



表观遗传调控因子在癌症治疗中的研究进展

邱龙江^{1,2,3}, 张俊^{1,3}, 朱卫国^{1,3*}

1. 深圳大学卡尔森国际肿瘤中心, 深圳 518055;

2. 南方医科大学基础医学院, 广州 510515;

3. 深圳大学医学部生物化学与分子生物学系, 广东省基因组稳定性与疾病防治重点实验室, 马歇尔生物医学工程实验室, 深圳 518055

* 联系人, E-mail: zhuweiguo@szu.edu.cn

收稿日期: 2023-09-21; 接受日期: 2023-10-17; 网络版发表日期: 2023-11-10

摘要 表观遗传修饰已成为调节基因表达, 维持基因组稳定和调控细胞周期的关键因素. 近年来, 表观遗传调控因子参与癌症发生发展的研究取得了巨大进展, 使得其在癌症治疗中有着令人期待的应用前景. 本文回顾了目前国内外关于表观遗传调控因子的研究现状, 聚焦了表观遗传修饰中DNA甲基化和组蛋白修饰在肿瘤治疗中的关键作用, 讨论了表观遗传修饰及相关的调控因子与基因表达和肿瘤化疗疗效的关系. 最后, 特别关注了表观遗传调控因子作为未来抗癌药物的发展前景.

关键词 表观调控因子, 组蛋白修饰, DNA甲基化, 癌症治疗

癌症是一种发病机制十分复杂的基因疾病. 抗癌药物的主要目标在于针对性地杀死癌症的同时不影响癌旁的正常组织. 因此, 开发靶向癌细胞的药物一直是国内外研究的热点之一. 目前, 靶向表观遗传调控因子在癌症治疗方面取得了巨大进展^[1,2].

真核细胞的染色质由DNA及组蛋白组成. DNA分子是基本的遗传物质, 机体维持DNA结构和功能的完整对正常的生命活动十分重要. 组蛋白包括H2A, H2B, H3, H4以及接头组蛋白H1. 核小体是染色质的基本单位, 由两个H2A, H2B, H3, H4亚基组成的八聚体与146个碱基对的DNA组成^[3,4](图1). 下文将对DNA甲基化和组蛋白修饰在癌症治疗中的重要作用进行陈述.

1 DNA甲基化

生物体内几乎所有的细胞都含有相同的遗传信息, 但并非所有的基因都同时表达. 表观遗传调控通过不改变DNA序列的方式影响基因表达, 它介导了生物体中各种细胞和组织的多样化, 确保基因表达的正确时间和空间模式^[5]. 在哺乳动物中, DNA甲基化是最常见的表观遗传标记, 因为它的化学性质稳定, 易于分析^[6].

1.1 DNA甲基化及其调控因子

DNA甲基化是一种表观遗传修饰, 即CpG双核苷酸的胞嘧啶在DNA甲基转移酶(DNA methyltransferases, DNMTs)的催化作用下, 以S-腺苷甲硫氨酸为

引用格式: 邱龙江, 张俊, 朱卫国. 表观遗传调控因子在癌症治疗中的研究进展. 中国科学: 生命科学, 2023, 53: 1546–1563

Di L J, Zhang J, Zhu W G. Progress in the research of epigenetic regulators in cancer therapy (in Chinese). Sci Sin Vitae, 2023, 53: 1546–1563, doi: 10.1360/SSV-2023-0139

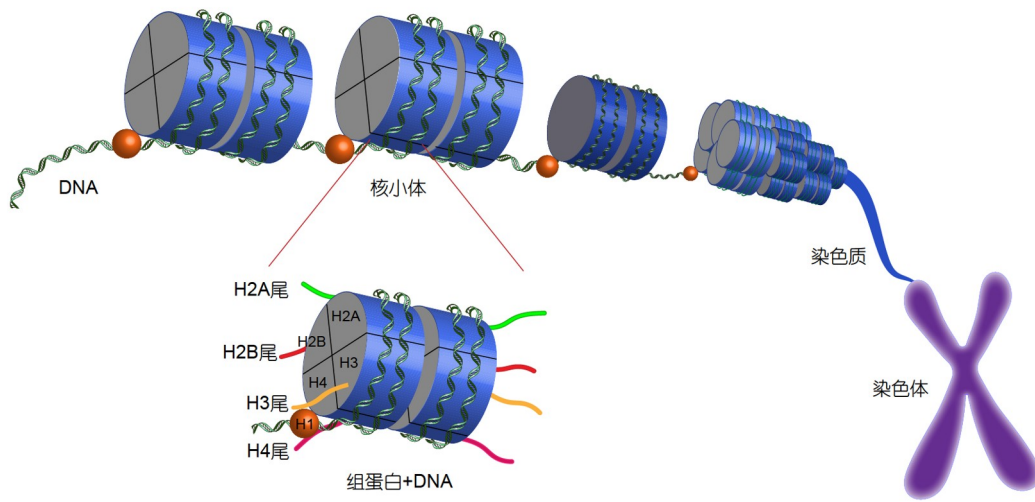


图 1 染色质的基本结构

Figure 1 The structure of chromatin

甲基供体, 通过共价键结合的方式, 获得一个甲基基团的化学修饰过程^[7]. DNA甲基化是调节基因表达的表观遗传修饰之一, 其在维持基因组稳定, 调控细胞周期等生理功能方面起着重要作用^[8]. 近年来, 研究表明DNA甲基化的失调与癌症的发生发展密切相关. 与正常细胞相比, 肿瘤细胞一般有两种类型的DNA甲基化变化: 一是部分基因CpG岛甲基化水平的上升; 二是肿瘤细胞普遍存在的全基因范围内的DNA甲基化水平的下降^[9,10].

DNA甲基化是由DNMTs介导的^[11]. 如表1所示, DNMTs有三种, 包括DNA甲基转移酶1(DNMT1)、DNA甲基转移酶2(DNMT2)和DNA甲基转移酶3(DNMT3). DNMT1和DNMT3具有DNA甲基化酶活性, 而DNMT2的甲基转移酶活性弱, 因此DNMT1和DNMT3一直作为DNA甲基化调控因子的研究热点. DNMT1的主要作用是维持DNA甲基化状态以及沉默抑癌基因表达^[12-16], DNMT1被认为是肿瘤治疗的重要靶点. 复发和转移是成功治疗肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)的主要障碍. DNMT1可以增加Snail启动子甲基化, 抑制Snail转录从而抑制HCC细胞的上皮-间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)^[17]. EMT可以促进肿瘤的发生和转移, 增加肿瘤对临床干预的耐受, 因此, DNMT1对于预防肝癌的复发和转移十分关键. 在弥漫性大B细胞淋巴瘤(diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL)中, B细胞淋巴瘤6(B-

cell lymphoma 6, BCL6)蛋白表达增加. MG132治疗可稳定DNMT1与BCL6启动子的结合, DNMT1与BCL6启动子区域的结合维持了BCL6启动子的甲基化, 抑制了BCL6在DLBCL中的表达, 从而引起BCL6低表达驱动的肿瘤生长抑制. DNMT1被认为是未来DLBCL临床治疗的潜在药物靶点^[18]. 在结直肠腺瘤(colorectal adenoma, CRA)治疗方面, 癌细胞对OXPHOS抑制敏感性的分子机制缺乏清楚的了解, 这大大限制了以OXPHOS为靶点的癌症治疗的发展. DNMT1的表达与氧化磷酸化抑制剂(OXPHOS)的敏感性呈正相关. DNMT1影响了肿瘤细胞对OXPHOS的敏感性, 这对OXPHOS治疗CRA有很大帮助^[19]. DNMT3主要包括DNMT3A, DNMT3B和DNMT3L, 从头DNA甲基化主要由DNMT3A和3B催化, DNMT3L缺失甲基转移酶活性, 但DNMT3L可以与DNMT3A/B相互作用以促进DNA的从头甲基化. 在DNMTs中, DNMT3A的突变在癌症中最为常见. H3K36二甲基化可以通过招募DNMT3A调控基因间区DNA甲基化的建立^[20]. DNMT3A识别H3K36二甲基化催化基因间区DNA甲基化这一机制多发生在多发性骨髓瘤细胞, 其对骨髓瘤细胞的增殖、迁移和侵袭有重要的生理学意义^[21], 骨髓瘤细胞作为肿瘤细胞的一种, 具有很强的分裂能力, 及时地抑制住骨髓瘤细胞的增殖和分裂, 可以增加肿瘤患者治疗的效果. 越来越多的研究证明, DNMT3A的表达与肿瘤的增殖、迁移和侵袭密切相

表 1 参与DNA甲基化修饰的酶

Table 1 Enzymes involved in DNA methylation modifications

类别	相关修饰酶	中文名称	相关肿瘤	主要功能
DNA甲基化	DNMT1	DNA甲基转移酶1	肝细胞癌、弥漫性大B细胞淋巴瘤、结直肠腺瘤等	维持DNA甲基化状态
	DNMT2	DNA甲基转移酶2	—	甲基转移酶活性弱
	DNMT3A	DNA甲基转移酶3A	多发性骨髓瘤、鳞状细胞癌、垂体腺瘤、肺癌以及结直肠癌等	新生DNA甲基化
	DNMT3B	DNA甲基转移酶3B	肝细胞癌、子宫内膜癌、结肠癌、淋巴瘤等	新生DNA甲基化
	DNMT3L	DNA甲基转移酶3L	—	促进DNA的从头甲基化
DNA去甲基化	TET1	甲基胞嘧啶双加氧酶1	鳞状细胞癌、宫颈癌、肺癌、结肠癌、肝癌等	DNA去甲基化
	TET2	甲基胞嘧啶双加氧酶2	胆管癌、肝细胞癌、神经胶质瘤、骨肉瘤、黑色素瘤和急性髓性白血病等	DNA去甲基化
	TET3	甲基胞嘧啶双加氧酶3	结直肠癌、卵巢癌等	DNA去甲基化

关, 包括鳞状细胞癌^[22]、垂体腺瘤^[23]以及结直肠癌^[24]。有趣的是, 在肺癌中, DNMT3A的高表达和缺失都促进肺癌的恶化, 并且DNMT3A缺失的患者比强表达的患者预后更差^[25], 这一现象预示着关于DNMT3A如何参与肿瘤的发生发展依旧有许多未解之谜。DNMT3B也与肿瘤的预后相关。在HCC中, 转移抑制因子1(metastasis suppressor 1, MTSS1)是肝癌转移抑制的关键蛋白之一, MTSS1具有肿瘤抑制作用并使细胞停滞在G2/M期, 而不是G1/S期。DNMT3B可以抑制MTSS1转录^[26], 这使得肝癌治疗容易发生转移和复发, 这一机制的发现可能有助于开发治疗HCC的新方案。在子宫内膜癌(endometrial carcinoma, EC)中, DNMT3B在患者的EC样本中上调, DNMT3B能特异性地甲基化TCF3启动子, 从而抑制TCF3的表达并加速EC细胞的增殖, 抑制DNMT3B的甲基转移酶活性可以有效阻止EC细胞的增殖和EC肿瘤的进展。靶向DNMT3B/TCF3轴可能是治疗EC的一种新颖而有效的治疗策略, 这一发现对EC患者的治疗选择有重要的指导意义^[27,28]。干扰素调控因子8(interferon regulatory factor 8, IRF8)沉默引起的炎症是结肠细胞发生癌变的重要原因之一。DNMT1和DNMT3B可以使IRF8启动子甲基化, 从而沉默IRF8的表达, 增加炎症诱导的结肠癌发病率^[29]。近年来, 研究提出了一种新的癌症转移机制, 即转移的微环境与发生在远处的DNA甲基化改变密切相关^[30], 这表明DNMT3B可能是治疗转移性癌症的共同靶点。DNMT3B可以影响多种重要信号通路的转导, 包括STAT3, NF- κ B, PI3K/Akt, β -catenin和Notch等, 从

而调控癌细胞的生存、凋亡、增殖、侵袭等生物学过程^[31~35]。有趣的是, 尽管大量证据表明DNMT3B有促癌作用, 但在淋巴瘤中, DNMT3B作为一种肿瘤抑制因子发挥作用^[36], 这说明DNMT3B可能在不同癌症的治疗中扮演不同的角色。

DNA去甲基化是5-甲基胞嘧啶(5-methylcytosine, 5mC)通过甲基胞嘧啶双加氧酶(ten-eleven translocation, TET)将5mC氧化为5-羟甲基胞嘧啶(5-hydroxymethylcytosine, 5hmC)、5-甲酰胞嘧啶(5-formylcytosine, 5fC)和5-羧基胞嘧啶(5-carboxylcytosine, 5caC), 然后通过复制或胸腺嘧啶DNA糖基化酶(thymine DNA glycosylase, TDG)依赖的碱基切除修复而主动逆转为未修饰的胞嘧啶(C)^[37]。如表1所示, TET酶类家族是一组能够去除DNA甲基化标记的酶, 主要包括甲基胞嘧啶双加氧酶1(TET1)、甲基胞嘧啶双加氧酶(TET2)和甲基胞嘧啶双加氧酶(TET3)。5mC与5hmC的动态平衡与癌症的发生发展密切相关, 因此调控其动态平衡的TET家族在肿瘤治疗中十分重要。在许多肿瘤的发生发展中, TET1都起到了十分关键的作用^[38,39]。紫外线照射下可以影响DNA结合抑制因子4(inhibitor of differentiation 4, ID4)的DNA甲基化, 从而诱发皮肤鳞状细胞癌(cutaneous squamous cell carcinoma, CSCC)细胞增殖、迁移和侵袭, 并增加小鼠模型的肿瘤发生, 而其中起重要作用的就是TET1的下调^[40]。抑制TET1的表达可以增加5hmC, 从而抑制宫颈癌细胞的EMT和侵袭潜力^[41]。在肿瘤治疗中, 普遍认为抑制肿瘤细胞迁移和侵袭是肿瘤治疗的有效手段。

因此,对肿瘤细胞TET1进行干预可以作为肿瘤治疗的一个有效靶点.长非编码RNAs(long noncoding RNAs, lncRNAs)LINC00240是肺腺癌(lung adenocarcinoma, LUAD)的关键调节因子.TET1可以引起LINC00240启动子的DNA甲基化水平下降,激活LINC00240的转录,从而限制LUAD的进展^[42].在结肠癌中,临床患者在5-氟尿嘧啶(5-fluorouracil, 5-FU)治疗中往往获得抗药性.这是由于结肠癌细胞发生的EMT极大地增加了结肠癌的转移能力和化疗抗性.双重氧化酶2(dual oxidase 2, DUOX2)产生的活性氧(reactive oxygen species, ROS)可以促进5-FU诱导的EMT,而TET1与DUOX2启动子的结合减少可以降低DUOX2/ROS/EMT轴的影响,使得结肠癌细胞对5-FU敏感^[43].这一发现为结肠癌患者的5-FU治疗提供了一个新方案.肿瘤蛋白YAP是介导Hippo信号转导的TEAD转录因子的辅助激活因子,在肝癌中被广泛激活.TET1导致YAP靶基因区域DNA去甲基化是促进其转录激活的主要原因,TET1导致YAP诱导的肝脏肿大和肝癌发生^[44],TET1在肝癌中的关键作用说明其可以成为癌症治疗的可能靶点.肝癌患者的肿瘤表现出普遍的DNA甲基化降低,这一过程由不同的SETD2, H3K36me3, DNMT3B和TET1结合所导致.有趣的是,研究发现了DNA甲基化的分级保留现象,即CG贫乏的区域迅速失去甲基化,而CG丰富的区域则保留甲基化^[45],这一发现可能解释了肝癌化疗患者预后的个体差异性.对于肿瘤的免疫治疗,烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(nicotinamide adenine dinucleotide, NAD⁺)代谢可以维持TET1的活性和表达,从而促进TET1与干扰素调节因子1(interferon regulatory factor 1, IRF1)结合以调节IRF1的DNA去甲基化,导致下游PD-L1的表达,提高免疫治疗的疗效^[46].TET2同样与癌症发生发展密切相关.异柠檬酸脱氢酶1突变(mutant isocitrate dehydrogenases 1, mIDH1)在胆管癌中常见.用药抑制mIDH1可以促进TET2依赖性地诱导肿瘤细胞干扰素 γ (interferon γ , IFN γ)的表达,IFN γ 可以诱导肿瘤细胞凋亡,从而杀灭肿瘤细胞,IFN γ 既可用于全身治疗,也可用于局部治疗,而将各种干扰素与其他抗肿瘤药物联合应用的联合疗法是目前的发展趋势^[47].肿瘤浸润淋巴细胞(tumor infiltrating lymphocytes, TILs)的失活和肿瘤起始细胞(tumor initiating cells, TICs)引起的肿瘤复发一直以来都是癌症患者预后不良的一个关键原因.表观遗传修饰的异常被认为是导致肿瘤微

环境中TILs功能障碍的主要原因.TET2失活可以明显增强TILs的抗肿瘤活性,其疗效与抗PD-L1治疗的免疫检查点抑制作用相当^[48].联合药物治疗也可以通过诱导TET2导致TICs的自我更新特性丧失,从而延长HCC患者的生存期^[49].TET2介导IFN γ 信号通路,调控趋化因子和PD-L1的表达,增强淋巴细胞的浸润,因此刺激TET2活性可能是实体瘤免疫疗法的未来策略^[50,51].TET2的表达还与许多肿瘤的不良预后相关,包括神经胶质瘤、骨肉瘤、黑色素瘤和急性髓性白血病等^[52-55].相对于TET1和TET2,TET3的研究较少.TET3在27种肿瘤类型中的23种中被上调.在结肠癌中,TET3被证明与结直肠癌的病理恶性程度呈正相关,并且TET3在结直肠癌细胞的过量表达增加了辐射诱导的细胞凋亡、DNA损伤和克隆生长抑制^[56].在卵巢癌细胞中,miR-30d是卵巢癌细胞EMT的抑制因子.TET3的过量表达通过恢复miR-30d基因启动子区域的去甲基化状态增加miR-30d的表达,从而减少卵巢癌细胞的EMT^[57].TET家族对DNA甲基化的重要作用使其成为肿瘤治疗领域中关键的治疗靶点.

1.2 DNA甲基化调控因子的应用前景

虽然有超过14000篇科学论文描述了基于DNA甲基化的生物标志物及其在癌症治疗中的机制,但是目前转化为临床癌症治疗的药物相对较少^[58].目前FDA已批准的药物有5-氮杂胞苷(阿扎胞苷)和5-氮杂-2-脱氧胞苷(地西他滨),它们作为DNMTs的抑制剂,可以在低剂量下发挥去甲基化的活性,从而起到治疗骨髓异常增生综合征和白血病的作用^[59,60].IDH1和IDH2突变导致2-羟基戊二酸的产生,会抑制TET家族酶去甲基化等表观遗传功能,这使得靶向IDH1/2的致癌突变体有非常好的临床应用前景,例如,沃拉西尼已经作为IDH1/2双重抑制剂在治疗残留或复发IDH突变胶质瘤患者的临床三期试验展现出很好的临床治疗效果.DNA甲基化相关药物的临床批准为DNA甲基化调控因子治疗癌症注入希望.未来寻求特异高、不良反应小的甲基化相关药物是国内外研究的主要目标.

2 组蛋白修饰

维持基因组稳定性是细胞的首要任务^[61],而DNA损伤累积造成的基因组不稳定会诱发细胞癌变甚至细

胞死亡^[62]。研究报道, DNA损伤分几种类型, 包括简单的碱基修饰、碱基错配、链间和链内交联、蛋白质-DNA交联、DNA单链断裂和DNA双链断裂^[63], 其中DNA双链断裂通常是最有害的DNA损伤类型^[64]。正常细胞为了应对这些DNA损伤类型进化出许多重要的DNA损伤修复机制。当DNA造成的损害无法修复时, DNA损伤的大量积累就会导致癌症的发生。正常细胞癌变后, DNA损伤修复机制的增加会使癌症患者在放疗和化疗后往往效果不佳^[65]。基于组蛋白翻译后修饰在DNA损伤修复中的关键作用, 应用组蛋白修饰调控因子影响DNA损伤修复对于肿瘤病人的放化疗效果有十分重要的意义。

2.1 组蛋白甲基化及其调控因子

染色质一直以来被认为是人类遗传和进化的关键物质, 而其中具有关键调节作用的成分是组蛋白。在1960年代初期, 研究表明, 组蛋白是一种翻译后修饰的蛋白^[66]。目前, 研究发现组蛋白存在许多种类的翻译后修饰, 这些发现从不同程度解释了癌症的发生发展。甲基化作为蛋白质翻译后修饰的一种, 最早在1959年的*Nature*上发表, 报道称老鼠伤寒沙门菌鞭毛蛋白的赖氨酸上可以发生甲基化修饰^[67]。随后, 组蛋白甲基化、乙酰化、磷酸化、泛素化、苏木化和ADP核糖基化在1962~1977年相继被发现^[68,69]。虽然DNA结构在20世纪就被大致了解, 但由于生化技术的限制, 此后的甲基化研究发展十分缓慢。进入21世纪, 分子生物学技术的发展为甲基化的研究提供了坚实的基础, 甲基化研究有了较为显著的进展。随着表观标记的书写者(writers)和擦除者(erasers)特定修饰酶的不断发现, 组蛋白甲基化作为癌症进程中的一个重要组成部分, 逐渐成为解决肿瘤放化疗抵抗的关键。组蛋白的N-端尾巴突出在核小体外面, 这为许多翻译后修饰提供了物理结合区域。这些区域上发生的甲基化修饰主要集中在赖氨酸(K)和精氨酸(R)位点, 其中研究最广泛的组蛋白甲基化修饰是组蛋白H3和H4上的赖氨酸改变。赖氨酸位点通常发生在组蛋白H3的第4, 9, 27, 36, 79位等赖氨酸位点, 以及H4的第20位^[70], 这些位点的甲基化修饰可以影响染色质的结构特性, 进而调控基因表达, 参与DNA损伤与修复。同时, 位点上的单甲基化、二甲基化和三甲基化所涉及的功能也存在差异^[71,72]。此外, 组蛋白精氨酸的甲基化同样在DNA损伤

修复中起到不可或缺的作用^[73]。总之, 组蛋白甲基化作为普遍存在的染色质修饰, 在许多生物学过程中发挥重要功能^[74]。

最初的研究认为, 组蛋白甲基化是无法逆转的现象, 然而, 随着赖氨酸特异性去甲基化酶1A(lysine-specific demethylase 1A, KDM1A)的发现, 揭示了组蛋白甲基化的可逆性^[75]。这一发现使得大量研究集中于组蛋白甲基化修饰酶^[76~78]。研究发现, 组蛋白甲基化修饰酶往往可以产生明确的修饰功能^[79], 从而发挥不同的生物学功能。目前根据底物甲基化氨基酸种类, 组蛋白甲基转移酶主要分为组蛋白赖氨酸甲基转移酶、组蛋白精氨酸甲基转移酶; 根据组蛋白甲基化的产生和清除, 组蛋白甲基转移酶主要分为组蛋白甲基转移酶、组蛋白去甲基转移酶(图2)。20世纪以前, 科学技术的限制使得组蛋白甲基化和染色质域之间的联系并未确定。20世纪, 随着技术的发展和进步, 研究首次报道异染色质蛋白1(heterochromatin protein 1, HP1)作为一种非组蛋白染色体蛋白可以与组蛋白H4氨基末端肽在体外结合, HP1的C端染色结构域特异性结合组蛋白H4的N端^[80], 这表明某些蛋白质可能会结合到特定的组蛋白甲基化位置从而影响基因表达。HP1可以与组蛋白H3结合, 结合的亲和力取决于杂色抑制因子3-9同系物1(suppressor of variegation 3-9 homolog 1, SUV39H1)是否促进了组蛋白H3的甲基化^[81]。随后SUV39H1催化H3K9三甲基化的现象被发现, 其主要的功能集中在异染色质的形成以及转录抑制方面^[82]。在常染色质的研究方面, SUV39H1在抑制常染色质区域的基因表达中同样起关键作用^[83]。有趣的是, SUV39H1作为H3K9三甲基化的一种组蛋白甲基转移酶, 其本身赖氨酸的甲基化, 同样导致异染色质松弛和基因组不稳定以应对癌细胞的DNA损伤^[84], 这些发现引起了科学家对于组蛋白甲基化调控因子的研究热情。事实上, 已有研究对zeste同系物1和2(EZH1和EZH2)全长蛋白质编码序列进行了比较, 序列分析表明, EZH1和EZH2是基因阻遏物Polycomb的成员, 可能具有调控基因转录和染色质结构的功能^[85,86]。然而, 研究未能进一步探究这两种蛋白质在癌症治疗中的作用。直到H3K27三甲基化甲基转移酶EZH2在前列腺癌(prostate cancer, PCa)和乳腺癌中表达上调的现象被发现^[87], 这预示着EZH2可能参与癌症的发生发展。随后, Polycomb成员胚胎外胚层发育蛋白(embryonic ecto-

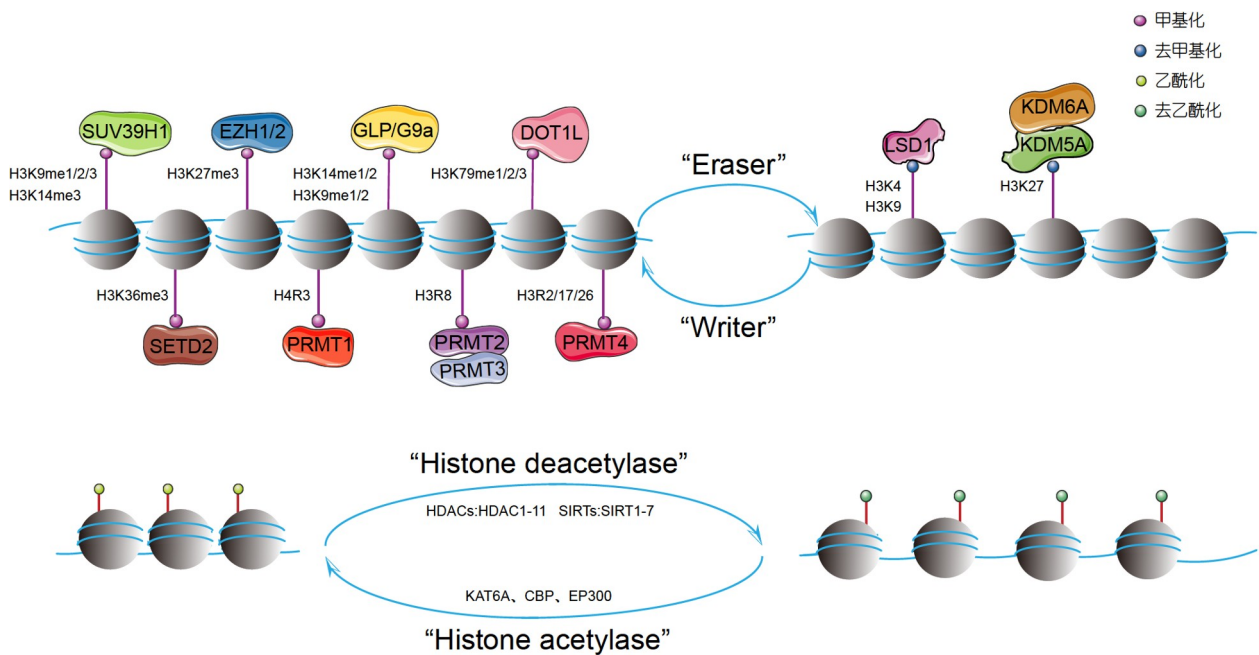


图 2 参与组蛋白甲基化和乙酰化修饰的调节剂

Figure 2 Regulators involved in histone methylation and acetylation modifications

derm development, EED)和人Zeste12同源物1抑制因子2(suppressor of zeste 12, SUZ12)与EZH2相互作用可以调节H3K27三甲基化从而调节癌症相关基因的表达,这验证了EZH2调控组蛋白甲基化状态从而参与癌症发生^[88],这为EZH2作为癌症的治疗靶点提供了科学基础.有趣的是,关于EZH2的研究在不同肿瘤中作用可能是不同甚至相反的.在乳腺癌中,EZH2促进乳腺癌的转移和恶化^[89].而在骨髓恶性肿瘤中,EZH2可能作为骨髓恶性肿瘤的肿瘤抑制因子存在^[90].EZH2的双重作用提示了H3K27三甲基化可能在不同癌症细胞中具有特异性.目前,大量组蛋白修饰调控因子已被研究报道,例如,SETD2基因的缺失或突变参与许多临床肿瘤的发生,其中在肾透明细胞癌病人中格外显著.SETD2介导的H3K36三甲基化可以促进DNA错配修复(mismatch repair, MMR),这项工作为SETD2基因缺失和突变的肿瘤提供了新的治疗思路^[91].含有SET结构域的蛋白2(SET domain containing 2, SETD2)可以作为组蛋白H3K36三甲基化甲基转移酶参与细胞的同源修复,SETD2可以促进C末端结合蛋白相互作用蛋白(CTBP-interacting protein, CtIP)的募集并促进损伤处的切除,导致复制蛋白A(replication protein A, RPA)和RAD51结合修复DNA^[92].抑制SETD2可以导致H3K36

三甲基化缺失,从而导致复制应激和细胞死亡^[93].SETD2介导的H3K14三甲基化可以将RPA复合物招募到染色质上,从而在复制压力条件下促进共济失调毛细血管扩张突变基因RAD3相关激酶(ataxia telangiectasia and Rad3-related, ATR)的激活.ATR作为一个参与DNA复制应激反应和修复的核心分子,能够维持基因组的稳定以及癌细胞在DNA复制压力下的生存^[94].SETD2引起的组蛋白甲基化改变,为DNA损伤修复这一途径改变的癌症治疗抵抗提供了治疗新策略^[95,96].特定的类端粒沉默干扰体1(disruptor of telomeric silencing 1-like, DOT1L)甲基转移酶通过催化H3K79甲基化参与上皮-间质转化的基因表达从而影响结直肠癌的临床治疗^[97],这预示着DOT1L可能作为结直肠癌的一个潜在治疗策略.DOT1L作为催化组蛋白H3K79甲基化修饰的甲基转移酶,特异性介导H3K79一甲基化、二甲基化和三甲基化修饰,其在许多癌症组织中表达失调^[98,99].DOT1L对于DNA损伤修复的作用影响肿瘤细胞的耐药性,其表达增高往往与肿瘤患者的预后不良相关.对于组蛋白H3K9甲基化驱动的肿瘤放疗敏感性,GLP/G9a可通过催化H3K9甲基化影响相关基因表达而发挥关键作用.在卵巢癌中,G9a和GLP突变会引起过多的H3K9甲基化,从而引发肿瘤细胞迁移

和卵巢癌的恶化^[100]。组蛋白甲基转移酶G9a在促进癌细胞生长和基因抑制方面具有关键作用。染色质富集的G9a可以与RPA相互作用, 促进RPA和RAD51修复DNA损伤, 这一机制促进了癌细胞的生存, 造成了癌细胞的放化疗抵抗, 这一机制的发现有助于提高临床癌症放化疗的预后效果^[101]。GLP催化的H4K16me1增加也可以导致DNA损伤的修复, 提高肿瘤细胞的存活率^[102]。有趣的是, 研究确定G9a和GLP不仅负责组蛋白H3K9一甲基化和H3K9二甲基化, 而且还负责H3K14一甲基化和H3K14二甲基化, 这预示着H3K14甲基化和H3K9甲基化在调节基因表达或肿瘤治疗方面可能存在一定程度的交叉作用^[103]。G9a和GLP对于多位点组蛋白甲基化的功能可能是未来对于肿瘤治疗的策略之一。

组蛋白除了赖氨酸位点的甲基化, 其精氨酸也会发生甲基化。虽然目前关于组蛋白精氨酸调控因子的研究还比较少, 但是已经发现几种组蛋白精氨酸甲基化酶在肿瘤中表达增加, 并且参与DNA损伤修复, 造成临床肿瘤治疗的困难^[104]。蛋白精氨酸甲基化转移酶1(protein arginine methyltransferase 1, PRMT1)是哺乳动物体内主要的蛋白质精氨酸甲基转移酶, 它可以催化蛋白质精氨酸侧链的单甲基化和不对称性的二甲基化^[105]。PRMT1可以催化组蛋白H4在精氨酸上的不对称二甲基化(H4R3me2a), 这通常是转录激活的标志, 其在转录控制、蛋白质稳定性、DNA损伤信号转导等方面有重要作用。PRMT1不仅可以介导H4R3不对称甲基化募集转录激活因子BRG1(SMARCA4)通过增强表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)信号传导造成结直肠癌抗化疗药^[106], 并且还可以介导EZH2不对称二甲基化促进EZH2与SUZ12的结合, 这增强了P16和P21启动子处的H3K27三甲基化富集抑制P16和P21转录, 从而导致乳腺癌细胞的增殖和肿瘤的发生发展^[107], 这样的作用使其可能作为肿瘤治疗的调控因子得到应用。同样地, 蛋白精氨酸甲基化转移酶2(PRMT2)在GBM中高表达并与不良预后相关。PRMT2的沉默或失活可抑制GBM细胞的体外生长和胶质母细胞瘤干细胞的自我更新, 并可抑制肿瘤的异位生长。PRMT2负责H3R8不对称的二甲基化, 其在启动子和增强子的富集与已知的活性组蛋白标记密切相关, 这项研究为侵袭性胶质瘤的PRMT2靶向治疗提供了理论依据^[108]。在乳腺癌中, 蛋白精氨酸甲基化转

移酶3(PRMT3)是乳腺癌细胞体外、体内增殖和转移的关键调控因子, 用PRMT3抑制剂治疗可降低异种移植的致瘤能力。PRMT3可以通过促进组蛋白H4R3不对称二甲基化调节内质网应激信号通路, 影响肿瘤的发展和转移。研究表明, PRMT3活性小分子抑制剂可能是一种有前景的乳腺癌治疗方法^[109]。蛋白精氨酸甲基化转移酶4(PRMT4)可以对组蛋白精氨酸的多个甲基化位点起到调节作用, 包括组蛋白H3第2, 17, 26位精氨酸, 其在多种临床上化疗抵抗性肿瘤中表达异常, 如前列腺癌^[110]、乳腺癌^[111]、结肠癌^[112]等。蛋白精氨酸甲基化转移酶5(PRMT5)催化H4R3的对称二甲基化, 从而抑制结肠癌细胞的增殖和迁移^[113]。总之, 催化组蛋白甲基化的相关酶已被证实许多生命活动过程中起关键作用, 包括细胞周期的改变、DNA损伤修复等, 往往这些过程都与肿瘤的化疗敏感性密切相关^[114]。此外, 组蛋白去甲基化的研究对于癌症的治疗也同样重要。自从组蛋白去甲基化酶的分子活性被确定以来, 许多组蛋白去甲基化酶被相继发现。随之而来, 组蛋白去甲基化酶与肿瘤放化疗敏感性的关系也被发现。缺氧作为影响肿瘤化疗敏感性的一种肿瘤表征, 其可以通过激活缺氧诱导因子加速肿瘤的生长, 提高肿瘤的侵袭性, 导致肿瘤细胞抵抗化疗药物。缺氧还以一种非缺氧诱导因子依靠的方式影响肿瘤的化疗效果。缺氧以非依赖缺氧诱导因子的方式引起赖氨酸去甲基化酶5A和赖氨酸去甲基化酶6A(KDM5A, KDM6A)失活, 从而影响肿瘤的化疗预后。KDM6A和KDM5A作为组蛋白H3K27的去甲基化酶, 通过阻断H3K27的甲基化, 影响关键基因的表达从而控制肿瘤细胞的命运^[115,116]。总之, 这些研究提示了组蛋白甲基化酶和去甲基化酶作为组蛋白甲基化调控因子在癌症治疗中的巨大潜力(表2)。

2.2 组蛋白乙酰化及其调控因子

自从组蛋白乙酰化修饰被发现以来^[66], 虽然大量研究集中在组蛋白乙酰化状态对疾病发展的影响, 但随着研究的不断发现, 本文认为组蛋白乙酰化修饰的重要程度可能依旧被低估。乙酰化作为组蛋白表观修饰的一种, 其添加乙酰基的过程受到组蛋白乙酰转移酶(histone acetyltransferases, HATs)和组蛋白去乙酰化酶(histone deacetylases, HDACs)调节。两种酶的相对平衡调节基因的表达和转录活性^[117]。一般情况下, 组蛋

表 2 参与组蛋白甲基化修饰的酶
Table 2 Enzymes involved in histone methylation modifications

类别	相关修饰酶	中文名称	作用位点	相关肿瘤	主要功能
组蛋白赖氨酸甲基化	EZH2	ZESTE同源物增强子2	H3K27	前列腺癌、乳腺癌、骨髓恶性肿瘤等	转录沉默
	EZH1	ZESTE同源物增强子1	H3K27	—	转录沉默
	EED	胚胎外胚层发育蛋白	H3K27	宫颈癌等	转录沉默
	SUZ12	人Zeste12同源物1抑制因子2	H3K27	宫颈癌等	转录沉默
	GLP/EHMT1	常染色体组蛋白-赖氨酸N-甲基转移酶1	H3K9/H3K14	卵巢癌、宫颈癌、结直肠癌等	转录沉默
	G9a/EHMT2	常染色体组蛋白-赖氨酸N-甲基转移酶2	H3K9/H3K14	卵巢癌、宫颈癌、结直肠癌等	转录沉默
	SUV39H1	杂色抑制因子3-9同系物1	H3K9	—	异染色质形成/转录沉默
	SUV39H2	杂色抑制因子3-9同系物2	H3K9	—	异染色质形成/转录沉默
	STED2	SET结构域包含2	H3K36	宫颈癌、结直肠癌等	转录激活
组蛋白精氨酸甲基化	DOT1L	类端粒沉默干扰体1	H3K79	宫颈癌、结直肠癌等	转录激活
	PRMT1	蛋白精氨酸甲基化转移酶1	H4R3	结直肠癌、乳腺癌等	增强EGFR信号
	PRMT2	蛋白精氨酸甲基化转移酶2	H3R8	胶质瘤等	组蛋白活性标记
	PRMT3	蛋白精氨酸甲基化转移酶3	H4R3	乳腺癌等	调节内质网应激信号
	PRMT4	蛋白精氨酸甲基化转移酶4	H3R2/H3R17/H3R26	前列腺癌、乳腺癌、结肠癌等	转录激活
	PRMT5	蛋白精氨酸甲基化转移酶5	H4R3	结直肠癌等	转录抑制
组蛋白去甲基化	KDM1A	组蛋白赖氨酸特异性去甲基化酶1A	H3K4/H3K9	—	转录沉默/转录激活
	KDM5A	组蛋白赖氨酸特异性去甲基化酶5A	H3K27	—	转录激活
	KDM6A	组蛋白赖氨酸特异性去甲基化酶6A	H3K27	—	转录激活

白乙酰化对于染色质的紧实状态十分重要，它使组蛋白聚体松散暴露大量的DNA结合位点，从而让转录因子接触并发挥调节基因表达的功能。组蛋白尾部赖氨酸残基的乙酰化可以广泛影响染色质的紧致状态^[118]。除了改变染色质结构的功能，组蛋白乙酰化的功能还包括调节细胞内的pH值^[119]。有趣的是，许多肿瘤患者都有PH值降低的临床表现，而同时出现的组蛋白乙酰化水平的改变可能揭示了其与这种临床表征的相互关系。随着越来越多组蛋白乙酰化修饰酶与癌症表征的相关性被发现^[120]，影响HATs和HDACs的表达可能成为癌症患者治疗中的未来策略。

HATs主要包括三个种类，MYST家族、GNAT家族和CBP/EP300，其结构和功能在Marmorstein和Zhou^[121]的文章中进行了详细讲述。赖氨酸乙酰转移酶6A(lysine acetyltransferase 6A, KAT6A)属于MYST

型家族中的一种。研究表明，卵巢癌中的KAT6A表达上调，KAT6A可以增加卵巢癌细胞的增殖能力并增强其对顺铂的抵抗性，沉默KAT6A可以增加癌细胞对顺铂的敏感性，有助于卵巢癌患者的预后^[122]。目前，对癌细胞组蛋白乙酰化修饰的研究主要集中在CBP/EP300。在大量的肿瘤患者中，p300和CBP基因的体细胞突变被发现，并且敲除p300和CBP基因的小鼠易发血液学肿瘤^[123]。p300/CBP被认为是影响肿瘤恶化的关键因素，能够通过驱动H3K27乙酰化增强转录因子的募集和结合，导致肿瘤对临床放疗抵抗^[124,125]。有趣的是，一些研究表明，HATs具有双重性，具体来说，就是在肿瘤细胞中，HAT水平的改变无论是上升^[126]还是下调^[127]，都与癌症的不良预后有关，这表明乙酰化酶的平衡在肿瘤的发生发展中十分重要。HDACs是具有与HATs相反功能的酶，在癌症中同样发挥着多种多

样的作用(图2). HDACs主要有四个家族, 根据依赖性因子进行分类, 其中 I, II 和IV类是 Zn^{2+} 依赖性的去乙酰化酶, III类是 NAD^{+} 依赖性的sirtuins去乙酰化酶. 虽然HDACs经常在肿瘤患者体内异常表达, 但是由于HDACs本身对于组蛋白位点的非特异性, 因此目前研究报道的HDACs作用还不是十分全面^[128,129]. 如表3所示, 第一类HDACs, 包括HDAC1, HDAC2, HDAC3, HDAC8, 主要位于细胞核, 它们往往与肿瘤细胞的增殖和存活有关^[130]. 第二类HDACs, 包括HDAC4, HDAC5, HDAC6, HDAC7, HDAC9, HDAC10, 常在细胞质和细胞核中穿梭发挥功能, 其主要功能是调控细胞的成熟和分化. 第三类HDACs, 包括SIRT1, SIRT2, SIRT3, SIRT4, SIRT5, SIRT6, SIRT7, 它们与

其他类别HDACs的区别主要在于其独特的催化机制^[131]. HDAC11是IV类HDACs的成员, HDAC11可能主要参与蛋白质的脂肪酰化^[132]. 如表3所示, 由于SIRT1, SIRT6和SIRT7位于细胞核中, 因此DNA损伤方向的工作主要集中在SIRT1, SIRT6和SIRT7. SIRT1在许多肿瘤(白血病、淋巴瘤、前列腺癌、肝癌、乳腺癌、卵巢癌、胃癌、结肠癌和黑色素瘤)中表达增加, 但在某些肿瘤(膀胱癌、胶质瘤)中显著减少, 这说明其不同癌症中对于组蛋白修饰的作用和机制可能不同^[133,134]. SIRT6被报道为抑癌因子之一^[130,131]. SIRT6的减少会导致肿瘤的发生发展, 条件性SIRT6敲除的小鼠可以增加肿瘤的数量、大小以及侵袭性, 这些数据表明, SIRT6在癌症的发生发展中发挥重要作

表 3 参与组蛋白乙酰化修饰的酶
Table 3 Enzymes involved in histone methylation modifications

类别	修饰酶	中文名称	种类	主要定位	功能
组蛋白乙酰化	KAT6A	赖氨酸乙酰转移酶6A	MYST型家族	—	转录激活
	KAT5	赖氨酸乙酰转移酶5	MYST型家族	—	转录激活
	KAT8	赖氨酸乙酰转移酶8	MYST型家族	—	转录激活
	KAT2A	赖氨酸乙酰转移酶2A	GNAT家族	—	转录激活
	KAT2B	赖氨酸乙酰转移酶2B	GNAT家族	—	转录激活
	CBP	初乳碱性蛋白	CBP/EP300家族	—	转录激活
	EP300	E1A结合蛋白P300	CBP/EP300家族	—	转录激活
组蛋白去乙酰化	HDAC1	组蛋白去乙酰基酶1	第 I 类HDACs	细胞核	转录抑制
	HDAC2	组蛋白去乙酰基酶2	第 I 类HDACs	细胞核	转录抑制
	HDAC3	组蛋白去乙酰基酶3	第 I 类HDACs	细胞核	转录抑制
	HDAC4	组蛋白脱乙酰基酶4	第 II 类HDACs	细胞核和细胞质	转录抑制
	HDAC5	组蛋白脱乙酰基酶5	第 II 类HDACs	细胞核和细胞质	转录抑制
	HDAC6	组蛋白脱乙酰基酶6	第 II 类HDACs	细胞核和细胞质	转录抑制
	HDAC7	组蛋白脱乙酰基酶7	第 II 类HDACs	细胞核和细胞质	转录抑制
	HDAC8	组蛋白脱乙酰基酶8	第 I 类HDACs	细胞核	转录抑制
	HDAC9	组蛋白脱乙酰基酶9	第 II 类HDACs	细胞核和细胞质	转录抑制
	HDAC10	组蛋白脱乙酰基酶10	第 II 类HDACs	细胞核和细胞质	转录抑制
	SIRT1	沉默调节蛋白1	第III类HDACs	细胞核	转录抑制
	SIRT2	沉默调节蛋白2	第III类HDACs	细胞质	转录抑制
	SIRT3	沉默调节蛋白3	第III类HDACs	线粒体	转录抑制
	SIRT4	沉默调节蛋白4	第III类HDACs	线粒体	转录抑制
	SIRT5	沉默调节蛋白5	第III类HDACs	线粒体	转录抑制
	SIRT6	沉默调节蛋白6	第III类HDACs	细胞核	转录抑制
	SIRT7	沉默调节蛋白7	第III类HDACs	细胞核	转录抑制
	HDAC11	组蛋白脱乙酰基酶11	第IV类HDACs	细胞核和细胞质	转录抑制

用^[135,136],其可能作为癌症放化疗的辅助靶标.当DNA损伤后,SIRT6可以促进染色质重塑因子(CHD4)的招募,CHD4将HP1从H3K9三甲基化中移出,从而促进染色质松弛以应对DNA损伤,这些分子变化的研究为临床中如何增加癌细胞对DNA损伤剂的敏感性提供了十分重要的机制支持^[137].SIRT6不仅只是通过单一的去乙酰化组蛋白发挥功能,其也通过影响其他蛋白的乙酰化状态而影响肿瘤的发生发展.例如,SIRT6与饱和脂肪酸结合,可以使长链酰基CoA合成酶5(acyl CoA synthetase 5, ACSL5)去乙酰化,从而促进脂肪酸的氧化,SIRT6/ACSL5信号通路在非酒精性脂肪肝的进展中具有关键作用,其对于肝癌的预防和治疗有重要的指导意义^[138].同样地,近些年国内外研究对SIRT7在组蛋白修饰中的机制和作用十分关注.SIRT7是一种广泛表达的核仁蛋白,与活跃的rRNA基因相关,在那里它与RNA聚合酶I(Pol I)以及组蛋白相互作用,促进肿瘤生长增殖所需的核糖体生物生成^[139].SIRT7与染色质结合,催化组蛋白H3K18选择性地乙酰化,促进许多正常组织的致癌转化^[140,141].癌症患者H3K18的去乙酰化表明,SIRT7调控抑癌基因的表达,与癌症的进展和不良预后有关^[142,143].SIRT7在癌症的药物治疗中具有重要的辅助功能.5-FU治疗作为人类癌症的常见治疗方法之一,5-FU可以通过降解SIRT7诱导结直肠癌细胞对放化疗敏感,其有利于激活癌细胞的细胞死亡途径^[144].白藜芦醇能激活SIRT7活性,抑制乳腺癌的肺转移,并增加患者的生存率^[145].有趣的是,SIRT7对不同肿瘤细胞的增殖、转移或死亡的作用具有差异性.因此,探索SIRT7功能在未来的研究中依旧十分重要.

2.3 组蛋白巴豆酰化及其调控因子

组蛋白赖氨酸的乙酰化在肿瘤治疗中的作用已被广泛研究.随着高灵敏度质谱技术的进步,新的组蛋白标记被发现,其中组蛋白巴豆酰化发现于2011年,这项研究报道了组蛋白的28个巴豆酰化位点,证明在人类体细胞和小鼠雄性生殖细胞中,组蛋白巴豆酰化标记了活性启动子或潜在的增强子^[146],这为表观修饰领域开辟了一个新的方向.组蛋白巴豆酰化具有明显调节基因表达的功能,它主要与活跃的染色质相关.与乙酰化一样,巴豆酰化也发生在赖氨酸残基上,在那里它中和了电荷,削弱了DNA的相互作用,从而使染色

质不紧凑,更容易被DNA结合因子接触^[147].随后,人们发现组蛋白巴豆酰化与许多疾病有关,如急性肾损伤和胰腺癌等^[148,149].研究检测PCa组织中组蛋白巴豆酰化的水平,发现PCa组织中的组蛋白巴豆酰化水平远远高于邻近组织,并且其随着PCa恶性程度的增加而增加.当抑制PCa细胞的组蛋白巴豆酰化水平时,可以明显减少癌细胞的增殖、迁移和侵袭^[150],这为靶向组蛋白巴豆酰化治疗癌症提供了可能.

目前,还没有发现组蛋白巴豆酰化特异性的修饰酶.研究发现,调节组蛋白乙酰化的酶CBP/EP300似乎也有调节组蛋白赖氨酸巴豆酰化的活性^[151,152].此外,大部分乙酰化相关酶也被陆续发现具有调节组蛋白巴豆酰化的作用^[153,154].是否存在组蛋白巴豆酰化特异性的调控因子,这对于了解组蛋白巴豆酰化在癌症治疗中的作用十分重要.

2.4 组蛋白乳酰化及其调控因子

1923年,Warburg发现大量乳酸由葡萄糖产生,增加的乳酸驱使肿瘤细胞过度产生能量,从而为不受控制的细胞生长提供燃料,这种神奇的现象称为Warburg效应.Warburg效应赋予了肿瘤细胞大量增殖和抵抗药物杀死的优势.在肿瘤细胞的代谢中,大约85%的葡萄糖被转化为乳酸,这是显著且有趣的现象^[155].无论是在有氧还是厌氧的环境下,糖酵解都可以导致乳酸的生成,细胞外乳酸的大量积累可以被肿瘤细胞吸收转运至线粒体进行氧化磷酸化并提供能量,肿瘤微环境中的乳酸还会对免疫细胞的杀伤功能进行抑制^[156].越来越多的证据表明,乳酸是一种多功能信号分子,可能参与癌症患者的放化疗抵抗.组蛋白乳酰化是新发现的一种组蛋白修饰形式,乳酸是组蛋白赖氨酸乳酰化(lysine lactylation, KLa)的前体,并且乳酸通过组蛋白赖氨酸残基的乳酰化促进基因的表达遗传调控,从而刺激染色质的基因转录^[157].在乳腺癌细胞和小鼠骨髓来源的巨噬细胞中分别鉴定到26和16个组蛋白乳酰化位点^[158].此外,在植物真菌病原体灰霉菌中进行全局赖氨酸乳酰化分析后,也鉴定到273个乳酰化位点^[159].越来越多的研究表明,大量蛋白质相互作用受乳酰化修饰调节,这为进一步探索组蛋白乳酰化修饰在肿瘤治疗中的作用机制提供了良好的基础.

组蛋白赖氨酸乳酰化作为一种新发现的组蛋白修饰,它应该有一些特异性的调控因子在机体内发挥作

用,从而调节抑癌基因或者促癌基因的表达.如同组蛋白乙酰化有乙酰化酶的稳态调控一样,组蛋白乳酰化酶和去乳酰化酶也应该具有一定的稳态功能,并且应该拥有一类被称为“乳酰辅酶A”的底物,它可以直接向赖氨酸残基添加乳酸基团^[158].大肠杆菌等微生物群含有部分酶促反应,可以在乳酰辅酶A合成酶的作用下将乳酸转化为乳酰辅酶A^[160],然而目前在哺乳动物中将乳酸盐激活为乳酰辅酶A的合成酶或转移酶还没有确认.对于特异性调节哺乳动物组蛋白乳酰化的相关酶还没有发现,非特异性的酶已经确认p300是一种已知的介导组蛋白乳酰化的乙酰转移酶.此外,HDAC1, HDAC2, HDAC3, SIRT1, SIRT2和SIRT3也作为赖氨酸去乳酰化酶参与组蛋白乳酰化的平衡^[161],癌症细胞中的HDAC1, HDAC2, HDAC3对赖氨酸乳酰化显示出相似的活性^[162].截至目前,已经确定部分乙酰化相关调控因子拥有建立和去除组蛋白乳酸基团的功能,但是其调节的具体机制仍需要大量的研究和探索.

2.5 组蛋白修饰调控因子的应用前景

近些年来,科学家的研究一直集中在开发癌症治疗的表观调节剂上,但截至目前,靶向组蛋白修饰的小分子还没有达到临床的预期,仅仅有一小部分可以应用临床肿瘤的治疗,大多数都存在着毒性或者副作用.

第一类针对HDACs抑制剂的药物是伏立诺他和罗米地辛.伏立诺他是一种HDACs抑制剂,于2006年被FDA批准用于治疗皮肤T细胞淋巴瘤^[163~165],它可以抑制所有已知的锌离子依赖性HDACs,它对于组蛋白修饰调节的特异性不高,具有广谱性,可在广泛的血液恶性肿瘤和常见实体瘤中诱导癌细胞周期停滞和凋亡^[164].此外,伏立诺他抗癌作用的潜在机制尚不完全清楚,其发挥作用可能也与影响非组蛋白的乙酰化有关,如p53和HSP90等^[166].第二类药品包括三种新的

HDACs抑制剂,FDA分别于2014年和2015年批准了贝利司他、帕比司他、西达本胺用于外周T细胞淋巴瘤和骨髓瘤.这些药剂通常比第一类药物更有效.第三类药物作为最新的表观遗传调节剂,它们可以靶向组蛋白上的赖氨酸和精氨酸残基,例如,他泽司他等一系列EZH2抑制剂.他泽司他应用范围多见于INI1突变的上皮样肉瘤患者,其作为靶向组蛋白甲基转移酶的第一个上市药物,与其他药物的合成致死作用仍然是药物研发中的重点.他泽司他所调节的组蛋白修饰对于肿瘤细胞的抗药性至关重要,过多的这种组蛋白修饰会导致癌症的抗药.表观遗传药物的临床许可证明了该药物的治疗潜力,但对于药物的特异性以及发挥作用的具体机制等问题还值得继续探索.总之,大量的数据表明,表观遗传调控因子是抗癌药物开发的有力靶点,科学家们对于发现和研究这些表观遗传调控因子的新调节剂十分感兴趣,读者可参考最新的综述,了解更多新开发的药物^[167~170].

3 未来发展方向

癌症打破了细胞增殖和死亡之间的平衡.虽然之前的研究普遍认为,原癌基因和抑癌基因的失衡是癌症发生的原因,但是越来越多证据表明表观遗传调节才是其失衡的源头.DNA甲基化和组蛋白修饰作为肿瘤发生进展相关的表观遗传机制,它解释了这些基因广泛的变化.在过去十年中,DNA甲基化和组蛋白修饰调控因子为临床多种癌症开发了新的诊断标志物和治疗靶点.然而,这些调控因子在临床中的应用依旧存在一些限制,主要包括药物的定位、剂量和细胞毒性等问题,针对目前表观遗传调控因子成药的限制,新型材料的研发、特异性肿瘤细胞杀伤靶点以及调控因子给药方式的探索为肿瘤治疗药物的限制提供了可行的解决方案.多学科交叉合作以及新调控靶点的发现为表观遗传调控因子治疗癌症提供了新方向.

参考文献

- 1 Bryant H E, Schultz N, Thomas H D, et al. Specific killing of BRCA2-deficient tumours with inhibitors of poly(ADP-ribose) polymerase. *Nature*, 2005, 434: 913–917
- 2 Farmer H, McCabe N, Lord C J, et al. Targeting the DNA repair defect in BRCA mutant cells as a therapeutic strategy. *Nature*, 2005, 434: 917–921

- 3 Kornberg R D. Chromatin structure: a repeating unit of histones and DNA. *Science*, 1974, 184: 868–871
- 4 Margueron R, Reinberg D. Chromatin structure and the inheritance of epigenetic information. *Nat Rev Genet*, 2010, 11: 285–296
- 5 Li E, Bestor T H, Jaenisch R. Targeted mutation of the DNA methyltransferase gene results in embryonic lethality. *Cell*, 1992, 69: 915–926
- 6 Law P P, Holland M L. DNA methylation at the crossroads of gene and environment interactions. *Essays Biochem*, 2019, 63: 717–726
- 7 Moore L D, Le T, Fan G. DNA methylation and its basic function. *Neuropsychopharmacology*, 2013, 38: 23–38
- 8 Nishiyama A, Nakanishi M. Navigating the DNA methylation landscape of cancer. *Trends Genet*, 2021, 37: 1012–1027
- 9 Bennett R L, Licht J D. Targeting epigenetics in cancer. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 2018, 58: 187–207
- 10 Klutstein M, Nejman D, Greenfield R, et al. DNA methylation in cancer and aging. *Cancer Res*, 2016, 76: 3446–3450
- 11 Martisova A, Holcakova J, Izadi N, et al. DNA methylation in solid tumors: functions and methods of detection. *Int J Mol Sci*, 2021, 22: 4247
- 12 Goll M G, Bestor T H. Eukaryotic cytosine methyltransferases. *Annu Rev Biochem*, 2005, 74: 481–514
- 13 Jeltsch A, Jurkowska R Z. New concepts in DNA methylation. *Trends Biochem Sci*, 2014, 39: 310–318
- 14 Spada F, Haemmer A, Kuch D, et al. DNMT1 but not its interaction with the replication machinery is required for maintenance of DNA methylation in human cells. *J Cell Biol*, 2007, 176: 565–571
- 15 Robert M F, Morin S, Beaulieu N, et al. DNMT1 is required to maintain CpG methylation and aberrant gene silencing in human cancer cells. *Nat Genet*, 2003, 33: 61–65
- 16 Chen T, Hevi S, Gay F, et al. Complete inactivation of DNMT1 leads to mitotic catastrophe in human cancer cells. *Nat Genet*, 2007, 39: 391–396
- 17 Jiang H, Cao H J, Ma N, et al. Chromatin remodeling factor ARID2 suppresses hepatocellular carcinoma metastasis via DNMT1-Snail axis. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2020, 117: 4770–4780
- 18 Jiao J, Lv Z, Zhang P, et al. AID assists DNMT1 to attenuate BCL6 expression through DNA methylation in diffuse large B-cell lymphoma cell lines. *Neoplasia*, 2020, 22: 142–153
- 19 Wu C, Liu Y, Liu W, et al. NNMT-DNMT1 axis is essential for maintaining cancer cell sensitivity to oxidative phosphorylation inhibition. *Adv Sci*, 2023, 10: 2202642
- 20 Weinberg D N, Papillon-Cavanagh S, Chen H, et al. The histone mark H3K36me2 recruits DNMT3A and shapes the intergenic DNA methylation landscape. *Nature*, 2019, 573: 281–286
- 21 Xu W, Li J, Rong B, et al. Correction to: DNMT3A reads and connects histone H3K36me2 to DNA methylation. *Protein Cell*, 2020, 11: 230
- 22 Leonard S, Pereira M, Fox R, et al. Over-expression of DNMT3A predicts the risk of recurrent vulvar squamous cell carcinomas. *Gynecol Oncol*, 2016, 143: 414–420
- 23 Ma H S, Wang E L, Xu W F, et al. Overexpression of DNA (cytosine-5)-methyltransferase 1 (DNMT1) and DNA (cytosine-5)-methyltransferase 3A (DNMT3A) is associated with aggressive behavior and hypermethylation of tumor suppressor genes in human pituitary adenomas. *Med Sci Monit*, 2018, 24: 4841–4850
- 24 Zhang X, Yang Y, Zhang W, et al. Downregulation of miR-1538 promotes proliferation and metastasis of colorectal cancer by targeting DNMT3A. *Biochem Biophys Res Commun*, 2022, 609: 119–126
- 25 Husni R E, Shiba-Ishii A, Iiyama S, et al. DNMT3a expression pattern and its prognostic value in lung adenocarcinoma. *Lung Cancer*, 2016, 97: 59–65
- 26 Fan H, Chen L, Zhang F, et al. MTSS1, a novel target of DNA methyltransferase 3B, functions as a tumor suppressor in hepatocellular carcinoma. *Oncogene*, 2012, 31: 2298–2308
- 27 Gui T, Liu M, Yao B, et al. TCF3 is epigenetically silenced by EZH2 and DNMT3B and functions as a tumor suppressor in endometrial cancer. *Cell Death Differ*, 2021, 28: 3316–3328
- 28 Xiong Y, Dowdy S C, Podratz K C, et al. Histone deacetylase inhibitors decrease DNA methyltransferase-3B messenger RNA stability and down-regulate *de novo* DNA methyltransferase activity in human endometrial cells. *Cancer Res*, 2005, 65: 2684–2689
- 29 Ibrahim M L, Klement J D, Lu C, et al. Myeloid-derived suppressor cells produce IL-10 to elicit DNMT3b-dependent IRF8 silencing to promote colitis-associated colon tumorigenesis. *Cell Rep*, 2018, 25: 3036–3046.e6
- 30 Shafiei F, Rahnama F, Pawella L, et al. DNMT3A and DNMT3B mediate autocrine hGH repression of plakoglobin gene transcription and consequent phenotypic conversion of mammary carcinoma cells. *Oncogene*, 2008, 27: 2602–2612
- 31 Hlady R A, Novakova S, Opavska J, et al. Loss of Dnmt3b function upregulates the tumor modifier Mnt and accelerates mouse

- lymphomagenesis. *J Clin Invest*, 2012, 122: 163–177
- 32 Lai S C, Su Y T, Chi C C, et al. DNMT3b/OCT4 expression confers sorafenib resistance and poor prognosis of hepatocellular carcinoma through IL-6/STAT3 regulation. *J Exp Clin Cancer Res*, 2019, 38: 474
- 33 Xu J J, Zhu L, Li H D, et al. DNMT3a-mediated methylation of PSTPIP2 enhances inflammation in alcohol-induced liver injury via regulating STAT1 and NF- κ B pathway. *Pharmacol Res*, 2022, 177: 106125
- 34 Liu B, Sun W, Gao W, et al. microRNA-451a promoter methylation regulated by DNMT3B expedites bladder cancer development via the EPHA2/PI3K/AKT axis. *BMC Cancer*, 2020, 20: 1019
- 35 Xie B, Bai B, Xu Y, et al. Tumor-suppressive function and mechanism of HOXB13 in right-sided colon cancer. *Sig Transduct Target Ther*, 2019, 4: 51
- 36 So J Y, Skrypek N, Yang H H, et al. Induction of DNMT3B by PGE2 and IL6 at distant metastatic sites promotes epigenetic modification and breast cancer colonization. *Cancer Res*, 2020, 80: 2612–2627
- 37 Wu X, Zhang Y. TET-mediated active DNA demethylation: mechanism, function and beyond. *Nat Rev Genet*, 2017, 18: 517–534
- 38 Fujikura K, Alruwaili Z I, Haffner M C, et al. Downregulation of 5-hydroxymethylcytosine is an early event in pancreatic tumorigenesis. *J Pathol*, 2021, 254: 279–288
- 39 Bai X, Zhang H, Zhou Y, et al. Ten-eleven translocation 1 promotes malignant progression of cholangiocarcinoma with wild-type isocitrate dehydrogenase 1. *Hepatology*, 2021, 73: 1747–1763
- 40 Li L, Li F, Xia Y, et al. UVB induces cutaneous squamous cell carcinoma progression by de novo ID4 methylation via methylation regulating enzymes. *Ebiomedicine*, 2020, 57: 102835
- 41 Gao J, Liu R, Feng D, et al. Snail/PRMT5/NuRD complex contributes to DNA hypermethylation in cervical cancer by TET1 inhibition. *Cell Death Differ*, 2021, 28: 2818–2836
- 42 Li Y, Chen C, Liu H, et al. LARRPM restricts lung adenocarcinoma progression and M2 macrophage polarization through epigenetically regulating LINC00240 and CSF1. *Cell Mol Biol Lett*, 2022, 27: 91
- 43 Kang K A, Ryu Y S, Piao M J, et al. DUOX2-mediated production of reactive oxygen species induces epithelial mesenchymal transition in 5-fluorouracil resistant human colon cancer cells. *Redox Biol*, 2018, 17: 224–235
- 44 Wu B K, Mei S C, Chen E H, et al. YAP induces an oncogenic transcriptional program through TET1-mediated epigenetic remodeling in liver growth and tumorigenesis. *Nat Genet*, 2022, 54: 1202–1213
- 45 Nepal C, Andersen J B. Alternative promoters in CpG depleted regions are prevalently associated with epigenetic misregulation of liver cancer transcriptomes. *Nat Commun*, 2023, 14: 2712
- 46 Lv H, Lv G, Chen C, et al. NAD⁺ metabolism maintains inducible PD-L1 expression to drive tumor immune evasion. *Cell Metab*, 2021, 33: 110–127.e5
- 47 Wu M J, Shi L, Dubrot J, et al. Mutant IDH inhibits IFN γ -TET2 signaling to promote immunoevasion and tumor maintenance in cholangiocarcinoma. *Cancer Discov*, 2022, 12: 812–835
- 48 Lee M, Li J, Li J, et al. Tet2 inactivation enhances the antitumor activity of tumor-infiltrating lymphocytes. *Cancer Res*, 2021, 81: 1965–1976
- 49 Chen C, Hernandez J C, Uthaya Kumar D B, et al. Profiling of circulating tumor cells for screening of selective inhibitors of tumor-initiating stem-like cells. *Adv Sci*, 2023, 10: e2206812
- 50 Xu Y, Lv L, Liu Y, et al. Tumor suppressor TET2 promotes cancer immunity and immunotherapy efficacy. *J Clin Invest*, 2019, 129: 4316–4331
- 51 Chen L, Smith M D, Lv L, et al. USP15 suppresses tumor immunity via deubiquitylation and inactivation of TET2. *Sci Adv*, 2020, 6: eabc9730
- 52 Lopez-Bertoni H, Johnson A, Rui Y, et al. Sox2 induces glioblastoma cell stemness and tumor propagation by repressing TET2 and deregulating 5hmC and 5mC DNA modifications. *Sig Transduct Target Ther*, 2022, 7: 37
- 53 Itoh H, Kadomatsu T, Tanoue H, et al. TET2-dependent IL-6 induction mediated by the tumor microenvironment promotes tumor metastasis in osteosarcoma. *Oncogene*, 2018, 37: 2903–2920
- 54 Pan W, Zhu S, Qu K, et al. The DNA methylcytosine dioxygenase Tet2 sustains immunosuppressive function of tumor-infiltrating myeloid cells to promote melanoma progression. *Immunity*, 2017, 47: 284–297.e5
- 55 Sun S J, Ai Y J, Duan K L, et al. TET2 deficiency sensitizes tumor cells to statins by reducing HMGCS1 expression. *Oncogene*, 2022, 41: 5385–5396
- 56 Liu F, Ma Y, Sun H, et al. SUMO1 modification stabilizes TET3 protein and increases colorectal cancer radiation therapy sensitivity. *Int J*

- [Radiat Oncol Biol Phys](#), 2023, 117: 942–954
- 57 Ye Z, Li J, Han X, et al. TET3 inhibits TGF- β 1-induced epithelial-mesenchymal transition by demethylating miR-30d precursor gene in ovarian cancer cells. [J Exp Clin Cancer Res](#), 2016, 35: 72
- 58 Putiri E L, Tiedemann R L, Thompson J J, et al. Distinct and overlapping control of 5-methylcytosine and 5-hydroxymethylcytosine by the TET proteins in human cancer cells. [Genome Biol](#), 2014, 15: R81
- 59 Koch A, Joosten S C, Feng Z, et al. Analysis of DNA methylation in cancer: location revisited. [Nat Rev Clin Oncol](#), 2018, 15: 459–466
- 60 Chuang J C, Warner S L, Vollmer D, et al. S110, a 5-Aza-2'-deoxycytidine-containing dinucleotide, is an effective DNA methylation inhibitor *in vivo* and can reduce tumor growth. [Mol Cancer Ther](#), 2010, 9: 1443–1450
- 61 Kuo H K, Griffith J D, Kreuzer K N. 5-Azacytidine-induced methyltransferase-DNA adducts block DNA replication *in vivo*. [Cancer Res](#), 2007, 67: 8248–8254
- 62 Yan Z Z, Yang X Y, Wang Y G, et al. Progress in reversible ADP- ribosylation modification in DNA damage repair and cancer treatment (in Chinese). [Sci Sin Vitae](#), 2021, 51: 1218–1228 [闫珍珍, 杨肖云, 王亚光, 等. ADP-核糖基化可逆修饰在DNA损伤应答及癌症治疗中的研究进展. 中国科学: 生命科学, 2021, 51: 1218–1228]
- 63 Valles G J, Bezsonova I, Woodgate R, et al. USP7 is a master regulator of genome stability. [Front Cell Dev Biol](#), 2020, 8: 717
- 64 Roos W P, Thomas A D, Kaina B. DNA damage and the balance between survival and death in cancer biology. [Nat Rev Cancer](#), 2016, 16: 20–33
- 65 Huang R, Zhou P K. DNA damage repair: historical perspectives, mechanistic pathways and clinical translation for targeted cancer therapy. [Sig Transduct Target Ther](#), 2021, 6: 254
- 66 Allfrey V G, Faulkner R, Mirsky A E. Acetylation and methylation of histones and their possible role in the regulation of RNA synthesis. [Proc Natl Acad Sci USA](#), 1964, 51: 786–794
- 67 Ambler R P, Rees M W. ϵ -N-methyl-lysine in bacterial flagellar protein. [Nature](#), 1959, 184: 56–57
- 68 Craddock V M, Magee P N. Methylation of liver DNA in the intact animal by the carcinogen dimethylnitrosamine during carcinogenesis. [Biochim Biophys Acta](#), 1965, 95: 677–678
- 69 Scarano E, Iaccarino M, Grippo P, et al. On methylation of DNA during development of the sea urchin embryo. [J Mol Biol](#), 1965, 14: 603–607
- 70 Kaniskan H Ü, Szewczyk M M, Yu Z, et al. A potent, selective and cell-active allosteric inhibitor of protein arginine methyltransferase 3 (PRMT3). [Angew Chem Int Ed](#), 2015, 54: 5166–5170
- 71 Heintzman N D, Hon G C, Hawkins R D, et al. Histone modifications at human enhancers reflect global cell-type-specific gene expression. [Nature](#), 2009, 459: 108–112
- 72 Barski A, Cuddapah S, Cui K, et al. High-resolution profiling of histone methylations in the human genome. [Cell](#), 2007, 129: 823–837
- 73 Bedford M T, Clarke S G. Protein arginine methylation in mammals: who, what, and why. [Mol Cell](#), 2009, 33: 1–13
- 74 Biggar K K, Li S S C. Non-histone protein methylation as a regulator of cellular signalling and function. [Nat Rev Mol Cell Biol](#), 2015, 16: 5–17
- 75 Shi Y, Lan F, Matson C, et al. Histone demethylation mediated by the nuclear amine oxidase homolog LSD1. [Cell](#), 2004, 119: 941–953
- 76 Shi X, Kachirskaja I, Walter K L, et al. Proteome-wide analysis in *Saccharomyces cerevisiae* identifies several PHD fingers as novel direct and selective binding modules of histone H3 methylated at either lysine 4 or lysine 36. [J Biol Chem](#), 2007, 282: 2450–2455
- 77 Wysocka J, Swigut T, Xiao H, et al. A PHD finger of NURF couples histone H3 lysine 4 trimethylation with chromatin remodelling. [Nature](#), 2006, 442: 86–90
- 78 Shi X, Hong T, Walter K L, et al. ING2 PHD domain links histone H3 lysine 4 methylation to active gene repression. [Nature](#), 2006, 442: 96–99
- 79 Xiao B, Jing C, Wilson J R, et al. Structure and catalytic mechanism of the human histone methyltransferase SET7/9. [Nature](#), 2003, 421: 652–656
- 80 Zhao T, Heyduk T, Allis C D, et al. Heterochromatin protein 1 binds to nucleosomes and DNA *in vitro*. [J Biol Chem](#), 2000, 275: 28332–28338
- 81 Bannister A J, Zegerman P, Partridge J F, et al. Selective recognition of methylated lysine 9 on histone H3 by the HP1 chromo domain. [Nature](#), 2001, 410: 120–124
- 82 Peters A H F M, O'Carroll D, Scherthan H, et al. Loss of the Suv39h histone methyltransferases impairs mammalian heterochromatin and genome stability. [Cell](#), 2001, 107: 323–337
- 83 Nielsen S J, Schneider R, Bauer U M, et al. Rb targets histone H3 methylation and HP1 to promoters. [Nature](#), 2001, 412: 561–565
- 84 Wang D, Zhou J, Liu X, et al. Methylation of SUV39H1 by SET7/9 results in heterochromatin relaxation and genome instability. [Proc Natl Acad](#)

- Sci USA, 2013, 110: 5516–5521
- 85 Abel K J, Brody L C, Valdes J M, et al. Characterization of EZH1, a human homolog of *Drosophila* enhancer of zeste near *BRCAl*. *Genomics*, 1996, 37: 161–171
- 86 Chen H, Rossier C, Antonarakis S E. Cloning of a human homolog of the *Drosophila* enhancer of zeste gene (*EZH2*) that maps to chromosome 21q22.2. *Genomics*, 1996, 38: 30–37
- 87 Varambally S, Dhanasekaran S M, Zhou M, et al. The polycomb group protein EZH2 is involved in progression of prostate cancer. *Nature*, 2002, 419: 624–629
- 88 Cao R, Zhang Y. SUZ12 is required for both the histone methyltransferase activity and the silencing function of the EED-EZH2 complex. *Mol Cell*, 2004, 15: 57–67
- 89 Zhang L, Qu J, Qi Y, et al. EZH2 engages TGF β signaling to promote breast cancer bone metastasis via integrin β 1-FAK activation. *Nat Commun*, 2022, 13: 2543
- 90 Ernst T, Chase A J, Score J, et al. Inactivating mutations of the histone methyltransferase gene *EZH2* in myeloid disorders. *Nat Genet*, 2010, 42: 722–726
- 91 Li F, Mao G, Tong D, et al. The histone mark H3K36me3 regulates human DNA mismatch repair through its interaction with MutSa. *Cell*, 2013, 153: 590–600
- 92 Pfister S X, Ahrabi S, Zalmas L P, et al. SETD2-dependent histone H3K36 trimethylation is required for homologous recombination repair and genome stability. *Cell Rep*, 2014, 7: 2006–2018
- 93 Pfister S X, Markkanen E, Jiang Y, et al. Inhibiting WEE1 selectively kills histone H3K36me3-deficient cancers by dNTP starvation. *Cancer Cell*, 2015, 28: 557–568
- 94 Zhu Q, Yang Q, Lu X, et al. SETD2-mediated H3K14 trimethylation promotes ATR activation and stalled replication fork restart in response to DNA replication stress. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2021, 118: e2011278118
- 95 Liu W, Fu Q, An H, et al. Decreased expression of SETD2 predicts unfavorable prognosis in patients with nonmetastatic clear-cell renal cell carcinoma. *Medicine*, 2015, 94: e2004
- 96 Elgendy M, Fusco J P, Segura V, et al. Identification of mutations associated with acquired resistance to sunitinib in renal cell cancer. *Int J Cancer*, 2019, 145: 1991–2001
- 97 Liu C, Yang Q, Zhu Q, et al. CBP mediated DOT1L acetylation confers DOT1L stability and promotes cancer metastasis. *Theranostics*, 2020, 10: 1758–1776
- 98 Min J, Feng Q, Li Z, et al. Structure of the catalytic domain of human DOT1L, a non-SEt domain nucleosomal histone methyltransferase. *Cell*, 2003, 112: 711–723
- 99 Steger D J, Lefterova M I, Ying L, et al. DOT1L/KMT4 recruitment and H3K79 methylation are ubiquitously coupled with gene transcription in mammalian cells. *Mol Cell Biol*, 2008, 28: 2825–2839
- 100 Yang Q, Zhu Q, Lu X, et al. G9a coordinates with the RPA complex to promote DNA damage repair and cell survival. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2017, 114: E6054–E6063
- 101 Lu X, Tang M, Zhu Q, et al. GLP-catalyzed H4K16me1 promotes 53BP1 recruitment to permit DNA damage repair and cell survival. *Nucleic Acids Res*, 2019, 47: 10977–10993
- 102 Kang J, Shin S H, Yoon H, et al. FIH is an oxygen sensor in ovarian cancer for G9a/GLP-driven epigenetic regulation of metastasis-related genes. *Cancer Res*, 2018, 78: 1184–1199
- 103 Zhu Q, Chen J, Lu X, et al. G9a/GLP catalyzes H3K14me1 and H3K14me2 *in vivo* and *in vitro*. *Sci China Life Sci*, 2022, 65: 1043–1045
- 104 Yin S, Liu L, Gan W. PRMT1 and PRMT5: on the road of homologous recombination and non-homologous end joining. *Genome Instab Dis*, 2023, 4: 197–209
- 105 Thiebaut C, Eve L, Poulard C, et al. Structure, activity, and function of PRMT1. *Life*, 2021, 11: 1147
- 106 Yao B, Gui T, Zeng X, et al. PRMT1-mediated H4R3me2a recruits SMARCA4 to promote colorectal cancer progression by enhancing EGFR signaling. *Genome Med*, 2021, 13: 58
- 107 Li Z, Wang D, Chen X, et al. PRMT1-mediated EZH2 methylation promotes breast cancer cell proliferation and tumorigenesis. *Cell Death Dis*, 2021, 12: 1080
- 108 Dong F, Li Q, Yang C, et al. PRMT2 links histone H3R8 asymmetric dimethylation to oncogenic activation and tumorigenesis of glioblastoma.

- [Nat Commun](#), 2018, 9: 4552
- 109 Zhi R, Wu K, Zhang J, et al. PRMT3 regulates the progression of invasive micropapillary carcinoma of the breast. [Cancer Sci](#), 2023, 114: 1912–1928
 - 110 Hong H, Kao C, Jeng M, et al. Aberrant expression of CARM1, a transcriptional coactivator of androgen receptor, in the development of prostate carcinoma and androgen-independent status. [Cancer](#), 2004, 101: 83–89
 - 111 Al-Dhaheer M, Wu J, Skliris G P, et al. CARM1 is an important determinant of ER α -dependent breast cancer cell differentiation and proliferation in breast cancer cells. [Cancer Res](#), 2011, 71: 2118–2128
 - 112 Kim Y R, Lee B K, Park R Y, et al. Differential CARM1 expression in prostate and colorectal cancers. [BMC Cancer](#), 2010, 10: 197
 - 113 Qi H, Shi X, Yu M, et al. Sirtuin 7-mediated deacetylation of WD repeat domain 77 (WDR77) suppresses cancer cell growth by reducing WDR77/PRMT5 transmethylease complex activity. [J Biol Chem](#), 2018, 293: 17769–17779
 - 114 Chi P, Allis C D, Wang G G. Covalent histone modifications—miswritten, misinterpreted and mis-erased in human cancers. [Nat Rev Cancer](#), 2010, 10: 457–469
 - 115 Batie M, Frost J, Frost M, et al. Hypoxia induces rapid changes to histone methylation and reprograms chromatin. [Science](#), 2019, 363: 1222–1226
 - 116 Chakraborty A A, Laukka T, Myllykoski M, et al. Histone demethylase KDM6A directly senses oxygen to control chromatin and cell fate. [Science](#), 2019, 363: 1217–1222
 - 117 Struhl K. Histone acetylation and transcriptional regulatory mechanisms. [Genes Dev](#), 1998, 12: 599–606
 - 118 Kouzarides T. Chromatin modifications and their function. [Cell](#), 2007, 128: 693–705
 - 119 McBrien M A, Behbahan I S, Ferrari R, et al. Histone acetylation regulates intracellular pH. [Mol Cell](#), 2013, 49: 310–321
 - 120 Fraga M F, Ballestar E, Villar-Garea A, et al. Loss of acetylation at Lys16 and trimethylation at Lys20 of histone H4 is a common hallmark of human cancer. [Nat Genet](#), 2005, 37: 391–400
 - 121 Marmorstein R, Zhou M M. Writers and readers of histone acetylation: structure, mechanism, and inhibition. [Cold Spring Harb Perspect Biol](#), 2014, 6: a018762
 - 122 Liu W, Zhan Z, Zhang M, et al. KAT6A, a novel regulator of β -catenin, promotes tumorigenicity and chemoresistance in ovarian cancer by acetylating COP1. [Theranostics](#), 2021, 11: 6278–6292
 - 123 Iyer N G, Özdag H, Caldas C. p300/CBP and cancer. [Oncogene](#), 2004, 23: 4225–4231
 - 124 Ding H, Pei Y, Li Y, et al. Design, synthesis and biological evaluation of a novel spiro oxazolidinedione as potent p300/CBP HAT inhibitor for the treatment of ovarian cancer. [Bioorg Med Chem](#), 2021, 52: 116512
 - 125 Chen Q, Yang B, Liu X, et al. Histone acetyltransferases CBP/p300 in tumorigenesis and CBP/p300 inhibitors as promising novel anticancer agents. [Theranostics](#), 2022, 12: 4935–4948
 - 126 Hou X, Li Y, Luo R Z, et al. High expression of the transcriptional co-activator p300 predicts poor survival in resectable non-small cell lung cancers. [Eur J Surg Oncol](#), 2012, 38: 523–530
 - 127 Seligson D B, Horvath S, McBrien M A, et al. Global levels of histone modifications predict prognosis in different cancers. [Am J Pathol](#), 2009, 174: 1619–1628
 - 128 Barneda-Zahonero B, Parra M. Histone deacetylases and cancer. [Mol Oncol](#), 2012, 6: 579–589
 - 129 Dell'Aversana C, Lepore I, Altucci L. HDAC modulation and cell death in the clinic. [Exp Cell Res](#), 2012, 318: 1229–1244
 - 130 Nakagawa M, Oda Y, Eguchi T, et al. Expression profile of class I histone deacetylases in human cancer tissues. [Oncol Rep](#), 2007, 18: 769–774
 - 131 Seto E, Yoshida M. Erasers of histone acetylation: the histone deacetylase enzymes. [Cold Spring Harb Perspect Biol](#), 2014, 6: a018713
 - 132 Kutil Z, Novakova Z, Meleshin M, et al. Histone deacetylase 11 is a fatty-acid deacylase. [ACS Chem Biol](#), 2018, 13: 685–693
 - 133 Yin J, Lu X, Hou M, et al. Sirtuin1-p53: a potential axis for cancer therapy. [Biochem Pharmacol](#), 2023, 212: 115543
 - 134 Deng C X. SIRT1, is it a tumor promoter or tumor suppressor? [Int J Biol Sci](#), 2009, 5: 147–152
 - 135 Haigis M C, Deng C X, Finley L W S, et al. SIRT3 is a mitochondrial tumor suppressor: a scientific tale that connects aberrant cellular ROS, the Warburg effect, and carcinogenesis. [Cancer Res](#), 2012, 72: 2468–2472
 - 136 Sebastián C, Zwaans B M M, Silberman D M, et al. The histone deacetylase SIRT6 is a tumor suppressor that controls cancer metabolism. [Cell](#), 2012, 151: 1185–1199
 - 137 Hou T, Cao Z, Zhang J, et al. SIRT6 coordinates with CHD4 to promote chromatin relaxation and DNA repair. [Nucleic Acids Res](#), 2020, 48:

- 2982–3000
- 138 Hou T, Tian Y, Cao Z, et al. Cytoplasmic SIRT6-mediated ACSL5 deacetylation impedes nonalcoholic fatty liver disease by facilitating hepatic fatty acid oxidation. *Mol Cell*, 2022, 82: 4099–4115.e9
- 139 Ford E, Voit R, Liszt G, et al. Mammalian Sir2 homolog SIRT7 is an activator of RNA polymerase I transcription. *Genes Dev*, 2006, 20: 1075–1080
- 140 Van Damme M, Crompot E, Meuleman N, et al. HDAC isoenzyme expression is deregulated in chronic lymphocytic leukemia B-cells and has a complex prognostic significance. *Epigenetics*, 2012, 7: 1403–1412
- 141 Paredes S, Villanova L, Chua K F. Molecular pathways: emerging roles of mammalian sirtuin SIRT7 in cancer. *Clin Cancer Res*, 2014, 20: 1741–1746
- 142 Seligson D B, Horvath S, Shi T, et al. Global histone modification patterns predict risk of prostate cancer recurrence. *Nature*, 2005, 435: 1262–1266
- 143 Barber M F, Michishita-Kioi E, Xi Y, et al. SIRT7 links H3K18 deacetylation to maintenance of oncogenic transformation. *Nature*, 2012, 487: 114–118
- 144 Tang M, Lu X, Zhang C, et al. Downregulation of SIRT7 by 5-fluorouracil induces radiosensitivity in human colorectal cancer. *Theranostics*, 2017, 7: 1346–1359
- 145 Tang X, Shi L, Xie N, et al. SIRT7 antagonizes TGF- β signaling and inhibits breast cancer metastasis. *Nat Commun*, 2017, 8: 318
- 146 Tan M, Luo H, Lee S, et al. Identification of 67 histone marks and histone lysine crotonylation as a new type of histone modification. *Cell*, 2011, 146: 1016–1028
- 147 Jiang G, Li C, Lu M, et al. Protein lysine crotonylation: past, present, perspective. *Cell Death Dis*, 2021, 12: 703
- 148 Martinez-Moreno J M, Fontecha-Barriuso M, Martín-Sánchez D, et al. The contribution of histone crotonylation to tissue health and disease: focus on kidney health. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 393
- 149 Zheng Y, Zhu L, Qin Z Y, et al. Modulation of cellular metabolism by protein crotonylation regulates pancreatic cancer progression. *Cell Rep*, 2023, 42: 112666
- 150 Xu X, Zhu X, Liu F, et al. The effects of histone crotonylation and bromodomain protein 4 on prostate cancer cell lines. *Transl Androl Urol*, 2021, 10: 900–914
- 151 Sabari B R, Tang Z, Huang H, et al. Intracellular crotonyl-CoA stimulates transcription through p300-catalyzed histone crotonylation. *Mol Cell*, 2015, 58: 203–215
- 152 Liu X, Wei W, Liu Y, et al. MOF as an evolutionarily conserved histone crotonyltransferase and transcriptional activation by histone acetyltransferase-deficient and crotonyltransferase-competent CBP/p300. *Cell Discov*, 2017, 3: 17016
- 153 Kollenstart L, de Groot A J L, Janssen G M C, et al. Gcn5 and Esa1 function as histone crotonyltransferases to regulate crotonylation-dependent transcription. *J Biol Chem*, 2019, 294: 20122–20134
- 154 Xiao Y, Li W, Yang H, et al. HBO1 is a versatile histone acyltransferase critical for promoter histone acylations. *Nucleic Acids Res*, 2021, 49: 8037–8059
- 155 Vander Heiden M G, Cantley L C, Thompson C B. Understanding the Warburg effect: the metabolic requirements of cell proliferation. *Science*, 2009, 324: 1029–1033
- 156 Chen L, Huang L, Gu Y, et al. Lactate-lactylation hands between metabolic reprogramming and immunosuppression. *Int J Mol Sci*, 2022, 23: 11943
- 157 Lv X, Lv Y, Dai X. Lactate, histone lactylation and cancer hallmarks. *Expert Rev Mol Med*, 2023, 25: e7
- 158 Zhang D, Tang Z, Huang H, et al. Metabolic regulation of gene expression by histone lactylation. *Nature*, 2019, 574: 575–580
- 159 Gao M, Zhang N, Liang W. Systematic analysis of lysine lactylation in the plant fungal pathogen *Botrytis cinerea*. *Front Microbiol*, 2020, 11: 594743
- 160 Zhang X, Mao Y, Wang B, et al. Screening, expression, purification and characterization of CoA-transferases for lactoyl-CoA generation. *J Ind Microbiol Biotechnol*, 2019, 46: 899–909
- 161 Figlia G, Willnow P, Teleman A A. Metabolites regulate cell signaling and growth via covalent modification of proteins. *Dev Cell*, 2020, 54: 156–170
- 162 Moreno-Yruela C, Zhang D, Wei W, et al. Class I histone deacetylases (HDAC1–3) are histone lysine delactylases. *Sci Adv*, 2022, 8: eabi6696

- 163 Santos-Rebouças C B, Pimentel M M G. Implication of abnormal epigenetic patterns for human diseases. *Eur J Hum Genet*, 2007, 15: 10–17
- 164 Marks P A, Breslow R. Dimethyl sulfoxide to vorinostat: development of this histone deacetylase inhibitor as an anticancer drug. *Nat Biotechnol*, 2007, 25: 84–90
- 165 Khan O, La Thangue N B. Drug Insight: histone deacetylase inhibitor-based therapies for cutaneous T-cell lymphomas. *Nat Rev Clin Oncol*, 2008, 5: 714–726
- 166 Yoshida M, Shimazu T, Matsuyama A. Protein deacetylases: enzymes with functional diversity as novel therapeutic targets. *Prog Cell Cycle Res*, 2003, 5: 269–278
- 167 Gimsing P. Belinostat: a new broad acting antineoplastic histone deacetylase inhibitor. *Expert Opin Investig Drugs*, 2009, 18: 501–508
- 168 Tourneau C L, Siu L L. Promising antitumor activity with MGCD0103, a novel isotype-selective histone deacetylase inhibitor. *Expert Opin Investig Drugs*, 2008, 17: 1247–1254
- 169 Lech-Maranda E, Robak E, Korycka A, et al. Depsipeptide (FK228) as a novel histone deacetylase inhibitor: mechanism of action and anticancer activity. *Mini Rev Med Chem*, 2007, 7: 1062–1069
- 170 Zhou W, Zhu W G. The changing face of HDAC inhibitor depsipeptide. *Curr Cancer Drug Targets*, 2009, 9: 91–100

Progress in the research of epigenetic regulators in cancer therapy

DI LongJiang^{1,2,3}, ZHANG Jun^{1,3} & ZHU Wei-Guo^{1,3}

1 International Cancer Center, Shenzhen University, Shenzhen 518055, China;

2 School of Basic Medical Sciences, Southern Medical University, Guangzhou 510515, China;

3 Guangdong Key Laboratory of Genome Stability and Disease Prevention, Department of Biochemistry and Molecular Biology, Faculty of Medicine, Marshall Laboratory of Biomedical Engineering, Shenzhen University, Shenzhen 518055, China

Epigenetic modifications have become key factors in regulating gene expression, maintaining genomic stability and regulating the cell cycle. In recent years, tremendous progress has been made in the study of epigenetic modifiers involved in cancer development, making it a promising prospect for cancer therapy. Here, we review the current status of research on epigenetic regulatory factors at home and abroad, highlight the key roles of DNA methylation and histone modifications among epigenetic modifications in tumor therapy, and discuss the relationship between epigenetic modifications and related regulatory factors with gene expression and tumor radiotherapy effects. Finally, we pay special attention to the prospect of epigenetic regulatory factors as future anticancer drugs.

epigenetic regulators, histone modifications, DNA methylation, cancer therapy

doi: [10.1360/SSV-2023-0139](https://doi.org/10.1360/SSV-2023-0139)