



谭静, 中山大学肿瘤防治中心, 华南恶性肿瘤防治全国重点实验室教授、博士生导师。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及筛选和肿瘤治疗耐药机制研究。主持国家自然科学基金面上项目、重点国际合作项目等多个项目。目前发表SCI论文70篇, 其中以第一作者或通信作者(含共同)在*Nat Genet*(2)、*Cancer Cell*(2)、*Cancer Discov*(2)、*Gut*、*J Clin Invest*(3)、*Leukemia*(2)、*Genes Dev*、*PNAS*、*Cancer Res*等国际知名杂志上发表30篇论文。

## 肿瘤治疗耐药的遗传变异与表观遗传调控

钟桂香 陈剑锋 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** 肿瘤治疗耐药性是肿瘤治疗中的一大挑战, 显著影响治疗效果并降低患者生存率。耐药机制涉及复杂的遗传和表观遗传变异, 涵盖了化疗、靶向治疗和免疫治疗等多种治疗手段。该文综述了肿瘤对不同治疗方法的耐药机制, 重点分析了遗传与表观遗传调控在耐药性形成中的关键作用, 并总结了近年来在这一领域的研究进展。该文通过探讨这些机制, 展望了它们在开发新型肿瘤治疗策略中的应用潜力, 旨在为克服肿瘤治疗耐药提供新的研究方向和治疗靶点。

**关键词** 治疗耐药; 遗传变异; 表观遗传变异; 新型肿瘤治疗策略

## Genetic and Epigenetic Regulation of Drug Resistance in Tumor Therapy

ZHONG Guixiang, CHEN Jianfeng, 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** Drug resistance is a major challenge in oncology, significantly affecting treatment efficacy and reducing patient survival. The mechanisms of resistance involve complex genetic and epigenetic variations and cover multiple treatments such as chemotherapy, targeted therapy and immunotherapy. This review examines the mechanisms of resistance to different therapies, highlighting the key role of genetic and epigenetic regulation in the formation of resistance. Recent research progress in this area is summarized. By exploring these mechanisms, the potential application in the development of novel tumor treatment strategies is considered, aiming to provide new research directions and therapeutic targets for overcoming tumor resistance.

**Keywords** drug resistance; genetic variation; epigenetic variation; novel cancer therapeutics

收稿日期: 2024-12-03

接受日期: 2025-01-24

\*通信作者。Tel: 020-39336609, E-mail: tanjing@sysucc.org.cn

Received: December 3, 2024

Accepted: January 24, 2025

\*Corresponding author. Tel: +86-20-39336609, E-mail: tanjing@sysucc.org.cn

## 1 肿瘤治疗耐药机制的研究现状

癌症治疗耐药是一个涉及多种因素共同作用的过程,包括肿瘤异质性、基因突变、表观遗传修饰以及肿瘤微环境等<sup>[1]</sup>。这些因素的变化极大地影响了化疗、靶向治疗和免疫治疗的有效性,成为治疗失败的主要原因。遗传学主要研究基因及其在DNA序列中的结构和功能,这些基因通过遗传代代相传,决定生物体的遗传特征;而表观遗传学则关注基因表达的可遗传变化,这些变化不涉及DNA序列的改变,而是通过如DNA甲基化和组蛋白修饰等机制调控基因表达的活性。近年来的研究表明,遗传与表观遗传因素共同影响肿瘤对治疗的耐受性,揭示了肿瘤耐药机制的复杂性和动态性<sup>[2-4]</sup>。肿瘤细胞通过多种遗传途径包括基因突变、基因扩增和染色体重排等逃避治疗,如*EGFR*、*TP53*、*MDR1*等基因的突变或扩增显著影响了细胞对药物的响应能力<sup>[5-6]</sup>。*EGFR*是一种受体酪氨酸激酶,通常在细胞表面表达,*TP53*参与细胞增殖、分化和存活的调控。*EGFR*突变会导致受体在无外部生长因子刺激下持续激活,驱动下游信号通路如RAS-RAF-MEK-ERK和PI3K-AKT-mTOR,促进肿瘤细胞快速生长和分裂,减弱肿瘤细胞对化疗药物的敏感性<sup>[7-9]</sup>。*EGFR*激活还能够抑制凋亡通路,使癌细胞能够逃避药物诱导的细胞凋亡<sup>[10]</sup>。*TP53*基因编码p53蛋白,它是一种关键的肿瘤抑制因子,在DNA损伤修复、细胞周期调控和凋亡中发挥重要作用。正常的p53可以在DNA损伤严重时诱导细胞凋亡,但当*TP53*突变时,细胞失去了这一凋亡信号通路,导致对药物的抗性增加。这种突变广泛存在于多种癌症中,尤其是在晚期癌症中表现更为显著,导致化疗药物的失效<sup>[11-12]</sup>。*MDR1*基因编码一种跨膜蛋白P-糖蛋白。P-糖蛋白是一种药物外排泵,它能够识别并将多种化疗药物(如阿霉素 Doxorubicin、长春新碱 Vincristine等)从细胞内主动排出,

降低药物在癌细胞中的积累,减弱药物的细胞毒性作用。由于P-糖蛋白可以排出多种结构和机制不同的药物,因此*MDR1*基因的过度表达往往导致肿瘤细胞对多种化疗药物同时产生耐药性,使得治疗更加困难<sup>[13-14]</sup>(表1)。

虽然遗传变异在肿瘤治疗耐药中占据重要地位,但近年来的研究表明,表观遗传调控同样对肿瘤细胞的治疗耐受性具有深远影响。如DNA甲基化异常、组蛋白修饰和非编码RNA的失调,导致肿瘤抑制基因的沉默,进而增强肿瘤细胞对化疗药物的耐受性<sup>[15-16]</sup>。表观遗传修饰不仅改变了肿瘤细胞的基因表达模式,还通过调控微环境和细胞-细胞通讯,加速了耐药性的形成和演化<sup>[17]</sup>。因此,肿瘤的耐药性表现出高度的异质性和适应性<sup>[18]</sup>。通过靶向表观遗传机制,如DNA甲基化酶抑制剂和组蛋白去乙酰化酶抑制剂,可以逆转肿瘤细胞的耐药性,恢复肿瘤细胞对治疗的敏感性<sup>[19]</sup>。这些发现为我们理解化疗、靶向治疗及免疫治疗中耐药性的发展提供了新的视角。这些机制不仅存在于化疗中,也同样适用于靶向治疗和免疫治疗<sup>[20]</sup>。例如,研究者发现HIF1 $\alpha$ 与HDAC1相互作用,同时依赖PRC2,导致染色质重塑,进而使效应基因表观遗传沉默,引发免疫功能障碍<sup>[21]</sup>。总而言之,深入理解遗传和表观遗传调控机制对于开发克服耐药性的新型治疗策略具有重要意义。

随着更多肿瘤治疗方法的应用,针对化疗、靶向治疗和免疫治疗的耐药机制研究变得尤为重要(表2)。下一步,我们将分别从遗传与表观遗传调控的角度深入分析这些治疗方法中的耐药性,揭示其各自的分子机制及其对临床疗效的影响(图1)。

## 2 化疗耐药的遗传与表观遗传调控研究进展

化疗是癌症治疗的主要手段之一,通过抑制肿

表1 遗传变异影响肿瘤治疗耐药举例

Table 1 Examples of genetic variations affecting tumor treatment resistance

| 遗传因素<br>Genetic factors | 基因变异类型<br>Types of genetic variants | 影响机制<br>Mechanisms                                                         |
|-------------------------|-------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|
| <i>EGFR</i>             | Mutations/amplifications            | Resistance to anti-EGFR therapy                                            |
| <i>TP53</i>             | Mutations                           | Inhibit cell cycle control, leading to resistance to chemotherapy          |
| <i>PTEN</i>             | Deletions/mutations                 | Inhibit PI3K/AKT signaling pathway, leading to resistance to immunotherapy |
| <i>HER2</i>             | Amplifications                      | Resistance to anti-HER2 targeted therapy                                   |
| <i>MET</i>              | Amplifications/mutations            | Enhance tumor cell growth and survival, promoting treatment resistance     |

表2 化疗、靶向治疗和免疫治疗三种方法的耐药机制

| Table 2 Resistance mechanisms for chemotherapy, targeted therapy and immunotherapy |                                                  |                                      |                                                     |                                                                               |
|------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|--------------------------------------|-----------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|
| 治疗方式<br>Treatment                                                                  | 主要耐药机制<br>Mechanism                              | 遗传因素<br>Genetic factors              | 表观遗传因素<br>Epigenetic factors                        | 可能的干预方法<br>Possible intervention methods                                      |
| Chemotherapy                                                                       | Drug efflux, DNA damage repair                   | TP53 mutations, BRCA1 deletions      | DNA methylation, histone modifications              | Enhanced drug penetration, repair enzyme inhibitors                           |
| Targeted therapy                                                                   | Target mutations, alternative pathway activation | EGFR mutations, KRAS mutations       | Non-coding RNA regulation, epigenetic modifications | Combination target therapy, resistance mutation identification and inhibition |
| Immunotherapy                                                                      | Immune evasion, immune checkpoint activation     | PTEN deletions, low HLA-I expression | DNA methylation, histone deacetylation              | Immune checkpoint inhibitors, immune combination therapy                      |

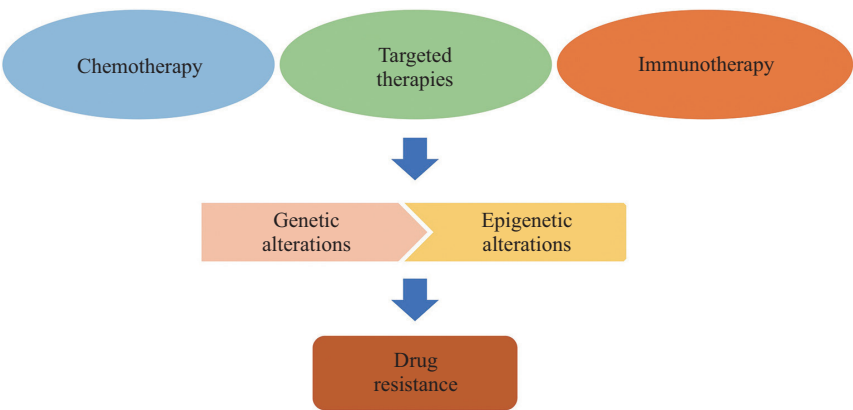


图1 遗传与表观遗传变异介导肿瘤治疗耐药

Fig.1 Genetic and epigenetic variations mediating tumor treatment resistance

瘤细胞增殖或引发细胞凋亡来达到治疗效果<sup>[22]</sup>。常用的化疗药物包括铂类药物(如顺铂 Cisplatin、卡铂 Carboplatin)、蒽环类药物(如阿霉素)、抗代谢药物(如氟尿嘧啶 5-FU、吉西他滨 Gemcitabine)、紫杉类药物(如 Paclitaxel、Docetaxel)和烷化剂(如环磷酰胺 Cyclophosphamide)<sup>[23-27]</sup>。这些药物作用机制各异,例如铂类药物通过与 DNA 结合导致 DNA 损伤,抗代谢药物通过干扰 DNA 和 RNA 合成阻止细胞周期进展,紫杉类药物通过抑制微管解聚阻止细胞分裂<sup>[23]</sup>。然而,肿瘤细胞往往通过多种机制产生耐药性,影响化疗效果。这些耐药机制包括药物靶点的突变(如 Topoisomerase 突变)、DNA 修复途径的增强(如 BRCA 基因突变)、P-糖蛋白的过度表达以及细胞周期或凋亡调控基因(如 TP53、BCL2)的变异(图2)。因此,理解这些耐药机制对于开发更有效的个性化治疗方案至关重要。

**2.1 遗传变异与肿瘤化疗耐药**

肿瘤细胞通过多种遗传变异机制有效逃避化疗药物的作用,这些机制极大地影响了药物在抑制

肿瘤细胞增殖及促进细胞凋亡过程中的作用。

首先,药物靶点的突变是导致化疗耐药性的主要原因之一。例如,阿霉素作为一种常用的化疗药物,通过作用于 DNA 拓扑异构酶 II 破坏 DNA 复制<sup>[28]</sup>。然而,当拓扑异构酶 II 发生突变时,阿霉素对其靶标的结合和抑制能力大幅减弱,最终导致肿瘤细胞产生耐药性<sup>[29-30]</sup>。同样,紫杉醇和长春新碱等药物通过干扰微管蛋白的聚合和解聚过程抑制细胞有丝分裂,但微管蛋白的突变改变了微管的稳定性,使得这些药物的抗肿瘤作用大幅下降<sup>[31-32]</sup>。DNA 修复能力的增强也是导致化疗耐药的重要机制。铂类药物通过与 DNA 形成交联,引发 DNA 双链断裂,最终诱导细胞死亡。然而,当肿瘤细胞中的 DNA 修复基因(如 BRCA1、BRCA2)发生突变时,这些细胞能够通过增强 DNA 修复能力进而对抗铂类药物造成 DNA 损伤,导致耐药性<sup>[33-34]</sup>。此外,烷化剂(如环磷酰胺和氮芥)通过在 DNA 上添加烷基基团,破坏 DNA 复制和转录过程,但肿瘤细胞中 DNA 修复途径的异常增强使得这些细胞能够快速修复此类损

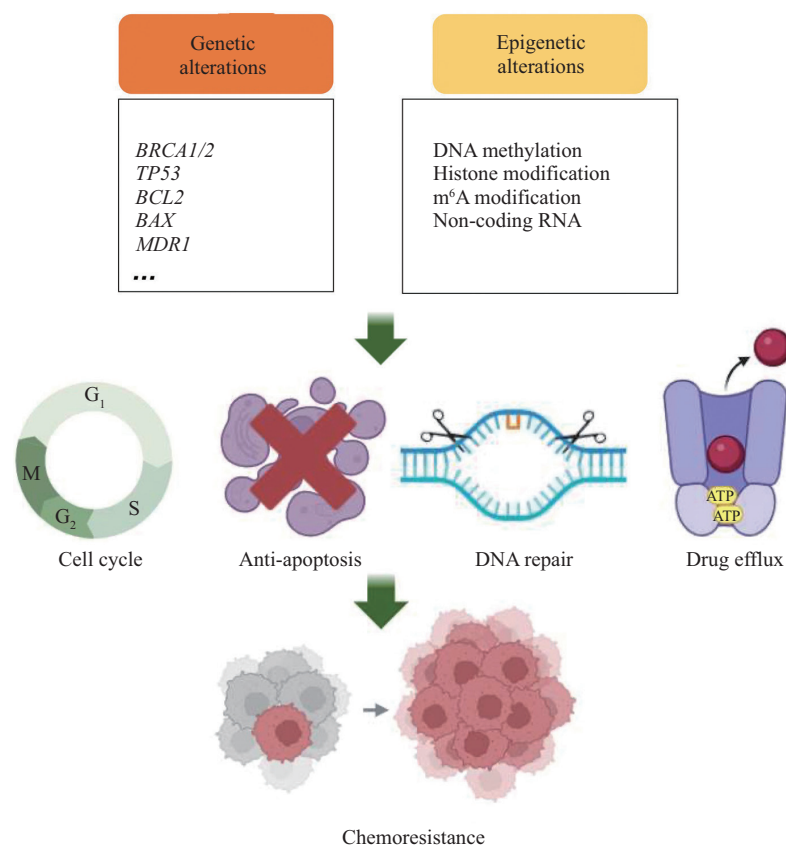


图2 化疗耐药的遗传与表观遗传调控

Fig.2 Genetic and epigenetic regulation of chemotherapy resistance

伤,进而抵抗药物的作用<sup>[35-36]</sup>。

MDR1扩增是另一种常见的耐药机制。*MDR1*基因编码P-糖蛋白,后者能够将化疗药物泵出细胞外,减少药物在细胞内的积累。阿霉素和表柔比星(Epirubicin)等蒽环类药物通过嵌入DNA并抑制拓扑异构酶II的功能发挥作用,但当P-糖蛋白过度表达时,这些药物迅速被排出细胞,其疗效显著降低<sup>[37]</sup>。类似的机制也适用于紫杉醇和长春新碱,药物通过P-糖蛋白的外排作用,导致肿瘤细胞内药物浓度的降低<sup>[38]</sup>。

细胞周期调控基因的突变也在肿瘤细胞耐药中发挥了重要作用。紫杉醇通过促进微管蛋白的聚合阻止有丝分裂,常用于乳腺癌和卵巢癌的治疗。然而,当肿瘤细胞中的细胞周期调控基因(如*CCNE1*、*CDK2*)发生突变时,肿瘤细胞能够绕过这些过程,继续增殖,逃避药物的作用<sup>[39]</sup>。类似地,氟尿嘧啶和吉西他滨通过抑制DNA合成中的酶类,阻止S期细胞周期进展,但细胞周期基因的突变使得肿瘤细胞能够逃避药物作用,产生耐药性<sup>[40-42]</sup>。我们团队亦发现遗传变异导致细胞周期关键基因*PLK1*、

*RBI*活性异常,进而介导结直肠癌化疗耐药<sup>[43-44]</sup>。

凋亡途径的调控基因突变也是化疗耐药的关键因素之一。阿霉素通过产生自由基导致DNA损伤并激活凋亡途径,但当凋亡调控基因*BCL2*发生突变时,肿瘤细胞能够通过抑制凋亡途径抵抗药物的作用<sup>[45]</sup>。类似地,铂类药物通过引发DNA损伤启动凋亡信号,但如果*BAX*、*CASP3*等凋亡相关基因发生突变,肿瘤细胞就能够逃避凋亡,产生耐药性<sup>[46]</sup>。

此外,肿瘤微环境中的基质细胞通过分泌促肿瘤生长因子,也能够影响化疗药物的作用。例如,研究发现癌症相关成纤维细胞(cancer-associated fibroblasts, CAFs)在接受抗EGFR治疗后分泌表皮生长因子,并通过持续激活邻近癌细胞的MAPK信号转导,从而对药物产生耐药性<sup>[47]</sup>。此外,研究还表明癌症相关间充质干细胞通过分泌血小板源性生长因子等信号分子,增加了肿瘤细胞的干细胞性和转移潜力,最终促进了化疗耐药<sup>[48]</sup>。

总之,化疗耐药性是一个复杂的多因素过程,涉及药物靶点突变、DNA修复基因突变、药物外排泵基因扩增、细胞周期和凋亡相关基因突变等遗

传变异。这些机制共同作用,影响药物在肿瘤细胞中的作用,最终导致耐药性的形成。了解这些机制不仅能帮助我们更好地理解化疗耐药形成的分子机理,还为个性化治疗方案的开发提供了新的思路。

## 2.2 表观遗传变异与肿瘤化疗耐药

近年来,表观遗传变异在肿瘤化疗耐药中的研究取得了显著进展,揭示了多种导致靶向治疗失败的分子机制。表观遗传机制主要通过改变基因表达的调控方式,而不直接改变DNA序列,从而影响肿瘤细胞对化疗药物的敏感性。

DNA甲基化作为一种重要的表观遗传修饰,在化疗耐药中发挥着重要作用。研究发现,在许多类型的肿瘤中,抑癌基因的启动子区域发生异常高甲基化,导致这些基因的沉默<sup>[16,49]</sup>。例如,*DNMT1*的表达水平在耐药性肿瘤细胞中上调,导致了关键抑癌基因*CDKN2A*和*BRCAl*的沉默,从而增强了肿瘤细胞对化疗药物的耐受性<sup>[50]</sup>。DNA甲基化水平的增加与某些肿瘤对铂类药物的耐药性密切相关<sup>[51]</sup>。这种DNA甲基化通过调节DNA修复负调控基因的表达,使得肿瘤细胞能够有效修复化疗药物引发DNA损伤,逃避细胞凋亡<sup>[15]</sup>。与此类似,*PUMA*基因的启动子区域CpG岛甲基化也是一种常见的表观遗传变异机制。在使用Venetoclax治疗的CLL患者中,*PUMA*基因甲基化水平升高,导致其表达水平下降,最终使肿瘤细胞通过代谢重编程获得耐药性,而抑制DNA甲基转移酶的活性可以恢复*PUMA*的表达,从而逆转耐药<sup>[45]</sup>。DNA甲基转移酶抑制剂,如5-阿扎胞苷(5-Aza)能够通过抑制DNA甲基化逆转耐药性,恢复肿瘤细胞对化疗的敏感性<sup>[52]</sup>。

组蛋白的乙酰化和去乙酰化调控基因表达,也是化疗耐药中重要的表观遗传机制。组蛋白去乙酰化酶(histone deacetylases, HDACs)通过去除组蛋白上的乙酰基,使染色质保持在压缩状态,抑制抑癌基因的表达,进而促进肿瘤细胞的存活与增殖。在许多肿瘤中,HDACs的表达显著上调,尤其在化疗耐药的肿瘤中。使用HDAC抑制剂(如Panobinostat、Vorinostat),可以恢复抑癌基因的表达,并通过解除染色质的压缩状态,增强肿瘤细胞对化疗药物的敏感性。例如,在非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)中,HDAC抑制剂能够逆转化疗耐药性,并通过促进细胞凋亡显著提高化疗效果<sup>[53]</sup>。另一项对淋巴瘤的研究发现,PRC2复合物通过调控B

细胞表观遗传组,减弱了化疗药物诱导的凋亡反应,这表明PRC2的异常修饰可能是导致耐药的关键因素之一<sup>[54]</sup>。此外,由于组蛋白乙酰化异常引起增强子重编程,促进部分癌基因的激活,介导化疗耐药。我们团队发现在晚期鼻咽癌患者中由于超级增强子的形成导致癌基因*NOTCH3*表达上调,介导了化疗抵抗<sup>[55]</sup>。

非编码RNA,尤其是miRNA,在调控肿瘤细胞对化疗药物的敏感性中发挥了至关重要的作用。miRNA-34a的缺失会导致肿瘤细胞抵抗化疗药物引发的凋亡,而miRNA-21的过表达则通过调控细胞凋亡途径,增强了肿瘤细胞的存活能力<sup>[56]</sup>。此外,通过递送特定的miRNA或抑制异常表达的miRNA,可以有效逆转肿瘤的化疗耐药性。例如,靶向miRNA-21的抑制剂在前列腺癌和乳腺癌模型中展现了显著的疗效<sup>[56]</sup>。

近年来,N<sup>6</sup>-甲基腺苷(m<sup>6</sup>A)修饰在表观遗传调控与化疗耐药中的作用也逐渐受到关注。m<sup>6</sup>A修饰通过影响mRNA的稳定性、翻译效率以及RNA代谢等过程调控基因表达。ZHANG等<sup>[57]</sup>的研究发现,在多种肿瘤中,m<sup>6</sup>A调控因子如METTL3、WTAP等的异常表达与化疗耐药性密切相关。m<sup>6</sup>A修饰的异常使得肿瘤细胞可以通过调节关键基因的表达来抵抗化疗药物的作用。这表明m<sup>6</sup>A修饰可能是化疗耐药的新靶点。

除了DNA甲基化、组蛋白修饰和非编码RNA调控外,其他表观遗传调控机制如EZH2介导的H3K27me3组蛋白甲基化修饰也在化疗耐药中发挥了重要作用。EZH2的磷酸化失活与多发性骨髓瘤中化疗耐药的发生密切相关。抑制EZH2的活性,能够显著恢复肿瘤细胞对化疗药物的敏感性<sup>[58]</sup>。

表观遗传调控在肿瘤化疗耐药性的发展过程中扮演了重要角色,近年来的研究揭示了DNA甲基化、组蛋白修饰、非编码RNA及m<sup>6</sup>A修饰等机制在肿瘤耐药中的复杂调控网络。通过靶向这些表观遗传调控机制,尤其是结合去甲基化药物和HDAC抑制剂等表观遗传药物,未来有望克服化疗耐药并提高治疗效果。这些研究为开发新的个性化抗癌治疗策略提供了新方向。

## 3 靶向治疗耐药的遗传与表观遗传调控

在化疗耐药的背景下,肿瘤细胞通常会发展为

更复杂的表型,其中一部分细胞可能表现出化疗耐药,从而需要靶向治疗的干预。靶向治疗通过特异性抑制肿瘤生长和存活的关键分子途径,展示了其在克服化疗耐药性方面的潜力。然而,正如化疗所面临的问题一样,靶向治疗同样未能完全避免耐药性的挑战。接下来,我们将探讨靶向治疗耐药的机制,并分析如何通过创新策略来应对这一难题。

肿瘤靶向治疗是一种通过直接作用于癌细胞中特定分子靶点来抑制肿瘤生长的治疗策略。这种治疗方法通过识别和靶向癌细胞中的特定基因、蛋白质或信号通路,减少了对正常细胞的损伤,增加了治疗的精确性。靶向治疗通过抑制驱动癌症生长和扩散的关键分子的功能或信号通路的激活来实现其治疗效果<sup>[59]</sup>。酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitors, TKIs)如吉非替尼和厄洛替尼专门针对EGFR突变型NSCLC,抑制了EGFR的异常活化,阻止了癌细胞的生长和扩散<sup>[60]</sup>。HER2是乳腺癌中的常见靶点,HER2抗体治疗如曲妥珠单抗通过阻断HER2信号通路有效抑制了HER2过表达乳腺癌的生长<sup>[61]</sup>。然而,尽管靶向治疗在某些肿瘤类型中展现了显著的疗效,但随着治疗的进行,耐药性问题逐渐浮现,导致治疗效果减弱甚至治疗失败<sup>[62-66]</sup>。

### 3.1 遗传变异与靶向治疗耐药

首先,EGFR突变在NSCLC中的靶向治疗耐药性研究中被广泛报道。EGFR酪氨酸激酶抑制剂,最初对具有EGFR突变的患者表现出良好的疗效。然而,随着治疗的进行,患者常会出现T790M等二次突变,导致EGFR抑制剂失效。LEE等<sup>[67]</sup>的研究表明,T790M突变通过改变EGFR的ATP结合位点,降低了TKI对EGFR的抑制能力,进而导致了耐药性。

其次,BRAF突变也与多种癌症的靶向治疗耐药性有关。在黑色素瘤中,BRAF V600E突变驱动的肿瘤对BRAF抑制剂(如Vemurafenib)的初始反应良好,但许多患者在治疗过程中出现耐药。研究发现,RAS突变、BRAF扩增以及MAPK信号通路再激活是导致耐药的主要因素。这些基因变异使肿瘤细胞通过旁路信号逃避BRAF抑制剂的作用,导致治疗失败<sup>[68]</sup>。

此外,PI3K/AKT/mTOR通路的遗传变异在多种肿瘤的靶向治疗耐药中起到重要作用。该通路的激活通常通过PIK3CA基因的突变、PTEN的缺失或突变实现。这些突变能够促进肿瘤细胞增殖,减少

对靶向药物的依赖。例如,在HER2阳性乳腺癌中,PIK3CA突变常常导致患者对HER2靶向治疗药物曲妥珠单抗的耐药性。PIK3CA突变通过增强下游的AKT信号通路,使肿瘤细胞绕过HER2依赖的生长信号,从而降低靶向药物的疗效<sup>[69]</sup>。

ALK基因的重排也是耐药性的关键遗传事件之一,尤其在肺癌中,ALK抑制剂如克唑替尼最初能有效阻止ALK阳性肿瘤的生长,但ALK基因的二次突变或扩增常常导致药物失效。例如,ALK的L1196M突变使得克唑替尼失效,导致肿瘤的复发和进展<sup>[70]</sup>。

总之,遗传变异在靶向治疗耐药性中的研究进展表明,基因突变、扩增和信号通路的激活是靶向治疗耐药的重要机制。通过对这些遗传变异的深入理解,可以为开发新的药物和治疗策略提供重要思路。

### 3.2 表观遗传变异与靶向治疗耐药

通过激活癌基因的表达,肿瘤细胞能够逃避靶向药物的作用,尤其是在雄激素受体(androgen receptor, AR)靶向治疗中,TET2介导的DNA去甲基化被认为是耐药性的重要驱动因素。XU等<sup>[71]</sup>的研究显示,前列腺癌细胞中TET2的激活通过去甲基化导致肿瘤细胞对AR靶向药物的抵抗能力显著增强。

类似地,在T细胞急性淋巴细胞性白血病(T-ALL)模型中研究发现,表观遗传调控因子BRD4的活性与对γ-分泌酶抑制剂(gamma-secretase inhibitor, GSI)的耐药性密切相关,且BRD4抑制剂JQ1能有效抑制耐药细胞的生长,从而揭示了表观遗传变异在靶向治疗耐药性中的重要作用,该研究还提出了一种潜在的治疗策略,即通过联合使用GSI和BRD4抑制剂来克服T-ALL的耐药性<sup>[20]</sup>。

BET抑制剂是一类针对BET家族蛋白的化合物。BET蛋白含有两个溴结构域(bromodomains),这些结构域能够识别和结合到乙酰化的组蛋白上,特别是在基因启动子区域。这种结合通常与基因的转录激活相关,因为BET蛋白可以作为“分子书签”帮助维持染色质的开放状态,从而促进转录因子的结合和基因的表达。一项在神经母细胞瘤中应用BET抑制剂来模拟对表观遗传修饰治疗的耐药性的研究,发现PI3K信号通路的激活与BET抑制剂的耐药性相关,并且通过全基因组筛选和转录组及染色质分析揭示了增强子重塑、受体酪氨酸激酶上调、PI3K信号通路激活与对RTK/PI3K抑制剂敏感性之

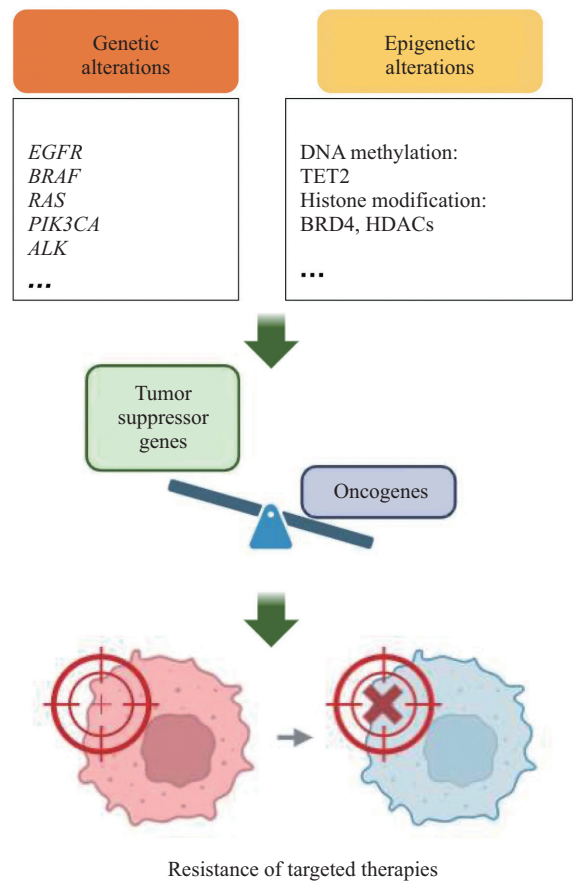


图3 靶向治疗的遗传与表观遗传调控

Fig.3 Genetic and epigenetic regulation of targeted therapy

间的联系, 为开发有效的联合用药策略提供了重要指导<sup>[72]</sup>。我们团队系统研究了MEK抑制剂在晚期卵巢癌临床模型中的治疗有效性, 同时发现MEK抑制剂的耐药机制与增强子重编程导致的ERK信号通路重新激活有关, 而HDAC抑制剂可以通过逆转增强子重编程克服对Trametinib的耐药性<sup>[73]</sup>。此外, 我们团队还揭示了表观遗传变异介导T细胞淋巴瘤对HDAC抑制剂的耐药机制并鉴定出了预测疗效的分子标志物, 提出了新型治疗策略用于指导相关临床试验<sup>[74]</sup>。

同时, 表观遗传调控的可逆性为应对靶向治疗耐药性提供了潜在的治疗策略。通过结合使用DNA去甲基化抑制剂或组蛋白去乙酰化抑制剂, 能够恢复被沉默的抑癌基因的表达, 并显著提高靶向治疗的效果(图3)。研究表明联合使用表观遗传药物和靶向治疗药物能够延缓耐药性的发生, 并显著增强肿瘤细胞对治疗的应答<sup>[75]</sup>。

#### 4 免疫治疗耐药的遗传与表观遗传调控

虽然传统的放化疗以及靶向治疗是目前肿瘤

治疗的主要手段, 但在过去的十年里, 免疫治疗手段越来越受到重视。肿瘤免疫治疗是一种通过激活或增强患者自身免疫系统来识别并杀伤癌细胞的治疗方式<sup>[76]</sup>。与传统的化疗和放疗不同, 免疫治疗通过调动机体的免疫防御机制来靶向特定的癌细胞, 因而具有更强的专一性和相对较少的副作用。近年来, 免疫检查点抑制剂(如PD-1、PD-L1和CTLA-4抑制剂)、CAR-T细胞疗法以及癌症疫苗等免疫疗法在多种肿瘤类型中取得了显著的临床成果, 尤其是在黑色素瘤和非小细胞肺癌等难治性肿瘤中<sup>[77]</sup>。免疫治疗已成为多种实体瘤和血液系统恶性肿瘤的一线治疗手段。免疫检查点抑制剂, 如纳武利尤单抗(Nivolumab)和帕博利珠单抗(Pembrolizumab), 通过阻断免疫抑制信号, 促进T细胞对肿瘤的攻击, 从而抑制癌症进展<sup>[78]</sup>。然而, 尽管免疫治疗展现出巨大潜力, 但其总体有效率仍较低, 许多患者对免疫治疗无反应或在初期有效后产生耐药性<sup>[79]</sup>。

##### 4.1 遗传变异与免疫治疗耐药

遗传变异是肿瘤对免疫治疗产生耐药性的重

要机制。不同类型的肿瘤细胞可能通过特定的基因突变,逃避免疫系统的识别。例如,*B2M*基因的突变能够影响MHC分子表达,从而削弱T细胞的作用,进一步推动免疫逃逸<sup>[80]</sup>。类似地,*ZNF689*缺陷与三阴性乳腺癌的肿瘤内异质性(intratumoral heterogeneity, ITH)形成和免疫治疗耐药密切相关。研究表明,*ZNF689*缺乏导致基因组不稳定性,进一步增加肿瘤内异质性,并通过抑制抗原呈递和T细胞激活,削弱免疫治疗的效果<sup>[81]</sup>。我们团队发现*RAD21*的基因拷贝数扩增,能够通过招募YAP/TEAD4以及NuRD复合物,通过去乙酰化的方式介导*IFN*基因的表达抑制,从而促进卵巢癌的免疫逃逸<sup>[82]</sup>。

细胞代谢调控与遗传变异共同作用影响免疫治疗的耐药性。例如,代谢酶IDH1和IDH2的突变通过促进 $\alpha$ -酮戊二酸的积累,改变细胞的代谢环境,削弱肿瘤抗原的呈递,从而导致T细胞功能的丧失。在免疫治疗的背景下,代谢抑制剂,如靶向IDH突变或AMPK激活的药物,能够恢复T细胞的功能,逆转免疫逃逸。此外,靶向LDH-A也被认为是一种有效的策略,通过减少乳酸积累,增强T细胞对肿瘤的杀伤力,从而克服代谢导致的免疫治疗耐药<sup>[83]</sup>。类似地,抑制腺苷三磷酸柠檬酸裂解酶(adenosine triphosphate citrate lyase, ACLY)也能克服免疫治疗耐药。*ACLY*基因表达水平在许多肿瘤中上调,促进脂肪酸和胆固醇的生物合成。抑制ACLY会引发多不饱和脂肪酸过氧化和线粒体损伤,激活cGAS-STING免疫通路,从而克服肿瘤对免疫检查点抑制剂的耐药性。联合ACLY抑制剂和PD-L1阻断疗法,可以显著提高免疫治疗的效果<sup>[84]</sup>。

肿瘤免疫微环境(tumor microenvironment, TME)中的免疫细胞数量多少、细胞类型对免疫治疗的成功至关重要。PD-L1在TAMs中的过表达能够抑制T细胞的功能,从而导致抗PD-1/PD-L1治疗的耐药<sup>[85]</sup>。在多种肿瘤中由于基因组结构变异而引起*CD274*基因的3'端区域受到破坏,使*PD-L1* mRNA的3'UTR区域发生截断,使miRNA无法与之结合而增强mRNA的稳定性,从而上调PD-L1的表达<sup>[86]</sup>。甲基硫腺苷磷酸化酶(methylthioadenosine phosphorylase, *MTAP*)的缺失在癌症中非常常见,而该基因缺失会导致甲基硫腺苷(methylthioadenosine, MTA)在细胞内外积累,这种积累通过抑制蛋白精氨酸甲基转移酶5(protein arginine methyltransferase 5, PRMT5)

和激活腺苷受体,严重影响T细胞的功能。使用能够耗尽MTA的酶,可以逆转这种免疫抑制作用,增加肿瘤浸润的T细胞(tumor-infiltrating lymphocytes, TILs),显著抑制肿瘤生长,并且其与ICI疗法有很好的协同效果<sup>[87]</sup>。

综上所述,肿瘤的遗传变异通过多种途径影响免疫治疗的效果(图4)。深入研究这些遗传调控机制,将有助于开发克服免疫治疗耐药性的新型个性化治疗策略。

## 4.2 表观遗传变异与免疫治疗耐药

KDM5B作为一种H3K4去甲基化酶,在肿瘤维持和免疫逃逸中起关键作用。研究发现,KDM5B通过募集SETDB1抑制内源性逆转录元件的表达,削弱了I型干扰素反应,从而抑制了抗肿瘤免疫。靶向抑制KDM5B不仅能够显著增强肿瘤对免疫检查点阻断疗法的敏感性,还能够促进免疫记忆的形成<sup>[88]</sup>。类似地,ADAR1,一种RNA特异性的腺苷脱氨酶在RNA编辑中发挥重要作用,其功能丧失可以激活PKR和MDA5通路,并且ADAR1的缺失能够恢复B2m缺失肿瘤对免疫治疗的敏感性,并通过非MHC-I依赖的细胞(如 $\gamma\delta$ T细胞和NK细胞)毒性反应激活免疫反应。恢复肿瘤对免疫治疗的敏感性<sup>[89]</sup>。

另外,癌细胞通过表观遗传机制影响MHC的表达,从而逃避免疫系统的识别。研究发现,MHC-I和MHC-II表达水平的降低与免疫检查点抑制剂的耐药性密切相关,尤其是转录激活因子CIITA的沉默可能通过表观遗传调控导致MHC-II的表达受抑制。这种抑制显著降低了肿瘤细胞呈递抗原的能力,减少了T细胞的浸润,使得免疫治疗失效<sup>[90]</sup>。

最近的研究还表明,PRC2在转录沉默MHC-I抗原呈递途径中发挥关键作用,导致T细胞介导的免疫逃逸并最终引发免疫治疗耐药<sup>[91]</sup>。研究发现,双价组蛋白修饰(如H3K4me3和H3K27me3)的存在使得MHC-I基因启动子区域沉默,限制了细胞因子诱导的MHC-I上调,这为靶向这些修饰提供了新的治疗思路<sup>[91]</sup>。

总的来说,表观遗传调控在免疫治疗耐药中的作用日益受到关注。深入了解DNA甲基化、组蛋白修饰等表观遗传机制对肿瘤免疫逃逸的影响,未来可能会开发出更有效的联合治疗策略,克服免疫耐药性,提升免疫治疗的疗效。

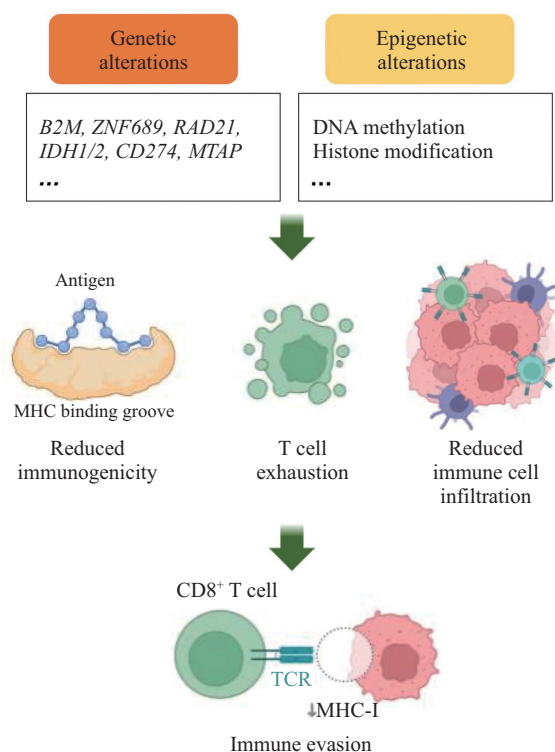


图4 免疫治疗耐药的遗传与表观遗传调控

Fig.4 Genetic and epigenetic regulation of immunotherapy resistance

## 5 靶向遗传与表观遗传变异克服肿瘤治疗耐药

肿瘤治疗耐药涉及复杂的遗传和表观遗传调控机制,这些机制共同影响肿瘤细胞对治疗的响应<sup>[92]</sup>。近年来,针对肿瘤耐药性的应对策略不断发展,特别是在靶向遗传变异和表观遗传变异方面取得了显著进展。遗传变异通常涉及肿瘤细胞中的基因突变或基因表达的改变,这些变异可以作为药物作用的直接靶点<sup>[93]</sup>。例如,针对特定基因突变的小分子抑制剂或单克隆抗体可以有效地抑制肿瘤生长和增殖<sup>[94-95]</sup>。然而,随着治疗的进行,肿瘤细胞可能会通过遗传变异产生耐药性,这就需要开发新的靶向药物或联合治疗方案。表观遗传变异则涉及DNA甲基化、组蛋白修饰、非编码RNA调控和染色质重塑等,这些修饰可以在不改变DNA序列的情况下调节基因表达。表观遗传治疗策略,如DNMT抑制剂阿扎胞苷(Azacitidine)和地西他滨(Decitabine)通过抑制DNMTs的活性,减少DNA甲基化,从而逆转肿瘤抑制基因的沉默;组蛋白甲基转移酶(lysine methyltransferases, KMTs)和组蛋白赖氨酸去甲基化酶(lysine demethylases, KDMs)在调节组蛋白甲基化状态中起关键作用<sup>[96]</sup>。针对这些酶的抑制剂正在研

究中,以期通过调节组蛋白甲基化来治疗癌症。此外,表观遗传药物还可以与靶向治疗药物联合使用,通过同时针对肿瘤细胞的遗传和表观遗传层面,提高治疗效果。这种联合治疗策略可以同时针对肿瘤细胞的遗传和表观遗传层面,从而提高治疗效果。另外,靶向表观遗传或遗传层面的治疗药物可以与ICB联合使用,以增强机体对肿瘤细胞的免疫反应<sup>[97-98]</sup>。这种联合策略可以提高肿瘤微环境中免疫细胞的活性,从而增强免疫治疗的效果。随着对遗传学与表观遗传学在肿瘤中作用的深入理解,针对特定表观遗传靶点的新药物正在开发中。例如,针对组蛋白H3.3的突变的药物正在研究中,这些药物可能通过调节染色质的核小体和蛋白质复合物的相互作用来改变基因表达<sup>[99]</sup>。为了提高联合治疗的效果,需要对不同的药物组合策略进行优化。这包括基因特异性合成致死、药物特异性合成致死、附加杀伤力、致癌信号的双重阻断、多节点抑制等策略。随着精准医疗策略的发展,对表观遗传学更深入的理解可能最终可以指导药物开发和联合应用。例如,针对特定表观遗传异常的药物可能对特定基因突变的肿瘤更有效<sup>[100]</sup>。综上所述,联合治疗策略通过结合靶向遗传变异和表观遗传变异的方法,为克服肿瘤治

疗耐药性提供了新的途径和希望。随着研究的深入,未来可能会开发出更多有效的基于靶向遗传与表观遗传的联合治疗策略。

## 6 结语与未来展望

肿瘤治疗耐药是一种复杂现象,受多种机制的影响,包括药物外排、药物靶点的改变、DNA修复机制的激活以及细胞周期和凋亡途径的调控变化。尽管肿瘤治疗耐药的遗传与表观遗传机制已取得了一系列进展,但现有研究仍存在不足,例如,目前大多数研究的样本量较小,且多集中于单一肿瘤类型。由于肿瘤的高度异质性和患者间的差异,这些研究结果可能无法适用于所有患者和所有肿瘤类型。因此,未来的研究需要扩大样本量,并涵盖多种肿瘤类型,以增强研究结果的普适性和可重复性。肿瘤的治疗耐药性受到多种遗传和表观遗传因素的共同作用。然而,不同患者、不同肿瘤亚型以及治疗过程中的动态变化,导致耐药机制具有高度的异质性。目前的研究往往未能全面考虑这种复杂性,从而限制了对耐药机制的深入解析。例如,部分研究过于依赖单一基因突变或单一表观遗传修饰的分析,而忽略了多因素交互作用的影响。随着技术的进步,需要采用更加多维度的方法来全面解析肿瘤耐药的遗传和表观遗传机制。除此之外,在肿瘤进化过程中,表观遗传修饰不仅是耐药性的基础,也在肿瘤细胞的应答变化中发挥重要作用。随着肿瘤的治疗进展,表观遗传修饰可能发生动态变化,这要求我们能够实时监测这些变化并及时调整治疗策略。例如,针对某些耐药癌细胞,可以利用液体活检技术检测表观遗传变异,以指导临床治疗。

为解决当前研究中的不足,并推动肿瘤治疗耐药领域的发展,未来的研究应从以下几个方向进行努力。(1) 大规模、多中心的临床研究。未来应开展大规模、多中心的临床研究,涵盖不同肿瘤类型和不同患者群体。这将有助于揭示肿瘤治疗耐药的普遍性机制,同时考虑不同个体的遗传背景、治疗史和临床反应,以提高研究结果的代表性和实用性。

(2) 多组学数据整合与精准预测。随着基因组学、转录组学、表观遗传学等技术的快速发展,未来的研究应加强多组学数据的整合分析。结合人工智能和机器学习技术,可以建立精准的耐药机制预测模型,为个体化治疗提供理论依据。特别是对于

低频突变和表观遗传修饰,未来的研究需要更多地关注这些难以检测的因素及其对肿瘤耐药的潜在影响。

(3) 个性化治疗与联合疗法。基于耐药机制的个性化治疗方案将在未来成为重点。通过详细了解患者的基因变异和表观遗传修饰,医生可以为每个患者量身定制治疗策略。此外,针对不同治疗方式(如化疗、靶向治疗、免疫治疗等)的联合疗法将成为突破耐药性的有效策略。通过多靶点的联合治疗,可能减少耐药的发生,提高治疗效果。结合计算生物学、化学合成、基因编辑技术等多学科方法,可能为解决肿瘤耐药性提供新的思路。例如,使用CRISPR技术定向编辑肿瘤细胞的基因,并结合表观遗传学研究,可以精准定位耐药机制,进而开发出个性化治疗方案。这种多学科协作的方式有望为克服治疗耐药性提供突破。

(4) 表观遗传药物的开发与应用。表观遗传药物,如DNA甲基化酶抑制剂和组蛋白去乙酰化酶抑制剂,可能对耐药癌细胞具有积极作用,能够通过改变基因表达模式逆转耐药性。未来的研究应继续探讨这些药物在临床中的应用潜力,结合传统治疗方法的联合策略,可能为克服耐药性提供新的突破口。

(5) 新型治疗策略的探索。未来的研究应着重探索新型治疗策略,例如免疫联合疗法、基因编辑技术、细胞治疗等。这些新兴治疗方法有可能突破传统治疗的耐药屏障,为临床治疗提供新的希望。尤其是基因编辑技术,如CRISPR-Cas9,可能为靶向特定的耐药基因提供新的解决方案。

总的来说,尽管肿瘤治疗耐药机制研究取得了一定的进展,但依然存在很多挑战。未来的研究应更加注重全面的机制解析、多组学数据的整合以及个性化治疗的实施。特别是在癌症干细胞、耐药癌细胞和表观遗传学的研究方面,我们期待通过新的药物和联合治疗策略,进一步推动耐药性机制的突破。通过多组学方法和临床试验的结合,验证这些耐药机制,为开发新型个性化治疗策略奠定基础,最终为患者提供更为有效的治疗方案。

## 参考文献 (References)

- [1] CHATTERJEE N, BIVONA T G. Polytherapy and targeted cancer drug resistance [J]. Trends Cancer, 2019, 5(3): 170-82.
- [2] WANG X, ZHANG H, CHEN X. Drug resistance and combating drug resistance in cancer [J]. Cancer Drug Resist, 2019, 2(2):

- 141-60.
- [3] WILTING R H, DANNENBERG J H. Epigenetic mechanisms in tumorigenesis, tumor cell heterogeneity and drug resistance [J]. *Drug Resist Updat*, 2012, 15(1/2): 21-38.
  - [4] HU T, GONG H, XU J, et al. Nanomedicines for overcoming cancer drug resistance [J]. *Pharmaceutics*, 2022, 14(8): 1606.
  - [5] LEI Z N, TIAN Q, TENG Q X, et al. Understanding and targeting resistance mechanisms in cancer [J]. *MedComm*, 2023, 4(3): e265.
  - [6] LIM Z F, MA P C. Emerging insights of tumor heterogeneity and drug resistance mechanisms in lung cancer targeted therapy [J]. *J Hematol Oncol*, 2019, 12(1): 134.
  - [7] LEONETTI A, SHARMA S, MINARI R, et al. Resistance mechanisms to osimertinib in EGFR-mutated non-small cell lung cancer [J]. *Br J Cancer*, 2019, 121(9): 725-37.
  - [8] FITZGERALD T L, LERTPIRIYAPONG K, COCCO L, et al. Roles of EGFR and KRAS and their downstream signaling pathways in pancreatic cancer and pancreatic cancer stem cells [J]. *Adv Biol Regul*, 2015, 59: 65-81.
  - [9] TROIANI T, NAPOLITANO S, VITAGLIANO D, et al. Primary and acquired resistance of colorectal cancer cells to anti-EGFR antibodies converge on MEK/ERK pathway activation and can be overcome by combined MEK/EGFR inhibition [J]. *Clin Cancer Res*, 2014, 20(14): 3775-86.
  - [10] CHEN N, FANG W, ZHAN J, et al. Upregulation of PD-L1 by EGFR activation mediates the immune escape in EGFR-driven NSCLC: implication for optional immune targeted therapy for NSCLC patients with EGFR mutation [J]. *J Thorac Oncol*, 2015, 10(6): 910-23.
  - [11] HU J, CAO J, TOPATANA W, et al. Targeting mutant p53 for cancer therapy: direct and indirect strategies [J]. *J Hematol Oncol*, 2021, 14(1): 157.
  - [12] ZHU M, KIM J, DENG Q, et al. Loss of p53 and mutational heterogeneity drives immune resistance in an autochthonous mouse lung cancer model with high tumor mutational burden [J]. *Cancer Cell*, 2023, 41(10): 1731-48, e8.
  - [13] WU C P, MURAKAMI M, WU Y S, et al. Branebrutinib (BMS-986195), a Bruton's tyrosine kinase inhibitor, resensitizes P-glycoprotein-overexpressing multidrug-resistant cancer cells to chemotherapeutic agents [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 699571.
  - [14] GENOVESE I, ILARI A, ASSARAF Y G, et al. Not only P-glycoprotein: amplification of the ABCB1-containing chromosome region 7q21 confers multidrug resistance upon cancer cells by coordinated overexpression of an assortment of resistance-related proteins [J]. *Drug Resist Updat*, 2017, 32: 23-46.
  - [15] HAJJI N, GARCIA-DOMINGUEZ D J, HONTECILLAS-PRITO L, et al. The bitter side of epigenetics: variability and resistance to chemotherapy [J]. *Epigenomics*, 2021, 13(5): 397-403.
  - [16] BORLEY J, BROWN R. Epigenetic mechanisms and therapeutic targets of chemotherapy resistance in epithelial ovarian cancer [J]. *Ann Med*, 2015, 47(5): 359-69.
  - [17] MIRANDA FURTADO C L, DOS SANTOS LUCIANO M C, SILVA SANTOS R D, et al. Epidrugs: targeting epigenetic marks in cancer treatment [J]. *Epigenetics*, 2019, 14(12): 1164-76.
  - [18] VESELY M D, ZHANG T, CHEN L. Resistance mechanisms to anti-PD cancer immunotherapy [J]. *Annu Rev Immunol*, 2022, 40: 45-74.
  - [19] BROWN R, CURRY E, MAGNANI L, et al. Poised epigenetic states and acquired drug resistance in cancer [J]. *Nat Rev Cancer*, 2014, 14(11): 747-53.
  - [20] KNOECHEL B, RODERICK J E, WILLIAMSON K E, et al. An epigenetic mechanism of resistance to targeted therapy in T cell acute lymphoblastic leukemia [J]. *Nat Genet*, 2014, 46(4): 364-70.
  - [21] MA S, ZHAO Y, LEE W C, et al. Hypoxia induces HIF1alpha-dependent epigenetic vulnerability in triple negative breast cancer to confer immune effector dysfunction and resistance to anti-PD-1 immunotherapy [J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1): 4118.
  - [22] SHAH C P, SHIELDS C L, SHIELDS J A. Chemotherapy for malignant intraocular tumors [J]. *Dev Ophthalmol*, 2016, 55: 337-43.
  - [23] TIAN H, MA D, TAN X, et al. Platinum and taxane based adjuvant and neoadjuvant chemotherapy in early triple-negative breast cancer: a narrative review [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 770663.
  - [24] PIETRI E, ANDREIS D, FABBRI F, et al. A phase II study of a dose-density regimen with fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide on days 1 and 4 every 14 days with filgrastim support followed by weekly paclitaxel in women with primary breast cancer [J]. *Oncologist*, 2015, 20(3): 239-40.
  - [25] FERREIRA A R, METZGER-FILHO O, SARMENTO R M B, et al. Neoadjuvant treatment of stage IIB/III triple negative breast cancer with cyclophosphamide, doxorubicin, and cisplatin (CAP Regimen): a single arm, single center phase II study (GBECAM 2008/02) [J]. *Front Oncol*, 2017, 7: 329.
  - [26] SHARMA P, KIMLER B F, O'DEA A, et al. Randomized phase II trial of anthracycline-free and anthracycline-containing neoadjuvant carboplatin chemotherapy regimens in stage I-III Triple-negative breast cancer (NeoSTOP) [J]. *Clin Cancer Res*, 2021, 27(4): 975-82.
  - [27] NOMURA H, AOKI D, MICHIMAE H, et al. Effect of taxane plus platinum regimens vs doxorubicin plus cisplatin as adjuvant chemotherapy for endometrial cancer at a high risk of progression: a randomized clinical trial [J]. *JAMA Oncol*, 2019, 5(6): 833-40.
  - [28] SWIFT L P, REPHAELI A, NUDELMAN A, et al. Doxorubicin-DNA adducts induce a non-topoisomerase II-mediated form of cell death [J]. *Cancer Res*, 2006, 66(9): 4863-71.
  - [29] HARRIS L N, BROADWATER G, ABU-KHALAF M, et al. Topoisomerase IIalpha amplification does not predict benefit from dose-intense cyclophosphamide, doxorubicin, and fluorouracil therapy in HER2-amplified early breast cancer: results of CALGB 8541/150013 [J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(21): 3430-6.
  - [30] DI LEO A, GANCBERG D, LARSIMONT D, et al. HER-2 amplification and topoisomerase IIalpha gene aberrations as predictive markers in node-positive breast cancer patients randomly treated either with an anthracycline-based therapy or with cyclophosphamide, methotrexate, and 5-fluorouracil [J]. *Clin Cancer Res*, 2002, 8(5): 1107-16.
  - [31] SMITH E R, WANG J Q, YANG D H, et al. Paclitaxel resistance related to nuclear envelope structural sturdiness [J]. *Drug Resist Updat*, 2022, 65: 100881.
  - [32] MOSCA L, ILARI A, FAZI F, et al. Taxanes in cancer treatment:

- activity, chemoresistance and its overcoming [J]. *Drug Resist Updat*, 2021, 54: 100742.
- [33] SHEN D W, POULIOT L M, HALL M D, et al. Cisplatin resistance: a cellular self-defense mechanism resulting from multiple epigenetic and genetic changes [J]. *Pharmacol Rev*, 2012, 64(3): 706-21.
- [34] RAY CHAUDHURI A, CALLEN E, DING X, et al. Replication fork stability confers chemoresistance in BRCA-deficient cells [J]. *Nature*, 2016, 535(7612): 382-7.
- [35] MAGNI M, SHAMMAH S, SCHIRO R, et al. Induction of cyclophosphamide-resistance by aldehyde-dehydrogenase gene transfer [J]. *Blood*, 1996, 87(3): 1097-103.
- [36] HAZLEHURST L A, ENKEMANN S A, BEAM C A, et al. Genotypic and phenotypic comparisons of de novo and acquired melphalan resistance in an isogenic multiple myeloma cell line model [J]. *Cancer Res*, 2003, 63(22): 7900-6.
- [37] LO Y L, WANG W. Formononetin potentiates epirubicin-induced apoptosis via ROS production in HeLa cells *in vitro* [J]. *Chem Biol Interact*, 2013, 205(3): 188-97.
- [38] ALHAJ-SULIMAN S O, NAGUIB Y W, WAFI E I, et al. A ciprofloxacin derivative with four mechanisms of action overcomes paclitaxel resistance in p53-mutant and MDR1 gene-expressing type II human endometrial cancer [J]. *Biomaterials*, 2023, 296: 122093.
- [39] DIETRICH C, TRUB A, AHN A, et al. INX-315, a selective CDK2 inhibitor, induces cell cycle arrest and senescence in solid tumors [J]. *Cancer Discov*, 2024, 14(3): 446-67.
- [40] YANG G, GUAN W, CAO Z, et al. Integrative genomic analysis of gemcitabine resistance in pancreatic cancer by patient-derived xenograft models [J]. *Clin Cancer Res*, 2021, 27(12): 3383-96.
- [41] MINI E, NOBILI S, CACIAGLI B, et al. Cellular pharmacology of gemcitabine [J]. *Ann Oncol*, 2006, doi: 10.1093/annonc/mdj941.
- [42] JIANG T Y, CUI X W, ZENG T M, et al. PTEN deficiency facilitates gemcitabine efficacy in cancer by modulating the phosphorylation of PP2Ac and DCK [J]. *Sci Transl Med*, 2023, 15(704): eadd7464.
- [43] YU Z, DENG P, CHEN Y, et al. Inhibition of the PLK1-coupled cell cycle machinery overcomes resistance to oxaliplatin in colorectal cancer [J]. *Adv Sci*, 2021, 8(23): e2100759.
- [44] YU Z, DENG P, CHEN Y, et al. Pharmacological modulation of RB1 activity mitigates resistance to neoadjuvant chemotherapy in locally advanced rectal cancer [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2024, 121(6): e2304619121.
- [45] THOMALLA D, BECKMANN L, GRIMM C, et al. Deregulation and epigenetic modification of BCL2-family genes cause resistance to venetoclax in hematologic malignancies [J]. *Blood*, 2022, 140(20): 2113-26.
- [46] OLEJNICZAK S H, HERNANDEZ-ILIZALITURRI F J, CLEMENTS J L, et al. Acquired resistance to rituximab is associated with chemotherapy resistance resulting from decreased Bax and Bak expression [J]. *Clin Cancer Res*, 2008, 14(5): 1550-60.
- [47] GARVEY C M, LAU R, SANCHEZ A, et al. Anti-EGFR therapy induces EGF secretion by cancer-associated fibroblasts to confer colorectal cancer chemoresistance [J]. *Cancers*, 2020, 12(6): 1393.
- [48] RAGHAVAN S, SNYDER C S, WANG A, et al. Carcinoma-associated mesenchymal stem cells promote chemoresistance in ovarian cancer stem cells via PDGF signaling [J]. *Cancers*, 2020, 12(8): 2063.
- [49] ROMERO-GARCIA S, PRADO-GARCIA H, CARLOS-REYES A. Role of DNA methylation in the resistance to therapy in solid tumors [J]. *Front Oncol*, 2020, 10: 1152.
- [50] SATO M, HORIO Y, SEKIDO Y, et al. The expression of DNA methyltransferases and methyl-CpG-binding proteins is not associated with the methylation status of p14<sup>ARF</sup>, p16<sup>INK4a</sup> and RASSF1A in human lung cancer cell lines [J]. *Oncogene*, 2002, 21(31): 4822-9.
- [51] LI F, ZHENG Z, CHEN W, et al. Regulation of cisplatin resistance in bladder cancer by epigenetic mechanisms [J]. *Drug Resist Updat*, 2023, 68: 100938.
- [52] HOGG S J, BEAVIS P A, DAWSON M A, et al. Targeting the epigenetic regulation of antitumour immunity [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2020, 19(11): 776-800.
- [53] MAMDANI H, JALAL S I. Histone deacetylase inhibition in non-small cell lung cancer: hype or hope [J]? *Front Cell Dev Biol*, 2020, 8: 582370.
- [54] FLINDERS C, LAM L, RUBBI L, et al. Epigenetic changes mediated by polycomb repressive complex 2 and E2a are associated with drug resistance in a mouse model of lymphoma [J]. *Genome Med*, 2016, 8(1): 54.
- [55] LIU L, DENG P, LIU S, et al. Enhancer remodeling activates NOTCH3 signaling to confer chemoresistance in advanced nasopharyngeal carcinoma [J]. *Cell Death Dis*, 2023, 14(8): 513.
- [56] RAUSCHER S, GREIL R, GEISBERGER R. Re-sensitizing tumor cells to cancer drugs with epigenetic regulators [J]. *Curr Cancer Drug Targets*, 2021, 21(4): 353-9.
- [57] ZHANG X, XIE K, ZHOU H, et al. Role of non-coding RNAs and RNA modifiers in cancer therapy resistance [J]. *Mol Cancer*, 2020, 19(1): 47.
- [58] KIKUCHI J, KOYAMA D, WADA T, et al. Phosphorylation-mediated EZH2 inactivation promotes drug resistance in multiple myeloma [J]. *J Clin Invest*, 2015, 125(12): 4375-90.
- [59] MOORE A R, ROSENBERG S C, MCCORMICK F, et al. RAS-targeted therapies: is the undruggable drugged [J]? *Nat Rev Drug Discov*, 2020, 19(8): 533-52.
- [60] CROSS D A, ASHTON S E, GHIORGHIO S, et al. AZD9291, an irreversible EGFR TKI, overcomes T790M-mediated resistance to EGFR inhibitors in lung cancer [J]. *Cancer Discov*, 2014, 4(9): 1046-61.
- [61] MCCOACH C E, LE A T, GOWAN K, et al. Resistance mechanisms to targeted therapies in ROS1<sup>+</sup> and ALK<sup>+</sup> non-small cell lung cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2018, 24(14): 3334-47.
- [62] SHAFFER S M, DUNAGIN M C, TORBORG S R, et al. Rare cell variability and drug-induced reprogramming as a mode of cancer drug resistance [J]. *Nature*, 2017, 546(7658): 431-5.
- [63] SMITH L K, SHEPPARD K E, MCARTHUR G A. Is resistance to targeted therapy in cancer inevitable [J]? *Cancer Cell*, 2021, 39(8): 1047-9.
- [64] SWAYDEN M, CHHOURI H, ANOUAR Y, et al. Tolerant/persister cancer cells and the path to resistance to targeted therapy [J]. *Cells*, 2020, 9(12): 2601.
- [65] LACKNER M R, WILSON T R, SETTLEMAN J. Mechanisms of acquired resistance to targeted cancer therapies [J]. *Future Oncol*, 2012, 8(8): 999-1014.
- [66] CRYSTAL A S, SHAW A T, SEQUIST L V, et al. Patient-derived

- models of acquired resistance can identify effective drug combinations for cancer [J]. *Science*, 2014, 346(6216): 1480-6.
- [67] WU S G, SHIH J Y. Management of acquired resistance to EGFR TKI-targeted therapy in advanced non-small cell lung cancer [J]. *Mol Cancer*, 2018, 17(1): 38.
- [68] VERGANI E, BUSICO A, DUGO M, et al. Genetic layout of melanoma lesions is associated with BRAF/MEK-targeted therapy resistance and transcriptional profiles [J]. *J Invest Dermatol*, 2022, 142(11): 3030-40, e5.
- [69] SUKAWA Y, YAMAMOTO H, NOSHO K, et al. HER2 expression and PI3K-Akt pathway alterations in gastric cancer [J]. *Digestion*, 2014, 89(1): 12-7.
- [70] ROTOW J, BIVONA T G. Understanding and targeting resistance mechanisms in NSCLC [J]. *Nat Rev Cancer*, 2017, 17(11): 637-58.
- [71] XU Y, YANG Y, WANG Z, et al. ZNF397 deficiency triggers TET2-driven lineage plasticity and ar-targeted therapy resistance in prostate cancer [J]. *Cancer Discov*, 2024, 14(8): 1496-521.
- [72] INIGUEZ A B, ALEXE G, WANG E J, et al. Resistance to epigenetic-targeted therapy engenders tumor cell vulnerabilities associated with enhancer remodeling [J]. *Cancer Cell*, 2018, 34(6): 922-38 e7.
- [73] 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): e178540.
- [74] CHEN J, ZUO Z, GAO Y, et al. Aberrant JAK-STAT signaling-mediated chromatin remodeling impairs the sensitivity of NK/T-cell lymphoma to chidamide [J]. *Clin Epigenetics*, 2023, 15(1): 19.
- [75] LI S Y, SUN R, WANG H X, et al. Combination therapy with epigenetic-targeted and chemotherapeutic drugs delivered by nanoparticles to enhance the chemotherapy response and overcome resistance by breast cancer stem cells [J]. *J Control Release*, 2015, 205: 7-14.
- [76] ZHANG Y, ZHANG Z. The history and advances in cancer immunotherapy: understanding the characteristics of tumor-infiltrating immune cells and their therapeutic implications [J]. *Cell Mol Immunol*, 2020, 17(8): 807-21.
- [77] KENNEDY L B, SALAMA A K S. A review of cancer immunotherapy toxicity [J]. *CA Cancer J Clin*, 2020, 70(2): 86-104.
- [78] CARLINO M S, LARKIN J, LONG G V. Immune checkpoint inhibitors in melanoma [J]. *Lancet*, 2021, 398(10304): 1002-14.
- [79] MORAD G, HELMINK B A, SHARMA P, et al. Hallmarks of response, resistance, and toxicity to immune checkpoint blockade [J]. *Cell*, 2021, 184(21): 5309-37.
- [80] RIZVI N A, HELLMANN M D, SNYDER A, et al. Cancer immunology. Mutational landscape determines sensitivity to PD-1 blockade in non-small cell lung cancer [J]. *Science*, 2015, 348(6230): 124-8.
- [81] GE L P, JIN X, MA D, et al. ZNF689 deficiency promotes intratumor heterogeneity and immunotherapy resistance in triple-negative breast cancer [J]. *Cell Res*, 2024, 34(1): 58-75.
- [82] DENG P, WANG Z, CHEN J, et al. RAD21 amplification epigenetically suppresses interferon signaling to promote immune evasion in ovarian cancer [J]. *J Clin Invest*, 2022, 132(22).
- [83] BISWAS S K. Metabolic reprogramming of immune cells in cancer progression [J]. *Immunity*, 2015, 43(3): 435-49.
- [84] XIANG W, LÜ H, XING F, et al. Inhibition of ACLY overcomes cancer immunotherapy resistance via polyunsaturated fatty acids peroxidation and cGAS-STING activation [J]. *Sci Adv*, 2023, 9(49): eadi2465.
- [85] CHANG C H, QIU J, O'SULLIVAN D, et al. Metabolic competition in the tumor microenvironment is a driver of cancer progression [J]. *Cell*, 2015, 162(6): 1229-41.
- [86] KATAOKA K, SHIRAIISHI Y, TAKEDA Y, et al. Aberrant PD-L1 expression through 3'-UTR disruption in multiple cancers [J]. *Nature*, 2016, 534(7607): 402-6.
- [87] GJUKA D, ADIB E, GARRISON K, et al. Enzyme-mediated depletion of methylthioadenosine restores T cell function in MTAP-deficient tumors and reverses immunotherapy resistance [J]. *Cancer Cell*, 2023, 41(10): 1774-87, e9.
- [88] 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.
- [89] ISHIZUKA J J, MANGUSO R T, CHERUIYOT C K, et al. Loss of ADAR1 in tumours overcomes resistance to immune checkpoint blockade [J]. *Nature*, 2019, 565(7737): 43-8.
- [90] WRIGHT K L, TING J P. Epigenetic regulation of MHC-II and CIITA genes [J]. *Trends Immunol*, 2006, 27(9): 405-12.
- [91] PANG L, ZHOU F, LIU Y, et al. Epigenetic regulation of tumor immunity [J]. *J Clin Invest*, 2024, 134(12): e178540.
- [92] BATES S E. Epigenetic therapies for cancer [J]. *N Engl J Med*, 2020, 383(7): 650-63.
- [93] LI S, LIANG X, SHAO Q, et al. Research hotspots and trends of epigenetic therapy in oncology: a bibliometric analysis from 2004 to 2023 [J]. *Front Pharmacol*, 2024, 15: 1465954.
- [94] KONOPLEVA M, MARTINELLI G, DAVER N, et al. MDM2 inhibition: an important step forward in cancer therapy [J]. *Leukemia*, 2020, 34(11): 2858-74.
- [95] SULZMAIER F J, JEAN C, SCHLAEPFER D D. FAK in cancer: mechanistic findings and clinical applications [J]. *Nat Rev Cancer*, 2014, 14(9): 598-610.
- [96] LU Y, CHAN Y T, TAN H Y, et al. Epigenetic regulation in human cancer: the potential role of epi-drug in cancer therapy [J]. *Mol Cancer*, 2020, 19(1): 79.
- [97] WEBER E W, PARKER K R, SOTILLO E, et al. Transient rest restores functionality in exhausted CAR-T cells through epigenetic remodeling [J]. *Science*, 2021, 372(6537): eaba1786.
- [98] JONES P A, OHTANI H, CHAKRAVARTHY A, et al. Epigenetic therapy in immune-oncology [J]. *Nat Rev Cancer*, 2019, 19(3): 151-61.
- [99] SCHWARTZENTRUBER J, KORSHUNOV A, LIU X Y, et al. Driver mutations in histone H3.3 and chromatin remodelling genes in paediatric glioblastoma [J]. *Nature*, 2012, 482(7384): 226-31.
- [100] JIN H, WANG L, BERNARDS R. Rational combinations of targeted cancer therapies: background, advances and challenges [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2023, 22(3): 213-34.