell*, **168**, 801-816.E13. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.01.021>
 - [25] Ribeiro, A.F.T., Pratcorona, M., Erpelinck-Verschueren, C., Rockova, V., Sanders, M., Abbas, S., *et al.* (2012) Mutant DNMT3A: A Marker of Poor Prognosis in Acute Myeloid Leukemia. *Blood*, **119**, 5824-5831. <https://doi.org/10.1182/blood-2011-07-367961>
 - [26] 姜慧慧, 杨新, 弭苗苗, 辛钰, 武洪远, 孙成铭. DNA 甲基转移酶在急性髓系白血病中作用的研究进展[J]. 国际检验医学杂志, 2022, 43(1): 106-109+125.
 - [27] Thol, F., Damm, F., Lüdeking, A., Winschel, C., Wagner, K., Morgan, M., *et al.* (2011) Incidence and Prognostic Influence of DNMT3A Mutations in Acute Myeloid Leukemia. *Journal of Clinical Oncology*, **29**, 2889-2896. <https://doi.org/10.1200/jco.2011.35.4894>
 - [28] Brunetti, L., Gundry, M.C. and Goodell, M.A. (2016) DNMT3A in Leukemia. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, **7**, a030320. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a030320>
 - [29] Thol, F., Damm, F., Lüdeking, A., Winschel, C., Wagner, K., Morgan, M., *et al.* (2011) Incidence and Prognostic Influence of DNMT3A Mutations in Acute Myeloid Leukemia. *Journal of Clinical Oncology*, **29**, 2889-2896. <https://doi.org/10.1200/jco.2011.35.4894>
 - [30] Panuzzo, C., Signorino, E., Calabrese, C., Ali, M.S., Petiti, J., Bracco, E., *et al.* (2020) Landscape of Tumor Suppressor Mutations in Acute Myeloid Leukemia. *Journal of Clinical Medicine*, **9**, Article 802. <https://doi.org/10.3390/jcm9030802>
 - [31] 杨晓晓, 罗兴春, 郭元成, 等. NPM1、FLT3、DNMT3A 共突变急性髓系白血病的临床特征、预后及生物信息学分析[J]. 兰州大学学报(医学版), 2023, 49(4): 32-38.
 - [32] 唐善浩, 陆滢, 张丕胜, 等. 转位蛋白基因在 FLT3-ITD/DNMT3A R882 双突变急性髓系白血病疗效评估中的价值[J]. 中国实验血液学杂志, 2023, 31(1): 45-49.
 - [33] 张悦. 去甲基化药物治疗伴 DNMT3A 和 TET2 基因突变的老年急性髓系白血病临床及实验研究[D]: [硕士学位论文]. 苏州: 苏州大学, 2022.
 - [34] Sinha, S., Thomas, D., Yu, L., Gentles, A.J., Jung, N., Corces-Zimmerman, M.R., *et al.* (2015) Mutant WT1 Is Associated with DNA Hypermethylation of PRC2 Targets in AML and Responds to EZH2 Inhibition. *Blood*, **125**, 316-326. <https://doi.org/10.1182/blood-2014-03-566018>

- [35] Chen, X., Zhou, W., Song, R., Liu, S., Wang, S., Chen, Y., *et al.* (2022) Tumor Suppressor CEBPA Interacts with and Inhibits DNMT3A Activity. *Science Advances*, **8**, eabl5220. <https://doi.org/10.1126/sciadv.abl5220>
- [36] Brunetti, L., Gundry, M.C. and Goodell, M.A. (2016) DNMT3A in Leukemia. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, **7**, a030320. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a030320>
- [37] Pløen, G.G., Nederby, L., Guldberg, P., Hansen, M., Ebbesen, L.H., Jensen, U.B., *et al.* (2014) Persistence of DNMT3A Mutations at Long-Term Remission in Adult Patients with AML. *British Journal of Haematology*, **167**, 478-486. <https://doi.org/10.1111/bjh.13062>
- [38] 舒香. 成人急性髓系白血病基因突变特点及与预后等相关因素分析[D]: [硕士学位论文]. 南昌: 南昌大学, 2024.
- [39] 王万玥, 李玉娇, 李永丽, 等. 中国成人急性髓系白血病遗传分子学特征及预后分析[J]. 现代肿瘤医学, 2024, 32(4): 703-708.
- [40] Thol, F., Damm, F., Lüdeking, A., Winschel, C., Wagner, K., Morgan, M., *et al.* (2011) Incidence and Prognostic Influence of DNMT3A Mutations in Acute Myeloid Leukemia. *Journal of Clinical Oncology*, **29**, 2889-2896. <https://doi.org/10.1200/jco.2011.35.4894>
- [41] Jian, J., Yuan, C., Ji, C., Hao, H. and Lu, F. (2023) DNA Methylation-Based Subtypes of Acute Myeloid Leukemia with Distinct Prognosis and Clinical Features. *Clinical and Experimental Medicine*, **23**, 2639-2649. <https://doi.org/10.1007/s10238-022-00980-4>
- [42] Ley, T.J., Ding, L., Walter, M.J., McLellan, M.D., Lamprecht, T., Larson, D.E., *et al.* (2010) DNMT3A Mutations in Acute Myeloid Leukemia. *New England Journal of Medicine*, **363**, 2424-2433. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1005143>
- [43] Wong, K.K., Lawrie, C.H. and Green, T.M. (2019) Oncogenic Roles and Inhibitors of DNMT1, DNMT3A, and DNMT3B in Acute Myeloid Leukaemia. *Biomarker Insights*, **14**, Article 117727191984645. <https://doi.org/10.1177/1177271919846454>
- [44] Mill, C.P., Fiskus, W., DiNardo, C.D., Qian, Y., Raina, K., Rajapakshe, K., *et al.* (2019) RUNX1-Targeted Therapy for AML Expressing Somatic or Germline Mutation in RUNX1. *Blood*, **134**, 59-73. <https://doi.org/10.1182/blood.2018893982>
- [45] Hayette, S., Thomas, X., Jallades, L., Chabane, K., Charlot, C., Tigaud, I., *et al.* (2012) High DNA Methyltransferase DNMT3B Levels: A Poor Prognostic Marker in Acute Myeloid Leukemia. *PLOS ONE*, **7**, e51527. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0051527>
- [46] 高爱, 郑亚伟, 程涛. DNA 甲基化修饰在白血病发生中作用的研究进展[J]. 中华血液学杂志, 2016, 37(11): 1003-1007.
- [47] Niederwieser, C., Kohlschmidt, J., Volinia, S., Whitman, S.P., Metzeler, K.H., Eisfeld, A., *et al.* (2014) Prognostic and Biologic Significance of DNMT3B Expression in Older Patients with Cytogenetically Normal Primary Acute Myeloid Leukemia. *Leukemia*, **29**, 567-575. <https://doi.org/10.1038/leu.2014.267>
- [48] Zheng, Y., Zhang, H., Wang, Y., Li, X., Lu, P., Dong, F., *et al.* (2016) Loss of DNMT3b Accelerates MLL-AF9 Leukemia Progression. *Leukemia*, **30**, 2373-2384. <https://doi.org/10.1038/leu.2016.112>
- [49] Poole, C.J., Zheng, W., Lodh, A., Yevtodiyenko, A., Liefwalker, D., Li, H., *et al.* (2017) DNMT3B Overexpression Contributes to Aberrant DNA Methylation and Myc-Driven Tumor Maintenance in T-ALL and Burkitt's Lymphoma. *Oncotarget*, **8**, 76898-76920. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.20176>
- [50] Masetti, R., Bertuccio, S.N., Astolfi, A., Chiarini, F., Lonetti, A., Indio, V., *et al.* (2017) Hh/Gli Antagonist in Acute Myeloid Leukemia with CBFA2T3-GLIS2 Fusion Gene. *Journal of Hematology & Oncology*, **10**, Article No. 26. <https://doi.org/10.1186/s13045-017-0396-0>
- [51] Bi, L., Zhou, B., Li, H., He, L., Wang, C., Wang, Z., *et al.* (2018) A Novel miR-375-HOXB3-CDCA3/DNMT3B Regulatory Circuitry Contributes to Leukemogenesis in Acute Myeloid Leukemia. *BMC Cancer*, **18**, Article No. 182. <https://doi.org/10.1186/s12885-018-4097-z>
- [52] Memari, F., Joneidi, Z., Taheri, B., Aval, S.F., Roointan, A. and Zarghami, N. (2018) Epigenetics and Epi-Mirnas: Potential Markers/therapeutics in Leukemia. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **106**, 1668-1677. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.07.133>
- [53] Lamba, J.K., Cao, X., Raimondi, S.C., Rafiee, R., Downing, J.R., Shi, L., *et al.* (2018) Integrated Epigenetic and Genetic Analysis Identifies Markers of Prognostic Significance in Pediatric Acute Myeloid Leukemia. *Oncotarget*, **9**, 26711-26723. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.25475>
- [54] Itonaga, H., Imanishi, D., Wong, Y., Sato, S., Ando, K., Sawayama, Y., *et al.* (2014) Expression of Myeloperoxidase in Acute Myeloid Leukemia Blasts Mirrors the Distinct DNA Methylation Pattern Involving the Downregulation of DNA Methyltransferase DNMT3B. *Leukemia*, **28**, 1459-1466. <https://doi.org/10.1038/leu.2014.15>
- [55] Niederwieser, C., Kohlschmidt, J., Volinia, S., Whitman, S.P., Metzeler, K.H., Eisfeld, A., *et al.* (2014) Prognostic and Biologic Significance of DNMT3B Expression in Older Patients with Cytogenetically Normal Primary Acute Myeloid

-
- Leukemia. *Leukemia*, **29**, 567-575. <https://doi.org/10.1038/leu.2014.267>
- [56] 邓丽娟. DNMTs 的表达及突变在急性髓系白血病中的意义[D]: [硕士学位论文]. 兰州: 兰州大学, 2021.
- [57] Zheng, Y., Zhang, H., Wang, Y., Li, X., Lu, P., Dong, F., *et al.* (2016) Loss of Dnmt3b Accelerates MLL-AF9 Leukemia Progression. *Leukemia*, **30**, 2373-2384. <https://doi.org/10.1038/leu.2016.112>
- [58] Larmonie, N.S.D., Arentsen-Peters, T.C.J.M., Obulkasim, A., Valerio, D., Sonneveld, E., Danen-van Oorschot, A.A., *et al.* (2017) *MN1* Overexpression Is Driven by Loss of *DNMT3B* Methylation Activity in Inv(16) Pediatric AML. *Oncogene*, **37**, 107-115. <https://doi.org/10.1038/onc.2017.293>