



刘强教授, 华南恶性肿瘤防治全国重点实验室分子靶向治疗实验室PI、中山大学血液病研究所所长, 国家自然科学基金创新研究群体项目学术带头人、杰出青年基金获得者, 科技部重大科学研究项目“973计划”首席科学家, 卫生部“有突出贡献中青年专家”, 科技部中青年科技创新领军人才, 教育部创新团队带头人, 美国中华医学基金会(CMB)杰出教授, 美国医学及生物工程院(AIMBE) Fellow等; 兼任中国病理生理学会免疫专业委员会主任委员、中国抗癌协会整合肿瘤分会/肿瘤精准治疗专业委员会/肿瘤转化医学专业委员会副主任委员、中国细胞生物学学会肿瘤细胞专业委员会副主任委员、中华医学会理事、中国病理生理学会常务理事; 获国家自然科学基金二等奖。围绕肿瘤靶向治疗的转化医学研究, 在*Nat Med*、*Cell Metab*、*Nat Struct Mol Biol*、*J Clin Oncol*、*Cell Res*、*Nat Commun*、*J Clin Invest*、*Cancer Cell*、*Immunity*、*PNAS*、*Blood*等国际知名学术期刊发表论著百余篇, 获批多项专利。

## 实体肿瘤分化诱导治疗研究进展

严敏 刘强\*

(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, 肿瘤身心研究中心, 广州 510060)

**摘要** 分化诱导治疗的目的是将未/低分化的肿瘤细胞诱导分化为终末分化或更高的分化状态, 或将肿瘤细胞转分化为其他功能性的细胞, 从而逆转肿瘤细胞的恶性表型。自从在急性早幼粒细胞白血病(APL)的治疗中取得显著成功后, 分化诱导的研究迅速扩展到其他血液肿瘤和实体瘤中。该文从分化诱导的调控机制、药物开发、面临的挑战和最新的策略等方面综述了近年来实体肿瘤分化诱导研究的进展。

**关键词** 分化诱导治疗; 转分化; 维甲酸; 异柠檬酸脱氢酶; 表观遗传; 可塑性; 代谢重编程

## Research Progress on Differentiation Therapy in Solid Tumors

YAN Min, LIU Qiang\*

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

收稿日期: 2024-12-04

接受日期: 2025-01-03

国家自然科学基金创新群体研究项目(批准号: 82321003)、国家自然科学基金专项项目(批准号: 82341020)、科技部重点研发计划(批准号: 2022YFA1104002)、深圳湾实验室开放基金(批准号: SZBL2021080601001)和中山大学肿瘤防治中心高层次人才特殊支持计划(批准号: CIRP-SYSUCC-0019)资助的课题

\*通信作者。Tel: 020-87343177, E-mail: liuq9@mail.sysu.edu.cn

Received: December 4, 2024

Accepted: January 3, 2025

This work was supported by the Science Fund for Creative Research Groups of the National Natural Science Foundation of China (Grant No.82321003), the National Natural Science Foundation of China (Grant No.82341020), the National Key R&D Program of China (Grant No.2022YFA1104002), the Shenzhen Bay Laboratory Research Funds (Grant No.SZBL2021080601001), and the Cancer Innovative Research Program of Sun Yat-sen University Cancer Center (Grant No.CIRP-SYSUCC-0019)

\*Corresponding author. Tel: +86-20-87343177, E-mail: liuq9@mail.sysu.edu.cn

**Abstract** Differentiation therapy aims to induce terminally differentiation or a high differentiated state of undifferentiated or low-differentiated tumor cells, or induce transdifferentiation of tumor cells into other types of functional cells, thereby reversing the malignant phenotype of tumor cells. Since the remarkable success in the treatment of APL (acute promyelocytic leukemia), the study of differentiation therapy has rapidly expanded to other hematologic and solid tumors. This article reviews recent advances of differentiation therapy in solid tumors including regulatory mechanisms, drug development, challenges and the novel strategies.

**Keywords** differentiation therapy; transdifferentiation; retinoic acid; isocitrate dehydrogenase; epigenetic; plasticity; metabolic reprogram

不同于传统的手术、化疗或放疗等肿瘤治疗的目的即切除或杀死癌细胞,分化诱导治疗的目的是让癌细胞“改邪归正”,即通过重新激活内源性的分化程序从而使癌细胞得以分化成熟并消除增殖、转移恶性等表型<sup>[1]</sup>。分化障碍不仅是癌症的一个显著特征还是癌症发生机制的关键组成部分<sup>[2]</sup>。因此,分化诱导治疗在癌症的治疗中具有潜在的应用价值,并且已在急性早幼粒细胞白血病(acute promyelocytic leukemia, APL)的治疗中取得了显著的成功。APL是一种独特的急性髓系白血病(acute myeloid leukemia, AML)亚型,其特征是染色体易位,17号染色体上的 $\alpha$ -视黄酸受体(recombinant retinoic acid receptor alpha, *RAR $\alpha$* )基因和15号染色体上的早幼粒细胞白血病(promyelocytic leukemia, *PML*)基因形成PML-*RAR $\alpha$* 融合基因。全反式维甲酸(all-*trans*-retinoic acid, ATRA)与PML-*RAR $\alpha$* 融合蛋白的*RAR $\alpha$* 部分结合,从而使辅助抑制因子从PML-*RAR $\alpha$* 上解离下来,重新激活被沉默的基因,恢复APL细胞的分化。而三氧化二砷(arsenic trioxide, ATO)与PML-*RAR $\alpha$* 的PML部分结合并触发sumo化修饰,导致PML-*RAR $\alpha$* 降解,从而诱导APL细胞凋亡和分化。此外,ATO与野生型PML结合,恢复了PML核小体(PML nuclear bodies, PML-NBs)的组装,进而激活p53,并偶联活性氧(reactive oxygen species, ROS)信号通路,最终导致细胞凋亡和衰老。目前,ATRA和ATO的联合应用,使得APL这一曾经最危险的白血病,成为一种可治愈的疾病,完全缓解率在90%以上,5年无进展生存期和总生存期均大于80%<sup>[1]</sup>。随后,分化诱导治疗的理念逐渐扩展至其他类型的癌症,包括非APL的AML和各种实体肿瘤的研究中。关于AML的分化诱导治疗研究进展可以参见最近的综述<sup>[3]</sup>。与血液恶性肿瘤相比,大多数实体瘤的遗传基础更加复杂,且涉及多种致癌途径的相互作用,且因为组织采样

不易重复,研究模型的建立较为困难,所以实体瘤的分化评估也更具挑战。虽然,在实体瘤中,分化诱导的研究和应用较为滞后,但是随着对分化过程的机制和调控有了更深入的了解,人们越来越相信实体瘤也可以通过分化诱导进行治疗。在这篇综述中,我们将探讨近年来分化诱导在实体瘤中的研究和应用,包括作用机制、药物开发、面临挑战和靶向策略等方面的进展。

## 1 实体瘤分化障碍的调控机制

实体瘤相的分化调控机制复杂,除了经典的维甲酸、过氧化物酶体增殖物激活受体- $\gamma$ (peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$ , PPAR $\gamma$ )、Wnt等信号通路外,还包括遗传和表观改变、可塑性和代谢重编程等多种因素的影响,且这些因素相互作用,共同维持肿瘤处于未/低分化状态(图1)。

### 1.1 遗传改变

神经母细胞瘤是分化受阻疾病的一个典型例子。神经嵴来源的交感肾上腺谱系细胞的分化停滞在神经母细胞瘤的发生中起到了重要的作用<sup>[4]</sup>。致癌基因*MYCN*扩增导致N-Myc(由*MYCN*编码的蛋白质)持续高水平表达,是神经母细胞瘤患者预后不良的有力指标<sup>[5]</sup>。*MYCN*在交感神经肾上腺系中持续高水平表达,会抑制交感神经母细胞分化并促进其增殖。此外,在家族性神经母细胞瘤中最常见的易感基因是配对同源异形盒2B基因(paired-like homebox 2B, *PHOX2B*)和间变性淋巴瘤激酶(anaplastic lymphoma kinase, *ALK*)基因。*PHOX2B*基因编码调控神经嵴发育的转录因子,*PHOX2B*缺陷的神经嵴细胞不能正常分化,从而导致细胞向恶性转化。而*ALK*突变通过促进激酶配体非依赖性激活,进而激活RAS通路,促进细胞增殖,抑制分化<sup>[6]</sup>。

异柠檬酸脱氢酶1和2(isocitrate dehydrogenase

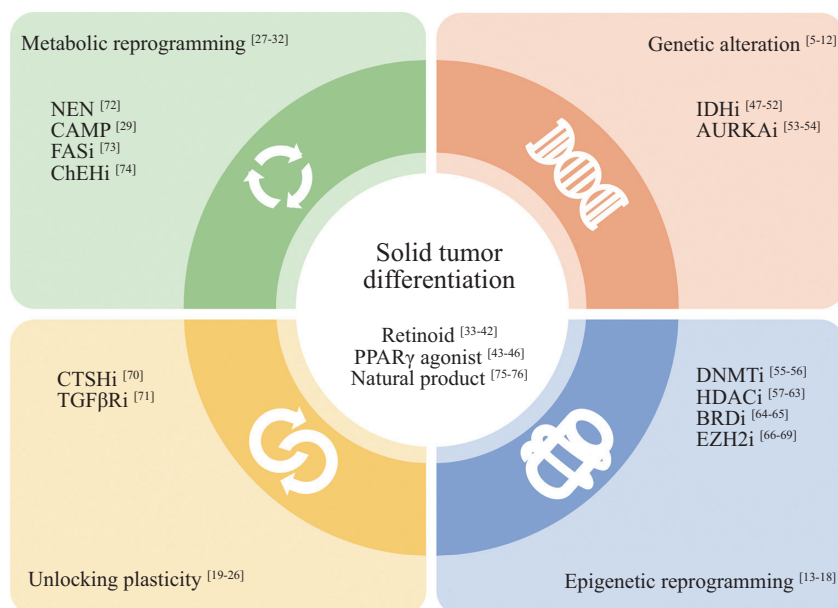


图1 实体瘤分化诱导的调控机制与药物开发

Fig.1 Mechanisms and drugs of differentiation therapy in solid tumors

1/2, IDH1/2)分别在细胞质和线粒体中氧化和脱羧异柠檬酸化为 $\alpha$ -酮戊二酸(alpha-ketoglutarate,  $\alpha$ -KG),而突变的IDH1/2(mutation IDH1/2, mtIDH1/2)将 $\alpha$ -KG转化为致癌代谢物R-2-羟戊二酸(2-hydroxypentanedioic acid, 2-HG),抑制 $\alpha$ -酮戊二酸依赖的双加氧酶,如Tet家族甲基胞嘧啶双加氧酶因子2(tet methylcytosine dioxygenase 2, TET2)和组蛋白赖氨酸去甲基化酶家族(histone demethylases, KDMs)蛋白的表达,引起DNA和组蛋白的高甲基化,从而抑制分化相关基因表达,导致细胞分化受阻,促进肿瘤发生<sup>[7-10]</sup>。在临床前机制研究中,抑制mtIDH1可诱导星形细胞和少突胶质细胞分化相关的基因*GFAP*、*AQP4*、*ATP1A2*、*PTGDS*和*ZBTB16*的表达。此外,在软骨肉瘤、胆管癌、骨髓增生异常综合征等多种癌症类型中也发现*IDH1/2*突变的现象<sup>[11-12]</sup>。

## 1.2 表观遗传改变

调节分化发育的转录因子往往在癌细胞中异常表达。例如,发育转录因子*HOXA5*和*SMAD4*通常在晚期结肠癌中丢失,促进干性。小鼠模型中过表达*HOXA5*能恢复结肠癌细胞分化,并抑制干细胞表型、降低其侵袭和转移水平;而恢复*SMAD4*的表达,既可以诱导癌细胞分化,同时也可以抑制由致癌Wnt通路驱动的增殖<sup>[13-14]</sup>。同样地,髓鞘转录因子*MYT1*(myelin transcription factor 1)在神经母细胞瘤

患者中异常表达,敲降*MYT1*可抑制细胞增殖,促进多种分化相关蛋白的表达,同时增强RA诱导的神经突作用,从而抑制神经母细胞瘤的生长<sup>[15]</sup>。

转录后修饰改变也是导致分化障碍的重要机制。我们在鼻咽癌的研究中,发现多梳家族蛋白*EZH2*(enhancer of zeste homolog 2)介导H3K27me3组蛋白甲基化和EBV(Epstein-Barr virus)潜伏蛋白*LMP1*(latent membrane protein 1)介导的组蛋白去乙酰化(histone deacetylase, HDAC)分别导致了分化关键基因*IKKA*和*CEBPA*的表观沉默,而维甲酸(retinoic acid, RA)或HDAC抑制剂能逆转这个作用,促进鼻咽癌细胞的分化<sup>[16-17]</sup>。类似地,分化调控因子*FOXA3*(forkhead box A3)在肝细胞癌中表达下调,原因是*FOXA3*的mRNA发生了m<sup>6</sup>A甲基化修饰,进而抑制了肝癌中*FOXA3*的表达<sup>[18]</sup>。

## 1.3 解锁表型可塑性

解锁表型可塑性以逃避终末分化状态是癌症发病机制的关键组成部分<sup>[2]</sup>。癌细胞的表型可塑性可从三个方面破坏细胞的正确分化:一是导致成熟细胞去分化回祖细胞状态;二是使发育细胞分化受阻,成为祖细胞/干细胞状态的细胞;三是引起转分化,导致治疗抵抗。

可塑性诱导去分化的一个典型例子是上皮-间质转化过程(epithelial-mesenchymal transition, EMT)。在EMT过程中,上皮细胞经历去分化过程,



并逐渐失去上皮表型和功能<sup>[19-21]</sup>。在癌症中, EMT有助于肿瘤恶性进展和治疗抵抗<sup>[22-23]</sup>。

而高可塑性的胰腺癌是转分化的一个典型例子。在胰腺癌的小鼠和人细胞系模型中, 过表达分化相关转录因子PTF1a(pancreas specific transcription factor 1a)能抑制KRAS诱导的转分化和增殖, 并且促进肿瘤细胞再分化为静止的腺泡细胞表型<sup>[24-25]</sup>。相反, 抑制PTF1a表达则会引发腺泡向导管化生, 即转分化, 从而使导管样细胞对致癌KRAS转化敏感, 从而加速侵袭性胰腺癌的发展<sup>[26]</sup>。同样, 在表达KRAS的胰腺中, 过表达另一个调节分化的转录因子MIST1(mammalian homolog of the drosophila muscle segment homeobox 1)也会阻止转分化, 并抑制胰腺癌的发生, 而MIST1的基因缺失则会增强KRAS驱动的肿瘤形成作用<sup>[26]</sup>。因此, 调节转分化状态, 可以影响肿瘤发生和恶性进展。

#### 1.4 代谢重编程

代谢重编程被认为是癌症的一个标志, 其中备受关注的是瓦尔堡效应(Warburg effect), 即肿瘤细胞即使在有氧条件下也倾向于通过糖酵解途径进行葡萄糖代谢, 而不是通过更为高效的氧化磷酸化途径<sup>[2]</sup>。研究表明, 氧化磷酸化代谢是细胞分化的重要调节机制, 其功能受损会导致细胞分化受阻, 而通过抗Warburg效应恢复氧化代谢则可以促进癌细胞的分化。例如, 过氧化物酶体增殖物激活受体- $\gamma$ 共激活因子1 $\alpha$ (peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1 alpha, PGC1 $\alpha$ )是一种转录共激活因子, 能够上调线粒体生物发生、呼吸能力、氧化磷酸化和脂肪酸 $\beta$ -氧化等水平, 从而诱导胶质母细胞瘤(glioblastoma multiforme, GBM)细胞、肠上皮癌细胞等分化为成熟表型<sup>[27]</sup>。同样地, 环腺苷(cyclic adenosine monophosphate, cAMP)激活剂通过激活CREB-PGC1 $\alpha$ 通路诱导从糖酵解到氧化磷酸化的代谢转变, 能驱动星形GBM细胞分化为星形胶质细胞<sup>[28-29]</sup>。

氧化还原失衡也导致细胞分化异常。在LKB1基因缺失的肺癌中, 磷酸戊糖通路失调和脂肪酸氧化受损共同导致氧化还原失衡, 引起肺腺癌向鳞癌的转分化, 进一步研究发现ROS诱导的氧化应激触发的Wnt信号扰动是肺腺-鳞癌细胞转分化的转折点<sup>[30-31]</sup>。

此外, 三羧酸循环中的代谢产物也在肿瘤细胞

的分化诱导中发挥作用。在Apc突变的肠道类器官中, 环境中谷氨酰胺的限制会增强Wnt信号通路的活性, 同时降低细胞内 $\alpha$ -KG水平, 从而促进腺癌的发生。补充 $\alpha$ -KG能挽救低谷氨酰胺诱导的干性和Wnt过度激活, 并导致分化相关基因的上调, 从而显著抑制肿瘤生长和延长患者生存期<sup>[32]</sup>。

## 2 分化诱导的药物开发

### 2.1 维甲酸(RA)

除了在APL取得成功之外, RA也在神经母细胞瘤、骨肉瘤、淋巴瘤、皮肤癌、横纹肌肉瘤等多种实体瘤中表现出诱导分化和抗肿瘤作用, 在机制上RA不仅能激活维甲酸受体和维甲酸X受体通路, 同时影响细胞内其他关键信号通路, 如TGF- $\beta$ 、NF- $\kappa$ B(nuclear factor-kappa B)、丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)和Notch等信号通路<sup>[33-34]</sup>。在临床应用中, 13-顺式RA, 也称为异维A酸, 已作为高危神经母细胞瘤治疗的一部分。RA与其他药物, 如MAP/PI3K/TGF- $\beta$ 激动剂或者CYP26/PKC/酪氨酸激酶/蛋白酶体抑制剂具有协同作用<sup>[35-39]</sup>。随着免疫疗法的出现, RA与抗GD2抗体和IL-2的联合治疗被引入, 并取得了改善总生存期的结果<sup>[40-41]</sup>。此外, RA和表观遗传调节剂之间的协同作用, 例如HDAC抑制剂与RA联用诱导神经母细胞瘤分化<sup>[42]</sup>。

### 2.2 过氧化物酶体增殖物激活受体- $\gamma$ (peroxisome proliferator-activated receptor gamma, PPAR $\gamma$ )激动剂

PPAR $\gamma$ 是一种配体激活的转录因子, 最初被认为是脂肪形成的主要调节因子, 但PPAR $\gamma$ 信号也涉及细胞增殖和代谢等多种生理过程。PPAR $\gamma$ 的配体(激动剂)包括天然脂肪酸和一类抗糖尿病药物, 如噻唑烷二酮(Thiazolidinedione, TZD)类药物, 目前已在多种癌症类型中展示了令人兴奋的结果<sup>[43-44]</sup>。用TZD处理去分化脂肪肉瘤能诱导其向终末分化为良性脂肪细胞, 表现为脂肪细胞标志物表达上调, 增殖减少和典型的脂肪细胞形态出现<sup>[45-46]</sup>。此外, 在结肠肿瘤中也存在高PPAR $\gamma$ 水平, TZD的处理使结肠癌细胞再分化为致瘤性降低的结肠上皮细胞。类似地, 在高表达PPAR $\gamma$ 转移性乳腺癌细胞中, PPAR $\gamma$ 激动剂和MEK抑制剂的联合使用能抑制细胞增殖并促进上皮标志物的表达。基于这些具有希望的临床

前研究,随后TZD在各种肿瘤类型中进行了多项临床研究,但是这些研究大多数是在晚期疾病中进行的,并且大多数采用的是TZD单药治疗,目前没有显示出显著的临床效益。

### 2.3 靶向遗传改变

许多临床前和临床数据证实IDH1/2是抗肿瘤药物开发的重要靶点。越来越多的细胞和动物模型研究表明,IDH的靶向抑制剂选择性地抑制突变的IDH活性,并在体外和体内模型中诱导细胞分化,具有治疗益处<sup>[47-49]</sup>。例如,AGI-5198是一种小分子、高选择性的IDH1/R132H抑制剂,以剂量依赖性方式抑制2-HG的产生,并显著抑制IDH1/R132H杂合突变的间变性少突胶质瘤细胞的生长,但不影响野生型IDH1患者来源的胶质瘤细胞。AGI-5198还抑制了人IDH1/R132H胶质瘤异种移植小鼠的生长,但对野生型IDH1的胶质瘤没有抑制作用。AGI-5198通过显著降低与胶质细胞(星形细胞和少突胶质细胞)分化相关的基因启动子区H3K9和H3K27三甲基化水平,增加这些基因的表达量,从而促进细胞分化<sup>[47-50]</sup>。在临床试验中,同样观察到在对突变型IDH抑制剂Vorasidenib具有临床响应的患者中,其癌细胞的谱系分化被诱导,而未分化和增殖细胞的比例减少<sup>[51]</sup>。目前,IDH抑制剂除了在血液系统恶性肿瘤获FDA批准上市外,也有多种IDH抑制剂进入实体瘤,包括胆管癌、软骨肉瘤、胶质瘤等的临床试验具有广阔的应用潜力<sup>[52]</sup>。

虽然已知MYCN的扩增是神经母细胞瘤的一个驱动突变,对于维持肿瘤的去分化状态具有重要的作用,但是临床上还没有直接靶向N-Myc的小分子。后续研究发现N-Myc与Aurora-A激酶形成复合物,可保护N-Myc免受蛋白酶体降解<sup>[53]</sup>,在MYCN驱动的神母细胞瘤小鼠模型中,Aurora-A抑制剂能诱导N-Myc蛋白酶体降解,使肿瘤消退并延长小鼠的存活率,使得N-Myc成为可及的靶标<sup>[54]</sup>。

### 2.4 靶向表观遗传

DNA去甲基化常常导致分化受到抑制。地西他滨是一种特异性DNA甲基化抑制剂。地西他滨已被批准用于治疗骨髓增生异常综合征和AML。在动物模型和非小细胞肺癌患者的初步临床试验中也显示出了它的效力。随后,体内小鼠黑色素瘤模型也证实其具有抑制肿瘤生长和诱导黑色素细胞分化的作用<sup>[55]</sup>。近年来,地西他滨被开发为一种抗骨

肉瘤药物。研究发现,用地西他滨处理骨肉瘤细胞可诱导ER $\alpha$ (estrogen receptor alpha)表达,降低增殖和转移相关标志物的表达水平,并导致成骨细胞分化<sup>[56]</sup>。

染色质修饰在发育和分化过程中也至关重要。HDACs介导转录抑制的异染色质修饰,这些修饰抑制调节细胞分化的肿瘤抑制因子的转录,从而诱导恶性转化<sup>[57-59]</sup>。HDAC抑制剂在多种肿瘤的临床前模型中,成功地诱导了癌细胞分化<sup>[60]</sup>。例如,在乳腺和胰腺肿瘤中,SAHA诱导乳腺癌间充质侵袭细胞向上皮细胞分化并抑制细胞的增殖<sup>[61]</sup>。另一种HDAC抑制剂Mocetinostat被证明可以诱导EMT来源的胰腺癌细胞分化并增强其对化疗的敏感性<sup>[62]</sup>。事实上,许多关于HDAC抑制剂的临床试验已经用于治疗不同类型的癌症。然而,HDAC抑制剂在调节细胞状态转变方面似乎具有相互矛盾的作用,临床结果未达到预期<sup>[63]</sup>。此外,在NUT(nuclear protein of the testis)中线癌(一种罕见的侵袭性鳞状细胞癌亚型)中,基因NUT与编码BRD4的基因融合,导致整体染色质去乙酰化和基因抑制,HDAC或BRD4抑制剂在体内外模型中均能诱导分化,并在一些患者中诱导肿瘤消退<sup>[64-65]</sup>。

组蛋白甲基化修饰是另一种影响分化的染色质修饰。EZH2是组蛋白甲基转移酶和polycomb抑制复合物2(polycomb repressive complex 2, PRC2)的催化亚单位,能够催化组蛋白H3K27me3三甲基化。这种组蛋白标记与紧密染色质和转录抑制有关,从而在细胞生长、分化和基因表达调控中发挥关键作用。EZH2在多种实体瘤中高表达。多种实体瘤的临床前数据提示EZH2抑制剂具有治疗作用<sup>[66-67]</sup>。最近的一项肠癌的研究显示,EZH2抑制剂与各种RAS通路抑制剂协同作用,共同抑制Wnt驱动的转录,并诱导肠道分化蛋白表达,从而将肠癌细胞诱导为更加分化的状态。同时,EZH2抑制剂与RAS抑制剂联用诱导促凋亡蛋白BIMF,进而导致这些更分化的细胞死亡。这两方面的作用最终导致了体内肿瘤的显著消退<sup>[68]</sup>。类似地,在三阴性乳腺癌(triple-negative breast cancer, TNBC)中,AKT和EZH2抑制剂首先协同驱动基底样TNBC细胞进入分化程度更高的管腔样状态,一旦TNBC细胞分化,这些药物就会通过劫持通常驱动乳腺退化的信号来杀死它们,从而促进

体内模型肿瘤的消退<sup>[69]</sup>。

## 2.5 靶向可塑性

肿瘤细胞的可塑性是分化治疗的主要障碍。我们在鼻咽癌模型中,用HDAC1/2抑制剂Mocetino-stat、Romidepsin或Epidaza处理鼻咽癌细胞,能抑制EBV潜伏蛋白LMP1导致的高可塑性并诱导癌细胞分化,从而抑制肿瘤生长<sup>[17]</sup>。在肌肉浸润性膀胱癌模型中,半鳞状化是一种与顺铂抗性相关的谱系可塑性,组织蛋白酶H抑制剂E64通过激活肿瘤坏死因子通路,诱导肿瘤细胞终末分化和细胞焦亡<sup>[70]</sup>。同样地,前列腺癌细胞通过谱系可塑性产生对新一代抗雄激素恩杂鲁胺的抗性,发展为去势抵抗前列腺癌,其特征发生于发生EMT和基底样表型。TGF- $\beta$  I受体抑制剂Galunisertib(LY2157299)能抑制TGF- $\beta$ 通路介导的谱系可塑性,上调上皮细胞谱系分化转录因子FOXA1表达,从而逆转癌细胞对恩杂鲁胺的耐药性<sup>[71]</sup>。这些研究表明通过靶向肿瘤可塑性诱导终末分化是抑制增殖、逆转放化疗耐药的潜在治疗策略。

## 2.6 靶向代谢重编程

Warburg效应在癌细胞去分化中发挥重要作用,因此,Warburg效应抑制剂可能成为分化诱导剂。例如,线粒体解偶联剂氯硝柳胺乙醇胺(niclosamide ethanolamine, NEN)能激活线粒体呼吸,增加NAD<sup>+</sup>与NADH、丙酮酸与乳酸,以及 $\alpha$ -KG与2-HG的比率,诱导启动子CpG岛去甲基化和表观遗传景观重塑,激活神经分化程序,从而诱导神经母细胞瘤细胞的神经分化。在原位神经母细胞瘤小鼠模型中,膳食氯硝柳胺乙醇胺干预降低了肿瘤生长速度<sup>[72]</sup>。胶质母细胞瘤代谢研究表明,cAMP可诱导抗Warburg效应,即从有氧糖酵解向氧化磷酸化的代谢转变,从而促进胶质母细胞瘤向良性星形胶质细胞的分化<sup>[29]</sup>。

此外,靶向脂代谢也能诱导肿瘤细胞分化。例如在神经母细胞瘤异种移植实验中,脂肪酸合成抑制剂促进神经分化并减少肿瘤负荷<sup>[73]</sup>,而胆固醇环氧化物水解酶(cholesterol epoxide hydrolase, ChEH)的选择性抑制剂树突状素a(dendrogenin A, DDA)诱导肿瘤的再分化和生长控制<sup>[74]</sup>。

## 2.7 天然产物

天然产物往往具有天然、高效、低毒的特性,与分化诱导的理念相符合,因此,越来越多的研究致力于从天然产物中寻找分化诱导剂。与化学合成的

药物相比,天然药用植物提供了更丰富的资源和易于获得的原料,为探索潜在的分化诱导剂提供了更有利的条件<sup>[75]</sup>。目前,已发现多种天然产物具有分化诱导的作用。一系列分化诱导剂的研究包括人参皂苷、小檗碱、 $\beta$ -榄香烯、穿心莲内酯等,在多种实体肿瘤如畸胎瘤、黑色素瘤、神经母细胞瘤、肝癌、肺癌、前列腺癌、乳腺癌等中显示了分化诱导活性。然而,这些研究大多仅体外细胞模型中进行,对体内实验的探索有限<sup>[76]</sup>。

## 3 展望

尽管近年来实体瘤的分化诱导研究取得了很大的进展,但是仍然面临挑战。长期以来,分化治疗一直面临着缺乏科学合理的评价标准的问题。传统的放疗或化疗寻求最大程度的肿瘤细胞死亡,其治疗效果的评估主要围绕肿瘤质量的减少。然而,这种方法并不适用于评估分化治疗的疗效,因为分化诱导的目标不是肿瘤细胞的死亡,而是恶性表型的逆转或消失,从而导致良性状态。因此,对分化治疗的疗效评估需要与传统标准区别。分化的复杂性强调了依赖单一的观察指标的不足,因为没有单独的参数可以证明分化诱导剂可以有效地诱导肿瘤细胞分化。因此,评估标准应跨越多个维度,包括细胞组织形态结构、功能和分化标志物等。而精准的高通量筛选技术则有助于发现新的分化靶点和诱导剂。实体瘤不同于血液恶性肿瘤的一个显著特征是具有特定的组织形态结构,而这正是分化状态评价的金标准。我们新近建立了一种基于三维细胞组织形态结构的实时高通量分化诱导筛选技术,相较于传统的基于二维细胞系的分子标志物的筛选具有更高的精准性<sup>[77]</sup>。未来建立针对分化诱导的高通量多维(包括细胞组织形态结构、功能和分化标志物等)实时评估、筛选技术,将有助于全面评估分化诱导剂,推进分化诱导治疗的研究和临床应用。

目前分化诱导的策略主要有三种(图2)。(1)将低/未分化的肿瘤细胞诱导分化为终末分化或更高的分化状态,从而抑制肿瘤的增殖、转移等恶性表型。以往大多数的分化诱导研究属于这一种。(2)将低/未分化的肿瘤细胞诱导分化为更高的分化状态,再根据分化后细胞的弱点联合其他治疗方式,从而逆转治疗抵抗,或利用细胞固有的死亡、衰老、退化等机制,导致肿瘤消退。例如,AKT抑制剂和



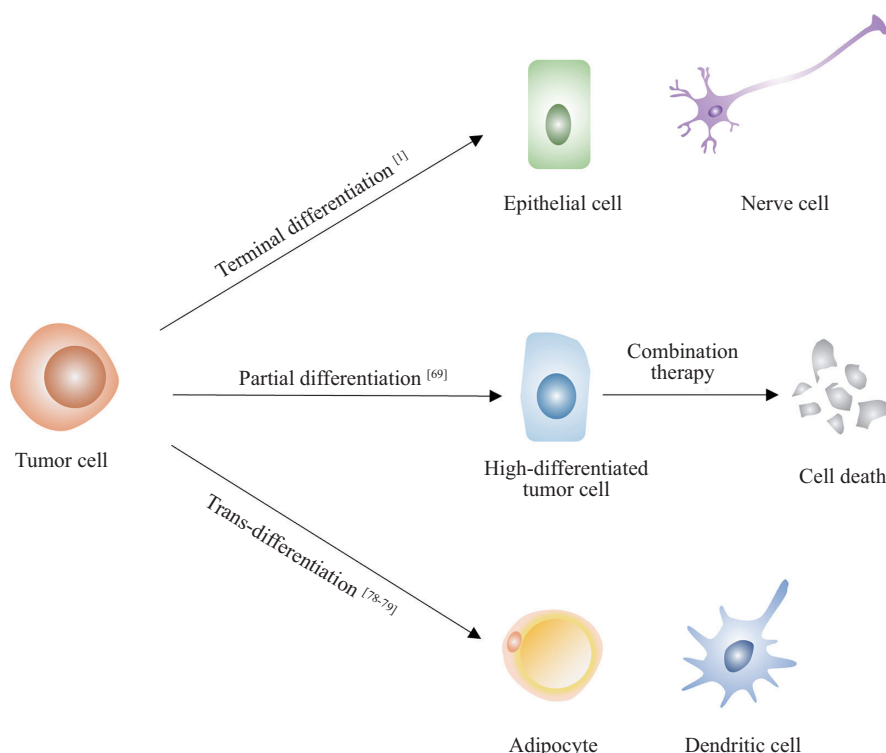


图2 实体瘤分化诱导治疗的策略

Fig.2 Strategies for differentiation therapy in solid tumors

EZH2抑制剂的联合使用通过协同作用促使基底样乳腺癌细胞进入分化程度更高的管腔样细胞状态,当细胞分化后,药物通过劫持机体固有的哺乳后驱动乳腺退化的信号来杀死肿瘤细胞,从而使三阴性乳腺癌模型中的肿瘤消退<sup>[69]</sup>。(3) 利用肿瘤细胞的可塑性,将低/未分化的肿瘤细胞转分化为其他类型的细胞,从而抑制肿瘤的恶性表型或促进抗肿瘤免疫。例如,将乳腺癌细胞转分化为脂肪细胞<sup>[78]</sup>,抑制其侵袭和转移恶性表型。新近的一项研究更进一步通过腺病毒递送转录因子PU.1、IRF8和BATF3在体内重编程肿瘤细胞,使它们转分化为抗原呈递细胞,重塑肿瘤免疫微环境,从而抑制肿瘤进展<sup>[79]</sup>。这种新型转分化拓展了实体瘤细胞分化诱导的概念,不仅可以使肿瘤细胞诱导分化为任何细胞类型,还可以定制一种潜在的细胞类型。未来随着对细胞分化和命运决定因素的进一步理解,相信这种新颖的分化诱导理念将会得到更广泛的应用。

此外,实体肿瘤组织中不仅仅是肿瘤细胞,还有很多微环境中其他类型的细胞,这些细胞之间存在着紧密的联系,相互影响。目前实体瘤分化诱导治疗的研究主要聚焦于肿瘤细胞,关于实体肿瘤微

环境对分化诱导治疗影响的研究仍然较少。随着单细胞测序和空间转录组等前沿技术的发展,通过对实体瘤的肿瘤细胞和微环境进行更全面分析,提供对肿瘤组织内细胞间互作、组织关系等方面的见解,将为实体瘤的分化诱导治疗揭示新的靶点和策略。

### 参考文献 (References)

- [1] DE THE H. Differentiation therapy revisited [J]. *Nat Rev Cancer*, 2018, 18(2): 117-27.
- [2] HANAHAN D. Hallmarks of cancer: new dimensions [J]. *Cancer Discov*, 2022, 12(1): 31-46.
- [3] MADAN V, KOEFFLER H P. Differentiation therapy of myeloid leukemia: four decades of development [J]. *Haematologica*, 2021, 106(1): 26-38.
- [4] ZEINELDIN M, PATEL A G, DYER M A. Neuroblastoma: when differentiation goes awry [J]. *Neuron*, 2022, 110(18): 2916-28.
- [5] CHEUNG N K, DYER M A. Neuroblastoma: developmental biology, cancer genomics and immunotherapy [J]. *Nat Rev Cancer*, 2013, 13(6): 397-411.
- [6] BRESLER S C, WEISER D A, HUWE P J, et al. ALK mutations confer differential oncogenic activation and sensitivity to ALK inhibition therapy in neuroblastoma [J]. *Cancer Cell*, 2014, 26(5): 682-94.
- [7] XU W, YANG H, LIU Y, et al. Oncometabolite 2-hydroxygluta-

- rate is a competitive inhibitor of alpha-ketoglutarate-dependent dioxygenases [J]. *Cancer Cell*, 2011, 19(1): 17-30.
- [8] FIGUEROA M E, ABDEL-WAHAB O, LU C, et al. Leukemic IDH1 and IDH2 mutations result in a hypermethylation phenotype, disrupt TET2 function, and impair hematopoietic differentiation [J]. *Cancer Cell*, 2010, 18(6): 553-67.
  - [9] TURCAN S, ROHLE D, GOENKA A, et al. IDH1 mutation is sufficient to establish the glioma hypermethylation phenotype [J]. *Nature*, 2012, 483(7390): 479-83.
  - [10] LU C, WARD P S, KAPOOR G S, et al. IDH mutation impairs histone demethylation and results in a block to cell differentiation [J]. *Nature*, 2012, 483(7390): 474-8.
  - [11] PANSURIYA T C, VAN EIJK R, D'ADAMO P, et al. Somatic mosaic IDH1 and IDH2 mutations are associated with enchondroma and spindle cell hemangioma in Ollier disease and Maffucci syndrome [J]. *Nat Genet*, 2011, 43(12): 1256-61.
  - [12] BORGER D R, TANABE K K, FAN K C, et al. Frequent mutation of isocitrate dehydrogenase IDH1 and IDH2 in cholangiocarcinoma identified through broad-based tumor genotyping [J]. *Oncologist*, 2012, 17(1): 72-9.
  - [13] ORDONEZ-MORAN P, DAFFLON C, IMAJO M, et al. HOXA5 counteracts stem cell traits by inhibiting Wnt signaling in colorectal cancer [J]. *Cancer Cell*, 2015, 28(6): 815-29.
  - [14] TAN S H, BARKER N. Stemming colorectal cancer growth and metastasis: HOXA5 forces cancer stem cells to differentiate [J]. *Cancer Cell*, 2015, 28(6): 683-5.
  - [15] CHEN K, CAI Y, CHENG C, et al. MYT1 attenuates neuroblastoma cell differentiation by interacting with the LSD1/CoREST complex [J]. *Oncogene*, 2020, 39(21): 4212-26.
  - [16] YAN M, ZHANG Y, HE B, et al. IKKalpha restoration via EZH2 suppression induces nasopharyngeal carcinoma differentiation [J]. *Nat Commun*, 2014, 5: 3661.
  - [17] XIE J, WANG Z, FAN W, et al. Targeting cancer cell plasticity by HDAC inhibition to reverse EBV-induced dedifferentiation in nasopharyngeal carcinoma [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2021, 6(1): 333.
  - [18] ZHOU T, LI S, XIANG D, et al. m<sup>6</sup>A RNA methylation-mediated HNF3gamma reduction renders hepatocellular carcinoma dedifferentiation and sorafenib resistance [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2020, 5(1): 296.
  - [19] TIWARI N, GHELDOLF A, TATARI M, et al. EMT as the ultimate survival mechanism of cancer cells [J]. *Semin Cancer Biol*, 2012, 22(3): 194-207.
  - [20] NIETO M A. Epithelial plasticity: a common theme in embryonic and cancer cells [J]. *Science*, 2013, 342(6159): 1234850.
  - [21] LAMOUILLE S, XU J, DERYNCK R. Molecular mechanisms of epithelial-mesenchymal transition [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2014, 15(3): 178-96.
  - [22] BRABLETZ T, KALLURI R, NIETO M A, et al. EMT in cancer [J]. *Nat Rev Cancer*, 2018, 18(2): 128-34.
  - [23] BOUMAHDHI S, DE SAUVAGE F J. The great escape: tumour cell plasticity in resistance to targeted therapy [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2020, 19(1): 39-56.
  - [24] KRAH N M, NARAYANAN S M, YUGAWA D E, et al. Prevention and reversion of pancreatic tumorigenesis through a differentiation-based mechanism [J]. *Dev Cell*, 2019, 50(6): 744-54.e4.
  - [25] KRAH N M, DE LA O J, SWIFT G H, et al. The acinar differentiation determinant PTF1A inhibits initiation of pancreatic ductal adenocarcinoma [J]. *eLife*, 2015, 4: e07125.
  - [26] SHI G, DIRENZO D, QU C, et al. Maintenance of acinar cell organization is critical to preventing Kras-induced acinar-ductal metaplasia [J]. *Oncogene*, 2013, 32(15): 1950-8.
  - [27] D'ERRICO I, SALVATORE L, MURZILLI S, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma coactivator 1-alpha (PGC1alpha) is a metabolic regulator of intestinal epithelial cell fate [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2011, 108(16): 6603-8.
  - [28] FOLMES C D, DZEJA P P, NELSON T J, et al. Metabolic plasticity in stem cell homeostasis and differentiation [J]. *Cell Stem Cell*, 2012, 11(5): 596-606.
  - [29] XING F, LUAN Y, CAI J, et al. The anti-Warburg effect elicited by the cAMP-PGC1alpha pathway drives differentiation of glioblastoma cells into astrocytes [J]. *Cell Rep*, 2017, 18(2): 468-81.
  - [30] LI F, HAN X, LI F, et al. LKB1 inactivation elicits a redox imbalance to modulate non-small cell lung cancer plasticity and therapeutic response [J]. *Cancer Cell*, 2015, 27(5): 698-711.
  - [31] FANG Z, HAN X, CHEN Y, et al. Oxidative stress-triggered Wnt signaling perturbation characterizes the tipping point of lung adenoma-to-squamous transdifferentiation [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2023, 8(1): 16.
  - [32] TRAN T Q, HANSE E A, HABOWSKI A N, et al. alpha-ketoglutarate attenuates Wnt signaling and drives differentiation in colorectal cancer [J]. *Nat Cancer*, 2020, 1(3): 345-58.
  - [33] DINGWALL M, MARCHILDON F, GUNANAYAGAM A, et al. Retinoic acid-induced Smad3 expression is required for the induction of osteoblastogenesis of mesenchymal stem cells [J]. *Differentiation*, 2011, 82(2): 57-65.
  - [34] YANG Q J, ZHOU L Y, MU Y Q, et al. All-trans retinoic acid inhibits tumor growth of human osteosarcoma by activating Smad signaling-induced osteogenic differentiation [J]. *Int J Oncol*, 2012, 41(1): 153-60.
  - [35] ROSSLER J, ZAMBRZYCKA I, LAGODNY J, et al. Effect of STI-571 (imatinib mesylate) in combination with retinoic acid and gamma-irradiation on viability of neuroblastoma cells [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2006, 342(4): 1405-12.
  - [36] CHEVRIER L, MEUNIER A C, COCHAUD S, et al. Vasoactive intestinal peptide decreases MYCN expression and synergizes with retinoic acid in a human MYCN-amplified neuroblastoma cell line [J]. *Int J Oncol*, 2008, 33(5): 1081-9.
  - [37] CLARK O, DAGA S, STOKER A W. Tyrosine phosphatase inhibitors combined with retinoic acid can enhance differentiation of neuroblastoma cells and trigger ERK- and AKT-dependent, p53-independent senescence [J]. *Cancer Lett*, 2013, 328(1): 44-54.
  - [38] DUFFY D J, KRSTIC A, HALASZ M, et al. Retinoic acid and TGF-beta signalling cooperate to overcome MYCN-induced retinoid resistance [J]. *Genome Med*, 2017, 9(1): 15.
  - [39] BAYEVA N, COLL E, PISKAREVA O. Differentiating neuroblastoma: a systematic review of the retinoic acid, its derivatives, and synergistic interactions [J]. *J Pers Med*, 2021, 11(3): 211.
  - [40] GILMAN A L, OZKAYNAK M F, MATTHAY K K, et al. Phase I study of ch14.18 with granulocyte-macrophage colony-stimulating factor and interleukin-2 in children with neuroblastoma after autologous bone marrow transplantation or stem-cell rescue: a report from the Children's Oncology Group [J]. *J Clin Oncol*,



- 2009, 27(1): 85-91.
- [41] YU A L, GILMAN A L, OZKAYNAK M F, et al. Anti-GD2 antibody with GM-CSF, interleukin-2, and isotretinoin for neuroblastoma [J]. *N Engl J Med*, 2010, 363(14): 1324-34.
- [42] 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.
- [43] PETERS J M, FOREMAN J E, GONZALEZ F J. Dissecting the role of peroxisome proliferator-activated receptor-beta/delta (PPARbeta/delta) in colon, breast, and lung carcinogenesis [J]. *Cancer Metastasis Rev*, 2011, 30(3/4): 619-40.
- [44] TONTONOV P, SPIEGELMAN B M. Fat and beyond: the diverse biology of PPARgamma [J]. *Annu Rev Biochem*, 2008, 77: 289-312.
- [45] DEMETRI G D, FLETCHER C D, MUELLER E, et al. Induction of solid tumor differentiation by the peroxisome proliferator-activated receptor-gamma ligand troglitazone in patients with liposarcoma [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1999, 96(7): 3951-6.
- [46] DEBROCK G, VANHENTENRIJK V, SCIOT R, et al. A phase II trial with rosiglitazone in liposarcoma patients [J]. *Br J Cancer*, 2003, 89(8): 1409-12.
- [47] ROHLE D, POPOVICI-MULLER J, PALASKAS N, et al. An inhibitor of mutant IDH1 delays growth and promotes differentiation of glioma cells [J]. *Science*, 2013, 340(6132): 626-30.
- [48] PUSCH S, KRAUSERT S, FISCHER V, et al. Pan-mutant IDH1 inhibitor BAY 1436032 for effective treatment of IDH1 mutant astrocytoma *in vivo* [J]. *Acta Neuropathol*, 2017, 133(4): 629-44.
- [49] MACHIDA Y, NAKAGAWA M, MATSUNAGA H, et al. A potent blood-brain barrier-permeable mutant idh1 inhibitor suppresses the growth of glioblastoma with IDH1 mutation in a patient-derived orthotopic xenograft model [J]. *Mol Cancer Ther*, 2020, 19(2): 375-83.
- [50] KAMINSKA B, CZAPSKI B, GUZIK R, et al. Consequences of IDH1/2 mutations in gliomas and an assessment of inhibitors targeting mutated IDH proteins [J]. *Molecules*, 2019, 24(5): 968.
- [51] SPITZER A, GRITSCH S, NOMURA M, et al. Mutant IDH inhibitors induce lineage differentiation in IDH-mutant oligodendroglioma [J]. *Cancer Cell*, 2024, 42(5): 904-14.e9.
- [52] RUDA R, HORBINSKI C, VAN DEN BENT M, et al. IDH inhibition in gliomas: from preclinical models to clinical trials [J]. *Nat Rev Neurol*, 2024, 20(7): 395-407.
- [53] OTTO T, HORN S, BROCKMANN M, et al. Stabilization of N-Myc is a critical function of Aurora A in human neuroblastoma [J]. *Cancer Cell*, 2009, 15(1): 67-78.
- [54] BROCKMANN M, POON E, BERRY T, et al. Small molecule inhibitors of aurora-a induce proteasomal degradation of N-myc in childhood neuroblastoma [J]. *Cancer Cell*, 2013, 24(1): 75-89.
- [55] ALCAZAR O, ACHBERGER S, ALDRICH W, et al. Epigenetic regulation by decitabine of melanoma differentiation *in vitro* and *in vivo* [J]. *Int J Cancer*, 2012, 131(1): 18-29.
- [56] LILLO OSUNA M A, GARCIA-LOPEZ J, EL AYACHI I, et al. Activation of estrogen receptor alpha by decitabine inhibits osteosarcoma growth and metastasis [J]. *Cancer Res*, 2019, 79(6): 1054-68.
- [57] SIDDIQI S, MILLS J, MATUSHANSKY I. Epigenetic remodeling of chromatin architecture: exploring tumor differentiation therapies in mesenchymal stem cells and sarcomas [J]. *Curr Stem Cell Res Ther*, 2010, 5(1): 63-73.
- [58] MAI A, MASSA S, ROTILI D, et al. Histone deacetylation in epigenetics: an attractive target for anticancer therapy [J]. *Med Res Rev*, 2005, 25(3): 261-309.
- [59] CRESS W D, SETO E. Histone deacetylases, transcriptional control, and cancer [J]. *J Cell Physiol*, 2000, 184(1): 1-16.
- [60] MARKS P, RIFKIND R A, RICHON V M, et al. Histone deacetylases and cancer: causes and therapies [J]. *Nat Rev Cancer*, 2001, 1(3): 194-202.
- [61] MUNSTER P N, TROSO-SANDOVAL T, ROSEN N, et al. The histone deacetylase inhibitor suberoylanilide hydroxamic acid induces differentiation of human breast cancer cells [J]. *Cancer Res*, 2001, 61(23): 8492-7.
- [62] MEIDHOF S, BRABLETZ S, LEHMANN W, et al. ZEB1-associated drug resistance in cancer cells is reversed by the class I HDAC inhibitor mocetinostat [J]. *EMBO Mol Med*, 2015, 7(6): 831-47.
- [63] TAM W L, WEINBERG R A. The epigenetics of epithelial-mesenchymal plasticity in cancer [J]. *Nat Med*, 2013, 19(11): 1438-49.
- [64] SCHWARTZ B E, HOFER M D, LEMIEUX M E, et al. Differentiation of NUT midline carcinoma by epigenomic reprogramming [J]. *Cancer Res*, 2011, 71(7): 2686-96.
- [65] STATHIS A, ZUCCA E, BEKRADDA M, et al. Clinical response of carcinomas harboring the BRD4-NUT oncoprotein to the targeted bromodomain inhibitor OTX015/MK-8628 [J]. *Cancer Discov*, 2016, 6(5): 492-500.
- [66] WEE Z N, LI Z, LEE P L, et al. EZH2-mediated inactivation of IFN-gamma-JAK-STAT1 signaling is an effective therapeutic target in MYC-driven prostate cancer [J]. *Cell Rep*, 2014, 8(1): 204-16.
- [67] KEILHACK H, SMITH J J. Small molecule inhibitors of EZH2: the emerging translational landscape [J]. *Epigenomics*, 2015, 7(3): 337-41.
- [68] LOI P, SCHADE A E, RODRIGUEZ C L, et al. Epigenetic and oncogenic inhibitors cooperatively drive differentiation and kill KRAS-mutant colorectal cancers [J]. *Cancer Discov*, 2024, 14(12): 2430-49.
- [69] SCHADE A E, PERURENA N, YANG Y, et al. AKT and EZH2 inhibitors kill TNBCs by hijacking mechanisms of involution [J]. *Nature*, 2024, 635(8039): 755-63.
- [70] WANG M, CHEN X, TAN P, et al. Acquired semi-squamatization during chemotherapy suggests differentiation as a therapeutic strategy for bladder cancer [J]. *Cancer Cell*, 2022, 40(9): 1044-59.e8.
- [71] SONG B, PARK S H, ZHAO J C, et al. Targeting FOXA1-mediated repression of TGF-beta signaling suppresses castration-resistant prostate cancer progression [J]. *J Clin Invest*, 2019, 129(2): 569-82.
- [72] JIANG H, GREATHOUSE R L, TICHE S J, et al. Mitochondrial uncoupling induces epigenome remodeling and promotes differentiation in neuroblastoma [J]. *Cancer Res*, 2023, 83(2): 181-94.
- [73] RUIZ-PEREZ M V, SAINERO-ALCOLADO L, OLIYNYK G, et al. Inhibition of fatty acid synthesis induces differentiation and reduces tumor burden in childhood neuroblastoma [J]. *iScience*, 2021, 24(2): 102128.
- [74] DE MEDINA P, PAILLASSE M R, SEGALA G, et al. Dendrogenin A arises from cholesterol and histamine metabolism and

- shows cell differentiation and anti-tumour properties [J]. *Nat Commun*, 2013, 4: 1840.
- [75] TALIB W H, ALSALAHAT I, DAOUD S, et al. Plant-derived natural products in cancer research: extraction, mechanism of action, and drug formulation [J]. *Molecules*, 2020, 25(22): S17-S29.
- [76] LIU J, ZHANG W, JIN S, et al. Plant-derived inducers in tumor differentiation therapy: a systematic review [J]. *Phytomedicine*, 2024, 130: 155749.
- [77] LEI J, PAN Y, GAO R, et al. Rutaecarpine induces the differentiation of triple-negative breast cancer cells through inhibiting fumarate hydratase [J]. *J Transl Med*, 2023, 21(1): 553.
- [78] ISHAY-RONEN D, DIEPENBRUCK M, KALATHUR R K R, et al. Gain fat-lose metastasis: converting invasive breast cancer cells into adipocytes inhibits cancer metastasis [J]. *Cancer Cell*, 2019, 35(1): 17-32,e6.
- [79] ASCIC E, AKERSTROM F, SREEKUMAR NAIR M, et al. *In vivo* dendritic cell reprogramming for cancer immunotherapy [J]. *Science*, 2024, 386(6719): eadn9083.