

三维基因组学技术在多发性骨髓瘤的应用研究

陈 明¹, 陈孟斯¹, 王 悦¹, 刘海波¹, 张开基²

¹成都中医药大学临床医学院, 四川 成都

²成都市第一人民医院风湿血液科, 四川 成都

收稿日期: 2025年10月4日; 录用日期: 2025年10月28日; 发布日期: 2025年11月5日

摘 要

三维基因组学技术能够特异性展示基因远程调控元件的空间互作关系, 揭示线性基因组无法解释的基因调控关系, 有利于解析基因空间构象变化、发现新的基因靶点和指导新药研发。多发性骨髓瘤(Multiple Myeloma, MM)是浆细胞恶性克隆的增殖性疾病, 肿瘤细胞具有高度异质性, 且在MM初诊、治疗和复发过程中不断发生克隆演变, 因此掌握基因空间构象改变与基因调控变化的关系至关重要。本文结合三维基因组学技术理论基础、多发性骨髓瘤的基因异质性特点与三维基因组学技术在多发性骨髓瘤的应用, 进一步探讨三维基因组学技术应用于多发性骨髓瘤的未来发展方向。

关键词

三维基因组学技术, 层级结构, 多发性骨髓瘤, 异质性

Research on the Application of 3D Genomics Technology in Multiple Myeloma

Ming Chen¹, Mengsi Chen¹, Yue Wang¹, Haibo Liu¹, Kaiji Zhang²

¹The Clinical College of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu Sichuan

²Department of Rheumatology and Hematology, Chengdu First People's Hospital, Chengdu Sichuan

Received: October 4, 2025; accepted: October 28, 2025; published: November 5, 2025

Abstract

Three-dimensional genomics technology can specifically display the spatial interaction relationship of remote regulatory elements of genes, reveal the gene regulatory relationships that cannot be explained by linear genomes, and is conducive to the analysis of gene spatial conformation changes, the discovery of new gene targets, and the guidance of new drug development. Multiple myeloma (MM) is a proliferative disease of malignant plasma cell clones. Tumor cells have high heterogeneity

文章引用: 陈明, 陈孟斯, 王悦, 刘海波, 张开基. 三维基因组学技术在多发性骨髓瘤的应用研究[J]. 临床医学进展, 2025, 15(11): 553-563. DOI: 10.12677/acm.2025.15113130

and continuously undergo clonal evolution during the initial diagnosis, treatment, and recurrence of MM. Therefore, it is crucial to understand the relationship between gene spatial conformation changes and gene regulatory changes. This article combines the theoretical basis of three-dimensional genomics technology, the gene heterogeneity characteristics of multiple myeloma, and the application of three-dimensional genomics technology in multiple myeloma to further explore the future development direction of three-dimensional genomics technology in multiple myeloma.

Keywords

3D Genomic Technologies, Hierarchical Structure, Multiple Myeloma, Heterogeneity

Copyright © 2025 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

随着基因组学技术的飞速发展，第一代测序技术(Sanger 测序)、聚合酶链式反应(PCR)以及下一代测序技术(NGS)的相继涌现，极大地推动了人类基因组研究的深入。这些技术不仅提升了序列解析的精度与效率，还为更高层次的基因组结构研究奠定了基础。三维基因组学作为一门新兴交叉学科，通过高分辨率技术手段(如 Hi-C、ChIA-PET 等)解析染色质在细胞核内的三维空间构象，进而揭示空间结构如何调控基因表达、DNA 复制、修复等关键生命过程。在医学方面，三维基因组学技术能够识别疾病特异性的染色质构象变化，阐明发病机制，并筛选潜在的治疗靶点，尤其在血液系统恶性肿瘤如多发性骨髓瘤(MM)中展现出巨大潜力。

2. 三维基因组学技术层级结构

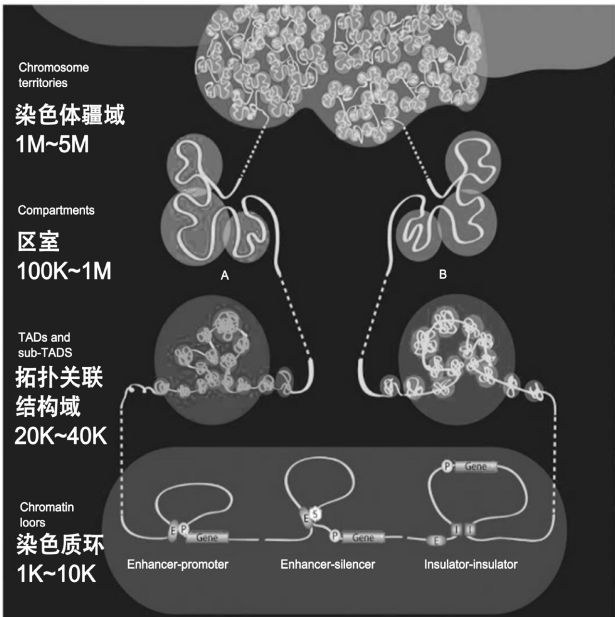


Figure 1. Hierarchical chart of 3D genomics technologies
图 1. 三维基因组学技术层级结构图

三维基因组学技术的层级结构根据分辨率从微观到宏观可分为四个主要层次：染色质环(chromatin loop, CL)、拓扑关联域(topologically associating domains, TAD)、A/B 染色质区室以及染色体疆域(chromosome territories, CT) (见图 1)。这些结构层级共同构成了基因组空间组织的框架,并在基因调控中发挥协同作用。

2.1. 染色质环

染色质环主要由黏连蛋白(cohesin)通过环挤出(loop extrusion)机制形成,而 CCCTC 结合因子(CTCF)作为定向边界元件,决定了环的位置和动态稳定性[1]。CL 是基因表达调控的基本功能单元,通过空间邻近效应连接增强子与远端启动子,从而激活转录过程,并且边界环锚定起着维持 TAD 稳定的作用[2]。当 CL 结构异常时,增强子可能与异常启动子区域发生互作,导致基因表达失调。在癌症中,CL 破坏常与癌基因异常激活或抑癌基因失活相关[3]。在多发性骨髓瘤中,研究发现特定 CL 结构的改变可导致 IGF1R 等癌基因的过度表达,为靶向治疗提供了新思路。

2.2. 拓扑关联域

拓扑关联域是由大量环挤出事件在边界元件约束下形成的区域化功能单位[4]。TAD 边界主要由 CTCF 介导绝缘作用[5],使得 TAD 内部染色质互作频繁,而相邻 TAD 间互作较弱,这在 Hi-C 互作热点图中尤为明显[6]。TAD 将基因调控限制在特定区域内,实现精准表达控制,并防止增强子与启动子的异常互作,维护基因组稳定性[2]。在多发性骨髓瘤中,TAD 边界破坏与 MYC 基因异常表达密切相关,通过 Hi-C 技术已鉴定出多个疾病特异性 TAD 重排,为机制研究和诊断标志物开发提供了依据。

2.3. 染色质区室

染色质区室根据功能状态、表观修饰和可及性差异分为 A 和 B 两个主要区域。A 区室为开放染色质,富含活跃转录基因,表达水平较高,多位于细胞核内部;B 区室为封闭染色质,富含基因沉默标志物(如 H3K27me3),表达量较低,主要分布在核膜附近的核纤层区域[7]。通过微相分离机制,染色质区室将功能状态相似的染色质聚集,有助于维持表达稳定性和抑制染色体重排,降低癌变风险。在多发性骨髓瘤中,A/B 区室转换(如从 B 到 A 的异常开放)与癌基因激活和疾病复发相关,这为表观遗传治疗(如去甲基化药物)提供了理论支持。

2.4. 染色体疆域

染色体疆域指细胞核内不同染色体占据的特定空间,其分布与基因密度相关:低基因密度染色质位于核外围,高基因密度染色质则分布在核中心。染色体形态也呈现密度相关性,基因丰富的染色体形状不规则,而基因贫瘠的染色体更规则紧凑[8]。CT 的形成与空间分布影响基因组易位频率;研究表明,在 DNA 损伤情况下,CT 能保护基因组免受有害易位,维持稳定性[9]。CT 破坏时,除易位风险外,基因组不稳定性及表观遗传异常也可驱动癌变[10][11]。在多发性骨髓瘤中,CT 重排与 IGH 基因易位常见,通过三维基因组技术可精确定位易位热点,辅助分子分型和个性化治疗。

3. 三维基因组学技术发展

三维基因组学技术的演进是基因组学研究领域的重要里程碑,其发展历程体现了技术方法的不断创新与优化。从最初的染色体构象捕获技术(Chromosome Conformation Capture, 3C)到高通量染色体构象捕获技术(High-Throughput Chromosome Conformation Capture, Hi-C)及其多种衍生技术,这些方法在提高空间分辨率、简化实验流程、扩大检测通量以及增强特异性方面取得了显著进展。三维基因组学技术不仅

深化了我们对染色质空间组织的理解,还为疾病机制研究提供了强大工具,尤其在多发性骨髓瘤(Multiple Myeloma, MM)等血液恶性肿瘤中,展现出巨大的应用潜力。通过解析基因组三维结构的变化,这些技术有助于识别疾病特异性变异、阐明发病机制并探索新型治疗策略。

3.1. 3C 技术

3C 技术能够测定特定基因组区域之间的相互作用强度,呈现“点对点”的互作特征[12]。3C 技术适用于验证已知互作或靶向研究特定基因座,但其低通量特性限制了大规模应用。在多发性骨髓瘤研究中,3C 技术已被用于验证 IGH 基因座与癌基因(如 MYC)之间的异常互作,这些互作与疾病进展和耐药性相关。

3.2. 4C 技术

4C 技术(Circular Chromosome Conformation Capture)在 3C 基础上进行了技术理论优化,能够全面捕获与特定基因座相互作用的所有基因组区域,实现从“点对点”到“一对全”的互作分析[12] [13]。4C 技术显著扩大了互作检测范围,适用于绘制“单基因座-全基因组”互作图谱和识别共调控基因簇。在多发性骨髓瘤中,4C 技术已用于研究超级增强子与癌基因的远程调控网络,例如发现 CCND1 基因的异常增强子互作与细胞周期失调相关。

3.3. 5C 技术

5C 技术(Chromosome Conformation Capture Carbon Copy)能够实现“多对多”的高通量互作分析,同时检测多个基因组区域之间的相互作用,提高了中尺度互作研究的效率。5C 技术在多发性骨髓瘤中的应用侧重于解析癌基因簇(如位于染色体 13q14 的 RB1 基因区域)的空间调控网络,这些网络与凋亡逃逸和治疗抵抗相关。

3.4. Hi-C 技术

Hi-C 技术是全基因组范围三维互作分析的金标准,可将分辨率提升至千碱基(kb)级别,促进了拓扑关联域(TAD)和染色质环(CL)等结构的发现,能够解析全基因组空间互作[14]。在多发性骨髓瘤中,Hi-C 技术已广泛应用于全局染色质构象测绘,例如揭示 IGH 易位事件中的三维重排和 A/B 区室转换,这些变化与疾病亚型和预后相关。

3.5. 衍生技术

随着 Hi-C 技术的普及,多种衍生技术被开发以满足不同研究需求,它们在分辨率、通量和应用场景上各具优势。以下是对这些技术的详细阐述及其在多发性骨髓瘤中的创新应用:

(1) 单细胞 Hi-C 技术(single-cell Hi-C): 该技术在单个细胞水平进行三维基因组分析,能够解析细胞异质性和克隆演化[15]。在多发性骨髓瘤中,单细胞 Hi-C 揭示了肿瘤微环境中的细胞亚群特异性互作,例如发现耐药克隆中特有的染色质环结构,为靶向治疗提供了新视角。

(2) 靶向捕获 Hi-C 技术(capture Hi-C): 通过设计特异性探针富集目标基因组区域,提高检测深度和分辨率[16]。在多发性骨髓瘤中,该技术用于聚焦癌基因位点(如 MAF 基因),发现其与远端增强子的异常连接,这些发现与疾病 aggression 相关。

(3) 微球菌核酸酶 Hi-C 技术(Micro-C): 使用微球菌核酸酶替代限制性内切酶,切割核小体连接区域,保留完整核小体结构,从而解析染色质纤维的精细折叠[17]。在多发性骨髓瘤中, Micro-C 揭示了核小体排布异常与组蛋白修饰(如 H3K36me2)的关系,这些变化影响基因可及性和转录活性。

(4) DLO-Hi-C 技术(Dual Locking Oligonucleotide Hi-C): 采用两种互补锁定寡核苷酸探针特异性富集目标区域, 提高捕获效率并减少随机连接噪音[18]。在多发性骨髓瘤中, 该技术用于研究低丰度互作(如非编码 RNA 介导的结构), 这些互作与表观遗传沉默相关。

(5) DNase Hi-C 技术: 利用 DNase I 酶替代限制性内切酶, 避免酶切位点偏好, 提升开放染色质区域的分辨率。在多发性骨髓瘤中, DNase Hi-C 解析了增强子-启动子互作在基因表达调控中的作用, 例如发现 DNase I 超敏感位点与 BRD4 抑制剂响应的关联。

(6) CHIA-PET 技术: 整合染色质免疫沉淀(ChIP)与 Hi-C, 特异性捕获蛋白质介导的互作(如转录因子结合)[19]。在多发性骨髓瘤中, CHIA-PET 用于研究 NF- κ B 等关键因子在三维基因组中的组织功能, 揭示了其与炎症信号通路的 Crosstalk。

(7) HiChIP 技术: 结合 Hi-C 与 ChIP, 通过抗体富集特定蛋白结合的互作片段, 研究组蛋白修饰或转录因子网络[20]。与 CHIA-PET 相比, HiChIP 更高效且适用于低丰度蛋白。在多发性骨髓瘤中, HiChIP 揭示了 H3K27ac 修饰相关的超级增强子网络, 这些网络驱动癌基因表达。

(8) 原位 Hi-C 技术(*in situ* Hi-C): 在保持细胞核完整性的前提下进行互作分析, 更真实地反映原位结构。在多发性骨髓瘤中, 原位 Hi-C 用于研究核包膜相关染色质的空间组织, 这些结构与基因沉默和 therapy resistance 相关。

(9) 低噪音 Hi-C 技术(Low-Noise Hi-C): 通过实验优化(如连接效率提升)或计算矫正(如噪音滤波算法)降低背景噪音, 提高互作信号准确性。在多发性骨髓瘤中, 该技术用于精准解析易位和融合事件的三维基础, 这些事件与基因组不稳定性相关。

4. 多发性骨髓瘤的基因组异质性特征与临床意义

多发性骨髓瘤(Multiple Myeloma, MM)是一种由恶性浆细胞克隆性增殖导致的血液系统恶性肿瘤。近年来, 随着蛋白酶体抑制剂、免疫调节剂和 CD38 单抗等新药的广泛应用, MM 患者的生存期已从传统的 2~3 年延长至 8~10 年。然而, 具有高危遗传学异常(High-Risk Genetic Abnormalities, HRGA)的患者即使经过 CD38 单抗联合疗法、自体造血干细胞移植甚至达到微小残留病变(Minimal Residual Disease, MRD)阴性, 仍表现出较差的预后[21]。CAR-T 细胞免疫疗法在多线治疗失败的复发难治性多发性骨髓瘤(RRMM)患者中显示出显著疗效, 总缓解率(ORR)达 82%~98%, 完全缓解(CR)率可达 40%~83% [22]。但其广泛应用仍受限于抗原逃逸、肿瘤微环境介导的 T 细胞功能抑制以及高昂的治疗成本。MM 在疾病演进和治疗选择压力下持续发生遗传变异和克隆演化, 加之免疫微环境的动态调控, 使其迄今仍被认为是一种不可治愈的恶性肿瘤。因此, 系统研究 MM 的基因组异质性对于实现精准危险分层、动态监测疾病演进及逆转耐药具有重要意义。

4.1. 染色体异常

染色体异常构成 MM 基因组异质性的“骨架”, 不仅是疾病分子分型的基础, 更是预后评估、治疗策略制定和耐药机制研究的核心依据。MM 的染色体异常主要包括数目异常和结构异常两大类。

4.1.1. 染色体数目异常

数目异常主要表现为超二倍体和非超二倍体变异。超二倍体核型(Hyperdiploidy, HRD)约占 MM 病例的 50%~60%, 其特征为奇数染色体(如 3、5、7、9、11、15、19 和 21)的三体性形成。HRD 通常与较好的预后相关, 特别是在不合并高危细胞遗传学异常的情况下[23]。相反, 非超二倍体核型(包括二倍体、低二倍体及四倍体)常伴随基因组不稳定性增加、癌基因激活(如 MYC、CCND1)和抑癌基因缺失(如 TP53、RB1), 因此多数研究表明该类患者预后较差。近年来研究提示, 三维基因组学技术可揭示超二倍体核型

中染色体空间聚集模式的改变, 这些变化可能通过改变基因共调控网络进一步影响肿瘤生物学行为。

4.1.2. 染色体结构异常

结构异常主要包括 IgH 易位、拷贝数变异(Copy Number Variations, CNVs)和节段性缺失/扩增。

IgH 易位是 MM 中最常见的结构性重排, 约 40% 的患者涉及 14q32 位点与多个伴侣染色体发生易位。常见类型包括:

- t(11; 14) (q13; q32) 导致 CCND1 过表达;
- t(4; 14) (p16; q32) 引起 FGFR3 和 MMSET (NSD2) 失调;
- t(14; 16) (q32; q23) 使 MAF 癌基因激活;
- t(6; 14) (p25; q32) 涉及 CCND3;
- t(14; 20) (q32; q12) 导致 MAFB 过表达。

其中 t(4; 14)、t(14; 16) 和 t(14; 20) 被列为高危遗传学异常, 与疾病快速进展和标准治疗方案耐药密切相关 [24]。

在 CNVs 中, 1q21 增益是最重要的不良预后因素之一。当 1q21 拷贝数 ≥ 4 , 或为 3 个拷贝同时合并 17p13 缺失或 t(4; 14) 时, 患者的中位无进展生存期(PFS)和总生存期(OS)显著缩短 [25] [26]。其致病机制与 CKS1B、ANP32E 等基因的剂量效应相关, 这些基因参与细胞周期调控、DNA 修复和表观遗传修饰。

关键性缺失主要发生在 1p32 和 17p13 区域。1p32 缺失涉及 CDKN2C 和 FAF1 基因, 导致细胞周期检查点失效和凋亡阈值升高 [27]。17p13 缺失则主要引起 TP53 功能丧失, 与染色体碎裂(Chromothripsis)、复杂核型积累、凋亡逃逸和继发性耐药突变密切相关。当 TP53 发生双等位基因失活(双敲除或突变合并缺失)时, 患者中位 OS 进一步缩短至 2 年以下 [28]。

4.2. 基因突变特征

MM 是一种具有高度基因突变异质性的恶性肿瘤, 其点突变负荷显著高于其他血液肿瘤。迄今已发现超过 250 个基因在 MM 中发生复发式突变, 其中最常见有 KRAS、NRAS、FAM46C、BRAF、TP53 及 DIS3 等 [25]。约 40%~50% 的 MM 患者存在 RAS/MAPK 信号通路突变, 这些突变常与复杂核型、CKS1B 扩增相关联, 且表现出多位点、多基因共突变的特点 [29]–[31]。

Maura 等基于 1727 例新诊断 MM (NDMM) 样本构建个体化预测模型, 发现 90 个推定驱动基因显著富集于非同义突变, 且绝大多数患者携带至少一个驱动突变 [32], 证实了 MM 的高突变负荷特性。Alberge 等进一步揭示了突变积累的动态过程: 在意义未明的单克隆丙种球蛋白病(MGUS)阶段几乎不存在驱动基因突变; 在冒烟型骨髓瘤(SMM)向活动性 MM 转变过程中, 突变数量和活性显著增加 [33]。

长链非编码 RNA (lncRNA) 可与 MM 特定遗传事件(如 del13q、1q21 扩增、t(4; 14)) 呈统计相关, 并通过顺式调控、可遗传的染色质修饰及可能的三维基因组重构等途径强化突变表型。在 PCR 芯片阵列(n = 95) 中, UCA1 高表达与上述高风险变异正相关($P < 0.01$), 而与超二倍体亚型负相关, 能否构成稳定的“突变-lncRNA 标签”尚待独立 RNA-seq 大队列验证 [34]。野生型模式生物研究 [35] 提示, 约 60% 可检测 lincRNA 可在 100 kb 范围内顺式调控邻近基因表达; 在 MM 细胞系中, MALAT1/NEAT1 等可被突变相关信号持续激活, 并通过招募 PRC2/EZH2 形成可遗传的 H3K27me3 标记, 从而维持恶性表型, 但体内动态追踪证据仍缺如 [36]。此外, 计算机模拟及非 MM 肿瘤研究显示, 部分 lncRNA 可能通过干扰 CTCF/Cohesin 占位或环挤出效率, 使 IGH 易位位点与远端增强子空间邻近, 进而增强致癌驱动基因表达, 而该机制在 MM 中尚缺高分辨率染色质构象捕获实验直接验证。

值得注意的是, 尽管 MM 携带大量非同义突变, 但仅少部分在 RNA 水平表达, 体现了转录调控层

面的选择性。此外,由于 MM 的空间分布异质性,同一患者不同骨髓穿刺位点、髓外病变及循环肿瘤 DNA (ctDNA)的突变谱存在显著差异[37],这为精准获取肿瘤克隆构成带来了巨大挑战。

4.3. 克隆异质性及其演进模式

MM 通常由优势克隆和多个亚克隆共同组成,其克隆演化受到遗传变异积累和微环境选择压力的共同驱动。MM 的中位突变频率为 1.6 突变/百万碱基,但个体间变异幅度较大[38]。克隆演进模式可分为四种主要类型:稳定型、分化型、分支型和线性演进型。Yan 等通过单细胞测序技术分析复发 MM 样本,发现与稳定型相比,分化型、分支型和线性型演进模式患者的 OS 显著缩短[39],表明克隆演化动态是预后评估的重要指标。

许婧钰等对 MRD 阶段残留浆细胞进行全外显子测序,发现治疗后依然存在持续的克隆演进[40]。值得注意的是,即使约 30%患者达到传统流式细胞术定义的 MRD 阴性(灵敏度 10^{-5}),采用 NGS 仍可在 10^{-5} ~ 10^{-6} 水平检测到突变克隆,且分子学复发常比临床复发提前 3~6 个月[41],凸显了超灵敏监测技术的临床价值。

5. 肿瘤微环境与 MM 三维基因组的相互作用

肿瘤微环境具有促进 MM 细胞增殖、抗凋亡、诱导免疫逃逸与引发髓外浸润等作用,靶向 TAMs、阻断 IL-6 等细胞因子、CAR-T 细胞疗法靶向 BCMA、联合免疫检查点抑制剂(如 PD-1/PD-L1 抗体)、靶向代谢通路(如 PKM2 抑制剂)是通过干预肿瘤微环境进行治疗的重要手段[42] [43]。

肿瘤微环境对 MM 细胞的影响可能与微环境对 MM 细胞三维基因组改变有关。骨髓微环境中低氧、炎症与细胞因子等因素可以直接下调 DNA 修复与诱导 DNA 双链断裂,激活突变诱导酶(如 AID),促进基因组重排或突变,从而引起 MM 三维基因结构异常与加剧基因组的不稳定性[44]。并且骨髓微环境诱导的表观遗传改变(如组蛋白修饰、染色质重塑)也可能通过影响 MM 细胞染色质的三维折叠,进而调控基因表达和突变热点区域的可及性。此外,IGH-MAF、IGH-MYC 等易位通过增强子劫持形成新 E-P 环,上调 MYC/MAF,诱导 MM 细胞分泌 CCL2、VEGFA,招募 TAM 与内皮细胞,形成免疫抑制微环境[48]。在应用研究方面,Binder 等通过中和抗体分别阻断来自骨髓基质细胞的 IL-6 与 TGF- β 受体,能够逆转 70%的 ATAC-seq 差异峰,并恢复 CTCF 边界强度,表明基质细胞的 IL-6 与 TGF- β 细胞因子可能通过削弱 CTCF 边界的稳定性而影响 MM 细胞的三维基因结构。并且进一步加入健康供体 NK 细胞(效靶比 5:1),发现 MM 细胞新建 loop 强度平均下降 29%,H3K27ac 在 loop anchor 处显著降低,表明在治疗上免疫效应细胞可通过“突触-组蛋白修饰”瞬时抵消基质介导的染色质重构,为免疫微环境调节改善 MM 基因重构提供了新的治疗思路[46]。

6. 三维基因组学技术在多发性骨髓瘤研究中的创新应用

近年来,三维基因组学技术的快速发展为多发性骨髓瘤(MM)研究提供了前所未有的视角。Wu 等学者开创性地研究了 MM 细胞中拷贝数变异(CNV)与三维基因组结构重塑的关联,发现 CNV 断裂点显著富集于拓扑关联域(TAD)边界区域。与正常浆细胞相比,MM 细胞中 TAD 数量增加约 25%,而平均长度明显缩短,提示基因组空间结构的紧缩可能增加 DNA 断裂敏感性,为理解 MM 基因组不稳定性提供了新机制[47]。

Zhang 团队通过对 5 例 MM 患者样本进行高分辨率 Hi-C 分析(40kb),首次构建了 MM 特异性的三维基因组图谱。研究不仅鉴定出 19 个与免疫应答和 Wnt 信号通路相关的特异性 TAD 边界,还系统分析了单核苷酸多态性(SNP)、插入缺失(Indel)、结构变异(SV)和 CNV 的分布特征,发现 CNV 可通过破坏增强子-启动子互作网络削弱基因调控能力[48],这为阐释 MM 表观遗传调控异常提供了重要依据。

针对 MM 的空间异质性特征,王悦等对比分析了正常核型与复杂核型 MM 样本,发现复杂核型细胞表现出更显著的三维基因组紊乱:差异 TAD 边界数量增加、染色质环(CL)形成减少,且差异表达基因数量明显增多。这些空间构象异常与基因表达失调程度呈正相关,提示三维基因组紊乱可能是驱动 MM 恶性进展的重要机制[49]。

最令人振奋的是,Xiong 等通过整合 ChIP-seq 和 HiChip 技术,绘制了 MM 特异性超级增强子的高分辨率互作图谱,发现超级增强子驱动的 PPP1R15B 基因可通过抑制 eIF2 α -ATF4-CHOP 凋亡通路,减少免疫球蛋白产生。通过药理抑制 PPP1R15B,可显著增强硼替佐米的抗骨髓瘤效应[50],这标志着三维基因组学研究已从基础机制探索向临床靶向治疗转化。

尽管取得了上述进展,三维基因组学在 MM 研究中仍面临诸多挑战:首先,肿瘤微环境如何调控恶性浆细胞的空间基因组结构?其次,意义未明的单克隆丙种球蛋白病(MGUS)和冒烟型骨髓瘤(SMM)向活动性 MM 转变过程中的三维基因组演化规律为何?此外,BCMA-CAR-T 治疗耐药是否伴随三维基因组重编程?这些问题均有待深入探究。

当前技术层面存在三大局限:(1) 现有研究多基于小样本队列,难以克服 MM 的高度异质性,特别是在单细胞水平解析亚克隆空间结构差异;(2) Hi-C 等技术对低频突变和小片段变异的检测灵敏度有限,且海量数据处理对计算资源和算法提出巨大挑战;(3) 虽然三维基因组学能发现潜在靶点,但针对空间结构特异性的药物研发体系尚未成熟,靶向药物的全局基因组效应风险未知。

7. 未来展望与发展方向

三维基因组学技术在 MM 研究领域具有广阔的发展前景。针对 MM 的高度异质性特点,未来研究应着重以下方向:

首先,推进多组学整合策略:结合单细胞 Hi-C (scHi-C)解析细胞间异质性,联用单细胞 RNA 测序(scRNA-seq)揭示转录调控网络,整合单细胞 ATAC-seq 刻画染色质开放状态,从而全方位解析 MM 克隆演化中的动态染色质重构过程。

其次,加强人工智能与深度学习应用:通过开发新型算法整合三维基因组数据与临床信息,构建患者特异性的治疗预测模型。机器学习方法可显著提升基因组注释、多模态数据整合和空间图像分析的效率,为实现真正意义上的个体化治疗提供支撑[51]。

第三,推动临床转化研究:重点开发以下应用方向:

- (1) 基于三维基因组特征的预后分层系统;
- (2) 针对空间构象特异性的小分子抑制剂;
- (3) 联合三维基因组学与液体活检的疾病监测方案;
- (4) CAR-T 治疗反应的空间基因组预测模型。

最后,技术方法学需要重点突破:① 开发长读长测序与三维基因组结合技术;② 提高单细胞三维基因组学通量;③ 建立基于类器官的 MM 三维基因组研究平台;④ 发展原位结构成像与测序结合技术。

这些突破将推动三维基因组学从基础研究向临床实践转化,最终实现通过调控三维基因组结构治疗 MM 的愿景。

基金项目

四川省科学技术厅科研课题(No.2020YJ0438)。

参考文献

- [1] Mirny, L. and Dekker, J. (2022) Mechanisms of Chromosome Folding and Nuclear Organization: Their Interplay and

- Open Questions. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, **14**, a040147. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a040147>
- [2] Zhou, Q., Cheng, S., Zheng, S., Wang, Z., Guan, P., Zhu, Z., *et al.* (2023) Chromloops: A Comprehensive Database for Specific Protein-Mediated Chromatin Loops in Diverse Organisms. *Nucleic Acids Research*, **51**, D57-D69. <https://doi.org/10.1093/nar/gkac893>
 - [3] Ahn, J.H., Davis, E.S., Daugird, T.A., Zhao, S., Quiroga, I.Y., Uryu, H., *et al.* (2021) Phase Separation Drives Aberrant Chromatin Looping and Cancer Development. *Nature*, **595**, 591-595. <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03662-5>
 - [4] Misteli, T. (2020) The Self-Organizing Genome: Principles of Genome Architecture and Function. *Cell*, **183**, 28-45. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.09.014>
 - [5] Guo, Y., Xu, Q., Canzio, D., Shou, J., Li, J., Gorkin, D.U., *et al.* (2015) CRISPR Inversion of CTCF Sites Alters Genome Topology and Enhancer/promoter Function. *Cell*, **162**, 900-910. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2015.07.038>
 - [6] Dixon, J.R., Selvaraj, S., Yue, F., Kim, A., Li, Y., Shen, Y., *et al.* (2012) Topological Domains in Mammalian Genomes Identified by Analysis of Chromatin Interactions. *Nature*, **485**, 376-380. <https://doi.org/10.1038/nature11082>
 - [7] Hildebrand, E.M. and Dekker, J. (2020) Mechanisms and Functions of Chromosome Compartmentalization. *Trends in Biochemical Sciences*, **45**, 385-396. <https://doi.org/10.1016/j.tibs.2020.01.002>
 - [8] Sehgal, N., Fritz, A.J., Morris, K., Torres, I., Chen, Z., Xu, J., *et al.* (2014) Gene Density and Chromosome Territory Shape. *Chromosoma*, **123**, 499-513. <https://doi.org/10.1007/s00412-014-0480-y>
 - [9] Rosin, L.F., Crocker, O., Isenhardt, R.L., Nguyen, S.C., Xu, Z. and Joyce, E.F. (2019) Chromosome Territory Formation Attenuates the Translocation Potential of Cells. *eLife*, **8**, e49553 <https://doi.org/10.7554/elife.49553>
 - [10] Hosea, R., Hillary, S., Naqvi, S., Wu, S. and Kasim, V. (2024) The Two Sides of Chromosomal Instability: Drivers and Brakes in Cancer. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, **9**, Article No. 75. <https://doi.org/10.1038/s41392-024-01767-7>
 - [11] Gridina, M. and Fishman, V. (2022) Multilevel View on Chromatin Architecture Alterations in Cancer. *Frontiers in Genetics*, **13**, Article 1059617. <https://doi.org/10.3389/fgene.2022.1059617>
 - [12] 肖亦舒, 杜乐, 任立成. 染色体构象捕获技术及其衍生高通量技术发展展望[J]. 基因组学与应用生物学, 2022, 41(Z2): 2271-2281.
 - [13] 杨婉婷, 杨磊, 王世强. 三维基因组测序技术发展[J]. 生命科学, 2019, 31(1): 1-8.
 - [14] 王舜泽, 江丰, 朱东丽, 等. Hi-C 技术在三维基因组学和疾病致病机理研究中的应用[J]. 遗传, 2023, 45(4): 279-294.
 - [15] Nagano, T., Lubling, Y., Stevens, T.J., Schoenfelder, S., Yaffe, E., Dean, W., *et al.* (2013) Single-Cell Hi-C Reveals Cell-to-Cell Variability in Chromosome Structure. *Nature*, **502**, 59-64. <https://doi.org/10.1038/nature12593>
 - [16] Mifsud, B., Tavares-Cadete, F., Young, A.N., Sugar, R., Schoenfelder, S., Ferreira, L., *et al.* (2015) Mapping Long-Range Promoter Contacts in Human Cells with High-Resolution Capture Hi-C. *Nature Genetics*, **47**, 598-606. <https://doi.org/10.1038/ng.3286>
 - [17] Hsieh, T.S., Fudenberg, G., Goloborodko, A. and Rando, O.J. (2016) Micro-C XL: Assaying Chromosome Conformation from the Nucleosome to the Entire Genome. *Nature Methods*, **13**, 1009-1011. <https://doi.org/10.1038/nmeth.4025>
 - [18] Hong, P., Jiang, H., Xu, W., Lin, D., Xu, Q., Cao, G., *et al.* (2020) The DLO Hi-C Tool for Digestion-Ligation-Only Hi-C Chromosome Conformation Capture Data Analysis. *Genes*, **11**, Article 289. <https://doi.org/10.3390/genes11030289>
 - [19] Fullwood, M.J., Liu, M.H., Pan, Y.F., Liu, J., Xu, H., Mohamed, Y.B., *et al.* (2009) An Oestrogen-Receptor- α -Bound Human Chromatin Interactome. *Nature*, **462**, 58-64. <https://doi.org/10.1038/nature08497>
 - [20] Mumbach, M.R., Rubin, A.J., Flynn, R.A., Dai, C., Khavari, P.A., Greenleaf, W.J., *et al.* (2016) HiChIP: Efficient and Sensitive Analysis of Protein-Directed Genome Architecture. *Nature Methods*, **13**, 919-922. <https://doi.org/10.1038/nmeth.3999>
 - [21] Liang, D., Li, X., Bai, S., *et al.* (2024) Clinical Outcome of Induction Treatment in the Era of Novel Agents and the Impact of the Number of High-Risk Cytogenetic Abnormalities (HRA) on Prognosis of Patients with Newly Diagnosed Multiple Myeloma (NDMM): Insights from a Multicenter Study. *Cancer Medicine*, **13**, e70270.
 - [22] Swan, D., Madduri, D. and Hocking, J. (2024) CAR-T Cell Therapy in Multiple Myeloma: Current Status and Future Challenges. *Blood Cancer Journal*, **14**, Article No. 206. <https://doi.org/10.1038/s41408-024-01191-8>
 - [23] 郝牧, 邱录贵. 多发性骨髓瘤肿瘤生物学研究进展[J]. 中国细胞生物学学报, 2022, 44(1): 111-119.
 - [24] 吴春晓, 曾招, 王琴荣, 等. 伴有染色体碎裂化异常的多发性骨髓瘤 3 例[J]. 中华血液学杂志, 2022, 43(12): 1034-1038
 - [25] 中国抗癌协会血液肿瘤专业委员会骨髓瘤与浆细胞疾病学组, 中国临床肿瘤学会多发性骨髓瘤专家委员会, 邱录贵, 等. 高危多发性骨髓瘤诊断与治疗中国专家共识(2024 年版) [J]. 中华血液学杂志, 2024, 45(5): 430-435

- [26] Liu, X., Jia, S., Chu, Y., Tian, B., Gao, Y., Zhang, C., *et al.* (2022) Chromosome 1q21 Gain Is an Adverse Prognostic Factor for Newly Diagnosed Multiple Myeloma Patients Treated with Bortezomib-Based Regimens. *Frontiers in Oncology*, **12**, Article 938550. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.938550>
- [27] Schavgoulidze, A., Talbot, A., Perrot, A., Cazaubiel, T., Leleu, X., Manier, S., *et al.* (2023) Biallelic Deletion of 1p32 Defines Ultra-High-Risk Myeloma, but Monoallelic Del(1p32) Remains a Strong Prognostic Factor. *Blood*, **141**, 1308-1315. <https://doi.org/10.1182/blood.2022017863>
- [28] Avet-Loiseau, H., Davies, F.E., Samur, M.K., *et al.* (2025) International Myeloma Society/International Myeloma Working Group Consensus Recommendations on the Definition of High-Risk Multiple Myeloma. *Journal of Clinical Oncology*, **2025**, JCO2401893.
- [29] Kim, S.J., Shin, H., Lee, H., Kim, N.K.D., Yun, J.W., Hwang, J.H., *et al.* (2016) Recurrent Mutations of MAPK Pathway Genes in Multiple Myeloma but Not in Amyloid Light-Chain Amyloidosis. *Oncotarget*, **7**, 68350-68359. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.12029>
- [30] Li, N., Lin, P., Zuo, Z., You, M.J., Shuai, W., Orlowski, R., *et al.* (2023) Plasma Cell Myeloma with RAS/BRAF Mutations Is Frequently Associated with a Complex Karyotype, Advanced Stage Disease, and Poorer Prognosis. *Cancer Medicine*, **12**, 14293-14304. <https://doi.org/10.1002/cam4.6103>
- [31] Rustad, E.H., Yellapantula, V., Leongamornlert, D., Bolli, N., Lederger, G., Nadeu, F., *et al.* (2020) Timing the Initiation of Multiple Myeloma. *Nature Communications*, **11**, Article No. 1917. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-15740-9>
- [32] Maura, F., Rajanna, A.R., Ziccheddu, B., Poos, A.M., Derkach, A., MacLachlan, K., *et al.* (2024) Genomic Classification and Individualized Prognosis in Multiple Myeloma. *Journal of Clinical Oncology*, **42**, 1229-1240. <https://doi.org/10.1200/jco.23.01277>
- [33] Alberge, J., Dutta, A.K., Poletti, A., Coorens, T.H.H., Lightbody, E.D., Toenges, R., *et al.* (2025) Genomic Landscape of Multiple Myeloma and Its Precursor Conditions. *Nature Genetics*, **57**, 1493-1503. <https://doi.org/10.1038/s41588-025-02196-0>
- [34] 邵青, 付蓉. 长链非编码 RNA 在多发性骨髓瘤中的作用研究进展[J]. 中华血液学杂志, 2018, 39(7): 609-611.
- [35] Statello, L., Guo, C., Chen, L. and Huarte, M. (2020) Gene Regulation by Long Non-Coding RNAs and Its Biological Functions. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, **22**, 96-118. <https://doi.org/10.1038/s41580-020-00315-9>
- [36] 贺玉钦, 高文, 陈文明. 长链非编码 RNA 在多发性骨髓瘤发生发展中的作用[J]. 中国肿瘤临床, 2019, 46(12): 640-644.
- [37] Corre, J., Munshi, N. and Avet-Loiseau, H. (2015) Genetics of Multiple Myeloma: Another Heterogeneity Level? *Blood*, **125**, 1870-1876. <https://doi.org/10.1182/blood-2014-10-567370>
- [38] 王轶, 安刚, 邱录贵. 多发性骨髓瘤克隆演变研究进展[J]. 中华血液学杂志, 2021, 42(7): 611-615.
- [39] Yan, Y., Qin, X., Liu, J., Fan, H., Yan, W., Liu, L., *et al.* (2022) Clonal Phylogeny and Evolution of Critical Cytogenetic Aberrations in Multiple Myeloma at Single-Cell Level by QM-FISH. *Blood Advances*, **6**, 441-451. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2021004992>
- [40] 许婧钰, 王轶, 邱录贵, 等. 多发性骨髓瘤遗传学异常和克隆演变[J]. 中国细胞生物学学报, 2022, 44(1): 145-152.
- [41] Salomon-Perzyński, A., Jamrozak, K. and Głodkowska-Mrówka, E. (2021) Clonal Evolution of Multiple Myeloma—Clinical and Diagnostic Implications. *Diagnostics*, **11**, Article 1534. <https://doi.org/10.3390/diagnostics11091534>
- [42] 何旒涵, 周文. 多发性骨髓瘤细胞与骨髓微环境互作机制研究进展[J]. 四川大学学报(医学版), 2023, 54(3): 475-481.
- [43] Boulogeorgou, K., Papaioannou, M., Chatzileontiadou, S., Georgiou, E., Fola, A., Tzorakoleftheraki, S., *et al.* (2025) Unveiling Extramedullary Myeloma Immune Microenvironment: A Systematic Review. *Cancers*, **17**, Article 1081. <https://doi.org/10.3390/cancers17071081>
- [44] Sonugür, F.G. and Akbulut, H. (2019) The Role of Tumor Microenvironment in Genomic Instability of Malignant Tumors. *Frontiers in Genetics*, **10**, Article 1063. <https://doi.org/10.3389/fgene.2019.01063>
- [45] Mo, C.K., Liu, J., Chen, S., Storrs, E., Targino da Costa, A.L.N., Houston, A., *et al.* (2024) Tumour Evolution and Microenvironment Interactions in 2D and 3D Space. *Nature*, **634**, 1178-1186. <https://doi.org/10.1038/s41586-024-08087-4>
- [46] Binder, M., Szalat, R.E., Talluri, S., Fulciniti, M., Avet-Loiseau, H., Parmigiani, G., *et al.* (2024) Bone Marrow Stromal Cells Induce Chromatin Remodeling in Multiple Myeloma Cells Leading to Transcriptional Changes. *Nature Communications*, **15**, Article No. 4139. <https://doi.org/10.1038/s41467-024-47793-5>
- [47] Wu, P., Li, T., Li, R., Jia, L., Zhu, P., Liu, Y., *et al.* (2017) 3D Genome of Multiple Myeloma Reveals Spatial Genome Disorganization Associated with Copy Number Variations. *Nature Communications*, **8**, Article No. 1937. <https://doi.org/10.1038/s41467-017-01793-w>

-
- [48] Zhang, K., Chen, M., Chen, M., Wang, Y., Liu, H., Li, Y., *et al.* (2025) The 3D Genome of Plasma Cells in Multiple Myeloma. *Scientific Reports*, **15**, Article No. 19331. <https://doi.org/10.1038/s41598-025-03132-2>
 - [49] 王悦, 陈孟斯, 陈明, 等. 两例不同核型多发性骨髓瘤标本的三维基因组特征分析[J]. 中国输血杂志, 2024, 37(11): 1247-1255+1263.
 - [50] Xiong, S., Zhou, J., Tan, T.K., Chung, T., Tan, T.Z., Toh, S.H., *et al.* (2024) Super Enhancer Acquisition Drives Expression of Oncogenic PPP1R15B That Regulates Protein Homeostasis in Multiple Myeloma. *Nature Communications*, **15**, Article No. 6810. <https://doi.org/10.1038/s41467-024-50910-z>
 - [51] Wall, B.P.G., Nguyen, M., Harrell, J.C. and Dozmorov, M.G. (2025) Machine and Deep Learning Methods for Predicting 3D Genome Organization. In: *Methods in Molecular Biology*, Springer, 357-400. https://doi.org/10.1007/978-1-0716-4136-1_22