



谭静, 中山大学肿瘤防治中心/华南恶性肿瘤全国重点实验室教授、博士生导师。国家海外高层次人才青年项目获得者。长期致力于肿瘤遗传与表观遗传调控肿瘤治疗抵抗研究, 研究方向包括肿瘤免疫逃逸机制、新型抗癌药物平台构建和筛选及肿瘤治疗耐药机制研究。主持国家自然科学基金重点国际合作项目、面上项目等多个项目。目前发表SCI论文60余篇, 其中包括以第一作者或通讯作者(含共同)身份在*Nat Genet* (2篇)、*Cancer Cell* (2篇)、*Cancer Discov* (2篇)、*Gut*、*J Clin Invest* (3篇)、*Leukemia* (2篇)、*Genes Dev*、*PNAS* (2篇)等国际知名杂志上发表的29篇论文。

靶向表观遗传调控的肿瘤治疗进展

陈剑锋 王雅丽 王沛莉 钟桂香 谭静*

(华南恶性肿瘤防治全国重点实验室, 广东省恶性肿瘤临床医学研究中心, 中山大学肿瘤防治中心, 广州 510060)

摘要 新型肿瘤治疗策略开发一直是肿瘤学领域的热点方向。表观遗传变异在肿瘤发生发展中发挥着重要作用, 包括DNA甲基化、组蛋白修饰、非编码RNA等多个层面的调控机制。近年来, 鉴于表观遗传动态可逆的特点, 靶向表观遗传调控作为一种新型的肿瘤治疗策略备受关注。该文将从肿瘤表观遗传特征的治疗策略和靶向表观遗传调控克服肿瘤治疗抵抗两方面综述靶向表观遗传调控在肿瘤治疗中的最新进展, 旨在为肿瘤治疗领域的研究人员提供参考和启发, 促进靶向表观遗传调控方案在肿瘤治疗中的应用与发展。

关键词 肿瘤治疗; 表观遗传调控; 靶向治疗; 治疗抵抗; 临床应用

Advances in Cancer Therapy by Targeting Epigenetic Regulation

CHEN Jianfeng, WANG Yali, WANG Peili, ZHONG Guixiang, TAN Jing*

(State Key Laboratory of Oncology in South China, Guangdong Provincial Clinical Research Center for Cancer, Sun Yat-sen University Cancer Center, Guangzhou 510060, China)

Abstract New therapeutics for cancer treatment is one of hotspot fields of medical oncology. Epigenetic regulation plays a crucial role in tumorigenesis, including DNA methylation, histone modification, and non-coding RNA regulation. In recent years, epigenetic therapy has been attractive strategy for cancer treatment due to the dynamic reversibility of epigenetic changes. Here the latest progression in epigenetic therapies in tumor treatment is reviewed from two aspects: targeted therapeutic strategies based on cancer epigenetic alteration, and highlighting epigenetic therapy to overcome anti-cancer drug resistance. It aims to provide references and inspiration for researchers in the field of cancer treatment, promoting the application and development of targeted epigenetic regulation in cancer treatment.

Keywords cancer treatment; epigenetic regulation; targeted therapy; drug resistance; clinical application

收稿日期: 2023-11-20

接受日期: 2023-12-06

广东省基础与应用基础研究基金(批准号: 2021A1515011131)资助的课题

*通讯作者: Tel: 13632129889, E-mail: tanjing@sysucc.org.cn

Received: November 20, 2023

Accepted: December 6, 2023

This work was supported by the Guangdong Basic and Applied Basic Research Foundation (Grant No.2021A1515011131)

*Corresponding author. Tel: +86-13632129889, E-mail: tanjing@sysucc.org.cn

1 表观遗传调控是动态可逆的过程

表观遗传调控是一种在没有改变DNA序列的情况下, 通过改变基因表达的方式来影响细胞功能的机制。这种调控方式是动态的, 可以在生物体内外的各种环境刺激下发生变化^[1]。更重要的是, 这种调控方式是可逆的, 这使我们靶向表观遗传调控进行肿瘤治疗成为可能^[2]。

1.1 表观遗传调控的动态性

表观遗传调控的动态性, 即其能够根据环境变化进行调整, 是其最为显著的特性之一^[3]。首先, 表观遗传调控的动态性体现在其对环境刺激的敏感性上。当细胞受到某种刺激时, 表观遗传调控可以迅速地调整基因的表达模式, 使得一些基因的表达水平增加, 而其他基因的表达水平降低^[4-5]。其次, 表观遗传调控的动态性体现在其调控机制的多样性。表观遗传调控主要包括DNA甲基化、组蛋白修饰和非编码RNA的调控。这些机制各有特点, 但都能够根据环境变化调整基因的表达^[6]。例如, DNA甲基化通常会导致基因的沉默, 而组蛋白修饰则可以增加或减少基因的表达量^[7]。非编码RNA, 如microRNA和long non-coding RNA, 也可以通过与mRNA或DNA相互作用, 影响基因的表达^[8]。此外, 表观遗传调控的动态性还体现在其对环境变化的应答速度上。相比于基因序列的改变, 表观遗传调控的变化更为迅速, 可以在短时间内响应环境的改变。在大多数细胞内, DNA并不会通过响应环境来发生突变, 表观遗传调控主要改变基因的活性状态, 而不是改变基因序列, 因此其对环境响应相对迅速^[9]。总的来说, 表观遗传调控的动态性是其对环境变化的敏感性、调控机制的多样性和应答速度的快速性的综合体现。这种动态性使得表观遗传调控成为了生物体对环境变化的重要应答机制。

1.2 表观遗传调控的可逆性

表观遗传调控的可逆性是表观遗传学的一个重要研究领域, 它主要包括调控效果的可逆性和调控机制的可逆性两个方面。较之于遗传突变, 表观遗传调控的可逆性相对容易实现。

表观遗传调控的可逆性首先是调控效果的可逆。表观遗传调控可以改变基因的表达状态, 使基因从正常状态变为被抑制状态, 或者从被抑制状态恢复到正常状态。这种状态的转换并非一成不变, 而是可以通过相应的调控手段进行逆转。例如, 通

过改变环境因素, 如营养状况、荷尔蒙水平等, 或者通过药物干预, 可以使被抑制的基因恢复表达, 或者使过度表达的基因恢复到正常水平^[10-11]。这种调控效果的可逆性为疾病的治疗提供了可能, 如通过调控基因的表达状态, 可以对癌症、神经退行性疾病等疾病进行治疗。

表观遗传调控的可逆性其次是调控机制的可逆, 主要体现在DNA甲基化和组蛋白修饰两种方式上。DNA甲基化是一种重要的表观遗传调控机制, 它可以改变DNA的化学结构, 从而影响基因的表达。然而, DNA甲基化并非不可逆, 可以通过5-Aza-cytidine、decitabine等DNA甲基转移酶抑制剂(DN-MTi)使DNA去甲基化恢复到原始状态^[12]。组蛋白修饰也是一种重要的表观遗传调控机制, 它可以通过添加或去除化学基团, 改变组蛋白的结构和功能, 从而影响基因的表达。同样, 组蛋白修饰也是可逆的, 如可以通过EZH2抑制剂GSK126或JMJD3抑制剂GSK-J4处理调控H3K27me3水平^[13-14]。这种调控机制的可逆性为基因表达的精细调控提供了可能。

总而言之, 表观遗传调控的可逆性在很多生物过程(例如发育、衰老、疾病等)中都起到了重要的作用。因此, 研究表观遗传调控的可逆性对于理解这些生物过程具有重要的意义。此外, 表观遗传调控的可逆性也为疾病的治疗提供了新的思路。

2 表观遗传调控异常与肿瘤发生发展

表观遗传调控异常是肿瘤发生发展的重要因素。在多种类型的肿瘤中, 都可以观察到表观遗传调控异常, 包括DNA甲基化异常、组蛋白修饰异常和非编码RNA调控异常等(图1)。

2.1 DNA甲基化异常与肿瘤

DNA甲基化是一种重要的表观遗传调控机制, 主要通过在胞嘧啶的C5位加上甲基基团, 影响染色质的结构和基因的表达。在正常情况下, DNA甲基化是维持基因表达稳定的重要机制。然而, DNA甲基化机制在肿瘤细胞中常常发生异常, 这种异常包括全基因组低甲基化和基因启动子区域高甲基化两种情况^[15-16]。全基因组低甲基化可能导致基因组不稳定, 诱发肿瘤。如在AML患者大约65%的DNMT3A突变中存在R882突变, 这种热点突变不仅严重减弱了DNMT3A的催化活性, 而且还通过抑制野生型DNMT3A的活性, 展现出了一种显性负效应,

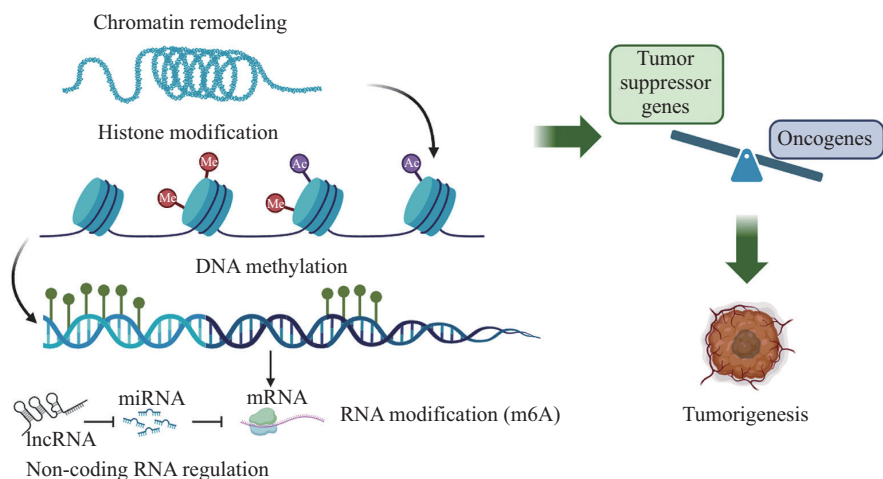


图1 表观遗传异常促进肿瘤发生发展

Fig.1 Aberrant epigenetic alterations promote tumorigenesis

从而导致了在基因组许多位点上的甲基化缺失, 最终导致了癌基因的激活^[17]。而启动子区域高甲基化则可能导致肿瘤抑制基因的表达被抑制, 从而促进肿瘤的发生和发展。如*ER*、*BRCA-1*、*E-cadherin*、*PTEN*、*MSPIN*等抑制癌基因的启动子区域被甲基化后驱动了乳腺癌的发生发展^[18-19]。DNA甲基化异常在肿瘤的发生和发展中起着重要的作用。通过深入研究DNA甲基化异常与肿瘤的关系, 我们可以更好地理解肿瘤的发生机制, 为肿瘤的防治提供新的思路和策略。

2.2 组蛋白修饰异常与肿瘤

近年来的研究发现, 组蛋白修饰在肿瘤发生发展过程中发挥着重要的作用, 其异常的修饰模式可能是导致肿瘤发生的重要因素之一。组蛋白修饰是一种通过酶催化的反应使得组蛋白的某些氨基酸残基上添加或者去除某种化学基团的过程。这种修饰可以改变组蛋白的电荷分布, 影响其与DNA的相互作用, 从而改变染色质的构象, 进一步影响基因的开放和关闭状态, 最终影响基因的表达^[20-21]。在肿瘤细胞中, 组蛋白修饰常常发生异常, 导致一些肿瘤抑制基因的表达被抑制, 从而促进肿瘤的发生和发展。例如, 组蛋白去乙酰化酶的过度活化或组蛋白乙酰化酶的活性降低, 都可能导致组蛋白的过度去乙酰化, 使得染色质处于紧密状态, 抑制肿瘤抑制基因的表达, 从而促进多种血液系统肿瘤的发生发展^[22-23]。近期研究表明, 增强子重编程在肿瘤转移以及治疗抵抗中发挥着重要作用。研究表明, *FOXA1*通过介导增强子重编程, 提高肿瘤细胞的转移能力, 从而促

进胰腺癌的转移^[24]。在乳腺癌中, *ERα*与*GATA3*和*API*等转录因子互作驱动全基因组的增强子重编程, 影响相关基因的表达, 从而提高肿瘤表型的可塑性以及促进治疗耐药^[25]。组蛋白修饰异常与肿瘤的关系是一个值得深入研究的课题, 其研究成果可能为肿瘤的预防和治疗提供新的策略和手段。

2.3 非编码RNA调控异常与肿瘤

非编码RNA是一类不编码蛋白质, 但可以影响基因表达的RNA分子。非编码RNA在肿瘤的发生和发展中发挥着重要的作用。它们可以通过多种机制影响肿瘤细胞的生长、分裂和迁移^[26-27]。非编码RNA的异常表达和功能异常是肿瘤发生的重要因素。一些非编码RNA在肿瘤细胞中的表达水平显著增高, 这些非编码RNA通常被认为是肿瘤促进因子, 它们可以通过促进肿瘤相关基因的表达, 促使肿瘤的发生和发展^[28-29]。相反, 一些非编码RNA在肿瘤细胞中的表达水平显著降低, 这些非编码RNA通常被认为是肿瘤抑制因子, 它们可以通过抑制肿瘤相关基因的表达, 阻止肿瘤的发生和发展^[30-31]。理解非编码RNA调控异常与肿瘤发生发展的关系, 不仅有助于揭示肿瘤的发生机制, 也为肿瘤的治疗提供了新的可能性。针对非编码RNA的调控异常, 可以设计相应的药物或疗法, 通过调节非编码RNA的表达和功能, 从而达到抑制肿瘤生长的目的。此外, 非编码RNA的表达水平也可以作为肿瘤诊断和预后的生物标志物。

2.4 其他表观遗传调控异常与肿瘤

染色质重塑是指蛋白复合物利用ATP的能量移动核小体在基因组上的位置和改变组成成分, 以调

控染色质结构和基因转录^[32]。近年来,越来越多研究发现染色质重塑与肿瘤发生发展密切相关。在肿瘤细胞中,染色质的三维构象通常发生变化,这可能导致基因的错位、丢失或激活。例如,结构蛋白复合体如CTCF和染色质拓扑组装体蛋白等的异常表达或突变,会影响染色质高级结构的形成和维持,从而影响相关基因的表达,促进肿瘤细胞的增殖和转化^[33]。一些癌基因如MYC亦能重塑CTCF介导的染色质结构,促进肿瘤的发生发展^[34]。此外,近年来的研究表明, RNA修饰在肿瘤发生和发展过程中起着重要的调控作用。RNA修饰是指在RNA分子上发生的化学修饰,如甲基化、腺苷酰化、磷酸化等,它们可以影响RNA的稳定性、翻译效率和相互作用等。其中, m6A是真核细胞中mRNAs丰度最高的甲基化修饰,该修饰由甲基转移酶METTL3/14、去甲基化酶FTO和ALKBH5、m6A甲基识别蛋白YTH等动态调节^[35]。在肿瘤细胞中存在许多RNA修饰相关的酶和调控因子的异常表达或突变,如m6A甲基转移酶METTL3和m6A脱甲基酶FTO的异常表达与多种肿瘤的发生和进展相关^[36-37]。m6A修饰可以影响RNA的稳定性、转运和翻译效率,从而调节肿瘤细胞的增殖、凋亡和转移等生物学过程^[38]。针对这些新的表观遗传调控方式的研究大大加深了我们对肿瘤发生发展的认识,并有助于我们鉴定出极具潜力的药物新靶点。

3 基于肿瘤表观遗传特征的靶向治疗策略

表观遗传调控机制包括DNA甲基化、组蛋白修

饰、非编码RNA调控、RNA修饰和染色质重塑等。表观遗传机制的改变会影响基因表达水平,其在正常的生理以及病理过程中都发挥着重要调控作用。目前已经开发了许多特异靶向表观遗传调控蛋白的药物,并且已有一些药物在临床试验中进行了测试并获批临床治疗,突出了表观遗传治疗肿瘤的潜力,为开发靶向癌症表观遗传通路创新药物铺平了道路^[39](图2)。

3.1 基于肿瘤基因组甲基化异常的靶向治疗策略

DNA甲基化异常是肿瘤发生发展过程中的标志性事件之一。与正常组织相比,肿瘤细胞基因组存在广泛DNA甲基化水平下降,同时部分基因和miRNA的CpG岛甲基化水平上升。*DNMT1*、*DNMT3A*和*DNMT3B*在多种癌症谱系(包括急性髓性白血病、肝癌等)中过表达,它们的高表达促使抑癌基因启动子区域高甲基化,进而促使恶性肿瘤的发生发展。有研究发现DNMT1通过*ISL1*启动子区域的甲基化调控来维持肿瘤干性并促进乳腺癌恶性进展,其功能失活大大减少了乳腺肿瘤的形成,而通过使用DNA甲基转移酶抑制剂(DNA methyltransferase inhibitor, DNMTi)可抑制肿瘤干性进而抑制肿瘤复发^[40]。同时,代谢产物S-腺苷甲硫氨酸(S-adenosine methionine, SAM)的过量供应将导致CpG位点发生DNA超甲基化以及基因沉默,促进肿瘤发生。研究表明,小鼠*Gnmt*基因敲除后,肝脏中SAM水平升高达40倍以上,从而导致抑癌基因*RASSF1*和*SOCS2*的启动子甲基化水平升高,抑癌基因沉默导致肝细胞癌的发病率上升^[41]。此外, DNA去甲基化酶TET在多

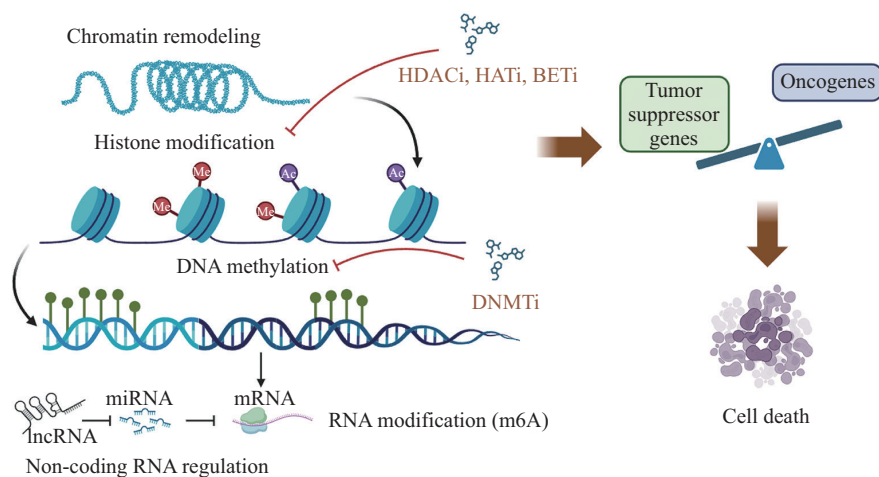


图2 靶向表观遗传异常治疗肿瘤

Fig.2 Cancer treatment by targeting aberrant epigenetic regulations

种人类肿瘤中存在失活突变或表达下调,导致肿瘤细胞启动子区域高甲基化^[42]。因为TET催化过程需要 α 酮戊二酸作为辅因子,代谢酶基因如异柠檬酸脱氢酶1/2(*IDH1/2*)、琥珀酸脱氢酶、延胡索酸酶等发生突变的癌细胞可能会积累过量的三羧酸循环中间产物,进而抑制TET的活性^[43]。因此,肿瘤DNA甲基化模式的改变可能受甲基化作用增强和去甲基化作用削弱的共同影响,通过解除原癌基因表达抑制和沉默肿瘤抑制基因促使肿瘤发生和恶性进展。

基于肿瘤基因组异常甲基化特征,使用DNA甲基转移酶抑制剂逆转抑癌基因的高甲基化现象,已成为一种有效的临床治疗策略。临床获批的DNA甲基转移酶药物有阿扎胞苷及地西他滨。它们是胞嘧啶的类似物,在DNA复制过程中掺入到DNA链中,既降低了DNA接收甲基的能力,又抑制了DNMT活性。这两种药物已被证明对治疗恶性血液病有益,但仍有局限性,如剂量依赖的毒性、药物作用半衰期短等。目前临床上倾向于低剂量药物联合其他药物形成更为有效且安全的治疗策略。例如,低剂量地西他滨和卡瑞利珠单抗的联合使用能提高PD-1抗体在复发难治霍奇金淋巴瘤中的临床效能,使患者达到较高缓解率和长期获益^[44]。此外,也有许多DNMTs非共价抑制剂被开发并进入临床试验,如RG-108、SGI-1027、GSK3685032,可避免像传统甲基转移酶抑制剂产生的DNA损伤诱导的脱靶效应。此外,基因组甲基化过程中调控基因的异常表达,可能赋予肿瘤细胞某些依赖特性,这或能为其他类型药物的靶向治疗提供指示作用。例如,有研究发现在SAM调节酶*NNMT*低表达且*DNMT1*高表达的癌细胞中,*OXPHOS*相关基因表达水平升高,线粒体代谢功能增强,故癌细胞对*OXPHOS*抑制剂更为敏感^[45]。

3.2 基于肿瘤组蛋白修饰异常的靶向治疗策略

组蛋白的翻译后修饰通过调节DNA转录、复制和DNA修复等过程在维持体内平衡中发挥重要作用,其主要通过改变核小体之间的接触或通过招募非组蛋白来发挥作用。组蛋白可以通过多种方式(包括乙酰化、甲基化、磷酸化、泛素化和SUMO化)进行修饰,并且随着高通量质谱技术的发展,新型的修饰也被发现,如丙酰化、丁酰化、琥珀酰化和丙二酰化。组蛋白修饰的失调可以改变转录激活和抑制的平衡,从而导致肿瘤的发生和进展,对此研发的

药物治疗手段层出不穷。目前靶向组蛋白修饰的药物大致可分为以下几类。(1) 组蛋白去乙酰化酶抑制剂(histone deacetylase inhibitor, HDACi)以及组蛋白乙酰转移酶抑制剂(histone acetyltransferase inhibitor, HATi), HDACi通过提高乙酰化水平,增强染色体的开放性,影响了增强子的状态和染色质构象,从而影响了基因转录,而HATi则相反^[46-47]。已有许多HDACi被批准上市,如用于临床治疗外周T细胞淋巴瘤的vorinostat、romidepsin、chidamide等,而目前则没有特异的HATi被批准上市^[48]。(2) 组蛋白甲基转移酶抑制剂(HMTi)以及组蛋白去甲基化酶抑制剂,组蛋白甲基修饰酶的种类很多且功能具有复杂性,因而靶向药物的种类也很丰富,包括EZH2抑制剂、DOT1L抑制剂、G9a抑制剂、PRDM9抑制剂、SUV420H1/SUV420H2抑制剂、PRMT抑制剂、LSD1抑制剂和JMJD抑制剂等。(3) BET(bromodomain and extra-terminal)蛋白抑制剂,主要是抑制BET蛋白的功能,通过影响互作的乙酰化组蛋白的功能,干扰肿瘤相关基因的表达,如JQ1是第一个被报道的BET抑制剂。

在一些肿瘤中,组蛋白修饰基因存在激活突变或异常高表达,可选择靶向抑制剂进行治疗。例如,在DLBCL中*EZH2*激活突变率达22%,通过*EZH2*抑制剂tazemetostat治疗*EZH2*激活突变型DLBCL病人,病人完全缓解率可达40%,显著高于野生型患者的18%^[49-50]。也有一些组蛋白修饰基因在肿瘤中发生失活突变,破坏修饰平衡,可通过评估修饰失衡倾向进行靶向治疗。例如,有研究发现在实体瘤和血液系统疾病患者的细胞中,*p300/CBP*基因失活突变破坏了肿瘤细胞的组蛋白乙酰化修饰的动态平衡,导致了细胞过度依赖HDAC,介导了此类病人对HDAC抑制剂的敏感性^[51]。此外,鉴定组蛋白修饰基因突变后的促癌机制可为靶向治疗提供新思路。例如,大约20%肺癌患者存在*KMT2D*失活突变,其缺失会引起致癌的RTK-RAS信号的强烈增强,联合应用SHP2抑制剂和泛ERBB抑制剂能抑制*KMT2D*缺陷型肺癌患者来源的异种移植瘤的生长^[52]。另外,此类突变型病人或可通过合成致死策略进行治疗。合成致死是指当两个非致死性基因同时受到抑制时,引发细胞死亡的一种基因互作现象。同时,肿瘤中代谢途径异常改变,会导致基因组表观修饰异常,如组蛋白乙酰化水平主要受乙酰辅酶A含量的调控,

此时可根据代谢途径预测出异常的组蛋白修饰变化, 靶向寻找癌症治疗策略。例如, 甲基硫腺苷磷酸化酶(*MTAP*)基因在27%到42%的包括胰腺癌在内的多种实体瘤中纯合缺失, 导致甲硫氨酸和腺嘌呤的补救途径缺失, 而增加了肿瘤对PRMT5的选择性依赖; 通过增加甲硫腺苷水平或使用小分子抑制剂可抑制PRMT5的活性, 从而抑制MTAP缺失的肿瘤细胞生长^[53]。总之, 在科研研究或治疗中, 可根据肿瘤是否存在组蛋白修饰异常改变进行个性化选择, 实现精准治疗。

3.3 基于肿瘤其他表观遗传异常的靶向治疗策略

靶向m6A修饰的抑制剂的科研研究也正在如火如荼地进行中。例如, 有研究发现使用FTO抑制剂FB23-2治疗急性髓系白血病, 可通过上调关键基因*ASB2*、*RARA*、*MYC*以及*CEBPA*等mRNA甲基化修饰的水平, 增加抑癌蛋白水平, 降低促癌蛋白水平, 达到杀伤肿瘤的效果^[54-55]。随后该团队^[56]又进一步筛选出更高效的FTO抑制剂CS1(*Bisantrene*)和CS2(*Brequinara*), 该抑制剂的使用不仅能降低白血病干细胞的数量还能显著的抑制白血病细胞的免疫逃逸, 具有更为重要的临床意义。另外, 靶向m6A调节中具有重要功能的甲基化酶复合体METTL3和METTL14的小分子药物开发也在进行。虽然目前与RNA表观遗传学的生物学研究和药物发现相关的转化研究尚在初步阶段^[57], 但是在未来此类药物是有一定的科研研究价值和临床应用前景的。

染色质重塑复合物可调节染色质结构与DNA可及性, 改变基因的表达。许多肿瘤中有染色质重塑复合物异常, 特别是SWI/SNF复合体组分的基因突变或失活。研究表明, *ARID1A*在多种肿瘤中存在突变, 在有些癌种中突变率甚至可达到20%^[58]。基于合成致死的遗传学概念筛选药物或治疗靶标, 已为靶向失活突变的抑癌基因提供了新的治疗途径。有研究发现EZH2抑制剂、细胞周期调控抑制剂等在部分*ARID1A*突变的肿瘤中有一定的协同致死作用^[59-60]。*ARID1A*突变却不会完全导致复合物解聚, 这是因为存在约60%同源的*ARID1B*会顶替其位置, 使复合物仍聚合发挥功能, 有研究证实了在*ARID1A*突变的癌细胞中敲减*ARID1B*有抗肿瘤的效果, 且这种机制适用于多种癌症^[61]。这提示, 开发靶向降解染色质重塑蛋白的小分子药物有一定的临床治疗价

值, 或可解除转录因子对下游癌基因的激活作用, 或通过重塑免疫微环境达到有效抗癌^[62]。目前已开发针对SWI/SNF复合物活性的小分子抑制剂, 并正在通过临床试验(NCT04879017、NCT04891757)对其进行评估。还有基于蛋白降解靶向嵌合体技术开发的针对SWI/SNF染色质重塑复合物ATPase的蛋白降解剂(AU-15330)等^[63]。

4 靶向表观遗传调控克服肿瘤治疗抵抗

肿瘤的治疗抵抗性是当前临床肿瘤治疗中的一个重要难题。近年来, 表观遗传调控在肿瘤治疗抵抗中的作用引起了广泛的关注。本文将深入探讨表观遗传调控与肿瘤化疗耐药、表观遗传调控与肿瘤靶向治疗抵抗、表观遗传调控与肿瘤免疫逃逸的关系, 以期为克服肿瘤治疗抵抗提供新的策略和方向。

4.1 表观遗传调控与肿瘤化疗耐药

化疗是肿瘤治疗的主要手段之一, 但化疗耐药的的出现严重影响了其疗效。表观遗传调控作为一个重要的生物学过程, 对化疗耐药的形有着重要的影响。深入理解表观遗传在化疗耐药中的调控机制, 对于开发新的治疗策略以克服化疗耐药性具有重要的意义。

在肿瘤细胞中, *DNMT*的过表达可以导致肿瘤抑制基因的甲基化和失活, 从而促进肿瘤的发展和化疗耐药的形^[64]。因此, 抑制DNMT的活性或降低其表达水平, 可能是克服化疗耐药的有效策略。近年来, 许多研究已经证明, DNMT抑制剂可以有效地降低肿瘤细胞的甲基化水平, 从而恢复肿瘤抑制基因的表达, 增强化疗药物的效果。例如, 5-Aza-cytidine和decitabine是两种已经获得美国食品和药物管理局(FDA)批准用于治疗骨髓增生异常综合征(myelodysplastic syndrome, MDS)和急性髓系白血病(acute myeloid leukaemia, AML)的DNMT抑制剂。这些药物通过抑制DNMT的活性, 降低肿瘤细胞的DNA甲基化水平, 从而提高化疗药物的效果, 克服化疗耐药性。然而, 尽管DNMT抑制剂在临床试验中显示出一定的疗效, 但其治疗效果受到许多因素(包括药物的剂量、疗程、患者的基础疾病状况等)的影响^[65]。此外, DNMT抑制剂的长期使用可能导致DNA损伤和基因突变, 增加二次患癌的风险^[66]。因此, 如何有效地使用DNMT抑制剂, 以及如何解决

其潜在的副作用, 仍是当前研究的重要问题。

在肿瘤化疗耐药性的形成中, 组蛋白修饰也发挥了重要的作用。例如, 组蛋白去乙酰化酶(histone deacetylase, HDAC)可以去除组蛋白的乙酰基, 使染色质处于紧密状态, 抑制基因的表达。在肿瘤细胞中, HDAC的过表达或活性增强可以导致肿瘤抑制基因的沉默, 促进化疗耐药的形成。因此, 抑制HDAC的活性或降低其表达水平, 可能是克服化疗耐药的有效策略^[46]。近年来, 许多HDAC抑制剂已经进入临床试验阶段, 部分已经获得FDA的批准用于治疗某些类型的肿瘤。这些药物通过抑制HDAC的活性, 恢复肿瘤抑制基因的表达, 增强化疗药物的效果。例如, I类HDAC抑制剂domatinostat通过调节FOXMI, 靶向肿瘤干细胞, 从而使胰腺癌对化疗敏感^[46]。另外一种I类HDAC抑制剂entinostat通过S期阻滞和减少碱基切除修复, 增强小细胞肺癌化疗的效果^[67]。然而, HDAC抑制剂的使用也存在许多问题, 包括剂量选择、副作用控制、耐药性形成等, 需要进一步的研究和探索。

非编码RNA可以通过与mRNA、DNA或蛋白质相互作用, 影响基因的表达和蛋白质的功能, 从而参与肿瘤的发生发展和化疗耐药的形成。研究表明, miRNA可以靶向调控ABC转运蛋白家族以及肿瘤微环境介导化疗耐药^[68]。因此, 针对这些miRNA的调控, 可能是克服化疗耐药的新策略。然而, 如何将miRNA送达作用部位、miRNA的稳定性以及潜在的脱靶效应等因素限制了其临床应用^[69]。研究表明, 通过使用适当的载体, 可以将miRNA或其前体直接送达目标细胞, 从而克服上述限制, 如由间充质干细胞形成和分泌的外泌体可能是miRNA的潜在载体^[70]。要实现利用miRNA克服肿瘤化疗耐药, 尚需要进行更多的研究。

综上所述, 表观遗传调控在肿瘤化疗耐药中的作用已得到了广泛的认识, 但如何准确、有效地利用表观遗传调控来克服化疗耐药, 还需要进一步的研究。

4.2 表观遗传调控与肿瘤靶向治疗抵抗

肿瘤靶向治疗是近年来肿瘤治疗的重要手段之一, 其通过特异性靶向肿瘤相关基因或蛋白, 来抑制肿瘤的发展。然而, 靶向治疗的抵抗性是影响其疗效的重要因素, 表观遗传调控在其中发挥着重要的作用。

一方面, 表观遗传调控可以改变靶向药物靶点的活性。研究表明, 在卵巢癌中MAPK信号通路异常活化, 使用MEK抑制剂可显著抑制卵巢癌的生长, 然而由于H3K27ac修饰异常导致MAPK信号通路的负调节基因DUSP6等被抑制, 进而使MEK重新被激活, 从而对MEK抑制剂产生耐药, 使用HDAC抑制剂可恢复卵巢癌细胞对MEK抑制剂的敏感性^[71]。而在三阴性乳腺癌中, HDAC抑制剂Panobinostat能够使Erx重新表达, 从而使三阴性乳腺癌恢复对Tamoxifen的敏感性^[72-73]。另一方面, 表观遗传调控还可以影响肿瘤细胞对靶向药物的响应。研究表明, HDAC的活化导致STBUI表达水平减少, 从而增强了EGFR的蛋白稳定性, 促进了EGFR-C797S突变型肺癌对brigatinib的耐药, 而HDAC抑制剂vorinostat可上调STBUI表达水平, 从而恢复对brigatinib的敏感性^[74]。而在AML中, decitabine或5-Aza-cytidine能够使MCL-1和BCL-XL表达水平下降, 从而克服对BCL-2抑制剂venetoclax的耐药^[75]。因此, 通过调控表观遗传过程, 可能可以增强肿瘤细胞对靶向药物的敏感性, 从而克服靶向治疗的抵抗性。

总而言之, 表观遗传调控在肿瘤靶向治疗抵抗性的形成中发挥了重要的作用。针对表观遗传调控的药物研发, 有望为克服肿瘤靶向治疗抵抗性提供新的策略。然而, 这一领域的研究还处于初级阶段, 需要进一步的基础和临床研究来验证这些药物的疗效和安全性。

4.3 表观遗传调控与肿瘤免疫逃逸

免疫治疗是近年来肿瘤治疗的新兴手段, 其通过激活或增强机体的免疫反应, 来抑制肿瘤的发展。然而, 肿瘤的免疫逃逸是影响免疫治疗效果的重要因素, 表观遗传调控在其中发挥着重要的作用。

4.3.1 靶向DNA甲基化克服肿瘤免疫逃逸 研究发现, 5mC评分低与肿瘤免疫细胞浸润数量增加、免疫治疗敏感相关, 而5mC评分高则与免疫治疗抵抗相关^[76-77], 提示5mC评分可以作为预测癌症患者预后和衡量癌症治疗效果的生物标志物。研究表明, DNMTi可以促进免疫应答。例如, 在卵巢癌和其他实体瘤中, DNMTi通过上调来自内源性逆转录病毒的dsRNA以促进干扰素反应、T细胞激活、巨噬细胞向M1型极化、肿瘤相关抗原的释放和主要组织相容性复合体(MHC) I类抗原的呈递^[78-79]。此外, 研究发现5-Aza-cytidine和TSA联用可将M2型巨噬细

胞重编程为M1型,以促进抗肿瘤免疫^[80]。另一项研究发现,在卵巢癌中,5-Aza-cytidine联合组蛋白去乙酰化酶抑制剂可促进活化的T细胞和NK细胞的浸润,而抑制巨噬细胞的浸润^[81]。上述研究表明,靶向DNA甲基化可以克服肿瘤免疫逃逸。

4.3.2 靶向组蛋白修饰克服肿瘤免疫逃逸 研究表明在肝细胞癌中,与组蛋白乙酰化评分(histone acetylation score, HA score)低的患者相比,HA评分高的患者表现为癌相关通路显著富集、免疫抑制细胞广泛浸润、对免疫治疗应答率低以及预后较差^[82]。在神经胶质瘤中,抑制HDAC8可促进NKG2D配体的基因转录,从而增强NK细胞介导的肿瘤毒性作用^[83]。组蛋白乙酰化也是Treg发育和功能的关键决定因素。I类HDAC抑制剂恩替诺特(entinostat)可下调Foxp3表达以抑制Treg细胞功能^[84]。此外,BET溴结构域抑制剂JQ1联合PD-1单抗可抑制Treg细胞浸润,促进T细胞的抗肿瘤功能^[85]。上述研究表明,选择性靶向HDACs是提高抗肿瘤免疫的潜在策略。

在组蛋白甲基化修饰中,赖氨酸甲基化研究最多,其主要由组蛋白赖氨酸甲基转移酶所介导,而赖氨酸去甲基化酶则催化相反过程^[86-87]。EZH2通过催化H3K27me3修饰,诱导染色质浓缩,从而沉默特定基因表达^[88]。研究发现,EZH2低表达的前列腺癌患者对免疫治疗更敏感,提示EZH2可能是前列腺癌免疫治疗疗效的预测因子^[89]。另有研究发现,在乳腺癌中,抑制EZH2表达可抑制M2型巨噬细胞浸润,表明靶向EZH2是乳腺癌的潜在治疗策略^[90]。Tazemetostat是一种EZH2抑制剂,通过上调B细胞淋巴瘤细胞中CCL17的表达和促进T细胞募集,以激活抗肿瘤反应^[91]。在肝细胞癌中,EZH2抑制剂可上调肿瘤细胞上的NKG2D配体表达水平,以促进NK细胞介导的肿瘤杀伤作用^[92]。研究发现,在携带KMD6A和SWI/SNF突变的肌层浸润性膀胱癌中,EZH2抑制剂(EPZ011989)可增强NK细胞相关信号通路活性,以促进肿瘤细胞分化和死亡^[93]。上述研究表明,靶向肿瘤中H3K27me3修饰能够提高抗肿瘤免疫。

4.3.3 靶向染色质重塑克服肿瘤免疫逃逸 根据结构和功能的特点,染色质重塑复合物可以分四大类:SWI/SNF、CHD、ISWI和INO801。ARID家族蛋白是SWI/SNF染色质重塑复合物的一个亚基,研究发现携带ARID1A、ARID1B和ARID2突变的非小细胞肺癌患者更有可能从免疫治疗中受益^[94]。在

ARID1A突变的卵巢癌中,发现MSH2不能被招募至损伤部位致DNA修复缺陷,使肿瘤细胞对免疫治疗敏感^[95]。在ARID2突变的黑色素瘤中,STAT1上调以促进T细胞趋化因子表达水平增加,进而促进肿瘤内CD8⁺T细胞的浸润,从而使黑色素瘤对免疫治疗敏感^[96]。在卵巢癌中,ADAR1敲低联合DNMTi可促进CD8⁺T细胞的激活和募集,以抑制肿瘤生长^[97]。在PTEN缺陷前列腺癌中,CHD1的缺失抑制IL-6表达以致MDSC募集数量减少,但CD8⁺T细胞浸润数量增加^[98]。鉴于染色质重塑对抗肿瘤免疫调控的多样化和显著影响,这些发现将为提高免疫治疗的疗效提供新的靶标。

4.3.4 靶向RNA修饰克服肿瘤免疫逃逸 越来越多的研究表明,m6A调节剂与肿瘤免疫治疗反应密切相关。研究表明在乳腺癌中m6A甲基化酶METTL3以m6A-IGF2BP3依赖性方式提高PD-L1表达水平,从而诱导对T细胞杀伤毒性的抵抗^[99]。此外,有研究表明METTL3沉默可抑制MDSC浸润以维持CD4⁺和CD8⁺T细胞活化和增殖,从而抑制肠癌的发生^[100]。研究表明,在黑色素瘤中m6A去甲基化酶FTO表达水平上调使促癌基因PD-1、SOX10和CXCR4中的m6A修饰丰度减少,导致YTHDF2介导的RNA降解量减少,进而使黑色素瘤细胞对免疫治疗产生抵抗作用^[101]。研究表明FTO抑制Dac5可抑制c-Jun、JunB和C/EBP β 的表达,从而抑制肿瘤细胞糖酵解,并恢复CD8⁺T细胞功能,进而抑制肿瘤生长^[102]。这些结果表明,靶向FTO是一种潜在的癌症免疫治疗策略。此外,在黑色素瘤中,m6A去甲基化酶ALKBH5抑制剂可阻断肿瘤细胞对Treg和MDSC的招募以增强免疫治疗的疗效^[103]。最近的研究结果表明,在头颈鳞状细胞癌中,ALKBH5可通过m6A修饰抑制IFN- α 分泌和淋巴细胞浸润,进而促进肿瘤进展^[104]。因此,靶向m6A修饰为肿瘤免疫治疗提供了一种新的思路。而针对m6A修饰开发的抑制剂研究最多,目前已鉴定出多种FTO抑制剂,其中CS1/CS2和Dac51不仅能有效抑制肿瘤生长,还能增强T细胞的毒性作用^[102-105]。此外,ALKBH5抑制剂ALK-04可抑制MDSC和Treg浸润,以增强抗PD-1的治疗效果^[103]。STM2457是一种首创的,高效、选择性的METTL3抑制剂,已被证实可抑制AML生长^[106]。上述发现证明了靶向RNA修饰调节剂在提高抗肿瘤治疗和免疫治疗疗效方面的巨大潜力。

综上所述,靶向表观遗传修饰诱导肿瘤代谢、肿瘤死亡和肿瘤微环境重塑的重编程,这些效应应具有应用前景,但也存在挑战。因此,仍需要更深入的表观遗传学研究来阐明引起的肿瘤微环境重塑的特征,以开发高选择性的表观遗传抑制剂,从而实现更有效的靶向治疗。目前进入临床试验的表观药物主要集中于DNA甲基化和组蛋白修饰,表观遗传治疗领域仍需进一步研究和探索。

5 结语和展望

本文主要探讨了表观遗传调控在肿瘤治疗抵抗中的作用以及靶向表观遗传调控策略如何克服肿瘤治疗抵抗。我们从DNA甲基化、组蛋白修饰、非编码RNA调控等方面详细解析了表观遗传调控在肿瘤治疗抵抗中的机制,并介绍了针对这些机制的靶向表观遗传调控策略,如使用表观遗传药物、利用基因编辑技术等。靶向表观遗传药物是一类可调控基因表达的药物,具有巨大的潜在临床应用前景。然而,目前在靶向表观遗传药物开发方面存在一些瓶颈问题。首先,目前对表观遗传调控机制的理解仍然有限。虽然科学家们已经发现了许多重要的表观遗传修饰和调控因子,但我们对于表观遗传调控网络的整体理解还不够深入。这导致了我们在药物研发过程中无法精确地针对某些表观遗传修饰进行靶向治疗。因此,加强对表观遗传调控机制的研究是解决该问题的关键。其次,靶向表观遗传药物的药理学性质复杂。与传统药物相比,靶向表观遗传药物的作用机制更为复杂,一种表观遗传修饰往往与多个基因和功能通路相关联。因此,设计和优化这类药物的具体靶点和递送系统是一个挑战。此外,靶向表观遗传药物往往具有较高的副作用风险,因为它们可能会干扰正常的表观遗传调控过程。因此,需要加强对药物安全性和有效性的评估。

虽然靶向表观遗传调控策略在克服肿瘤治疗抵抗方面表现出了巨大的潜力,但在实际应用中还面临许多挑战,如药物的选择、剂量的确定、副作用的控制等。因此,未来的研究需要进一步探索更为精确和高效的靶向表观遗传调控策略,以期在临床上实现个体化、精准的肿瘤治疗。此外,也需要加强靶向表观遗传调控策略与其他治疗方法的联合应用研究,以实现肿瘤的全方位、多角度的治疗。

参考文献 (References)

- [1] SMALLWOOD S A, TOMIZAWA S, KRUEGER F, et al. Dynamic CpG island methylation landscape in oocytes and preimplantation embryos [J]. *Nat Genet*, 2011, 43(8): 811-4.
- [2] HERMAN J G, BAYLIN S B. Gene silencing in cancer in association with promoter hypermethylation [J]. *N Engl J Med*, 2003, 349(21): 2042-54.
- [3] SHARMA S, KELLY T K, JONES P A. Epigenetics in cancer [J]. *Carcinogenesis*, 2010, 31(1): 27-36.
- [4] JOUBERT B R, FELIX J F, YOUSEFI P, et al. DNA methylation in newborns and maternal smoking in pregnancy: genome-wide consortium meta-analysis [J]. *Am J Hum Genet*, 2016, 98(4): 680-96.
- [5] HUDLIKAR R R, SARGSYAN D, CHENG D, et al. Tobacco carcinogen 4-[methyl(nitroso)amino]-1-(3-pyridinyl)-1-butanone (nnk) drives metabolic rewiring and epigenetic reprogramming in A/J mice lung cancer model and prevention with diallyl sulphide (das) [J]. *Carcinogenesis*, 2022, 43(2): 140-9.
- [6] FLAVAHAN W A, GASKELL E, BERNSTEIN B E. Epigenetic plasticity and the hallmarks of cancer [J]. *Science*, 2017, 357(6348): eaal2380.
- [7] CASADO-PELAEZ M, BUENO-COSTA A, ESTELLER M. Single cell cancer epigenetics [J]. *Trends Cancer*, 2022, 8(10): 820-38.
- [8] YAO Q, CHEN Y, ZHOU X. The roles of microRNAs in epigenetic regulation [J]. *Curr Opin Chem Biol*, 2019, 51: 11-7.
- [9] CHEN X, LITZENBURGER U M, WEI Y, et al. Joint single-cell DNA accessibility and protein epitope profiling reveals environmental regulation of epigenomic heterogeneity [J]. *Nat Commun*, 2018, 9(1): 4590.
- [10] JUNG H, SEO S B. Histone lysine demethylase 3b (kdm3b) regulates the propagation of autophagy via transcriptional activation of autophagy-related genes [J]. *PLoS One*, 2020, 15(7): e0236403.
- [11] AURE M R, FLEISCHER T, BJORKLUND S, et al. Crosstalk between microRNA expression and DNA methylation drives the hormone-dependent phenotype of breast cancer [J]. *Genome Med*, 2021, 13(1): 72.
- [12] DERISSEN E J, BEIJNEN J H, SCHELLENS J H. Concise drug review: azacitidine and decitabine [J]. *Oncologist*, 2013, 18(5): 619-24.
- [13] YAP T A, WINTER J N, GIULINO-ROTH L, et al. Phase I study of the novel enhancer of zeste homolog 2 (ezh2) inhibitor gsk2816126 in patients with advanced hematologic and solid tumors [J]. *Clin Cancer Res*, 2019, 25(24): 7331-9.
- [14] LOCHMANN T L, POWELL K M, HAM J, et al. Targeted inhibition of histone h3k27 demethylation is effective in high-risk neuroblastoma [J]. *Sci Transl Med*, 2018, 10(441): eaao4680.
- [15] VELAND N, HARDIKAR S, ZHONG Y, et al. The arginine methyltransferase prmt6 regulates DNA methylation and contributes to global DNA hypomethylation in cancer [J]. *Cell Rep*, 2017, 21(12): 3390-7.
- [16] SPENCER D H, RUSSLER-GERMAIN D A, KETKAR S, et al. CpG island hypermethylation mediated by dnmt3a is a consequence of aml progression [J]. *Cell*, 2017, 168(5): 801-16.e13.
- [17] YANG L, RAU R, GOODELL M A. Dnmt3a in haematological malignancies [J]. *Nat Rev Cancer*, 2015, 15(3): 152-65.

- [18] KRAWCZYK B, FABIANOWSKA-MAJEWSKA K. Alteration of DNA methylation status in k562 and mcf-7 cancer cell lines by nucleoside analogues [J]. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids*, 2006, 25(9/10/11): 1029-32.
- [19] WOZNIAK R J, KLIMECKI W T, LAU S S, et al. 5-aza-2'-deoxycytidine-mediated reductions in g9a histone methyltransferase and histone h3 k9 di-methylation levels are linked to tumor suppressor gene reactivation [J]. *Oncogene*, 2007, 26(1): 77-90.
- [20] HYUN K, JEON J, PARK K, et al. Writing, erasing and reading histone lysine methylations [J]. *Exp Mol Med*, 2017, 49(4): e324.
- [21] CORNETT E M, FERRY L, DEFOSSEZ P A, et al. Lysine methylation regulators moonlighting outside the epigenome [J]. *Mol Cell*, 2019, 75(6): 1092-101.
- [22] WADA T, KIKUCHI J, NISHIMURA N, et al. Expression levels of histone deacetylases determine the cell fate of hematopoietic progenitors [J]. *J Biol Chem*, 2009, 284(44): 30673-83.
- [23] WANG P, WANG Z, LIU J. Role of hdacs in normal and malignant hematopoiesis [J]. *Mol Cancer*, 2020, 19(1): 5.
- [24] ROE J S, HWANG C I, SOMERVILLE T D D, et al. Enhancer reprogramming promotes pancreatic cancer metastasis [J]. *Cell*, 2017, 170(5): 875-88.e20.
- [25] BI M, ZHANG Z, JIANG Y Z, et al. Enhancer reprogramming driven by high-order assemblies of transcription factors promotes phenotypic plasticity and breast cancer endocrine resistance [J]. *Nat Cell Biol*, 2020, 22(6): 701-15.
- [26] YANG Y, WANG Y. Role of epigenetic regulation in plasticity of tumor immune microenvironment [J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 640369.
- [27] O'BRIEN J, HAYDER H, ZAYED Y, et al. Overview of microRNA biogenesis, mechanisms of actions, and circulation [J]. *Front Endocrinol*, 2018, 9: 402.
- [28] ZEKA F, DECOCK A, VAN GOETHEM A, et al. Circulating microRNA biomarkers for metastatic disease in neuroblastoma patients [J]. *JCI Insight*, 2018, 3(23): e97021.
- [29] HE X Y, TAN Z L, MOU Q, et al. MicroRNA-221 enhances mycn via targeting nemo-like kinase and functions as an oncogene related to poor prognosis in neuroblastoma [J]. *Clin Cancer Res*, 2017, 23(11): 2905-18.
- [30] CHEN L, ZHUO H Z, WU J Y, et al. MiR-92b inhibits proliferation and invasion of lung cancer by targeting EZH2 [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2020, 24(6): 3166-73.
- [31] SUN J, TIAN X, LU S Q, et al. MicroRNA-4465 suppresses tumor proliferation and metastasis in non-small cell lung cancer by directly targeting the oncogene ezh2 [J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, 96: 1358-62.
- [32] CLAPIER C R, CAIRNS B R. The biology of chromatin remodeling complexes [J]. *Annu Rev Biochem*, 2009, 78: 273-304.
- [33] DEHINGIA B, MILEWSKA M, JANOWSKI M, et al. Ctf shapes chromatin structure and gene expression in health and disease [J]. *EMBO Rep*, 2022, 23(9): e55146.
- [34] WEI Z, WANG S, XU Y, et al. Myc reshapes ctf-mediated chromatin architecture in prostate cancer [J]. *Nat Commun*, 2023, 14(1): 1787.
- [35] JIA G, FU Y, ZHAO X, et al. N6-methyladenosine in nuclear rna is a major substrate of the obesity-associated fto [J]. *Nat Chem Biol*, 2011, 7(12): 885-7.
- [36] WANG Q, CHEN C, DING Q, et al. Mettl3-mediated m(6)a modification of hdgf mrna promotes gastric cancer progression and has prognostic significance [J]. *Gut*, 2020, 69(7): 1193-205.
- [37] LI Y, SU R, DENG X, et al. Fto in cancer: functions, molecular mechanisms, and therapeutic implications [J]. *Trends Cancer*, 2022, 8(7): 598-614.
- [38] HE P C, HE C. M(6) a rna methylation: from mechanisms to therapeutic potential [J]. *EMBO J*, 2021, 40(3): e105977.
- [39] BATES S E. Epigenetic therapies for cancer [J]. *N Engl J Med*, 2020, 383(7): 650-63.
- [40] PATHANIA R, RAMACHANDRAN S, ELANGO VAN S, et al. Dnmt1 is essential for mammary and cancer stem cell maintenance and tumorigenesis [J]. *Nat Commun*, 2015, 6: 6910.
- [41] MARTÍNEZ-CHANTAR M L, VÁZQUEZ-CHANTADA M, ARIZ U, et al. Loss of the glycine n-methyltransferase gene leads to steatosis and hepatocellular carcinoma in mice [J]. *Hepatology*, 2008, 47(4): 1191-9.
- [42] GAMBICHLER T, SAND M, SKRYGAN M. Loss of 5-hydroxymethylcytosine and ten-eleven translocation 2 protein expression in malignant melanoma [J]. *Melanoma Res*, 2013, 23(3): 218-20.
- [43] XIAO M, YANG H, XU W, et al. Inhibition of α -kg-dependent histone and DNA demethylases by fumarate and succinate that are accumulated in mutations of fh and sdh tumor suppressors [J]. *Genes Dev*, 2012, 26(12): 1326-38.
- [44] WANG C, LIU Y, DONG L, et al. Efficacy of decitabine plus anti-pd-1 camrelizumab in patients with hodgkin lymphoma who progressed or relapsed after pd-1 blockade monotherapy [J]. *Clin Cancer Res*, 2021, 27(10): 2782-91.
- [45] WU C, LIU Y, LIU W, et al. Nnmt-dnmt1 axis is essential for maintaining cancer cell sensitivity to oxidative phosphorylation inhibition [J]. *Adv Sci*, 2022, 10(1): e2202642.
- [46] LI Y, SETO E. Hdacs and hdac inhibitors in cancer development and therapy [J]. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 2016, 6(10): a026831.
- [47] WU D, QIU Y, JIAO Y, et al. Small molecules targeting hats, hdacs, and brds in cancer therapy [J]. *Front Oncol*, 2020, 10: 560487.
- [48] THOMPSON D, CHOO N, BOLTON D M, et al. New approaches to targeting epigenetic regulation in prostate cancer [J]. *Curr Opin Urol*, 2022, 32(5): 472-80.
- [49] LI B, CHNG W J. Ezh2 abnormalities in lymphoid malignancies: underlying mechanisms and therapeutic implications [J]. *J Hematol Oncol*, 2019, 12(1): 118.
- [50] ITALIANO A, SORIA J C, TOULMONDE M, et al. Tazemetostat, an ezh2 inhibitor, in relapsed or refractory b-cell non-hodgkin lymphoma and advanced solid tumours: a first-in-human, open-label, phase 1 study [J]. *Lancet Oncol*, 2018, 19(5): 649-59.
- [51] JIANG Y, ORTEGA-MOLINA A, GENG H, et al. Crebbp inactivation promotes the development of hdac3-dependent lymphomas [J]. *Cancer Discov*, 2017, 7(1): 38-53.
- [52] PAN Y, HAN H, HU H, et al. Kmt2d deficiency drives lung squamous cell carcinoma and hypersensitivity to rtk-ras inhibition [J]. *Cancer cell*, 2023, 41(1): 88-105.e8.
- [53] KRYUKOV G V, WILSON F H, RUTH J R, et al. Mtap deletion confers enhanced dependency on the prmt5 arginine methyltransferase in cancer cells [J]. *Science*, 2016, 351(6278): 1214-8.
- [54] HUANG Y, SU R, SHENG Y, et al. Small-molecule targeting of oncogenic fto demethylase in acute myeloid leukemia [J]. *Cancer*

- Cell, 2019, 35(4): 677-91, e10.
- [55] SU R, DONG L, LI C, et al. R-2hg exhibits anti-tumor activity by targeting fto/m(6)a/myc/cebpa signaling [J]. *Cell*, 2018, 172(1/2): 90-105, e23.
- [56] SU R, DONG L, LI Y, et al. Targeting fto suppresses cancer stem cell maintenance and immune evasion [J]. *Cancer cell*, 2020, 38(1): 79-96, e11.
- [57] HUANG Y, XIA W, DONG Z, et al. Chemical inhibitors targeting the oncogenic m(6)a modifying proteins [J]. *Acc Chem Res*, 2023, 56(21): 3010-22.
- [58] HU G, TU W, YANG L, et al. Arid1a deficiency and immune checkpoint blockade therapy: from mechanisms to clinical application [J]. *Cancer Lett*, 2020, 473: 148-55.
- [59] CAUMANN J J, WISMAN G B A, BERNIS K, et al. Arid1a mutant ovarian clear cell carcinoma: a clear target for synthetic lethal strategies [J]. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*, 2018, 1870(2): 176-84.
- [60] MANDAL J, MANDAL P, WANG T L, et al. Treating arid1a mutated cancers by harnessing synthetic lethality and DNA damage response [J]. *J Biomed Sci*, 2022, 29(1): 71.
- [61] HELMING K C, WANG X, WILSON B G, et al. Arid1b is a specific vulnerability in arid1a-mutant cancers [J]. *Nat Med*, 2014, 20(3): 251-4.
- [62] BATTISTELLO E, HIXON K A, COMSTOCK D E, et al. Step-wise activities of mswi/snf family chromatin remodeling complexes direct t cell activation and exhaustion [J]. *Mol Cell*, 2023, 83(8): 1216-36, e12.
- [63] XIAO L, PAROLIA A, QIAO Y, et al. Targeting swi/snf atpases in enhancer-addicted prostate cancer [J]. *Nature*, 2022, 601(7893): 434-9.
- [64] HU C, LIU X, ZENG Y, et al. DNA methyltransferase inhibitors combination therapy for the treatment of solid tumor: mechanism and clinical application [J]. *Clin Epigenetics*, 2021, 13(1): 166.
- [65] DINARDO C D, JONAS B A, PULLARKAT V, et al. Azacitidine and venetoclax in previously untreated acute myeloid leukemia [J]. *N Engl J Med*, 2020, 383(7): 617-29.
- [66] RICHARDSON D R, GREEN S D, FOSTER M C, et al. Secondary aml emerging after therapy with hypomethylating agents: outcomes, prognostic factors, and treatment options [J]. *Curr Hematol Malig Rep*, 2021, 16(1): 97-111.
- [67] SOLTA A, BOETTIGER K, KOVACS I, et al. Entinostat enhances the efficacy of chemotherapy in small cell lung cancer through s-phase arrest and decreased base excision repair [J]. *Clin Cancer Res*, 2023, 29(22): 4644-59.
- [68] MONDAL P, MEERAN S M. Micrnas in cancer chemoresistance: the sword and the shield [J]. *Noncoding RNA Res*, 2021, 6(4): 200-10.
- [69] MISHRA P J. The mirna-drug resistance connection: a new era of personalized medicine using noncoding rna begins [J]. *Pharmacogenomics*, 2012, 13(12): 1321-4.
- [70] SOHRABI B, DAYERI B, ZAHEDI E, et al. Mesenchymal stem cell (mssc)-derived exosomes as novel vehicles for delivery of mirnas in cancer therapy [J]. *Cancer Gene Ther*, 2022, 29(8/9): 1105-16.
- [71] LIU S, ZOU Q, CHEN J P, et al. Targeting enhancer reprogramming to mitigate mek inhibitor resistance in preclinical models of advanced ovarian cancer [J]. *J Clin Invest*, 2021, 131(20): e145035.
- [72] WANG Y, PAN X, LI Y, et al. Cul4b renders breast cancer cells tamoxifen-resistant via mir-32-5p/er-alpha36 axis [J]. *J Pathol*, 2021, 254(2): 185-98.
- [73] QIN G, LI Y, XU X, et al. Panobinostat (Ibh589) inhibits wnt/beta-catenin signaling pathway via upregulating apcl expression in breast cancer [J]. *Cell Signal*, 2019, 59: 62-75.
- [74] LIN C Y, HUANG K Y, LIN Y C, et al. Vorinostat combined with brigatinib overcomes acquired resistance in egfr-c797s-mutated lung cancer [J]. *Cancer Lett*, 2021, 508: 76-91.
- [75] DINARDO C D, PRATZ K, PULLARKAT V, et al. Venetoclax combined with decitabine or azacitidine in treatment-naive, elderly patients with acute myeloid leukemia [J]. *Blood*, 2019, 133(1): 7-17.
- [76] LIU T, GUO L, LIU G, et al. Molecular characterization of the clinical and tumor immune microenvironment signature of 5-methylcytosine-related regulators in non-small cell lung cancer [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 779367.
- [77] HE R, FENG X, YANG K, et al. Construction of a 5-methylcytosine-related molecular signature to inform the prognosis and immunotherapy of lung squamous cell carcinoma [J]. *Expert Rev Mol Diagn*, 2022, 22(9): 905-13.
- [78] 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.
- [79] SHI R, ZHAO K, WANG T, et al. 5-aza-2'-deoxycytidine potentiates anti-tumor immunity in colorectal peritoneal metastasis by modulating abc a9-mediated cholesterol accumulation in macrophages [J]. *Theranostics*, 2022, 12(2): 875-90.
- [80] VADEVOO S M P, GUNASSEKARAN G R, YOO J D, et al. Epigenetic therapy reprograms m2-type tumor-associated macrophages into an m1-like phenotype by upregulating mir-7083-5p [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 976196.
- [81] STONE M L, CHIAPPINELLI K B, LI H, et al. Epigenetic therapy activates type i interferon signaling in murine ovarian cancer to reduce immunosuppression and tumor burden [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2017, 114(51): E10981-E90.
- [82] XU Y, LIAO W, LUO Q, et al. Histone acetylation regulator-mediated acetylation patterns define tumor malignant pathways and tumor microenvironment in hepatocellular carcinoma [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 761046.
- [83] MORMINO A, COCOZZA G, FONTEMAGGI G, et al. Histone deacetylase 8 drives the immune response and the growth of glioma [J]. *Glia*, 2021, 69(11): 2682-98.
- [84] SHEN L, CIESIELSKI M, RAMAKRISHNAN S, et al. Class I histone deacetylase inhibitor entinostat suppresses regulatory t cells and enhances immunotherapies in renal and prostate cancer models [J]. *PLoS One*, 2012, 7(1): e30815.
- [85] ADEEGBE D O, LIU S, HATTERSLEY M M, et al. Bet bromodomain inhibition cooperates with pd-1 blockade to facilitate antitumor response in kras-mutant non-small cell lung cancer [J]. *Cancer Immunol Res*, 2018, 6(10): 1234-45.
- [86] REA S, EISENHABER F, O'CARROLL D, et al. Regulation of chromatin structure by site-specific histone h3 methyltransferases [J]. 2000, 406(6796): 593-9.
- [87] SHI Y, LAN F, MATSON C, et al. Histone demethylation medi-

- ated by the nuclear amine oxidase homolog lsd1 [J]. *Cell*, 2004, 119(7): 941-53.
- [88] PARK S H, FONG K W, MONG E, et al. Going beyond polycomb: Ezh2 functions in prostate cancer [J]. *Oncogene*, 2021, 40(39): 5788-98.
- [89] DU T Q, LIU R, ZHANG Q, et al. Ezh2 as a prognostic factor and its immune implication with molecular characterization in prostate cancer: an integrated multi-omics in silico analysis [J]. *Biomolecules*, 2022, 12(11): 1617.
- [90] YIN H, WANG Y, WU Y, et al. Ezh2-mediated epigenetic silencing of mir-29/mir-30 targets loxl4 and contributes to tumorigenesis, metastasis, and immune microenvironment remodeling in breast cancer [J]. *Theranostics*, 2020, 10(19): 8494-512.
- [91] WU S Y, FU T, JIANG Y Z, et al. Natural killer cells in cancer biology and therapy [J]. *Mol Cancer*, 2020, 19(1): 120.
- [92] BUGIDE S, GREEN M R, WAJAPYEYEE N. Inhibition of enhancer of zeste homolog 2 (ezh2) induces natural killer cell-mediated eradication of hepatocellular carcinoma cells [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2018, 115(15): E3509-E18.
- [93] RAMAKRISHNAN S, GRANGER V, RAK M, et al. Inhibition of ezh2 induces nk cell-mediated differentiation and death in muscle-invasive bladder cancer [J]. *Cell Death Differ*, 2019, 26(10): 2100-14.
- [94] ZHU G, SHI R, LI Y, et al. Arid1a, arid1b, and arid2 mutations serve as potential biomarkers for immune checkpoint blockade in patients with non-small cell lung cancer [J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 670040.
- [95] SHEN J, JU Z, ZHAO W, et al. Arid1a deficiency promotes mutability and potentiates therapeutic antitumor immunity unleashed by immune checkpoint blockade [J]. *Nat Med*, 2018, 24(5): 556-62.
- [96] FUKUMOTO T, LIN J, FATKHUTDINOV N, et al. Arid2 deficiency correlates with the response to immune checkpoint blockade in melanoma [J]. *J Invest Dermatol*, 2021, 141(6): 1564-72.e4.
- [97] GOMEZ S, COX O L, WALKER R R 3rd, et al. Inhibiting DNA methylation and rna editing upregulates immunogenic RNA to transform the tumor microenvironment and prolong survival in ovarian cancer [J]. *J Immunother Cancer*, 2022, 10(11): e004974.
- [98] ZHAO D, CAI L, LU X, et al. Chromatin regulator chd1 remodels the immunosuppressive tumor microenvironment in pten-deficient prostate cancer [J]. *Cancer Discov*, 2020, 10(9): 1374-87.
- [99] WAN W, AO X, CHEN Q, et al. Mettl3/igf2bp3 axis inhibits tumor immune surveillance by upregulating n(6)-methyladenosine modification of pd-l1 mrna in breast cancer [J]. *Mol Cancer*, 2022, 21(1): 60.
- [100] CHEN H, PAN Y, ZHOU Q, et al. Mettl3 inhibits antitumor immunity by targeting m6a-bhlhe41-cxcl1/cxcr2 axis to promote colorectal cancer [J]. *Gastroenterology*, 2022, 163(4): 891-907.
- [101] YANG S, WEI J, CUI Y H, et al. M(6)a mrna demethylase fto regulates melanoma tumorigenicity and response to anti-pd-1 blockade [J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 2782.
- [102] LIU Y, LIANG G, XU H, et al. Tumors exploit fto-mediated regulation of glycolytic metabolism to evade immune surveillance [J]. *Cell Metabolism*, 2021, 33(6): 1221-33.e11.
- [103] LI N, KANG Y, WANG L, et al. Alkbh5 regulates anti-pd-1 therapy response by modulating lactate and suppressive immune cell accumulation in tumor microenvironment [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2020, 117(33): 20159-70.
- [104] JIN S, LI M, CHANG H, et al. The m6a demethylase alkbh5 promotes tumor progression by inhibiting rig-i expression and interferon alpha production through the ikkepsilon/tbk1/irf3 pathway in head and neck squamous cell carcinoma [J]. *Mol Cancer*, 2022, 21(1): 97.
- [105] SU R, DONG L, LI Y, et al. Targeting fto suppresses cancer stem cell maintenance and immune evasion [J]. *Cancer Cell*, 2020, 38(1): 79-96.e11.
- [106] YANKOVA E, BLACKABY W, ALBERTELLA M, et al. Small-molecule inhibition of mettl3 as a strategy against myeloid leukaemia [J]. *Nature*, 2021, 593(7860): 597-601.