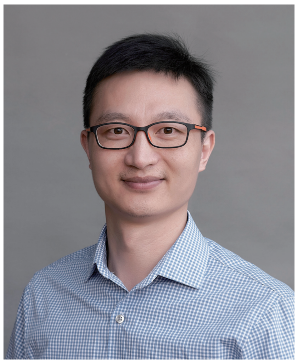
实验室介绍



王露博士, 2021年5月起, 任中国科学院分子细胞科学卓越创新中心/生物化学与细胞生物学研究所研究员、博士生导师、研究组长。该实验室主要以果蝇模式生物的卵巢和肠道组织、小鼠肝脏组织以及肿瘤细胞系作为对象去研究转座子在基因组水平的转座行为、潜在功能和调控机制。希望通过研究转座子在这些系统中的调控机制和功能, 进一步解密转座子对于生殖、发育和疾病的影响。

转座子的研究现状

罗依妮 王露*

(核糖核酸功能与应用全国重点实验室, 中国科学院分子细胞科学卓越创新中心/生物化学与细胞生物学研究所, 中国科学院大学, 上海 200031)

摘要 转座子, 作为基因组中最丰富的元件, 普遍存在于各类有机生命体中, 并且占据了近一半的人类基因组DNA。转座子是基因组不稳定的潜在源泉, 其激活能够导致动物不育和疾病发生, 还可能加速衰老进程, 因此转座子的异常激活通常被认为是对有机体不利的。然而, 越来越多的证据也表明, 宿主已经在某种程度上成功驯化了这类基因组中的“寄生虫”, 并利用它们来维持自身的发育和功能。宿主和转座子之间的相互作用代表着一种根本的遗传冲突, 而这种遗传冲突在诸如配子发生和肿瘤发生等许多的生命进程中发挥着重要的作用。为了进一步加深对转座子领域的认识, 该文将从进化、疾病、免疫、调控机制等方面简述转座子的研究现状。

关键词 转座子; 基因表达; DNA甲基化; 组蛋白修饰; 免疫治疗

The Function and Regulation of Transposons

LUO Yini, WANG Lu*

(*Key Laboratory of RNA Science and Engineering, Shanghai Institute of Biochemistry and Cell Biology, Center for Excellence in Molecular Cell Science, Chinese Academy of Sciences, University of Chinese Academy of Sciences, Shanghai 200031, China*)

Abstract As the most abundant elements in the genome, transposons have thrived in almost all organisms throughout evolution and comprise nearly 50% of the human genome. Transposons represent a potential source

收稿日期: 2024-01-19 接受日期: 2024-04-20

国家自然科学基金面上项目(批准号: 32270600)、上海市浦江人才计划(批准号: 21PJ1414000)和上海市科学技术委员会自然科学基金面上项目(批准号: 22ZR1468800)资助的课题

*通信作者。Tel: 021-54920097, E-mail: lu.wang@sibcb.ac.cn

Received: January 19, 2024 Accepted: April 20, 2024

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (Grant No.32270600), Shanghai Pujiang Program (Grant No.21PJ1414000), and the Natural Science Foundation of Science and Technology Commission of Shanghai Municipality (Grant No.22ZR1468800)

*Corresponding author. Tel: +86-21-54920097, E-mail: lu.wang@sibcb.ac.cn

of genomic instability that can cause animal sterility and disease, and even potentially drive aging, thereby being largely considered detrimental. Nevertheless, increasing evidences also suggest that hosts have domesticated these genomic parasites to maintain their own development and functions. Therefore, the interaction between hosts and transposons represents a fundamental genetic conflict that shapes numerous biological processes, such as gametogenesis and carcinogenesis. This review will further characterize the new discoveries of the field in transposon biology, including evolution, disease, immunity and regulation mechanisms.

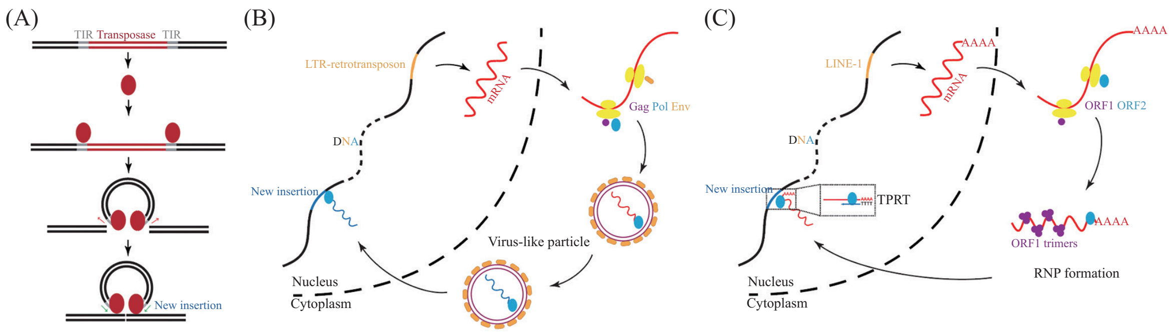
Keywords transposon; gene expression; DNA methylation; histone modification; immunotherapy

1 转座子的分类及其转座模型

20世纪40年代到50年代期间, Barbara MCCLINTOCK[1]首先在玉米中发现了可以跳跃的基因组DNA元件(Dissociation: 解离因子; Activator: 激活因子); 她发现这些元件在玉米基因组中的转移可以促进或者抑制调控玉米颜色基因的表达, 因此她将这些元件命名为为控制元件(controlling elements)。随后, 科学家发现转座元件(transposable element或者transposon)不仅仅是存在于玉米基因组, 而是存在于几乎所有真核生物的基因组中并且占比非常高。由于她在转座子领域的伟大贡献, Barbara MCCLINTOCK获得了1983年的诺贝尔生理或医学奖。

依据转座方式的不同, 转座子可以分为DNA转座子(II型转座子)和逆转座子(I型转座子)[2]。DNA转座子可以表达转座酶, 转座酶可以切割DNA转座子末端的反向串联重复序列(terminal inverted repeats, TIRs), 随后将DNA转座子序列转移到新的基因组位点; 这种方式被称为"剪切–粘贴"转座模型(图1A)。

逆转座子可以进一步分为LTR型逆转座子(long terminal repeat retrotransposon)、LINEs(long interspersed nuclear elements)和SINEs(short interspersed nuclear elements), 逆转座子主要以"复制–粘贴"的方式进行转座。LTR型逆转座子激活后, 首先转录生成mRNA; 随后mRNA被运输到细胞质中翻译成蛋白质, 包括Gag蛋白、Pol蛋白、Env蛋白(部分LTR型逆转座子)。逆转座子mRNA和蛋白随后形成一个复合物, 称为病毒样颗粒(virus-like particle)。因为Pol蛋白具有逆转录酶活性和整合酶活性, 在病毒样颗粒中Pol蛋白可以将逆转座子的mRNA逆转录成cDNA。cDNA进入细胞核并且整合到基因组DNA中就完成了整个转座过程[3](图1B)。LINE-1(LINE型逆转座子)被激活后会转录并翻译产生ORF1和ORF2蛋白; ORF1是RNA结合蛋白, 可以结合LINE-1的RNA, ORF2具有核酸内切酶和逆转录酶活性。ORF1、ORF2以及LINE-1的RNA会结合形成核糖核蛋白复合体(ribonucleoprotein, RNP)。当LINE-1核糖核蛋白进入细胞核后, ORF2蛋白会靶向和切割DNA, 并且逆转录LINE-1的RNA为DNA, 这一过程称为靶向启动逆转录(target-primed reverse transcription, TPRT); 通过TRRT, LINE-1最终完成其在基因组中的转座过程[4-5](图1C)。Alu(SINE型逆转座子)



A: DNA转座子; B: LTR型逆转座子; C: LINE-1。
A: DNA transposon; B: LTR retrotransposon; C: LINE-1.

图1 逆转座子的转座周期

Fig.1 The life cycle of retrotransposon mobilization

没有编码蛋白的能力, 其转座主要靠LINE-1编码的蛋白完成, 机制与LINE-1相似[6]。转座子在基因组中的转座是一把双刃剑, 既可能会引起基因突变或者基因组不稳定而导致疾病的发生, 也可以促进基因组多样性以及基因组和物种进化。

2 转座子重塑基因调控网络和促进进化

在长久的宿主与转座子之间的军备竞赛过程中, 宿主已经从某种程度上驯服了这一类元件, 从而使转座子成为了物种基因组中不可或缺的重要组成部分, 这一过程同时伴随着转座子促使基因组的进化(图2)[7]。在蛋白编码序列的内部或者附近, 来源于转座子的序列是非常普遍的: 研究表明在小鼠和人类基因组中, 分别有18.4%和27.4%基因的非翻译区域有来源于转座子的序列; 分析结果显示37%的小鼠增强子和45%的人类增强子序列可能来源于转座子[7-10]。同时, 大约20%物种特异性的染色质环锚定和拓扑相关结构域边界由物种特异性的转座子构成[11-12]。转座子主要通过以下几种方式调控临近基因: 增强子、启动子、剪切供体/受体、poly A信号的表达; 转座子调控基因表达的功能可以在多种发育过程如生殖发育、胚胎发育、神经发育以及免疫系统等中发生[13-17]。同样, 转座子可以作为启动子在体内发挥重要作用。例如, *MTC*启动子(LTR型转座子), 这个启动子可以起始卵母细胞特异性的DICER(DICER^{O})的表达, 使卵母细胞成熟过程中可以维持高效的RNA干扰能力而保证卵子细胞的正常发育[14]。转座子作为剪切供体/受体最好的例子就是AluY转座子被整合到*TBXT*基因的第六个内含子中, 这个整合事件提供了一个选择性剪切位点, 产生了类人动物特异性的剪切产物(TBXT$^{\Delta exon6}$); 这一转座事件发生于2 500万年前, 被认为与类人动物尾巴消失息息相关, 这一结果也表明转座子在人类进化过程中发挥着重要的作用[18]。

在进化过程中, 转座子除了可以重塑宿主基因调控网络之外, 还进化出了新的蛋白并对宿主的生命发育起到了重要的作用。来源于*Ty3*/*gypsy* LTR型转座子*gag*序列的Arc蛋白, 可以自组装成病毒样颗粒并且包裹其自身的mRNA, 借此实现其mRNA在相邻神经元之间的传递而维持神经突触的功能[19-20]。来源于*Ty3*/*gypsy* LTR型转座子的PEG10蛋白在进化上是高度保守的, 以父系的方式表达在胎盘中; *Peg10*

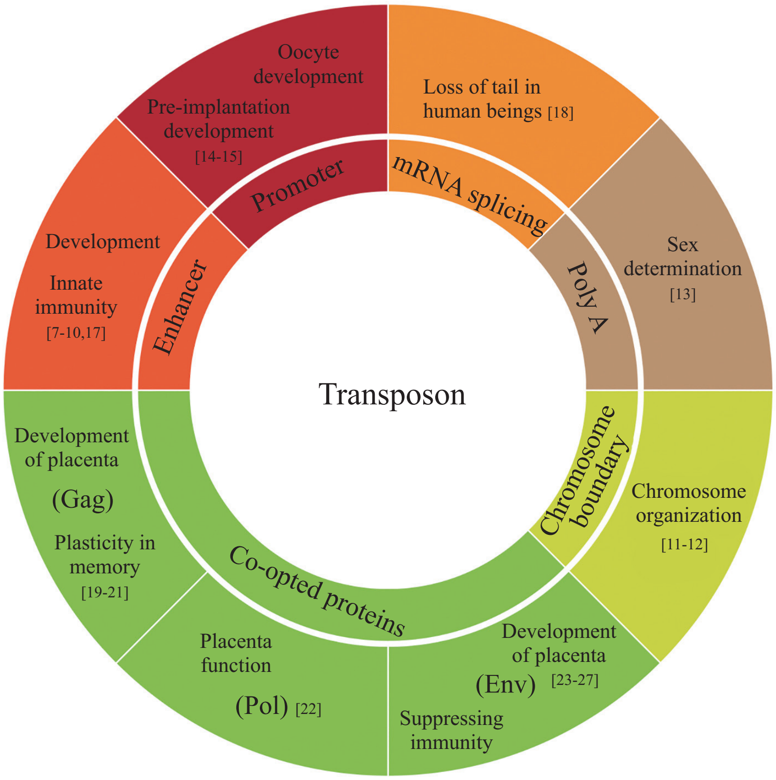


图2 转座子提供基因组革新的新机制

Fig.2 Transposons provide new mechanisms for genome innovation

基因缺失的小鼠表现出胚胎9.5天致死的现象，说明PEG10蛋白对于胎盘发育发挥了重要的作用[21-22]。来源于内源性逆转录病毒*env*序列的Syncytin蛋白在胎盘发育中也发挥了重要的作用，Syncytin可以在单核的细胞滋养层中促进细胞与细胞之间的融合从而建立一个多细胞核的合胞体滋养层[23]。由于不同哺乳动物Syncytin蛋白来源于不同的内源性逆转录病毒，所以它们的蛋白序列并不保守；尽管如此，所有的Syncytin蛋白都特异性地在胎盘中表达，并且对胎盘发育发挥着重要的作用[24]。在进化过程中，来源于内源性逆转录病毒*env*序列的蛋白以及内源性逆转录病毒本身对于物种抵抗外源病毒入侵也发挥着不可或缺的功能[25-27]。

因为转座子在基因组中转座后可以影响临近基因的表达或者产生新的蛋白，所以转座子转座可以增加物种多样性。例如：(1) 在家养犬中，来源于转座子的*Fgf4*(fibroblast growth factor 4)基因与软骨发育异常有着紧密的联系，这是导致家养犬腿短表型的原因；因*Fgf4*基因导致的软骨发育异常在包括达克斯猎犬、威尔士矮脚狗、巴塞特猎犬等至少19种品系中被发现[28]；(2) 转座子增加物种多样性的例子在植物中表现得更加明显，除了Barbara MC-CLINTOCK发现转座子在玉米基因组中转座可以改变玉米的颜色外，LTR型逆转座子*Gret1*整合到葡萄基因*VvmbylA*启动子区域以及*Rider*转座到橙子基因*Ruby*启动子区域都可以增加葡萄和橙子的多样性[29]；(3) 工业革命期间，在环境压力造成的自然选择下，原本灰白色的椒花蛾逐渐被黑色椒花蛾取代，而导致这一现象发生的原因是转座子转座到*cortex*基因的第一个内含子区域并导致椒花蛾身体颜色的变化，使其适应当时的环境变化[30]。

3 转座子调控机制

逆转座子激活后，其在基因组中的转座以及表达的mRNA和蛋白、反转录生成的cDNA对机体往往是不利的，可潜在地引起神经退行性疾病和癌症。逆转座子的过度表达会给宿主基因组带来极大的不稳定性，从而不利于其自身功能的维持。因此，宿主进化出了一系列精细的调控机制来沉默逆转座子的活性，其中表观遗传修饰和小RNA通路发挥了主要作用(图3)。目前已知的转座子调控机制主要包括以下几个方面。

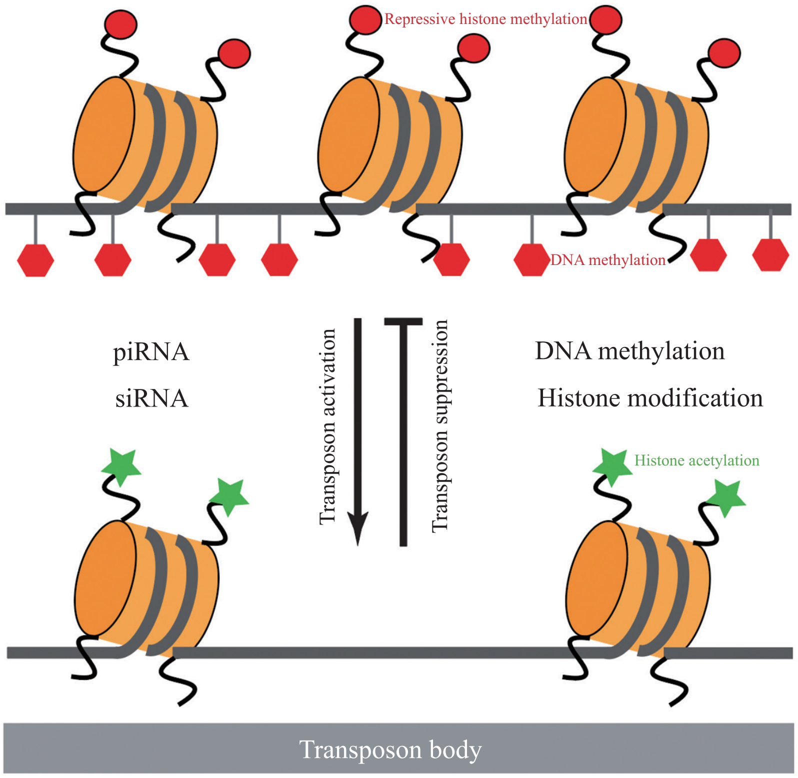


图3 调控转座子活性的分子机制

Fig.3 The mechanisms that control the dynamics of transposon activity

3.1 DNA甲基化

DNA甲基化主要包括5-甲基胞嘧啶(5mC)、5-羟甲基胞嘧啶(5hmC)、6-甲基胸腺嘧啶(6mA)和7-甲基鸟嘌呤(7mG), 其中大多数植物和哺乳动物的5mC都发生在重复序列中, 并与体细胞和种系细胞中逆转座子的转录抑制相关。在小鼠和人类的基因组中大约有一半的空间都被转座子所占用, 转录最活跃的一批转座子由富含CpG岛的启动子所控制, DNA甲基化对沉默其表达发挥非常重要的作用[31-32]。哺乳动物中的实验表明, 基因组转座子位点DNA的去甲基化会强烈地重新激活逆转座子的转录。例如: DNA甲基转移酶1(DNA methyltransferase 1, DNMT1)的缺失会导致小鼠胚胎发育时期逆转座子IAP的异常激活并最终导致胚胎死亡[33]; DNA甲基转移酶3L(DNA methyltransferase 3L, DNMT3L)蛋白特异性地在出生前后的小鼠精原干细胞前体细胞中表达, 其缺失会导致IAP和LINE-1逆转录转座子胞嘧啶甲基化的丧失, 从而引起精原细胞中IAP和LINE-1的异常激活, 最终导致雄性生殖细胞中减数分裂的异常[34]; DNA甲基转移酶3C(DNA methyltransferase 3C, Dnmt3C)是存在于生殖系统中的从头甲基化的DNA甲基转移酶, 因为其能够选择性地甲基化进化较为年轻的转座元件的启动子而对小鼠的生殖力发挥着关键的作用[35]。另外, 使用小分子药物抑制DNA甲基转移酶的活性, 可以有效地激活逆转座子的表达[36-37]。

3.2 组蛋白修饰

染色质通过其缠绕紧密程度可分为常染色质和异染色质, 而异染色质又可细分为结构性异染色质和兼性异染色质, 通常认为H3K9me2/3抑制性组蛋白修饰与HP1蛋白共同负责结构性异染色质的稳定和紧密。结构性异染色质调控因子对于转座子的沉默发挥着至关重要的作用。对H3K9位点进行甲基化的酶在进化上是高度保守的, 主要包括SETDB1、SUV39H1、SUV39H2和G9a, 因H3K9甲基转移酶缺陷而导致的H3K9位点甲基化的丢失会引起转座子的异常激活[38-42]。

H3K9甲基转移酶会被多种调控因子招募而定位到转座子区域。在这些调控因子中, 第一种是人类沉默枢纽复合体(human silencing hub complex, HUSH complex)。它是一类从鱼类到人类都保守的复合物, 由MPP8、TASOR和PPHLN1等3个亚基所组成。HUSH complex能够招募SETDB1到逆转座元件所在的基因位点并对逆转座元件进行H3K9三甲基化修饰, 同时促使此区域异染色质化, 沉默逆转座元件的表达[43-44]。此外, HUSH complex的MPP8亚基与核外泌体靶向NEXT(nuclear exosome targeting)复合体的ZCCHC8亚基之间存在直接的相互作用, 3′端尚未被腺苷化的新生转座子mRNA能在NEXT复合体的作用下迅速衰变, 实现转录水平和转录后水平的协同抑制[45]。另一种调控因子是锌指蛋白。人类基因组编码大约350种快速进化的包含KRAB(Krüppel-associated box)结构域的锌指蛋白(KRAB-containing zinc finger proteins, KZFPs), 其中一部分的KZFPs能够靶向基因组中的逆转座子位点, 并招募转录调节因子TRIM28[46-50]。TRIM28蛋白, 又称为KAP1(KRAB associated protein 1)蛋白, 是TRIM蛋白家族的成员之一, 其功能之一是招募SETDB1、HP1和NuRD组蛋白乙酰化酶复合体等异染色质重塑因子到逆转座子位点, 进行H3K9me3修饰从而沉默基因组中逆转座元件的转录[51]。在胚胎重编程过程中, 大量转座子的DNA甲基化被去除, 此时KZFPs能够识别特定的转座子DNA序列, 使得TRIM28招募组蛋白甲基转移酶给转座子添加上抑制性修饰, 阻止转座子转录, 维持生物体的正常生长发育[52]。

另一类抑制性修饰H3K27me3主要分布于基因位点, 用以沉默兼性异染色质上的蛋白编码基因。但是, 越来越多的研究表明H3K27me3同样存在于许多逆转座子元件位点, 其在沉默逆转座子转录中也起到了重要的作用。H3K27me3由多梳抑制复合体2(polycomb repressive complex 2, PRC2)参与催化形成, PRC2中的亚基EZH2具有催化酶活性, 负责H3K27me3的形成和维持。人为地将果蝇体细胞中H3.3的27号位赖氨酸突变为蛋氨酸之后, 影响H3K27me3修饰的正常沉积, 会导致转座子的去抑制和piRNA通路基因的上调[53]。H3K27me3对转座元件的抑制不仅在物种间是普遍的, 并且能够被追溯到更远的时期; 在硅藻(*Phaeodactylum tricornutum*)和红藻(*Cyanidioschyzon merolae*)中, 被PRC2抑制的转座子比例甚至大于被PRC2抑制的基因比例[54]。H3K27me3与H3K9me2/3以及DNA甲基化协同作用, 共同调控基因组中转座元件的转录抑制[55]。

虽然核小体核心组蛋白修饰在调控转座子活

性方面发挥着重要的作用, 但是作为连接核心组蛋白的组蛋白H1在转座子活性抑制中同样发挥了不可或缺的作用[56-60]。组蛋白H1作用于核小体的连接处, 对异染色质空间结构的形成和稳定发挥关键作用。研究人员发现, 在果蝇体细胞中组蛋白H1的缺失会导致H3K9me2修饰水平的降低以及异染色质区基因尤其是逆转座子的转录激活; 进一步, 研究者发现组蛋白H1能够将H3K9甲基转移酶Su(var)3-9束缚在异染色质上, 保持转座元件的沉默[56-57]。在拟南芥的营养细胞(vegetative cell)中, 研究人员发现组蛋白H1自然耗尽后异染色质变得松散, DNA去甲基化酶DME会进入到一些逆转座元件位点, 去除逆转座子的DNA甲基化修饰, 导致逆转座子的激活[59]。异位表达组蛋白H1能够减少由DNA去甲基化导致的转座子激活, 同时也会抑制一些不依赖于DNA甲基化的转座子表达[59]。

3.3 RNA干扰通路

RNA干扰(RNA interference, RNAi)通路是大多数真核生物的关键基因调控途径之一, 主要包括短干扰RNA(siRNA和miRNA)以及piRNA通路。其核心是产生能与目标序列互补配对的小RNA, 生成RNA诱导沉默复合体(RNA-induced silencing complex, RISC)识别并沉默靶RNA, 其中Argonaute蛋白家族是在RNA沉默机制中起关键作用的蛋白质。piRNA(PIWI-interacting RNA)是能与PIWI蛋白特异性结合的小RNA, 长度为21~35 nt; PIWI蛋白特异性表达于生殖细胞中并且高度保守, 其复合物在沉默生殖系统中转座子活性方面发挥至关重要的作用, 以保证配子的正常发生[61]。

siRNA和miRNA介导的RNA干扰通路可以沉默体细胞中转座子的活性。逆转座子生成的双链RNA(dsRNA)首先被Dicer酶加工成siRNAs或miRNA-miRNA双链产物, 这些产物随后被加载到Argonaute蛋白的亚科蛋白AGO蛋白上, 形成RISC复合体, 与新生的逆转座子转录本结合。与生殖细胞中不同, AGO蛋白不以切割的方式对转座子mRNA进行沉默, 而是通过招募组蛋白修饰酶、DNA甲基化酶以及染色质重塑因子抑制mRNA的翻译, 或是诱导mRNA的脱腺苷化, 达到沉默转座子的目的[62]。

4 转座子异常激活与人类疾病

如果抑制转座子活性的机制不能正常行使, 转座子的激活和转座可以破坏基因的功能从而导致人类疾病的发生。如果转座子在配子发生过程中以及早期胚胎发育过程中发生转座并破坏基因的功能, 就可能会引起遗传疾病; 如果转座子在体细胞发育过程中发生转座可能会引起癌症和神经退行性疾病[63-67]。

研究表明, 因转座子转座而引起的遗传疾病已经在130多人中被报道, 其中包括杜氏肌萎缩症、β地中海贫血、血友病等[65]。1988年, Haig KAZAZIAN[68]报道了人类历史上第一个因转座子转座而导致遗传疾病的例子。Haig KAZAZIAN在研究血友病时, 发现在240例血友病患者中有两例是因为hLINE-1转座到因子*VIII*的第14个外显子而破坏了因子*VIII*的功能并最终导致血友病的发生[68]。随后, 研究者发现了更多的因转座子转座而导致基因突变并最终引起疾病的例子, 例如: (1) hLINE-1插入到*APC*基因中致使基因突变而破坏了*APC*基因的抑癌功能, 并最终导致人类直肠癌的发生[69-70]; (2) Alu整合到*CLCN5*基因的第11个外显子, 破坏了一个高度保守的外显子剪切增强子序列, 导致X染色体连锁的慢性肾脏疾病[71]。某些转座子序列中含有神秘的剪切位点, 如果这些转座子转座到基因内部会产生新的mRNA剪切模式。例如: 在Lynch综合征中, 研究者发现SVA转座到*PMS2*的第7个内含子而提供了一个剪切供体, 使第7个外显子和第8个外显子剪切异常, 并最终在mRNA开放阅读框中引入了一个提前终止的终止密码子[72]。此外, 因为转座子在基因组中存在大量的拷贝, 这些转座子可以提供非等位同源重组位点, 这些同源重组事件的发生可能引起突变或者重排。因Alu与Alu之间同源重组事件的发生已经导致多于70种单基因突变[73]。例如: 因Alu介导的重组会引起*UBE2T*基因的突变, 并最终导致范科尼贫血[74]。

转座子不仅仅会通过转座而引起遗传疾病, 研究结果也表明近一半的人类肿瘤组织中都有逆转座子的转座事件, 逆转座子的异常表达以及hLINE-1的激活是癌症的一大特点并且与肿瘤发生息息相关[66,75-79]。一般情况下, 正常体细胞组织中LINE-1编码的ORF1p蛋白不会表达, 但是在癌组织以及导致癌症发生的前体细胞中会发生高表达现象, 表明LINE-1的ORF1p蛋白可能可以作为某些特异肿瘤(例如直肠癌)标志物[69,78,80-81]。LINE-1的ORF1p蛋白

不仅仅存在肿瘤细胞内, 也可能在肿瘤细胞死亡后被释放到血液中; 研究表明在多种癌症患者的血液样品中都可以检测到ORF1p, 这项研究为癌症的早期诊断提供了新的标志物[78]。在肿瘤发生过程中, 染色体重塑、DNA甲基化以及组蛋白修饰的改变会促使逆转座子进一步激活。逆转座子的激活和转座不仅仅会产生更多的基因突变, 还会促进致癌基因的表达, 结果会导致肿瘤向癌症的转变或者癌细胞的转移。

转座子的异常激活还有可能导致神经退行性疾病(如阿尔茨海默病)的发生[67,82]。与正常人相比, 阿尔茨海默病患者大脑组织中逆转座子的活性水平明显升高[83]。在tau蛋白引起的神经退行性疾病的小鼠模型中, 转座子在中央神经系统中会发生明显的激活现象[84]; 并且在果蝇模式生物的大脑中表达人源tau蛋白会引起H3K9me2的丢失而导致广泛的逆转座子的激活[85]。在神经退行性疾病中, 因转座子激活而产生的dsRNA、cDNA、蛋白可能激活天然免疫系统而导致神经炎症的发生[86-87]。同时, 转座子的异常激活还有可能促进机体的衰老[88-91]。近期研究表明, 人类衰老细胞中HERVK会激活并且形成病毒样颗粒, 这种病毒样颗粒从衰老细胞中释放而进入年轻细胞会引起年轻细胞的衰老表型[88]。

5 转座子在肿瘤免疫治疗中的应用潜能

越来越多的实验数据表明, 肿瘤微环境中来源于逆转座子的核酸产物(dsRNA和cDNA)可以作为配体去结合天然免疫系统的受体, 从而激活天然免疫并最终达到消除肿瘤的目的(图4)。通过dsRNA抗体或者dsRNA富集的方法, 研究人员发现肿瘤细胞中的内源性逆转录病毒(endogenous retrovirus, ERV)、LINE-1以及SINE都具备形成dsRNA的潜力[92-96]。这些dsRNA可能主要通过以下三种方式产生: (1) 单个逆转座子位点的双向转录; (2) 同一类型逆转座子在不同基因组位点的转录; (3) 单一转录本中存在的反向重复序列经后续互补配对形成的含茎环结构的dsRNA。当逆转座子激活并产生dsRNA后, 这些dsRNA可以被RLRs(RIG-I-like receptors)和TLR3(Toll-like receptor 3)识别。RLRs包括两种受体: RIG-I和MDA5。RIG-I结合5′带有三磷酸帽子结构的平末端小片段dsRNA(>10~19 bp), 这些dsRNA可以是不完全互补配对的; MDA5更倾向于结合完全互补配对的长片段dsRNA(>300 bp)[97-98]。结合转座子dsRNA的RIG-I和MDA5会与线粒体抗病毒信号

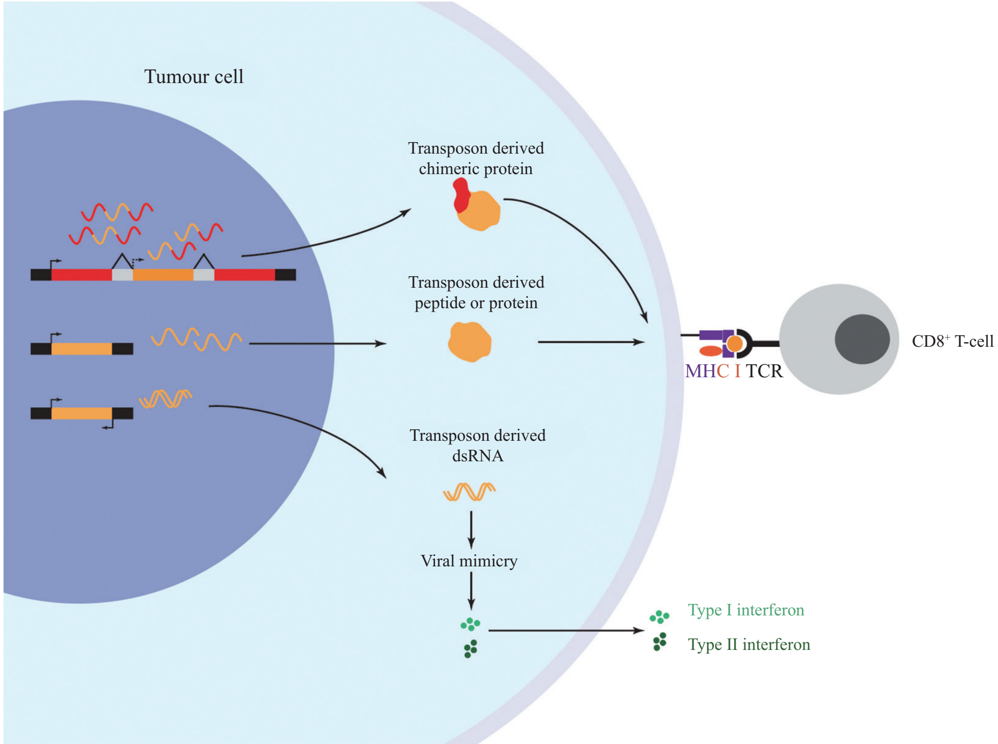


图4 转座子激活免疫系统的潜在机制

Fig. 4 The potential mechanisms that transposons triger immune response

蛋白(mitochondrial antiviral signaling protein, MAVS)相互作用, 诱导IRF3、IRF7、NF-κB向细胞核的转运, 从而促进类型I干扰素(type-I interferon, IFN-I)和促炎性细胞因子的表达[36-37]。TLR3既定位于细胞表面也存在于胞内体, 它的激活表明被活化的细胞可能从其他细胞摄取了转座子来源的dsRNA或者dsRNA从细胞质转移到了胞内体, 沉默TLR3会破坏因转座子所导致的干扰素应激基因的激活[37,92,99-100]。

某些逆转座子翻译的蛋白, 比如HERV-K和LINE-1, 具备逆转录酶活性, 这些逆转录酶可以将转座子RNA逆转录成RNA:DNA杂合体以及细胞质DNA, 这些核酸产物可以被cGAS识别而激活天然免疫系统[27,101-105]。结合RNA:DNA或者cDNA的cGAS会进一步诱导下游适配蛋白STING(stimulator of interferon genes)的活化, 促进IRF3和NF-κB向细胞核的转运, 从而启动IFN-I信号通路和促炎性细胞因子的反应。近期一项研究成果表明, 来源于转座子的RNA:DNA可以激活盲鼹鼠增生性癌变前细胞中的cGAS-STING通路, 诱导类型I干扰素依赖的细胞坏死信号通路从而阻止癌症的发生[101]。统计学数据进一步表明, 在多种类型癌症中, 来源于Gypsy、ERVL、ERV1家族的转座子的表达水平都与IFN-I反应表现出正相关性[106]。

逆转座子不仅仅会激活天然免疫系统, 同时也会激活获得性免疫系统(图4)。因逆转座子激活而诱导的IFN-I会进一步增强MHC的表达能力、活化抗原呈递细胞、促进$CD4^+$ Th1细胞的分化以及增强$CD8^+$ T细胞的功能, 所有的这些都对刺激抗肿瘤免疫反应起着重要的作用。除此之外, 由于部分逆转座子具备编码蛋白的能力, 这些逆转座子激活后会产生肿瘤特异性抗原(tumor specific antigens, TSAs), 这些多肽序列不存在于正常细胞中, 仅仅与肿瘤细胞表面的MHC结合, 可作为潜在的抗肿瘤免疫的靶点[107-109]。虽然肿瘤特异性抗原可以由肿瘤细胞内的突变基因所表达的突变蛋白产生, 但是研究表明主要可靶向的肿瘤特异性抗原往往来源于基因组中的非编码区域; 其中主要贡献者之一就是逆转座子, 并且这些来源于逆转座子的肿瘤特异性抗原存在于多种不同类型的肿瘤[110]。多项研究结果表明, 来源于逆转座子HERV-K、HERV-E、HERV-H的蛋白序列会形成肿瘤特异性抗原, 这些抗原会激活细胞毒性T细胞反应从而达到杀伤黑色素瘤、乳腺癌、卵巢癌、淋巴癌等多种癌症的目的[111-120]。利用HERV-E来源的肿瘤特异性抗原去激活$CD8^+$ T细胞反应而抵抗转移性透明细胞肾细胞癌(clear cell renal cell carcinoma, ccRCC)的课题已经进入一期临床评估阶段(mccRCC; NCT03354390)。实验动物模型同样表明, 因缺失SETDB1而激活的逆转座子可以形成肿瘤特异性抗原, 这些抗原可以激活小鼠中转座子特异的细胞毒性T细胞反应从而有效地消除肿瘤[42]。

因为逆转座子激活能够刺激天然免疫系统以及具备形成肿瘤特异性抗原的潜能, 所以逆转座子被认为可以成为免疫治疗的潜在靶点。因为逆转座子的活性受到表观遗传因子的严格调控, 所以靶向表观遗传因子从而激活逆转座子的活性成为首选的靶点。采用抑制DNA甲基转移酶、组蛋白甲基转移酶、组蛋白去乙酰化酶的小分子药物而激活逆转座子的活性, 可以有效地激活天然免疫系统以及获得性免疫系统而达到抑制肿瘤的目的[36-37,106,108,121-122]。除了使用小分子药物外, 研究人员发现通过直接抑制调控组蛋白修饰的蛋白因子也可以达到很好的抑制肿瘤的目的。例如: (1) 突变SETDB1和HUSH复合物会导致H3K9me3无法富集到逆转座子位点从而激活逆转座子的表达; 因H3K9me3异常而激活的LINE-1和ERV分别激活天然免疫系统和获得性免疫系统, 最终达到抑制肿瘤的目的[42,93]; (2) 在肿瘤细胞内干扰FBXO44/SUV39H1复合物的功能可以促进逆转座子的表达, 激活下游IFN-I反应而限制肿瘤生长[123]; (3) 破坏LSD1的活性会使H3K4me2在ERVs区域积累而促进ERVs的表达, ERVs的激活产生的dsRNA会诱导TLR3和MDA5依赖的IFN-I信号通路, 并且会进一步促进$CD4^+$和$CD8^+$ T细胞向肿瘤微环境的浸润, 最终抑制肿瘤的生长[92]。此外, 通过设计改造针对HERV-K的Env蛋白以及RN7SL1(来源于Alu) RNA的CAR T细胞同样表现出显著的抗肿瘤效果[117,124]。

6 总结与展望

转座子几乎存在于所有的有机生命体中, 并且占据了近一半的人类基因组DNA。由于遗传背景的差异, 每个人所携带的有转座能力转座子以及因转座子而导致的结构变异可能都是非常特异的, 这些差异可能与疾病发生息息相关。在进化过程中, 虽然宿主已经在某种程度上驯服了基因组中的转座元

件并且利用转座元件来调控基因表达从而维持自身发育, 但是转座子的异常激活和转座还是会时常发生并最终导致疾病的发生。转座子和宿主之间的军备竞赛是一个非常复杂的动态过程, 对于体细胞发育过程中转座子活性的调控机制以及转座子激活导致的结果方面的研究还不足, 研究者需要开展更多的实验去解析这一基本的生物学问题。尽管目前关于转座子和免疫系统之间关系的研究已经取得了一些进展, 但是利用转座子作为免疫治疗的靶标仍然具有很大的挑战性。利用新的方法和分析工具去深入解析单细胞水平中转座子的活性对于我们研究转座子在体细胞发育过程中的作用或者肿瘤微环境中的免疫原性将具有重要的作用。所以, 阐明转座子的生理活性和调控网路, 不仅仅是基本的生物学问题, 还会为转座子的转化应用提供理论基础。

参考文献 (References)

[1] MCCLINTOCK B M. The origin and behavior of mutable loci in maize [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 1950, 36(6): 344-55.

[2] BOURQUE G, BURNS K H, GEHRING M, et al. Ten things you should know about transposable elements [J]. Genome Biol, 2018, 19(1): 199.

[3] VOLKMAN H E, STETSON D B. The enemy within: endogenous retroelements and autoimmune disease [J]. Nat Immunol, 2014, 15(5): 415-22.

[4] RICHARDSON S R, MORELL S, FAULKNER G J. L1 retrotransposons and somatic mosaicism in the brain [J]. Annu Rev Genet, 2014, 48: 1-27.

[5] COST G J, FENG Q, JACQUIER A, et al. Human L1 element target-primed reverse transcription *in vitro* [J]. EMBO J, 2002, 21(21): 5899-910.

[6] DEWANNIEUX M, ESNAULT C, HEIDMANN T. LINE-mediated retrotransposition of marked Alu sequences [J]. Nat Genet, 2003, 35(1): 41-8.

[7] MODZELEWSKI A J, GAN CHONG J, WANG T, et al. Mammalian genome innovation through transposon domestication [J]. Nat Cell Biol, 2022, 24(9): 1332-40.

[8] FUEYO R, JUDD J, FESCHOTTE C, et al. Roles of transposable elements in the regulation of mammalian transcription [J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2022, 23(7): 481-97.

[9] LIANG L, CAO C, JI L, et al. Complementary Alu sequences mediate enhancer-promoter selectivity [J]. Nature, 2023, 619(7971): 868-75.

[10] KUNARSO G, CHIA N Y, JEYAKANI J, et al. Transposable elements have rewired the core regulatory network of human embryonic stem cells [J]. Nat Genet, 2010, 42(7): 631-4.

[11] CHOUDHARY M N, FRIEDMAN R Z, WANG J T, et al. Co-opted transposons help perpetuate conserved higher-order chromosomal structures [J]. Genome Biol, 2020, 21(1): 16.

[12] HONG Y, BIE L, ZHANG T, et al. SAFB restricts contact domain boundaries associated with L1 chimeric transcription [J]. Mol Cell, 2024, 84(9): 1637-50,e10.

[13] MIYAWAKI S, KUROKI S, MAEDA R, et al. The mouse Sry locus harbors a cryptic exon that is essential for male sex determination [J]. Science, 2020, 370(6512): 121-4.

[14] FLEMR M, MALIK R, FRANKE V, et al. A retrotransposon-driven dicer isoform directs endogenous small interfering RNA production in mouse oocytes [J]. Cell, 2013, 155(4): 807-16.

[15] ANDREW J, MODZELEWSKI W S, CHEN J Q, et al. A mouse-specific retrotransposon drives a conserved Cdk2ap1 isoform essential for development [J]. Cell, 2021, 184(22): 5541-58,e22.

[16] SENFT A D, MACFARLAN T S. Transposable elements shape the evolution of mammalian development [J]. Nat Rev Genet, 2021, 22(11): 691-711.

[17] CHUONG E B, ELDE N C, FESCHOTTE C. Regulatory evolution of innate immunity through co-option of endogenous retroviruses [J]. Science, 2016, 351(6277): 1083-7.

[18] XIA B, ZHANG W, ZHAO G, et al. On the genetic basis of tail-loss evolution in humans and apes [J]. Nature, 2024, 626(8001): 1042-8.

[19] PASTUZYN E D, DAY C E, KEARNS R B, et al. The neuronal gene arc encodes a repurposed retrotransposon gag protein that mediates intercellular RNA transfer [J]. Cell, 2018, 172(1/2): 275-88,e18.

[20] ASHLEY J, CORDY B, LUCIA D, et al. Retrovirus-like Gag protein Arc1 binds RNA and traffics across synaptic boutons [J]. Cell, 2018, 172(1/2): 262-74,e11.

[21] ONO R, NAKAMURA K, INOUE K, et al. Deletion of Peg10, an imprinted gene acquired from a retrotransposon, causes early embryonic lethality [J]. Nat Genet, 2006, 38(1): 101-6.

[22] SHIURA H, ONO R, TACHIBANA S, et al. PEG10 viral aspartic protease domain is essential for the maintenance of fetal capillary structure in the mouse placenta [J]. Development, 2021, 148(19): dev199564.

[23] MI S, LEE X, LI X, et al. Syncytin is a captive retroviral envelope protein involved in human placental morphogenesis [J]. Nature, 2000, 403(6771): 785-9.

[24] DUPRESSOIR A, VERNOCHET C, BAWA O, et al. Syncytin-A knockout mice demonstrate the critical role in placentation of a fusogenic, endogenous retrovirus-derived, envelope gene [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2009, 106(29): 12127-32.

[25] JOHN A, FRANK M S, HARRISON B, et al. Evolution and antiviral activity of a human protein of retroviral origin [J]. Science, 2022, 378(6618): 422-8.

[26] GROW E J, FLYNN R A, CHAVEZ S L, et al. Intrinsic retroviral reactivation in human preimplantation embryos and pluripotent cells [J]. Nature, 2015, 522(7555): 221-5.

[27] WANG L, TRACY L, SU W, et al. Retrotransposon activation during *Drosophila* metamorphosis conditions adult antiviral responses [J]. Nat Genet, 2022, 54(12): 1933-45.

[28] HEIDI G, PARKER B M V, PASCALE QUIGNON, et al. An expressed Fgf4 retrogene is associated with breed-defining chondrodysplasia in domestic dogs [J]. Science, 2009, 325(5943): 995-8.

[29] LISCH D. How important are transposons for plant evolution [J]? Nat Rev Genet, 2013, 14(1): 49-61.

[30] VAN'T HOF A E, CAMPAGNE P, RIGDEN D J, et al. The industrial melanism mutation in British peppered moths is a trans-

posable element [J]. Nature, 2016, 534(7605): 102-5.
[31] ALMEIDA M V, VERNAZ G, PUTMAN A L K, et al. Taming transposable elements in vertebrates: from epigenetic silencing to domestication [J]. Trends Genet, 2022, 38(6): 529-53.
[32] ALLIS C D, JENUWEIN T. The molecular hallmarks of epigenetic control [J]. Nat Rev Genet, 2016, 17(8): 487-500.
[33] WALSH C P, CHAILLET J R, BESTOR T H. Transcription of IAP endogenous retroviruses is constrained by cytosine methylation [J]. Nat Genet, 1998, 20(2): 116-7.
[34] BOURC'HIS D, BESTOR T H. Meiotic catastrophe and retrotransposon reactivation in male germ cells lacking Dnmt3L [J]. Nature, 2004, 431(7004): 96-9.
[35] BARAU J, TEISSANDIER A, ATASHA ZAMUDIO N, et al. The DNA methyltransferase DNMT3C protects male germ cells from transposon activity [J]. Science, 2016, 354(6314): 909-12.
[36] ROULOIS D, LOO YAU H, SINGHANIA R, et al. DNA-demethylating agents target colorectal cancer cells by inducing viral mimicry by endogenous transcripts [J]. Cell, 2015, 162(5): 961-73.
[37] CHIAPPINELLI K B, STRISSEL P L, DESRICHARD A, et al. Inhibiting DNA methylation causes an interferon response in cancer via dsRNA including endogenous retroviruses [J]. Cell, 2015, 162(5): 974-86.
[38] SCHOTTA G, EBERT A, KRAUSS V, et al. Central role of *Drosophila* SU(VAR)3-9 in histone H3-K9 methylation and heterochromatic gene silencing [J]. EMBO J, 2002, 21(5): 1121-31.
[39] LACHNER M, O'CARROLL D, REA S, et al. Methylation of histone H3 lysine 9 creates a binding site for HP1 proteins [J]. Nature, 2001, 410(6824): 116-20.
[40] NAKAYAMA J, RICE J C, STRAHL B D, et al. Role of h istone H3 lysine 9 methylation in epigenetic control of heterochromatin assembly [J]. Science, 2001, 292(5514): 110-3.
[41] ANTOINEH F M, PETERS D O, HARRY SCHERTHAN K M, et al. Loss of the Suv39h histone methyltransferases impairs mammalian heterochromatin and genome stability [J]. Cell, 2001, 107: 323-37.
[42] GRIFFIN G K, WU J, IRACHETA-VELLVE A, et al. Epigenetic silencing by SETDB1 suppresses tumour intrinsic immunogenicity [J]. Nature, 2021, 595(7866): 309-14.
[43] TCHASOVNIKAROVA I A, TIMMS R T, MATHESON N J, et al. GENE SILENCING. Epigenetic silencing by the HUSH complex mediates position-effect variegation in human cells [J]. Science, 2015, 348(6242): 1481-5.
[44] LIU N, LEE C H, SWIGUT T, et al. Selective silencing of euchromatic L1s revealed by genome-wide screens for L1 regulators [J]. Nature, 2018, 553(7687): 228-32.
[45] GARLAND W, MÜLLER I, WU M, et al. Chromatin modifier HUSH co-operates with RNA decay factor NEXT to restrict transposable element expression [J]. Mol Cell, 2022, 82(9): 1691-707,e8.
[46] WELLS J N, CHANG N C, MCCORMICK J, et al. Transposable elements drive the evolution of metazoan zinc finger genes [J]. Genome Res, 2023, 33(8): 1325-39.
[47] PONTIS J, PLANET E, OFFNER S, et al. Hominoid-specific transposable elements and KZFPs facilitate human embryonic genome activation and control transcription in naive human ESCs [J]. Cell Stem Cell, 2019, 24(5): 724-35,e5.
[48] YANG B X, EL FARRAN C A, GUO H C, et al. Systematic identification of factors for provirus silencing in embryonic stem cells [J]. Cell, 2015, 163(1): 230-45.
[49] JACOBS F M, GREENBERG D, NGUYEN N, et al. An evolutionary arms race between KRAB zinc-finger genes ZNF91/93 and SVA/L1 retrotransposons [J]. Nature, 2014, 516(7530): 242-5.
[50] WOLF D, GOFF S P. Embryonic stem cells use ZFP809 to silence retroviral DNAs [J]. Nature, 2009, 458(7242): 1201-4.
[51] ROWE H M, JAKOBSSON J, MESNARD D, et al. KAP1 controls endogenous retroviruses in embryonic stem cells [J]. Nature, 2010, 463(7278): 237-40.
[52] IMBEAULT M, HELLEBOID P Y, TRONO D. KRAB zinc-finger proteins contribute to the evolution of gene regulatory networks [J]. Nature, 2017, 543(7646): 550-4.
[53] CHAOUCH A, BERLANDI J, CHEN C C L, et al. Histone H3.3 K27M and K36M mutations de-repress transposable elements through perturbation of antagonistic chromatin marks [J]. Mol Cell, 2021, 81(23): 4876-90,e7.
[54] HISANAGA T, ROMANI F, WU S, et al. The Polycomb repressive complex 2 deposits H3K27me3 and represses transposable elements in a broad range of eukaryotes [J]. Curr Biol, 2023, 33(20): 4367-80,e9.
[55] COSBY R L, CHANG N C, FESCHOTTE C. Host-transposon interactions: conflict, cooperation, and cooption [J]. Genes Dev, 2019, 33(17/18): 1098-116.
[56] LU X W, WONTAKAL S N, KAVI H, et al. *Drosophila* H1 regulates the genetic activity of heterochromatin by recruitment of Su(var)3-9 [J]. Science, 2013, 340(6128): 78-81.
[57] VUJATOVIC O, ZARAGOZA K, VAQUERO A, et al. *Drosophila* melanogaster linker histone dH1 is required for transposon silencing and to preserve genome integrity [J]. Nucleic Acids Res, 2012, 40(12): 5402-14.
[58] HEALTON S E, PINTO H D, MISHRA L N, et al. H1 linker histones silence repetitive elements by promoting both histone H3K9 methylation and chromatin compaction [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2020, 117(25): 14251-8.
[59] HE S, VICKERS M, ZHANG J, et al. Natural depletion of histone H1 in sex cells causes DNA demethylation, heterochromatin decondensation and transposon activation [J]. eLife, 2019, 8: e42530.
[60] YANG S M, KIM B J, NORWOOD TORO L, et al. H1 linker histone promotes epigenetic silencing by regulating both DNA methylation and histone H3 methylation [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2013, 110(5): 1708-13.
[61] WANG X, RAMAT A, SIMONELIG M, et al. Emerging roles and functional mechanisms of PIWI-interacting RNAs [J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2022, 24(2): 123-41.
[62] HANNON A, HANNON G J. Conserved themes in small-RNA mediated transposon control [J]. Trends Cell Biol, 2008, 18(3): 136-48.
[63] BURNS K H. Repetitive DNA in disease [J]. Science, 2022, 376(6591): 353-4.
[64] PAYER L M, BURNS K H. Transposable elements in human genetic disease [J]. Nat Rev Genet, 2019, 20(12): 760-72.
[65] KAZAZIAN H H, Jr, MORAN J V. Mobile DNA in health and disease [J]. N Engl J Med, 2017, 377(4): 361-70.
[66] BURNS K H. Transposable elements in cancer [J]. Nat Rev Can-

cer, 2017, 17(7): 415-24.
[67] EVERING T H, MARSTON J L, GAN L, et al. Transposable elements and Alzheimer's disease pathogenesis [J]. Trends Neurosci, 2022, 46(3): 170-2.
[68] KAZAZIAN H H, Jr, WONG C, YOUSSOUFIAN H, et al. Haemophilia A resulting from *de novo* insertion of L1 sequences represents a novel mechanism for mutation in man [J]. Nature, 1988, 332(6160): 164-6.
[69] SCOTT E C, GARDNER E J, MASOOD A, et al. A hot L1 retrotransposon evades somatic repression and initiates human colorectal cancer [J]. Genome Res, 2016, 26(6): 745-55.
[70] MIKI Y, NISHISHO I, HORII A, et al. Disruption of the APC gene by a retrotransposal insertion of L1 sequence in a colon cancer [J]. Cancer Res, 1992, 52(3): 643-5.
[71] CLAVERIE-MARTIN F, FLORES C, ANTON-GAMERO M, et al. The Alu insertion in the CLCN5 gene of a patient with Dent's disease leads to exon 11 skipping [J]. J Hum Genet, 2005, 50(7): 370-4.
[72] VAN DER KLIFT H M, TOPS C M, HES F J, et al. Insertion of an SVA element, a nonautonomous retrotransposon, in PMS2 intron 7 as a novel cause of Lynch syndrome [J]. Hum Mutat, 2012, 33(7): 1051-5.
[73] CORDAUX R, BATZER M A. The impact of retrotransposons on human genome evolution [J]. Nat Rev Genet, 2009, 10(10): 691-703.
[74] RICKMAN K A, LACH F P, ABHYANKAR A, et al. Deficiency of UBE2T, the E2 ubiquitin ligase necessary for FANCD2 and FANCI ubiquitination, causes FA-T subtype of Fanconi anemia [J]. Cell Rep, 2015, 12(1): 35-41.
[75] RODRIGUEZ-MARTIN B, ALVAREZ E G, BAEZ-ORTEGA A, et al. Pan-cancer analysis of whole genomes identifies driver rearrangements promoted by LINE-1 retrotransposition [J]. Nat Genet, 2020, 52(3): 306-19.
[76] TUBIO J M C, LI Y, JU Y S, et al. Mobile DNA in cancer. Extensive transduction of nonrepetitive DNA mediated by L1 retrotransposition in cancer genomes [J]. Science, 2014, 345(6196): 1251343.
[77] LEE E, ISKOW R, YANG L, et al. Landscape of somatic retrotransposition in human cancers [J]. Science, 2012, 337(6097): 967-71.
[78] TAYLOR M S, WU C, FRIDY P C, et al. Ultrasensitive detection of circulating LINE-1 ORF1p as a specific multicancer biomarker [J]. Cancer Discov, 2023, 13(12): 2532-47.
[79] RAJURKAR M, PARIKH A R, SOLOVYOV A, et al. Reverse transcriptase inhibition disrupts repeat element life cycle in colorectal cancer [J]. Cancer Discov, 2022, 12(6): 1462-81.
[80] ARDELJAN D, TAYLOR M S, TING D T, et al. The human long interspersed element-1 retrotransposon: an emerging biomarker of neoplasia [J]. Clin Chem, 2017, 63(4): 816-22.
[81] RODIC N, SHARMA R, SHARMA R, et al. Long interspersed element-1 protein expression is a hallmark of many human cancers [J]. Am J Pathol, 2014, 184(5): 1280-6.
[82] GORBUNOVA V, SELUANOV A, MITA P, et al. The role of retrotransposable elements in ageing and age-associated diseases [J]. Nature, 2021, 596(7870): 43-53.
[83] GUO C, JEONG H H, HSIEH Y C, et al. Tau activates transposable elements in Alzheimer's disease [J]. Cell Rep, 2018, 23(10): 2874-80.
[84] RAMIREZ P, ZUNIGA G, SUN W, et al. Pathogenic tau accelerates aging-associated activation of transposable elements in the mouse central nervous system [J]. Prog Neurobiol, 2022, 208: 102181.
[85] SUN W, SAMIMI H, GAMEZ M, et al. Pathogenic tau-induced piRNA depletion promotes neuronal death through transposable element dysregulation in neurodegenerative tauopathies [J]. Nat Neurosci, 2018, 21(8): 1038-48.
[86] DEMBNY P, NEWMAN A G, SINGH M, et al. Human endogenous retrovirus HERV-K(HML-2) RNA causes neurodegeneration through Toll-like receptors [J]. JCI Insight, 2020, 5(7): e131093.
[87] JONSSON M E, GARZA R, SHARMA Y, et al. Activation of endogenous retroviruses during brain development causes an inflammatory response [J]. EMBO J, 2021, 40(9): e106423.
[88] LIU X, LIU Z, WU Z, et al. Resurrection of endogenous retroviruses during aging reinforces senescence [J]. Cell, 2023, 186(2): 287-304,e26.
[89] STURM A, SASKOI E, HOTZI B, et al. Downregulation of transposable elements extends lifespan in *Caenorhabditis elegans* [J]. Nat Commun, 2023, 14(1): 5278.
[90] DE CECCO M, ITO T, PETRASHEN A P, et al. L1 drives IFN in senescent cells and promotes age-associated inflammation [J]. Nature, 2019, 566(7742): 73-8.
[91] LI W, PRAZAK L, CHATTERJEE N, et al. Activation of transposable elements during aging and neuronal decline in *Drosophila* [J]. Nat Neurosci, 2013, 16(5): 529-31.
[92] SHENG W, LAFLEUR M W, NGUYEN T H, et al. LSD1 ablation stimulates anti-tumor immunity and enables checkpoint blockade [J]. Cell, 2018, 174(3): 549-63,e19.
[93] TUNBAK H, ENRIQUEZ-GASCA R, TIE C H C, et al. The HUSH complex is a gatekeeper of type I interferon through epigenetic regulation of LINE-1s [J]. Nat Commun, 2020, 11(1): 5387.
[94] CHEN R, ISHAK C A, DE CARVALHO D D. Endogenous retroelements and the viral mimicry response in cancer therapy and cellular homeostasis [J]. Cancer Discov, 2021, 11(11): 2707-25.
[95] REID CAHN A, BHARDWAJ N, VABRET N. Dark genome, bright ideas: recent approaches to harness transposable elements in immunotherapies [J]. Cancer Cell, 2022, 40(8): 792-7.
[96] ISHAK C A, CLASSON M, DE CARVALHO D D. Deregulation of retroelements as an emerging therapeutic opportunity in cancer [J]. Trends Cancer, 2018, 4(8): 583-97.
[97] REHWINKEL J, GACK M U. RIG-I-like receptors: their regulation and roles in RNA sensing [J]. Nat Rev Immunol, 2020, 20(9): 537-51.
[98] ABLASSER A, HUR S. Regulation of cGAS- and RLR-mediated immunity to nucleic acids [J]. Nat Immunol, 2020, 21(1): 17-29.
[99] WU Q, NIE D Y, BA-ALAWI W, et al. PRMT inhibition induces a viral mimicry response in triple-negative breast cancer [J]. Nat Chem Biol, 2022, 18(8): 821-30.
[100] YU P, LUBBEN W, SLOMKA H, et al. Nucleic acid-sensing Toll-like receptors are essential for the control of endogenous retrovirus viremia and ERV-induced tumors [J]. Immunity, 2012, 37(5): 867-79.
[101] ZHAO Y, ORESKOVIC E, ZHANG Q, et al. Transposon-trig-

gered innate immune response confers cancer resistance to the blind mole rat [J]. Nat Immunol, 2021 , 22(10): 1219-30.
[102] MANKAN A K, SCHMIDT T, CHAUHAN D, et al. Cytosolic RNA:DNA hybrids activate the cGAS-STING axis [J]. EMBO J, 2014, 33(24): 2937-46.
[103] SLAVIK K M, MOREHOUSE B R, RAGUCCI A E, et al. cGAS-like receptors sense RNA and control 3′2′-cGAMP signaling in *Drosophila* [J]. Nature, 2021, 597(7874):109-13.
[104] HOLLEUFER A, WINTHER K G, GAD H H, et al. Two cGAS-like receptors induce antiviral immunity in *Drosophila* [J]. Nature, 2021, 597(7874): 114-8.
[105] ZHANG S M, CAI W L, LIU X, et al. KDM5B promotes immune evasion by recruiting SETDB1 to silence retroelements [J]. Nature, 2021, 598(7882): 682-7.
[106] KONG Y, ROSE C M, CASS A A, et al. Transposable element expression in tumors is associated with immune infiltration and increased antigenicity [J]. Nat Commun, 2019, 10(1): 5228.
[107] SHAH N M, JANG H J, LIANG Y, et al. Pan-cancer analysis identifies tumor-specific antigens derived from transposable elements [J]. Nat Genet, 2023, 55(4): 631-9.
[108] GOYAL A, BAUER J, HEY J, et al. DNMT and HDAC inhibition induces immunogenic neoantigens from human endogenous retroviral element-derived transcripts [J]. Nat Commun, 2023, 14(1): 6731.
[109] BONTÉ P E, ARRIBAS Y A, MERLOTTI A, et al. Single-cell RNA-seq-based proteogenomics identifies glioblastoma-specific transposable elements encoding HLA-I-presented peptides [J]. Cell Rep, 2022, 39(10): 110916.
[110] LAUMONT C M, VINCENT K, HESNARD L, et al. Noncoding regions are the main source of targetable tumor-specific antigens [J]. Sci Transl Med, 2018, 10(470): eaau5516.
[111] SCHIAVETTI F, THONNARD J, COLAU D, et al. A human endogenous retroviral sequence encoding an antigen recognized on melanoma by cytolytic T lymphocytes [J]. Cancer Res, 2002, 62(19): 5510-6.
[112] SCHMITZ-WINNENTHAL F H, GALINDO-ESCOBEDO L V, RIMOLDI D, et al. Potential target antigens for immunotherapy in human pancreatic cancer [J]. Cancer Lett, 2007, 252(2): 290-8.
[113] TAKAHASHI Y, HARASHIMA N, KAJIGAYA S, et al. Regression of human kidney cancer following allogeneic stem cell transplantation is associated with recognition of an HERV-E antigen by T cells [J]. J Clin Invest, 2008, 118(3): 1099-109.
[114] WANG-JOHANNING F, RADVANYI L, RYCAJ K, et al. Human endogenous retrovirus K triggers an antigen-specific immune response in breast cancer patients [J]. Cancer Res, 2008, 68(14): 5869-77.
[115] MULLINS C S, LINNEBACHER M. Endogenous retrovirus sequences as a novel class of tumor-specific antigens: an example of HERV-H env encoding strong CTL epitopes [J]. Cancer Immunol Immunother, 2012, 61(7): 1093-100.
[116] WANG-JOHANNING F, RYCAJ K, PLUMMER J B, et al. Immunotherapeutic potential of anti-human endogenous retrovirus-K envelope protein antibodies in targeting breast tumors [J]. J Natl Cancer Inst, 2012, 104(3): 189-210.
[117] KRISHNAMURTHY J, RABINOVICH B A, MI T, et al. Genetic engineering of T cells to target HERV-K, an ancient retrovirus on melanoma [J]. Clin Cancer Res, 2015, 21(14): 3241-51.
[118] RYCAJ K, PLUMMER J B, YIN B, et al. Cytotoxicity of human endogenous retrovirus K-specific T cells toward autologous ovarian cancer cells [J]. Clin Cancer Res, 2015, 21(2): 471-83.
[119] PANDA A, DE CUBAS A A, STEIN M, et al. Endogenous retrovirus expression is associated with response to immune checkpoint blockade in clear cell renal cell carcinoma [J]. JCI Insight, 2018, 3(16): e121522.
[120] SAINI S K, ORSKOV A D, BJERREGAARD A M, et al. Human endogenous retroviruses form a reservoir of T cell targets in hematological cancers [J]. Nat Commun, 2020, 11(1): 5660.
[121] MEHDIPOUR P, MARHON S A, ETTAYEBI I, et al. Epigenetic therapy induces transcription of inverted SINEs and ADAR1 dependency [J]. Nature, 2020, 588(7836): 169-73.
[122] CANADAS I, THUMMALAPALLI R, KIM J W, et al. Tumor innate immunity primed by specific interferon-stimulated endogenous retroviruses [J]. Nat Med, 2018, 24(8): 1143-50.
[123] SHEN J Z, QIU Z, WU Q, et al. FBXO44 promotes DNA replication-coupled repetitive element silencing in cancer cells [J]. Cell, 2020, 184(2): 352-69,e23.
[124] JOHNSON L R, LEE D Y, EACRET J S, et al. The immunostimulatory RNA RN7SL1 enables CAR-T cells to enhance autonomous and endogenous immune function [J]. Cell, 2021, 184(19): 4981-95,e14.