

· 综 述 ·

儿童弥漫内生型桥脑胶质瘤 H3K27M 突变的研究进展

杨 帆 综述 张剑宁 审校

【关键词】弥漫内生型桥脑胶质瘤儿童;H3K27M 突变;靶向治疗

【文章编号】1009-153X(2021)02-0131-02 【文献标志码】A 【中国图书资料分类号】R 739.41

表观遗传学是指表观遗传学改变对表观基因组基因表达的调节,这种调节不依赖基因序列的改变且可遗传表观,而组蛋白修饰是一种重要的表观遗传学改变,调节基因表达。异常组蛋白修饰调控癌基因/抑癌基因表达,影响肿瘤的发生与发展,如组蛋白 H3 27 位赖氨酸被蛋氨酸替代(Histone H3 lysine to methionine substitution on position 27, H3K27M)导致氨基酸亚甲基化改变,常与肿瘤发生相关。H3K27M 突变常发生于儿童及青少年脑中线部位高级别胶质瘤,包括丘脑、脑干和脊髓等部位胶质瘤,而且病情进展更快,预后极差。80%的儿童弥漫内生型桥脑胶质瘤(diffuse intrinsic pontine glioma, DIPG)存在 H3K27M 突变。本文就儿童 DIPG 中 H3K27M 突变的研究进展进行综述,为临床提供参考。

1 DIPG 中 H3K27M 突变表现

DIPG 是儿童脑干胶质瘤主要类型,侵袭性强,预后极差,中位生存期约 10 个月,2 年存活率不足 10%<sup>[1,2]</sup>。30%的儿童胶质母细胞瘤和 80%的儿童 DIPG 存在体细胞组蛋白 H3K27M 突变<sup>[3,4]</sup>,突变常发生于 HIST1H3B 和 H3F3A,分别编码组蛋白 H3.1 和 H3.3;小部分突变见于 HIST1H3C 和 HIST2H3C<sup>[5,6]</sup>。研究发现 H3.1K27M 和 H3.3K27M 突变的 DIPG 存在不同的临床特征:首先是部位不同,H3.1K27M 突变常仅局限于桥脑,而 H3.3K27M 突变则见于脑中线位置<sup>[5-7]</sup>;其次,两种突变亚型存在不同关联的 DNA 突变,H3.1K27M 突变常见活化蛋白/促激蛋白 A 受体 1 突变<sup>[8]</sup>,而 H3.3K27M 突变与血小板衍化生

长因子受体 A、MYC、细胞周期素 D2 扩增和 TP53 突变密切相关<sup>[7,9]</sup>。另外,转录组学分析发现两种亚型具有不同的表达表型:H3.1K27M 突变肿瘤显示间充质表型,与血管生产及低氧相关基因表达上调相关;而 H3.3K27M 突变则表现少突胶质细胞表型。两种亚型肿瘤存在不同的临床预后,H3.3K27M 突变肿瘤更具有侵袭性、转移性及放疗抵抗性,与 H3.1K27M 突变相比,H3.3K27M 突变病人平均生存期更短(H3.1K27M:H3.3K27M 为 15 个月:11 个月)<sup>[5]</sup>。但是,H3.1K27M 和 H3.3K27M 突变表达相似的表观基因组学改变。有文献报道 H3K27 赖氨酸三甲基化(trimethylation at histone H3 lysine 27, H3K27me3)和 H3K27 赖氨酸乙酰化(acetylation at histone H3 lysine 27, H3K27ac)在基因调控中发挥重要作用。组蛋白 H3K27me3 是一种抑制性组蛋白标记,与 HOX 基因沉默、X 染色体失活及基因组印迹相关,均由多梳家族蛋白调控<sup>[10]</sup>。果蝇 zeste 基因增强子 2(enhancer of zeste homolog 2, EZH2)是多梳家族蛋白抑制复合物 2(polycomb repressive complex 2, PRC2)的一个亚基,为组蛋白甲基转移酶促使 H3K27me3。与之相反,H3K27ac 则与基因转录活化和增强子区域有关。H3K27ac 和 H3K27me3 作用是互斥的,而且 H3K27ac 为 PRC2 的拮抗剂<sup>[11]</sup>。H3K27M 突变表达同时影响组蛋白 H3 27 位赖氨酸的甲基化和乙酰化状态。

除 H3K27M 突变外,胶质瘤也存在组蛋白 H3 34 位甘氨酸突变,导致甘氨酸被缬氨酸/精氨酸代替(Histone H3 glycine to valine/arginine substitution on position 34, H3G34V/R),是一组不同的 DIPG 亚型。况且 H3K27M 和 H3G34V/R 突变是互斥的,常出现在不同的脑部解剖部位<sup>[12]</sup>。

2 H3K27me3 和 H3K27ac 改变

在 16 个组蛋白 H3 编码基因中,H3K27M 突变可改变 H3K27M-DIPG 细胞表观基因组学表达。通过

doi:10.13798/j.issn.1009-153X.2021.02.024

作者单位:100048 北京,解放军总医院第一医学中心神经外科医学部(杨 帆、张剑宁)

通讯作者:张剑宁,E-mail:jnzhang@yahoo.com.cn

质谱分析发现,DIPG 细胞 H3K27M 突变仅占组蛋白 H3 的 3%~17%,但是其突变可改变 H3K27me3 状态,H3.3K27M 突变肿瘤中 H3K27me3 明显降低,而 H3K27ac 水平升高<sup>[13-15]</sup>。Chan 等<sup>[16]</sup>在 H3.1K27M/H3.3K27M 突变人源星形细胞和小鼠胚胎成纤维细胞中也发现 H3K27me3 减少,进一步表明 H3K27M 突变与 EZH2 相互作用影响 PRC2 活性发挥生物调控作用。H3K27me3 改变导致基因表达不同,全基因组分析 H3K27M 突变细胞存在基因表达差异,基因异常表达影响肿瘤发生与发展、胚胎发育、转录因子活性和神经元分化<sup>[16,17]</sup>,如异常表达细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂 2A 和血小板衍化生长因子受体- $\alpha$ 与 H3K27M 突变胶质瘤发生有关<sup>[18,19]</sup>。Piunti 等<sup>[15]</sup>在全基因组分析中发现 H3K27M 突变常位于活性转录区,伴有 H3K27ac 和 RNA 聚合酶 II,因此存在 H3K27ac 水平升高,同时揭示 H3K27me3 降低是由于 H3K27M/H3K27ac 核小体将 PRC2 从染色质中去除所致。

3 H3K27M 突变与 DIPG 靶向治疗

虽然 H3K27M 突变驱动肿瘤发生的详细机制仍不清楚,但是在 H3K27M 突变 DIPG 基础研究中已发现新的潜在靶向化疗药物,主要通过招募 H3K27me3 和抑制增强的 H3K27ac 发挥抗肿瘤特性。GSK-J4(C24H27N5O2),是一种去甲基化转移酶抑制剂,通过抑制 H3K27me3 去甲基化酶含 jumonji 结构域蛋白 3 发挥抗肿瘤作用,经 GSK-J4 处理 H3K27M 突变 DIPG 细胞系,细胞生长能力下降,肿瘤细胞凋亡增加<sup>[20]</sup>。研究发现 H3K27me3 去甲基化同时伴随 H3K27ac 增加,因此逆转这种表观遗传学改变为肿瘤治疗提供了新的思路。帕比司他为组蛋白去乙酰化酶抑制剂,可抑制 H3K27M 突变 DIPG 细胞活性,促进肿瘤细胞凋亡,并增加了 H3K27me3 水平,提示帕比司他与 GSK-J4 在抑制 H3K27M 突变 DIPG 活性方面发挥协同作用<sup>[21]</sup>。JQ1(C23H25ClN4O2S)为溴结构域外端蛋白抑制剂,同样通过降低 H3K27ac 水平及相关基因表达抑制 DIPG 细胞生长<sup>[15]</sup>。也有研究发现残留的 EZH2 活性在 DIPG 细胞生长中发挥重要作用,选择性 EZH2 抑制剂 EPZ6438 可明显抑制 H3K27M 突变 DIPG 细胞增殖和克隆能力,通过调节 p16 表达发挥抗肿瘤作用<sup>[19]</sup>。目前,小分子抑制剂治疗机制仍不清楚,需进一步研究。

总之,儿童弥漫中线胶质瘤 H3K27M 突变型与

成人胶质瘤在分子学水平上是完全不同的,需要制定不同的治疗方案。组蛋白甲基化/乙酰化状态在胶质瘤的发生与发展中发挥重要作用,今后需进一步解析 H3K27M 突变在胶质瘤中的发生与进展机制,有助于发现 DIPG 治疗的新靶点。

【参考文献】

[1] Jones C, Perryman L, Hargrave D. Paediatric and adult malignant glioma: close relatives or distant cousins [J]? Nat Rev Clin Oncol, 2012, 9(7): 400-413.

[2] Hargrave D, Bartels U, Bouffet E. Diffuse brainstem glioma in children: critical review of clinical trials[J]. Lancet Oncol, 2006, 7(3): 241-248.

[3] Schwartzentruber J, Korshunov A, Liu XY, et al. Driver mutations in histone H3.3 and chromatin remodelling genes in paediatric glioblastoma [J]. Nature, 2012, 482(7384): 226-231.

[4] Wu G, Broniscer A, McEachron TA, et al. Somatic histone H3 alterations in pediatric diffuse intrinsic pontine gliomas and non-brainstem glioblastomas [J]. Nat Genet, 2012, 44(3): 251-253.

[5] Castel D, Philippe C, Calmon R, et al. Histone H3F3A and HIST1H3B K27M mutations define two subgroups of diffuse intrinsic pontine gliomas with different prognosis and phenotypes [J]. Acta Neuropathol, 2015, 130(6): 815-827.

[6] Fontebasso AM, Papillon-Cavanagh S, Schwartzentruber J, et al. Recurrent somatic mutations in ACVR1 in pediatric midline high-grade astrocytoma [J]. Nat Genet, 2014, 46(5): 462-466.

[7] Mackay A, Burford A, Carvalho D, et al. Integrated molecular meta-analysis of 1,000 pediatric high-grade and diffuse intrinsic pontine glioma [J]. Cancer Cell, 2017, 32(4): 520-537.

[8] Taylor KR, Mackay A, Truffaux N, et al. Recurrent activating ACVR1 mutations in diffuse intrinsic pontine glioma [J]. Nat Genet, 2014, 46(5): 457-461.

[9] Wu G, Diaz AK, Paugh BS, et al. The genomic landscape of diffuse intrinsic pontine glioma and pediatric non-brainstem high-grade glioma [J]. Nat Genet, 2014, 46: 444-450.

[10] Cao R, Zhang Y. The functions of E(Z)/EZH2-mediated methylation of lysine 27 in histone H3 [J]. Curr Opin Genet Dev, 2004, 14(2): 155-164.

(下转第 136 页)