

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2021.06.028

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2021.06.028>

## 表观遗传学调控及治疗在急性髓系白血病中的研究进展

郭丹 综述 李英花 审校

(哈尔滨医科大学附属第一医院血液内科, 哈尔滨 150001)

**[摘要]** 急性髓系白血病(acute myeloid leukemia, AML)是一类高度异质性、来源于造血干/祖细胞的恶性克隆性疾病, 尽管免疫治疗、靶向治疗、联合化疗等治疗策略在不断优化和完善, 但在耐药复发、疾病进展等严峻挑战下, AML患者的长期生存仍未得到明显改善。表观遗传学修饰与AML的发生、进展密切相关, 其中DNA甲基化、组蛋白修饰、染色质结构重塑和非编码RNA调控机制在基因的转录、表达及细胞的增殖、凋亡等过程中发挥至关重要的作用。随着DNA甲基转移酶抑制剂、组蛋白去乙酰化酶抑制剂等表观遗传药物的深入研究和临床应用, AML个体精准化治疗水平明显提高, 且表观遗传药物联合以及与其他抗肿瘤药物联合的治疗方案具有良好的临床应用前景, 值得人们进一步探索和研究, 并为不可耐受高强度化疗和复发/难治性AML患者的治疗提供新的思路 and 方向。

**[关键词]** 急性髓系白血病; 表观遗传学修饰; 表观遗传学治疗; 联合治疗

## Research progress of epigenetic regulation and therapy in acute myeloid leukemia

GUO Dan, LI Yinghua

(Department of Hematology, First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150001, China)

**Abstract** Acute myeloid leukemia (AML) is a highly heterogeneous malignant clonal disease derived from hematopoietic stem cells. Although treatment strategies, such as immunotherapy, targeted therapy, and combination chemotherapy are constantly optimized and improved, the long-term survival of AML patients has not been significantly prolonged under the severe challenges of drug resistance, relapse, and disease progression. Epigenetic modifications are closely associated with the pathogenesis and progression of AML, and the regulatory mechanisms of DNA methylation, histone modification, chromatin structure remodeling, and the non-coding RNA play essential roles in the processes of gene transcription, gene expression, cell proliferation and apoptosis. With the intensive researches and clinical applications of epigenetic drugs, such as DNA methyltransferase inhibitors and histone deacetylase inhibitors, the level of individual precise treatment in AML has been

收稿日期 (Date of reception): 2020-04-02

通信作者 (Corresponding author): 李英花, Email: [yinghualihmu@126.com](mailto:yinghualihmu@126.com)

基金项目 (Foundation item): 黑龙江省科研计划项目 (201708)。This work was supported by the Scientific Research Project of Heilongjiang Province, China (201708).

significantly improved. Moreover, the combination therapies between epigenetic drugs and other anti-tumor drugs have shown great clinical application prospects, and further explorations should be strongly encouraged, as well as to provide new ideas and directions for treatments of AML patients intolerant of intensive chemotherapy and relapsed/refractory AML patients.

**Keywords** acute myeloid leukemia; epigenetic modification; epigenetic therapy; combination therapy

急性髓系白血病(acute myeloid leukemia, AML)是一类来源于造血干、祖细胞的恶性克隆性疾病, 该病具有高度异质性, 在成人恶性血液肿瘤疾病中较为常见。随着联合化疗方案的不断优化和造血干细胞移植(hematopoietic stem cell transplantation, HSCT)技术的不断发展, AML的治疗取得了较大的进步, 但40%~60%的患者不能达到完全缓解(complete remission, CR), 且长期生存率较低, 仍不可避免地面临着疾病进展、耐药复发和死亡等严峻问题<sup>[1-2]</sup>。因此, 进一步探索和研究新型、有效且安全的治疗方案是十分重要的。DNA甲基化、组蛋白乙酰化等表观遗传学异常修饰与AML的发生、进展密切相关, 在基因的转录和表达、白血病细胞周期的调控等过程中发挥重要的作用。随着DNA甲基转移酶抑制剂(DNA methyltransferase inhibitors, DNMTi)、组蛋白去乙酰化酶抑制剂(histone deacetylase inhibitors, HDACi)等表观遗传学药物的深入研究和临床应用, AML患者的疾病缓解率和长期生存得到了显著改善<sup>[3-5]</sup>, 且表观遗传药物与抗肿瘤药物的联合方案也具有较为理想的治疗前景, 为AML提供了新的治疗方向和思路。

## 1 表观遗传学调控的研究进展

AML的发病是一个多因素、多途径、多阶段参与的复杂的生物学过程, 细胞遗传和分子遗传学异常改变与AML的耐药、复发及进展密切相关, 而其中表观遗传学异常修饰参与了重要的过程。表观遗传学是指由非DNA序列改变所引起基因表达水平上的可遗传性改变, 其机制主要包括胞嘧啶的DNA甲基化、组蛋白的乙酰化或甲基化、染色质结构重塑和RNA相关基因沉默等<sup>[3-4]</sup>。表观遗传调控是一个动态且可逆的过程, DNA甲基化、组蛋白修饰等表观遗传学修饰作用之间是相互影响、密不可分的, 广泛参与细胞周期调控、DNA复制、损伤及修复、细胞增殖、分化及凋亡等极为重要的生命活动<sup>[5]</sup>。表观调控过程中所发生的基因突变目前被认为是AML发病、进展的

驱动因素, 可存在于疾病前期的早期克隆中, 能够引起染色质结构的改变, 促进癌基因和/或抑制抑癌基因的表达, 并影响细胞周期的调控, 从而导致白血病细胞异常增殖和分化, 在AML的发病机制中发挥重要的作用<sup>[5-6]</sup>。

### 1.1 DNA 甲基化

DNA甲基化是目前最早被发现、研究最为深入的表观遗传调控机制之一, 它是指在DNA甲基转移酶(DNA methyltransferase, DNMT)的作用下, 将S-腺苷甲硫氨酸的活性甲基以共价键的方式结合在CpG二核苷酸中胞嘧啶的第5位碳原子上, 进而形成5-甲基胞嘧啶的过程<sup>[7]</sup>。DNMT主要包括DNMT1、DNMT3A和DNMT3B, 其中DNMT1能够维持甲基化水平, 而DNMT3A和DNMT3B则可促使尚未甲基化的CpG发生甲基化。DNA甲基化水平的变化能够影响基因的表达, CpG二核苷酸存在富含CpG的DNA区域——CpG岛, 启动子内CpG岛的高度甲基化能够导致基因沉默, 而CpG岛外区域的低甲基化则可促进基因的表达。由DNA甲基化形成的5-甲基胞嘧啶可在TET酶的催化下完成羟甲基化过程, 产生的5-羟甲基胞嘧啶(5-hydroxymethylcytosine, 5hmC)在DNA去甲基化过程中发挥重要作用, 且能够参与调控染色质结构、基因的转录和表达等, 与肿瘤的发生、发展密切相关<sup>[8-9]</sup>。DNMT3A、TET2、IDH1等DNA甲基化相关基因突变在AML患者中较为常见, 而其在AML发病机制中的作用也是目前研究的热点之一。DNMT3A突变能够明显调控基因的表达、细胞的增殖、凋亡等过程, 20%~30%的AML患者存在DNMT3A基因突变, 尤其在老年AML或伴有FLT3-ITD、IDH1/IDH2、NPM1、CEBPA等突变的AML患者中更为常见<sup>[9]</sup>。DNMT3A突变可存在于AML的早期克隆阶段, 并且在AML前期疾病, 如骨髓增生异常综合征(myelodysplastic syndrome, MDS)中, 也发挥重要作用<sup>[10]</sup>。TET2基因突变可影响有丝分裂检查点蛋白MAD2和CDC20的表达, 导致染色体结构不稳定<sup>[11]</sup>, 且其在AML细胞中的作用也能够被IDH1/IDH2突变所

抑制。临床研究<sup>[12]</sup>发现: 存在TET2突变的中危AML患者的预后并不理想, 与长期存活率呈负相关。研究<sup>[13]</sup>表明: DNMT3A和TET2突变也与年龄相关的克隆性造血等有关。此外, DNA甲基化在AML的耐药、复发及进展中亦是至关重要的。DNMT3A基因突变可诱导造血干细胞异常扩增, 并对因蒽环类药物毒性作用而受损的核小体进行重构, 从而增强AML细胞对蒽环类药物的耐药性<sup>[14]</sup>。Kroeger等<sup>[15]</sup>研究发现: 相比于初发AML, 复发AML样本中甲基化基因表达明显增加, 并观察到复发时CDH13、NPM2、PGRA、HIN1、SLC26A4和CDKN2B基因的CpG岛甲基化水平亦显著增高。Eloci是指4个连续的CpG序列, 且相比于正常骨髓, 这些CpG序列的甲基化状态发生显著的变化。Li等<sup>[16]</sup>对138例初发和复发AML患者进行全基因组甲基化分析, 发现初发AML样本中Eloci在CpG岛和启动子区域过度表达, 而复发AML样本中内含子和基因间区域富含Eloci。目前, DNA甲基化相关基因突变具体机制未完全明确, 其在AML进展和预后中的意义尚无统一的定论且存在较大争议, 仍需要人们进一步探索和研究。

## 1.2 组蛋白修饰

在真核生物细胞中, 核小体由DNA和组蛋白H1、H2A、H2B、H3和H4构成, H2A和H2B组蛋白可延伸出较短的C末端, 组蛋白的N末端由核小体核心伸出——“组蛋白尾巴”, 而此处结构大多数是无序的, 从而有助于形成更高阶的染色质结构。组蛋白翻译后修饰多发生在组蛋白的尾部区域, 主要包括乙酰化、甲基化、泛素化、磷酸化、脯氨酸异构化等共价修饰。组蛋白修饰能够调控染色质结构的重塑和基因组的表达, 在许多疾病的发生、发展中发挥至关重要的作用<sup>[17]</sup>。目前, 对于组蛋白乙酰化和甲基化修饰在调节染色质结构、基因的转录及翻译等过程中的机制研究相对深入。组蛋白乙酰化修饰是指通过组蛋白乙酰转移酶(histone acetyltransferases, HATs)和组蛋白去乙酰化酶(histone deacetylases, HDACs)来介导和催化组蛋白去乙酰化和乙酰化的过程, 进而平衡体内组蛋白乙酰化水平。HATs可介导乙酰基结合至组蛋白赖氨酸的侧链上, 促使组蛋白发生乙酰化反应, 并松解染色质结构以促进抑癌基因表达。HDACs则拮抗HATs的乙酰化作用, 增强组蛋白与DNA之间的静电作用力, 抑制抑癌基因的表达, 亦可使非组蛋白发生去乙酰化以调节蛋白质的功能, 广泛参与DNA损伤及修复、细胞周期调控等

极为重要的生命活动<sup>[18]</sup>。HDACs共分为4大类, 即Class I、II、III和IV类, 不同种类HDACs的功能、特性不尽相同, 但又相互影响<sup>[19]</sup>。HDACs过表达与恶性肿瘤的发生、发展相关, 高表达的HDACs能明显下调抑癌基因的表达, 并促进肿瘤血管新生、迁移, 进而导致肿瘤细胞增殖、侵袭和转移。在AML中, 高表达的HDACs能够通过调控异常信号通路以阻滞细胞周期, 并影响细胞的增殖、分化及凋亡, 而下调HDACs的表达则可增强某些抑癌基因的活性, 促进其转录和翻译, 从而抑制AML细胞增殖、诱导细胞凋亡<sup>[20-21]</sup>。HDAC8能够诱导p53发生去乙酰化反应, 并促使CBF $\beta$ -SMMHC介导的白血病干细胞(leukemia stem cells, LSCs)转化, 从而维持LSCs的自我更新能力和对化疗药物的耐药性<sup>[22]</sup>。HDAC3可诱导DNA损伤和AKT磷酸化, 提高AML细胞的耐药性, 抑制HDAC3活性则有助于促使细胞对化疗药物更加敏感, 从而减少AML复发、进展的可能性<sup>[23]</sup>。SIRT2是一种III类HDACs, 与AML细胞的增殖和存活相关。Xu等<sup>[24]</sup>研究发现: 在复发AML患者中, SIRT2的表达水平明显高于初发患者, 并通过体外实验表明SIRT2过表达提高MRP1水平, 从而减弱AML细胞对柔红霉素和阿糖胞苷的敏感性。由此可见, 组蛋白修饰作用机制与AML的耐药、复发等密切相关, 靶向抑制组蛋白修饰作用可成为AML治疗新的研究方向。

## 1.3 染色质结构重塑

染色质结构重塑是指在DNA转录过程中, 通过核小体相位的调整 and 变化来减弱其与DNA的结合能力, 从而促使染色质由致密的超螺旋结构改变为疏松结构的动态变化过程。染色质结构重塑是表观遗传学水平上的主要调控方式之一, 与DNA复制和修复、基因组的转录和表达以及细胞的增殖和凋亡等过程密切相关。染色质结构重塑的调节机制主要有依赖ATP的染色质重塑修饰、组蛋白共价修饰和DNA甲基化等<sup>[25]</sup>。依赖ATP的染色质重塑主要通过依赖ATP的染色质重塑复合物介导, 来完成调控机制。根据ATP水解酶的功能和结构域不同, 重塑复合物主要可分为SWI/SNF、ISWI、INO80、NuRD/Mi2/CHD和SWIR等亚家族。SWI/SNF复合物是最常见的依赖ATP的染色质重塑复合物, 研究<sup>[25-26]</sup>表明: SWI/SNF属于肿瘤抑制因子, 参与DNA修复和转录等过程, 能够通过改变染色质结构来影响转录因子NF1的结合, 进而调控基因的表达, 而且其突变与恶性肿瘤的发生、发展也是



密切相关的。其中, BRG1是SWI/SNF复合物中一个重要的ATP酶亚基, 在介导AML细胞生长和促进细胞增殖等过程中发挥重要作用, 且BRG1参与调控和维持LSCs的功能, 与疾病复发耐药、进展相关<sup>[27]</sup>, 靶向BRG1可抑制基因表达和白血病细胞增殖, 但对正常造血干细胞的影响较小<sup>[28]</sup>, 这提示BRG1可作为AML潜在的特异性治疗靶点。ISWI复合物可特异性识别核小体底物, 协助核小体的转运和促进DNA的修复, 参与调控基因的转录和异染色质的形成<sup>[29]</sup>。组蛋白H3和H4能够激活和调节ISWI复合物中ATP结构域, 从而增强染色质结构重塑功能<sup>[30]</sup>。INO80复合物能够与p21启动子的p53结合位点结合, 并将p53位点和重组核小体上的H2A.Z移除, 促进p21的转录和翻译, 从而调控基因组的表达<sup>[31]</sup>。此外, 组蛋白乙酰化、甲基化修饰和DNA甲基化等机制也能够通过影响染色质结构来调控基因的转录及翻译, 在染色质结构重塑中同样发挥重要的作用。葱环类药物可诱导伴DNMT3A突变的AML细胞中DNA双链断裂, 并减弱组蛋白伴侣SPT-16的募集能力, 促使核小体驱逐、染色质重塑功能受损以及DNA损伤反应减弱, 从而导致AML细胞对葱环类药物的耐药性增加<sup>[14]</sup>。核心蛋白复合体PRC2(polycomb repressive complex 2)能够通过染色质修饰机制来调控基因的转录, 而PRC2功能受损则可导致AML细胞对化疗药物的耐受性增强<sup>[32]</sup>。MTF2作为PRC2的辅助蛋白, 可将PRC2募集到存在高密度未甲基化CpG的区域, 从而介导H3K27me3甲基化水平升高。Maganti等<sup>[33]</sup>对接受过诱导治疗的初发AML样本进行检测, 发现对治疗反应不佳的初发样本中缺乏MTF2的表达, 且H3K27me3水平降低, 最终进展为难治性AML。上述研究均表明染色体重塑机制影响着AML进展, 而其更为精确的调控机制仍有待于深入的研究。

#### 1.4 非编码RNA调控

非编码RNA(non-coding RNA, ncRNA)是指一类基因组中不编码蛋白质的功能性RNA, 其特点是可以由基因组转录但不能翻译成蛋白质, 而是在RNA水平上发挥其生物学功能<sup>[34]</sup>。功能性ncRNA主要包括长链非编码RNA(lncRNA)、微小RNA(microRNA)、环状RNA(circRNA)和小干扰RNA(siRNA)等, 广泛参与基因表达调控、肿瘤血管新生等过程, 与AML的发生、进展及预后密切相关<sup>[34-35]</sup>。lncRNA是一类由RNA聚合酶II所产生的长度大于200个核苷酸的ncRNA, 可以

通过改变邻近基因启动子的染色质结构或DNA甲基化来修饰顺式基因的表达, 并能够与转录因子结合、调节信号通路转导, 从而影响DNA和mRNA等功能<sup>[36]</sup>。另外, lncRNA还可以与DNA甲基化、组蛋白修饰、染色体结构重塑等其他表观遗传修饰相互作用, 进而调控基因组的转录及翻译功能<sup>[37-38]</sup>。Bester等<sup>[39]</sup>通过CRISPRa系统分析发现: 转录激活GAS6-AS2 lncRNA能够促使GAS6/TAM通路的过度激活, 从而导致AML细胞对阿糖胞苷产生耐药。MicroRNA(miRNA)是一类长度为19~22个核苷酸的内源性单链ncRNA分子, 能够与mRNA的3'-UTR结合, 在转录水平上负调控目标基因的表达, 参与细胞的生长发育及疾病发展等重要的生理病理过程<sup>[40]</sup>。研究<sup>[41]</sup>表明: miRNA过表达的AML患者可存在不同的基因突变, 如NPM1、RUNX1和FLT3-ITD等, 而且miRNA可作为癌基因或抑癌基因影响AML细胞的增殖和凋亡。相比于正常细胞, miR-182-5p在AML细胞中的表达明显增加, 而抑制miR-182-5p的功能可使AML细胞增殖明显减少, 并逆转AML细胞对顺铂的耐药性<sup>[42]</sup>。MiR-331-5p和miR-27a的表达则与AML细胞对阿霉素的耐药性呈负相关, 且与初发AML患者相比, 复发AML患者中miR-331-5p和miR-27a的表达水平亦明显下降, 结果表明这两种miRNA表达的下调与AML复发相关<sup>[43]</sup>。CircRNA是一类特殊的ncRNA, 呈一个不含有3'和5'末端的封闭环状结构, 且不受RNA外切酶影响, 具有高度的稳定性和特异性。CircRNA是近年来研究和探索的热点之一, 它能够参与调控基因组的转录和翻译, 并可促进血管生成和细胞增殖、侵袭及转移等过程, 影响AML的进展。CircPAN3可调节AML细胞凋亡, 并通过参与调控circPAN3-miR-153-5p/miR-183-5p-XIAP轴, 进而增强AML细胞的耐药性, 且在复发/难治性AML患者的骨髓样品中观察到circPAN3的表达明显增加<sup>[44]</sup>。CircRNA hsa\_circ\_0004277的过表达能够增强AML患者对化疗药物的敏感性, 且提示预后良好, 可以作为AML潜在的生物标志物及治疗靶点<sup>[45]</sup>。由此可见, ncRNA对AML的调控往往具有双重的作用, 进一步探究和明确各类ncRNA的具体作用机制是至关重要的, 这也为AML的治疗提供了新的思路 and 方向。

## 2 表观遗传学药物的临床应用

近些年来, 随着表观遗传学药物的研究和临

床应用, AML的个体化治疗水平已得到显著提高, 有效地改善了患者的疾病缓解情况和长期生存时间<sup>[46-47]</sup>。目前, DNMTi和HDACi等药物在AML治疗中较为常见, 更多有治疗潜力的表观遗传修饰药物也正处于积极的早期临床试验阶段, 不同表观遗传药物之间以及与其他抗肿瘤药物联合的治疗方案也具有较为理想的临床应用前景。

## 2.1 DNMTi 及联合用药

DNMTi能够与DNMT结合并抑制其活性, 可特异性介导细胞周期阻滞, 促进抑癌基因重新表达, 并诱导因甲基化作用而沉默的细胞周期相关蛋白再次活化, 从而抑制肿瘤细胞增殖、诱导细胞凋亡, 具有显著的抗肿瘤作用<sup>[47]</sup>。根据结构、作用机制等不同, DNMTi主要可分为核苷类和非核苷类, 其中核苷类抑制剂主要包括地西他滨和阿扎胞苷。地西他滨经过脱氧胞苷激酶磷酸化作用转化为活性的三磷酸地西他滨, 与DNA结合并促使DNA呈低甲基化水平, 但其对RNA没有直接影响。高剂量的三磷酸地西他滨能够结合DNA序列、抑制其合成, 并阻滞细胞周期的S期, 从而发挥较强的细胞毒性作用, 而在较低剂量下, 三磷酸地西他滨主要通过消耗DNMT而导致DNA甲基化水平降低和甲基化介导的相关基因沉默<sup>[48]</sup>。阿扎胞苷亦可非竞争性抑制DNMT功能, 阻滞CpG岛中的胞嘧啶发生甲基化反应, 进而导致DNA低甲基化。但与地西他滨不同的是, 阿扎胞苷还可结合RNA, 虽其与DNA的结合程度低于RNA, 但对DNA的合成抑制作用更强, 并能显著地抑制蛋白质的形成<sup>[48]</sup>。体外实验<sup>[49]</sup>证明: 地西他滨和阿扎胞苷分别联合蒽环类药物、阿糖胞苷等抗肿瘤药物能够明显改善AML细胞对化疗药物的敏感性, 增强药物的细胞毒性反应, 从而更有效地抑制AML细胞增殖, 促进细胞凋亡。

尽管高剂量的地西他滨和阿扎胞苷具有较强的细胞毒性作用, 但其伴随的血液毒性等不良反应较为严重, 且明显延长患者的骨髓抑制期, 因此人们多应用低剂量的地西他滨和阿扎胞苷进行临床治疗。近些年来, 地西他滨和阿扎胞苷已通过美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准应用于治疗AML和MDS等恶性血液肿瘤疾病<sup>[50]</sup>。研究<sup>[51]</sup>发现: 地西他滨方案用于治疗不适合高强度化疗的中老年AML的疗效显著, 患者的总体反应率(overall response rate, ORR)可达26%, 中位总生存期(overall survival, OS)为5.5个月。一项III期随机临床试验(DACO-016)<sup>[52]</sup>表

明: 应用地西他滨方案的中老年AML患者的复合完全缓解率(CR/CRi)明显高于其他治疗方案组(27% vs 11%), 中位OS也明显延长(8.6个月 vs 4.7个月,  $P=0.003$ )。此外, 地西他滨联合传统化疗药物、新型靶向药物等治疗方案也具有较好的应用前景: 相比于传统“3+7”方案, 地西他滨联合CAG治疗方案明显提高AML患者的完全缓解率和长期生存率<sup>[53]</sup>; 地西他滨联合Venetoclax方案治疗65岁以上AML患者的中位缓解持续时间为11.3个月, 中位OS为17.5个月<sup>[54]</sup>。研究<sup>[55-56]</sup>表明: 初发和复发AML患者经地西他滨联合吉妥珠单抗方案治疗后, 其CR/CRi和中位OS得到明显改善。地西他滨和ATRA联合治疗方案能够使老年AML患者获得更长的疾病缓解时间和长期生存时间, 且安全性良好。另外, 阿扎胞苷治疗老年AML和高危型MDS患者也具有较好的疗效, 中老年复发/难治性AML患者经4个疗程的阿扎胞苷方案治疗后, 患者的CR/CRi率为17%, 中位OS为8.4个月<sup>[57]</sup>。应用阿扎胞苷作为维持治疗方案能够显著提高AML患者的无病生存期(disease-free survival, DFS)<sup>[58]</sup>。不仅如此, 复发/难治性AML对阿扎胞苷联合方案也表现出良好的治疗反应: 复发/难治性AML患者经阿扎胞苷和Nivolumab联合方案后, 患者的ORR可达33%<sup>[59]</sup>; 阿扎胞苷联合Venetoclax方案治疗复发/难治性AML具有较为显著的疗效, 且安全性较好<sup>[60]</sup>。目前, 地西他滨和阿扎胞苷的口服制剂也正处于积极的临床试验研究中, 这不仅有利于AML患者避免皮下或静脉注射等有创操作, 也可有效地改善患者的药物依从性和耐受性。

由此可见, 对于不能接受高强度化疗或复发/难治性AML患者, 低剂量DNMTi药物是值得选择的治疗策略, 但需要注意的是, 单药方案并不能维持患者的长期疾病缓解状态, 且具有一定的毒副作用。因此, 人们仍需进一步研究合理、有效和安全的DNMTi联合治疗方案, 以期延长患者的长期生存时间。

## 2.2 HDACi 及联合用药

HDACi能够靶向抑制HDACs的活性, 对全部类型的HDACs均可发挥特异性抑制作用, 主要分为异羟肟酸类、苯甲酰胺类、环肽类等。HDACi在阻滞细胞周期、抑制细胞增殖、诱导细胞程序性死亡等过程中发挥重要的作用。HDACi在血液恶性肿瘤疾病中具有较好的治疗前景, 西达本胺、Vorinostat、Panobinostat等HDACi药物目前已



应用于临床治疗AML、MDS、淋巴瘤等疾病<sup>[61]</sup>。

西达本胺是一个亚型选择性HDACi, 可特异性抑制HDAC1、HDAC2、HDAC3和HDAC10, 能够通过影响组蛋白乙酰化水平来调控基因表达、细胞周期等过程, 具有广谱的抗肿瘤作用<sup>[62]</sup>。体外实验<sup>[63]</sup>表明: 西达本胺能通过调控AML细胞中的氧化应激反应来介导DNA损伤, 抑制细胞周期的G<sub>1</sub>期, 阻滞JAK2/STAT3通路转导, 从而导致AML细胞凋亡。不仅如此, 西达本胺还能与其他抗肿瘤药物协同发挥抗白血病作用, 例如西达本胺联合地西他滨可上调AML细胞表面PRAME抗原的表达, 促进CTL识别和杀伤表达PRAME抗原的AML细胞<sup>[64]</sup>。西达本胺能与阿糖胞苷协同抑制伴FLT3-ITD突变的AML细胞增殖, 并诱导细胞凋亡<sup>[65]</sup>。陈琳等<sup>[66]</sup>研究发现: 应用西达本胺、地西他滨联合CHAG方案治疗复发/难治性AML患者(8例)后, 75%的患者可获得ORR, 疗效较为显著。由此可见, 西达本胺联合化疗方案治疗AML具有较好的临床应用前景。Vorinostat能够非特异性地结合HDACs的活性位点, 诱导AML细胞的DNA损伤, 影响ASXL1等基因的转录和表达, 从而抑制细胞生长、诱导细胞凋亡<sup>[67]</sup>。近年来Vorinostat已逐渐应用于AML的临床治疗, 一项I期临床试验对接受Vorinostat、地西他滨和阿糖胞苷联合方案的复发/难治性AML患者进行疗效评估, 结果发现患者的ORR可达35%, 且安全性和耐受性较好<sup>[68]</sup>。然而, Vorinostat单药治疗方案则具有明显的局限性, 尤其是对复发AML和一些初治的高危AML患者的治疗效果不佳, 对其长期生存的改善也并不理想<sup>[69]</sup>。

Panobinostat与Vorinostat同属异羟肟酸类HDACi, 能广泛抑制HDACs活性, 已于2015年被批准应用于治疗AML等血液肿瘤疾病<sup>[70]</sup>。研究<sup>[71]</sup>证明: Panobinostat联合DNMTi能够下调MYC基因的表达, 并协同和增强其抗AML活性, 从而更有效地抑制AML细胞生长和增殖。一项临床研究<sup>[72]</sup>分别评估和分析了Panobinostat单药和联合方案在复发/难治性AML患者中的治疗效果, 结果发现Panobinostat单药方案组的疗效不佳, 患者的CR/CRi仅为10.5%, 明显低于联合方案治疗组(45.8%)。除上述提及的HDACi外, 还有Entinostat、Belinostat、Romidepsin和Apicidin等更多的HDACi药物正处于临床研究中<sup>[61]</sup>。目前, HDACi的抗白血病机制尚未完全明确, 通过对其临床应用的总结, 我们可以发现HDACi与DNMTi、阿糖胞苷等联合治疗方案的疗效优于单

药方案, 但HDACi缺乏肿瘤特异性, 且存在较强的毒副作用, 会一定程度地限制其在临床上的应用。因此, 安全、有效的联合治疗方案仍需进一步研究和探索。

随着基因组测序技术的不断改进和完善, 人们发现一些表观遗传学相关的基因组改变与AML诊断、危险度分层、疾病进展以及治疗方案的选择等密切相关。孙妍珺等<sup>[73]</sup>研究了地西他滨联合预激方案治疗复发/难治性AML的疗效, 发现DNMT3A+/FLT3-ITD+患者的ORR和CR率分别为71.43%和64.29%, 均显著高于不伴DNMT3A突变组( $P=0.040$ ,  $P=0.042$ ), 此方案可成为治疗复发/难治性AML患者的挽救策略。存在IDH2突变的复发/难治性AML患者可选择IDH2抑制剂——Enasidenib针对性治疗, 研究<sup>[74]</sup>表明经Enasidenib方案治疗后, 患者的中位OS为9.3个月, 且CR患者的OS可达19.7个月。Pinometostat是DOT1L小分子靶向抑制剂, 伴MLL基因重排的复发/难治性AML患者经Pinometostat治疗后, 其体内的H3K79me2水平显著降低<sup>[75]</sup>。因此, 对AML患者(尤其是复发/难治性AML)进行表观基因组学检测是十分必要的, 为表观遗传学药物及其联合治疗方案的选择提供了重要的参考依据。而单一组学的研究并不足以全面阐述AML发生、发展的机制, 我们应在临床信息的基础上结合基因组学、表观基因组学等多组学研究, 更为全面地阐明AML发病、耐药复发及进展的分子机制和生物学行为, 从而对疾病的诊断、分层和预后进行更为精确地分析, 也为AML患者的精准诊疗提供新的依据和方向。

### 3 结语

随着人们对表观遗传学药物研究的不断深入, AML患者的疾病缓解情况有所改善, 这为提高AML个体精准化治疗水平带来了良好的治疗前景, 且越来越多存在治疗潜力的表观遗传药物也正处于临床试验中。表观遗传学调控机制目前尚未完全明确, 而AML的生物学功能复杂且疾病异质性强, 单药方案的治疗策略表现出明显的临床局限性。不同表观遗传药物之间联合以及与其他抗肿瘤药物联合的治疗方案则更显著提高患者的客观缓解率和生存率, 并能一定程度地降低治疗的毒副反应, 为不可耐受高强度化疗和复发/难治性AML患者的治疗提供了新的思路和方向, 具有巨大的临床应用前景。因此, 探寻出既能增强药物的抗AML活性, 又可降低毒副作用的有效而安

全的联合治疗方案至关重要,且更多的大样本、多中心联合的临床试验研究也亟需开展。这将为改善AML患者的疾病缓解和长期生存带来希望,亦为AML治疗提供临床参考和理论依据。

## 参考文献

- Short NJ, Rytting ME, Cortes JE. Acute myeloid leukaemia[J]. *Lancet*, 2018, 392(10147): 593-606.
- Kantarjian H, O'Brien S, Cortes J. Results of intensive chemotherapy in 998 patients age 65 years or older with acute myeloid leukemia or high-risk myelodysplastic syndrome: predictive prognostic models for outcome[J]. *Cancer*, 2006, 106(5): 1090-1098.
- Abdel-Wahab O, Levine RL. Mutations in epigenetic modifiers in the pathogenesis and therapy of acute myeloid leukemia[J]. *Blood*, 2013, 121(18): 3563-3572.
- Wouters BJ, Delwel R. Epigenetics and approaches to targeted epigenetic therapy in acute myeloid leukemia[J]. *Blood*, 2016, 127(1): 42-52.
- Wingelhofer B, Somervaille TCP. Emerging epigenetic therapeutic targets in acute myeloid leukemia[J]. *Front Oncol*, 2019, 9: 850.
- Papaemmanuil E, Gerstung M, Bullinger L, et al. Genomic classification and prognosis in acute myeloid leukemia[J]. *N Engl J Med*, 2016, 374(23): 2209-2221.
- Liang G, Weisenberger DJ. DNA methylation aberrancies as a guide for surveillance and treatment of human cancers[J]. *Epigenetics*, 2017, 12(6): 416-432.
- Kelly AD, Kroeger H, Yamazaki J, et al. A CpG island methylator phenotype in acute myeloid leukemia independent of IDH mutations and associated with a favorable outcome[J]. *Leukemia*, 2017, 31(10): 2011-2019.
- Spencer DH, Russler-Germain DA, Ketkar S, et al. CpG island hypermethylation mediated by DNMT3A is a consequence of AML progression[J]. *Cell*, 2017, 168(5): 801-816.e13.
- Zjablovskaja P, Florian MC. Acute myeloid leukemia: aging and epigenetics[J]. *Cancers (Basel)*, 2019, 12(1): E103.
- Wang J, He N, Wang R, et al. Analysis of TET2 and EZH2 gene functions in chromosome instability in acute myeloid leukemia[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 2706.
- Sasaki K, Kanagal-Shamanna R, Montalban-Bravo G, et al. Impact of the variant allele frequency of ASXL1, DNMT3A, JAK2, TET2, TP53, and NPM1 on the outcomes of patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia[J]. *Cancer*, 2020, 126(4): 765-774.
- Buscarlet M, Provost S, Zada YF, et al. DNMT3A and TET2 dominate clonal hematopoiesis and demonstrate benign phenotypes and different genetic predispositions[J]. *Blood*, 2017, 130(6): 753-762.
- Guryanova OA, Shank K, Spitzer B, et al. DNMT3A mutations promote anthracycline resistance in acute myeloid leukemia via impaired nucleosome remodeling[J]. *Nat Med*, 2016, 22(12): 1488-1495.
- Kroeger H, Jelinek J, Estéicio MR, et al. Aberrant CpG island methylation in acute myeloid leukemia is accentuated at relapse[J]. *Blood*, 2008, 112(4): 1366-1373.
- Li S, Garrett-Bakelman FE, Chung SS, et al. Distinct evolution and dynamics of epigenetic and genetic heterogeneity in acute myeloid leukemia[J]. *Nat Med*, 2016, 22(7): 792-799.
- Suganuma T, Workman JL. Signals and combinatorial functions of histone modifications[J]. *Annu Rev Biochem*, 2011, 80: 473-499.
- Bannister AJ, Kouzarides T. Regulation of chromatin by histone modifications[J]. *Cell Res*, 2011, 21(3): 381-395.
- de Ruijter AJ, van Gennip AH, Caron HN, et al. Histone deacetylases (HDACs): characterization of the classical HDAC family[J]. *Biochem J*, 2003, 370 (Pt 3): 737-749.
- Barneda-Zahonero B, Parra M. Histone deacetylases and cancer[J]. *Mol Oncol*, 2012, 6(6): 579-589.
- Beyer M, Romanski A, Mustafa AM, et al. HDAC3 activity is essential for human leukemic cell growth and the expression of  $\beta$ -catenin, MYC, and WT1[J]. *Cancers (Basel)*, 2019, 11(10): E1436.
- Qi J, Singh S, Hua WK, et al. HDAC8 inhibition specifically targets inv (16) acute myeloid leukemic stem cells by restoring p53 acetylation[J]. *Cell Stem Cell*, 2015, 17(5): 597-610.
- Long J, Fang WY, Chang L, et al. Targeting HDAC3, a new partner protein of AKT in the reversal of chemoresistance in acute myeloid leukemia via DNA damage response[J]. *Leukemia*, 2017, 31(12): 2761-2770.
- Xu H, Li Y, Chen L, et al. SIRT2 mediates multidrug resistance in acute myelogenous leukemia cells via ERK1/2 signaling pathway[J]. *Int J Oncol*, 2016, 48(2): 613-623.
- Maslah-Panchon J, Bièche I, Guinebretière JM, et al. SWI/SNF chromatin remodeling and human malignancies[J]. *Annu Rev Pathol*, 2015, 10: 145-171.
- Mashtalir N, D'Avino AR, Michel BC, et al. Modular organization and assembly of SWI/SNF family chromatin remodeling complexes[J]. *Cell*, 2018, 175(5): 1272-1288.e20.
- Cuadros M, Sánchez-Martín V, Herrera A, et al. BRG1 regulation by miR-155 in human leukemia and lymphoma cell lines[J]. *Clin Transl Oncol*, 2017, 19(8): 1010-1017.
- 高硕, 徐学静, 张葵. 染色质重塑因子BRG1在急性髓系白血病中作用的研究进展[J]. *中国实验血液学杂志*, 2016, 24(3): 930-933.
- GAO Shuo, XU Xuejing, ZHANG Kui. Research progress on the role

- of chromatin remodeling factor BRG1 in acute myeloid leukemia[J]. *Journal of Experimental Hematology*, 2016, 24(3): 930-933.
29. Yan L, Wang L, Tian Y, et al. Structure and regulation of the chromatin remodeller ISWI[J]. *Nature*, 2016, 540(7633): 466-469.
30. Chittori S, Hong J, Bai Y, et al. Structure of the primed state of the ATPase domain of chromatin remodeling factor ISWI bound to the nucleosome[J]. *Nucleic Acids Res*, 2019, 47(17): 9400-9409.
31. Ding J, Yu C, Sui Y, et al. The chromatin remodeling protein INO80 contributes to the removal of H2A.Z at the p53-binding site of the p21 gene in response to doxorubicin[J]. *FEBS J*, 2018, 285(17): 3270-3285.
32. Duy C, Béguelin W, Melnick A. Epigenetic mechanisms in leukemias and lymphomas[J]. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 2020, 10(12): a034959.
33. Maganti HB, Jrade H, Cafariello C, et al. Targeting the MTF2-MDM2 axis sensitizes refractory acute myeloid leukemia to chemotherapy[J]. *Cancer Discov*, 2018, 8(11): 1376-1389.
34. Bhat AA, Younes SN, Raza SS, et al. Role of non-coding RNA networks in leukemia progression, metastasis and drug resistance[J]. *Mol Cancer*, 2020, 19(1): 57.
35. Schwarzer A, Emmrich S, Schmidt F, et al. The non-coding RNA landscape of human hematopoiesis and leukemia[J]. *Nat Commun*, 2017, 8(1): 218.
36. Wurm AA, Pina C. Long non-coding RNAs as functional and structural chromatin modulators in acute myeloid leukemia[J]. *Front Oncol*, 2019, 9: 899.
37. Ng M, Heckl D, Klusmann JH. The regulatory roles of long noncoding RNAs in acute myeloid leukemia[J]. *Front Oncol*, 2019, 9: 570.
38. Liu Y, Cheng Z, Pang Y, et al. Role of microRNAs, circRNAs and long noncoding RNAs in acute myeloid leukemia[J]. *J Hematol Oncol*, 2019, 12(1): 51.
39. Bester AC, Lee JD, Chavez A, et al. An integrated genome-wide CRISPRa approach to functionalize lncRNAs in drug resistance[J]. *Cell*, 2018, 173(3): 649-664.e20.
40. Gabra MM, Salmena L. MicroRNAs and acute myeloid leukemia chemoresistance: a mechanistic overview[J]. *Front Oncol*, 2017, 7: 255.
41. Trino S, Lamorte D, Caivano A, et al. MicroRNAs as new biomarkers for diagnosis and prognosis, and as potential therapeutic targets in acute myeloid leukemia[J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(2): E460.
42. Zhang S, Zhang Q, Shi G, et al. MiR-182-5p regulates BCL2L12 and BCL2 expression in acute myeloid leukemia as a potential therapeutic target[J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 97: 1189-1194.
43. Hackl H, Astanina K, Wieser R. Molecular and genetic alterations associated with therapy resistance and relapse of acute myeloid leukemia[J]. *J Hematol Oncol*, 2017, 10(1): 51.
44. Shang J, Chen WM, Wang ZH, et al. CircPAN3 mediates drug resistance in acute myeloid leukemia through the miR-153-5p/miR-183-5p-XIAP axis[J]. *Exp Hematol*, 2019, 70: 42-54.e3.
45. Li W, Zhong C, Jiao J, et al. Characterization of hsa\_circ\_0004277 as a new biomarker for acute myeloid leukemia via circular RNA profile and bioinformatics analysis[J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(3): E597.
46. Quintás-Cardama A, Ravandi F, Liu-Dumlao T, et al. Epigenetic therapy is associated with similar survival compared with intensive chemotherapy in older patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia[J]. *Blood*, 2012, 120(24): 4840-4845.
47. Kim TK, Gore SD, Zeidan AM. Epigenetic therapy in acute myeloid leukemia: current and future directions[J]. *Semin Hematol*, 2015, 52(3): 172-183.
48. Qin T, Jelinek J, Si J, et al. Mechanisms of resistance to 5-aza-2'-deoxycytidine in human cancer cell lines[J]. *Blood*, 2009, 113(3): 659-667.
49. Xu QY, Yu L. Epigenetic therapies in acute myeloid leukemia: the role of hypomethylating agents, histone deacetylase inhibitors and the combination of hypomethylating agents with histone deacetylase inhibitors[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2020, (6): 699-715.
50. Stahl M, DeVeaux M, Montesinos P, et al. Hypomethylating agents in relapsed and refractory AML: outcomes and their predictors in a large international patient cohort[J]. *Blood Adv*, 2018, 2(8): 923-932.
51. Lübbert M, Rüter BH, Claus R, et al. A multicenter phase II trial of decitabine as first-line treatment for older patients with acute myeloid leukemia judged unfit for induction chemotherapy[J]. *Haematologica*, 2012, 97(3): 393-401.
52. Kadia TM, Thomas XG, Dmoszynska A, et al. Decitabine improves outcomes in older patients with acute myeloid leukemia and higher blast counts[J]. *Am J Hematol*, 2015, 90(7): E139-E141.
53. Xu Q, Li Y, Jing Y, et al. Epigenetic modifier gene mutations-positive AML patients with intermediate-risk karyotypes benefit from decitabine with CAG regimen[J]. *Int J Cancer*, 2020, 146(5): 1457-1467.
54. DiNardo CD, Pratz K, Pullarkat V, et al. Venetoclax combined with decitabine or azacitidine in treatment-naïve, elderly patients with acute myeloid leukemia[J]. *Blood*, 2019, 133(1): 7-17.
55. Daver N, Kantarjian H, Ravandi F, et al. A phase II study of decitabine and gemtuzumab ozogamicin in newly diagnosed and relapsed acute myeloid leukemia and high-risk myelodysplastic syndrome[J]. *Leukemia*, 2016, 30(2): 268-273.
56. Lübbert M, Grishina O, Schmoor C, et al. Valproate and retinoic acid in combination with decitabine in elderly nonfit patients with acute myeloid leukemia: results of a multicenter, randomized, 2×2, phase II trial[J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(3): 257-270.
57. Itzykson R, Thépot S, Berthon C, et al. Azacitidine for the treatment



- of relapsed and refractory AML in older patients[J]. *Leuk Res*, 2015, 39(2): 124-30.
58. Huls G, Chitu DA, Havelange V, et al. Azacitidine maintenance after intensive chemotherapy improves DFS in older AML patients[J]. *Blood*, 2019, 133(13): 1457-1464.
59. Daver N, Garcia-Manero G, Basu S, et al. Efficacy, safety, and biomarkers of response to azacitidine and nivolumab in relapsed/refractory acute myeloid leukemia: a nonrandomized, open-label, phase II study[J]. *Cancer Discov*, 2019, 9(3): 370-383.
60. Aldoss I, Yang D, Aribi A, et al. Efficacy of the combination of venetoclax and hypomethylating agents in relapsed/refractory acute myeloid leukemia[J]. *Haematologica*, 2018, 103(9): e404-e407.
61. San José-Enériz E, Gimenez-Camino N, Agirre X, et al. HDAC inhibitors in acute myeloid leukemia[J]. *Cancers (Basel)*, 2019, 11(11): E1794.
62. Shi Y, Jia B, Xu W, et al. Chidamide in relapsed or refractory peripheral T cell lymphoma: a multicenter real-world study in China[J]. *J Hematol Oncol*, 2017, 10(1): 69.
63. Zhao S, Guo J, Zhao Y, et al. Chidamide, a novel histone deacetylase inhibitor, inhibits the viability of MDS and AML cells by suppressing JAK2/STAT3 signaling[J]. *Am J Transl Res*, 2016, 8(7): 3169-3178.
64. Yao Y, Zhou J, Wang L, et al. Increased PRAME-specific CTL killing of acute myeloid leukemia cells by either a novel histone deacetylase inhibitor chidamide alone or combined treatment with decitabine[J]. *PLoS One*, 2013, 8(8): e70522.
65. Li X, Yan X, Guo W, et al. Chidamide in FLT3-ITD positive acute myeloid leukemia and the synergistic effect in combination with cytarabine[J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, 90: 699-704.
66. 陈琳, 米瑞华, 朱松涛, 等. 西达本胺、地西他滨联合CHAG方案治疗复发难治性急性髓系白血病八例疗效分析[J]. *中华血液学杂志*, 2018, 39(7): 602-604.
- CHEN Lin, MI Ruihua, ZHU Songtao, et al. Therapeutic effect of chidamide and decitabine in combination with CHAG priming regimen for 8 patients with relapsed/refractory acute myeloid leukemia[J]. *Chinese Journal of Hematology*, 2018, 39(7): 602-604.
67. Saika M, Inoue D, Nagase R, et al. ASXL1 and SETBP1 mutations promote leukaemogenesis by repressing TGF $\beta$  pathway genes through histone deacetylation[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 15873.
68. Mims AS, Mishra A, Orwick S, et al. A novel regimen for relapsed/refractory adult acute myeloid leukemia using a KMT2A partial tandem duplication targeted therapy: results of phase 1 study NCI 8485[J]. *Haematologica*, 2018, 103(6): 982-987.
69. Schaefer EW, Loaiza-Bonilla A, Juckett M, et al. A phase 2 study of vorinostat in acute myeloid leukemia[J]. *Haematologica*, 2009, 94(10): 1375-82.
70. Prince HM, Bishton MJ, Johnstone RW. Panobinostat (LBH589): a potent pan-deacetylase inhibitor with promising activity against hematologic and solid tumors[J]. *Future Oncol*, 2009, 5(5): 601-612.
71. Blagitko-Dorfs N, Schlosser P, Greve G, et al. Combination treatment of acute myeloid leukemia cells with DNMT and HDAC inhibitors: predominant synergistic gene downregulation associated with gene body demethylation[J]. *Leukemia*, 2019, 33(4): 945-956.
72. Schlenk RF, Krauter J, Raffoux E, et al. Panobinostat monotherapy and combination therapy in patients with acute myeloid leukemia: results from two clinical trials[J]. *Haematologica*, 2018, 103(1): e25-e28.
73. 孙妍璐, 徐杨, 吴德沛, 等. 地西他滨联合预激方案治疗53例复发难治正常核型急性髓系白血病的疗效分析[J]. *中华血液学杂志*, 2015, 36(12): 1025-1030.
- SUN Yanjun, XU Yang, WU Depei, et al. Outcomes of refractory or relapsed DNMT3A+ cytogenetically normal acute myeloid leukemia patients followed the therapy including decitabine combined with CAG or CAG-like regimen[J]. *Chinese Journal of Hematology*, 2015, 36(12): 1025-1030.
74. Stein EM, DiNardo CD, Pollyea DA, et al. Enasidenib in mutant IDH2 relapsed or refractory acute myeloid leukemia[J]. *Blood*, 2017, 130(6): 722-731.
75. Stein EM, Garcia-Manero G, Rizzieri DA, et al. The DOT1L inhibitor pinometostat reduces H3K79 methylation and has modest clinical activity in adult acute leukemia[J]. *Blood*, 2018, 131(24): 2661-2669.

本文引用: 郭丹, 李英花. 表观遗传学调控及治疗在急性髓系白血病中的研究进展[J]. *临床与病理杂志*, 2021, 41(6): 1411-1419. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2021.06.028

**Cite this article as:** GUO Dan, LI Yinghua. Research progress of epigenetic regulation and therapy in acute myeloid leukemia[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2021, 41(6): 1411-1419. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2021.06.028