砷的内部运转

DNA甲基化靶标为毒性机制提供线索

砷是一种已知的人类致癌物质，尽管目前尚不清楚其致癌的方式。一些研究已表明，表观遗传修饰——特别是DNA甲基化——可能在砷的毒性反应中起着作用。在本期*EHP*[123(1):64–71 (2015)]刊登的文章中，研究人员就一项对孟加拉国成年人进行的大规模研究，从其参与者的白细胞中鉴别基因特异的DNA甲基化靶标。

除了癌症以外，慢性暴露于饮用水中的砷已与心血管病、周围神经病变、呼吸系统疾病以及糖尿病的风险上升相关联。以往探究DNA甲基化与砷暴露的流行病学研究已经将甲基化模式从感兴趣的特异基因中分离出来，其中有几项研究已经着手评估泛表观基因组的改变。这项新研究是表观基因组领域迄今规模最大调查与砷相关改变的研究。

第一作者、伊利诺伊大学芝加哥分校（University of Illinois at Chicago）的流行病学家Maria Argos指出，“许多我们鉴别的基因碰巧与那些伴随皮肤癌的路径有关，而这一癌症和研究人群紧密相关。”研究人员使用了400多名来自孟加拉国农村并有砷皮肤病变（伴随慢性砷暴露产生的皮肤增厚或变黑的区域）的成年人提供的血液和尿液样本。有砷皮肤病变的人可能具有更高的罹患皮肤癌的风险。

在与尿砷浓度相关的甲基化状态上，4个基因位点表现出显著改变。其中3个位点在关于血砷浓度上表现出显著改变。这4个位点位于*PLA2G2C*、*SQSTM1*、*SLC4A4*和*IGH*基因上——以往未曾与砷暴露相关联。

研究人员观察到，几个差异甲基化位点与白细胞中基因表达水平的改变相关联。芝加哥大学的医学流行病学家Habibul Ahsan认为，“我们观察到的基因表达改变对我们看到的砷病态是有意义的。它们是探究机制和预防途径的好线索。”

举例来说，*PLA2G2C*将在炎症作用、细胞生长和细胞死亡中发挥作用的脂质介质编码，这使得它们对癌症的进程具有潜在重要性。较高水平的砷暴露带来了*SQSTM1*基因位点上甲基化水平的下降，而这一基因位点涉及许多疾病，包括癌症、肥胖、胰岛素抵抗和神经退行性疾病。

未参与此项研究的达特茅斯大学（Dartmouth College）Geisel医学院分子流行病学家Carmen Marsit认为，“将基因表达数据添加到DNA甲基化数据使得这项研究独一无二，而且开始表明某些表观基因改变如何可能与下游的健康结果相关联。”

研究人员鉴别出血细胞中甲基化的模式，但是身体中每个组织类型都具有不同的甲基化模式。Argos表示，“我们不一定能说与血液砷暴露相关的DNA甲基化形式与这一身体的皮肤或其它组织是相同的。”

皮肤病变能够在任何的砷暴露水平下发生，但是在南亚裔的人群中患病率最高，这就表明有某一遗传组分。

©AP Photo/Pavel Rahman

Ahsan指出，大多数研究对象的砷暴露水平比美国民众的普遍水平要高。而且虽然皮肤病变能够在任何的砷暴露水平下发生，他说，但是在南亚裔人群中更为普遍，这就表明有某一遗传组分。Marsit表示，“目前尚不清楚基因遗传变异在设定甲基化模式方面是何种重要的一个因素。”

Argos认为，流行病学研究也许能够采用血液中的DNA甲基化模式作为以往砷暴露情况的替代。她表示，结合了DNA甲基化及基因表达数据的科学研究向更整合的分子研究迈进了一步。“我们证明，通过叠加不同类型的分子数据，还有很多需要学习。”

Lindsey Konkel，居住在马萨诸塞州伍斯特市，是专门报道科学、健康与环境的记者，常为《环境健康新闻》（*Environmental Health News*）和《每日气候》（*The Daily Climate*）撰写文章。

译自*EHP* 123(1):A21 (2015)

翻译：徐瑾真

***本文参考文献请浏览英文原文**

原文链接

http://dx.doi.org/10.1289/ehp.123-A21