

王东升,穆思宇,王健岗,等. CXXC 锌指蛋白 1 在恶性肿瘤中的研究进展 [J]. 中国比较医学杂志, 2021, 31(3): 144-148.
Wang DS, Mu SY, Wang JG, et al. Research progress on the role of CXXC zinc finger protein 1 in malignant tumors [J]. Chin J Comp Med, 2021, 31(3): 144-148.
doi: 10.3969/j.issn.1671-7856. 2021.03.022

CXXC 锌指蛋白 1 在恶性肿瘤中的研究进展

王东升,穆思宇,王健岗,谢龙飞,钟翔宇*

(哈尔滨医科大学附属第二医院胆胰外科,哈尔滨 150086)

【摘要】 CXXC 锌指蛋白 1(CXXC zinc finger protein-1, CFP1)是一种表观遗传调控因子,在哺乳动物细胞内参与 DNA 甲基化和组蛋白修饰。研究表明 CFP1 的失调影响细胞的基因表达、DNA 损伤修复、信号转导、增殖、分裂、分化等,与恶性肿瘤的发生发展、治疗及不良预后密切相关。本文简要综述 CFP1 的基本功能及在恶性肿瘤中的研究进展,以期为后续研究新的肿瘤标志物和潜在的治疗靶点提供依据。

【关键词】 CXXC1;H3K4me3;DNMT1;恶性肿瘤;表观遗传学

【中图分类号】 R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856(2021)03-0144-05

Research progress on the role of CXXC zinc finger protein 1 in malignant tumors

WANG Dongsheng, MU Siyu, WANG Jiangang, XIE Longfei, ZHONG Xiangyu*
(the Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150086, China)

【Abstract】 CXXC zinc finger protein-1 (CFP1) is an epigenetic regulator involved in DNA methylation and histone modification in mammalian cells. Studies have shown that the disorder of CFP1 affects gene expression, DNA damage repair, signal transduction, proliferation, division and differentiation of cells, and is closely related to the occurrence, development, treatment and poor prognosis of malignant tumors. This paper provides a brief review of the basic function of CFP1 and research progress on its role in malignant tumors to provide the basis for follow-up research on new tumor markers and potential therapeutic targets.

【Keywords】 CXXC1; H3K4me3; DNMT1; malignant tumor; epigenetics

近年来通过高通量测序技术对恶性肿瘤的表观基因组进行了大规模的系统研究,发现有不同程度的转录控制失调,主要包括 DNA 甲基化、组蛋白修饰和非编码 RNA 的异常表达等,与恶性肿瘤的发生发展密切相关^[1]。随着表观遗传学的迅猛发展,一些未知的表观调节子相继被发现。1999 年,研究者通过双链寡核苷酸探针成功分离出一种新型编码人类 CpG 结合蛋白-CXXC 锌指蛋白 1 (CXXC zinc finger protein-1, CFP1)的 cDNA,CFP1 基因位于人

染色体 18q21.1 区域,全长 2487 bp,转录生成的蛋白由 656 个氨基酸序列组成,定位于细胞核中^[2]。在哺乳动物细胞内 CFP1 蛋白只能与未甲基化的核苷酸序列结合,通过调控 DNA 甲基转移酶 1 (DNMT1)参与胞嘧啶甲基化^[3]。CFP1 也是组蛋白甲基转移酶 Set1 的亚基,于 H3 组蛋白 4 号赖氨酸上进行三甲基化(H3K4me3),使染色质处于开放状态促进基因表达^[4]。CFP1 在 DNA 甲基化和组蛋白修饰中发挥重要作用,可能和恶性肿瘤的发生发展

[作者简介]王东升(1994—),男,硕士研究生,研究方向:胆道胰腺肿瘤的外科治疗。E-mail: wangdongsheng0512@163.com

[通信作者]钟翔宇(1975—),男,博士,主任医师,研究方向:胆道胰腺肿瘤的外科治疗。E-mail: zhongxiangyu@hrbmu.edu.cn

密切相关。研究发现 CFP1 发生基因突变、异常表达和与 DNMT1 结合障碍等对恶性肿瘤的发生发展有促进或抑制作用。本文简要综述 CFP1 的基本功能及在恶性肿瘤中的研究进展, 以为后续研究新的肿瘤标志物和潜在的治疗靶点提供依据。

1 CXXC1 的基本功能

1.1 CFP1 与 DNA 甲基化

DNA 甲基化是在 DNA 甲基转移酶 (DNA methyltransferases, DNMTs) 催化作用下在基因组 CpG 二核苷酸的胞嘧啶 5 号碳原子上共价结合一个甲基基团, 能引起 DNA 构象、DNA 稳定性及 DNA 与蛋白质相互作用方式的改变, 从而调控基因表达^[5]。DNA 甲基转移酶主要包括 DNMT1、DNMT3a、DNMT3b、DNMT3a 和 DNMT3b 完成 DNA 初始甲基化, DNMT1 维持 DNA 的甲基化状态^[6]。此外, 研究发现 DNMT1 在 DNA 初始甲基化中同样发挥重要作用^[7]。在许多哺乳动物细胞基因组中存在大量散在的甲基化的 CpG 二核苷酸, 而在某些区域, 如基因的启动子处存在高度聚集的 CpG 二核苷酸, 它们被称为 CpG 岛 (CpG islands, CGIs), 大约 72% 的人类基因启动子位于 CGIs, 它们的甲基化水平很低^[8]。基因启动子区域 CGIs 的甲基化与基因沉默密切相关, 甲基化的 DNA 可以招募甲基结合蛋白 (methyl-binding domain proteins, MBDs) 抑制转录因子的结合。而在肿瘤细胞中 CGIs 往往呈高甲基化状态, 这种高甲基化状态是导致抑癌基因失活的一个重要机制^[9]。

CFP1 通过调控 DNA 甲基转移酶 1 (DNMT1) 参与胞嘧啶甲基化, Butler 等^[10] 研究发现缺乏 CFP1 的小鼠胚胎干细胞 (ES) 整体基因组 70% 的胞嘧啶甲基化下降, 并伴随着多聚核糖体水平降低, 导致翻译起始降低。尽管 DNMT1 转录水平显著升高, 但 DNMT1 蛋白合成减少。通过脉冲/chase 分析结果显示在 CFP1 缺失的小鼠胚胎干细胞 (ES) 中 DNMT1 蛋白半衰期也有一定程度的降低。基于以上结果, Tate 等^[11] 进一步研究发现缺乏 CFP1 的胚胎干细胞参与 DNA 碱基切除修复的核酸内切酶 (Apyrimidinic endonuclease/Redox factor-1, Ape1/Ref-1) 蛋白表达下降, DNA 损伤增加。这些结果揭示了 Cfp1 在翻译起始及 DNA 损伤修复中的作用, 表明 CFP1 缺失会导致基因组胞嘧啶甲基化水平下降、DNMT1 蛋白合成和半衰期降低及 DNA 损伤增加。

1.2 CFP1 与组蛋白修饰

组蛋白与 DNA 共同组成核小体, 是染色质的基

本结构单位, 组蛋白氨基末端 (N 端) 结构域伸出核小体同其他调节蛋白和 DNA 发生相互作用。其 N 端尾区可进行乙酰化、甲基化、磷酸化、泛素化、苏素化、ADP 核糖基化等修饰, 可改变染色质的状态及调控基因的表达, 进而引起肿瘤的发生发展^[12]。

组蛋白甲基化修饰相关蛋白主要包含组蛋白甲基转移酶 (HMTs) 和组蛋白去甲基转移酶 (HDMTs)。组蛋白甲基化对基因表达的影响较为复杂, 主要取决于被修饰的氨基酸位点, 而甲基化程度又分为三个水平, 分别为一甲基化、二甲基化、和三甲基化 (me1/me2/me3) 即分别在同一个氨基酸位点添加一个甲基、两个甲基和三个甲基^[13]。某些被沉默的抑癌基因启动子区域均可发现 H3K4me2/3 修饰的缺失以及 H3K9me2/3、H3K27me3 修饰的获得^[14]。大多数组蛋白甲基转移酶都通过 Set 结构域来发挥主要功能, CFP1 作为组蛋白 H3K4 甲基转移酶 Set1 的组成单位与未甲基化的 CpG 岛结合定位 H3K4me3 到染色质上, 从而调控染色质的结构, 促进基因表达^[3]。

Yu 等^[15] 研究发现在卵母细胞中 CFP1 修饰的 H3K4me3 与基因启动子相关, 并在发育过程中使启动子激活并转录。Sha 等^[16] 研究发现在成熟卵母细胞中 CFP1 是 H3K4me3 积累和沉积在染色质上所必要的蛋白, 缺乏 CFP1 将导致 H3K4me3 降低, 进一步导致转录活性下降、卵母细胞减数分裂障碍、受精后无法完全成熟。基于以上结果, Sha 等^[17] 进一步研究发现卵母细胞缺失 CFP1, 直接破坏了基因表达模式, 间接破坏了促黄体激素的作用和损害了促卵泡激素对颗粒细胞的基本信号通路, 导致卵泡生长和排卵均受到影响。以上研究表明 CFP1 对 H3K4me3 的修饰对卵母细胞增值、减数分裂、基因表达、信号转导至关重要。

2 CXXC1 在恶性肿瘤中的研究

2.1 CFP1 与胃癌

胃癌是一个全球性的健康问题, 是癌症相关死亡的第三大主要原因, 越来越多的研究表明胃癌的表观遗传异常可以促进癌变发生^[18]。Sun 等^[19] 对 84 例胃癌患者进行了研究, 通过免疫组化方法检测胃癌组织中 CFP1 与 14-3-3 蛋白表达水平, 并进行相关性分析。14-3-3 蛋白在哺乳动物中存在 7 个亚型 ($\alpha/\beta, \gamma, \epsilon, \zeta, \eta, \sigma$ 和 θ/τ), 由不同的基因编码, 可参与细胞内信号转导、细胞周期调控和细胞迁移、分化、凋亡等过程^[20]。14-3-3 σ 编码基因的甲基化会导致 14-3-3 σ 蛋白在肿瘤细胞中持续低

表达,会对 P53 产生负性调控作用,从而促进肿瘤细胞的增值^[21]。研究发现,在同一视野中 CFP1 的表达量与 14-3-3 蛋白的表达呈负相关,CFP1 呈高表达的患者总体生存时间小于呈低表达的患者,而 14-3-3 蛋白对患者生存时间的影响则与 CFP1 相反。Mai 等^[22]研究发现 CFP1 与 14-3-3 蛋白之间的相互作用与核因子 κ B(nuclear factor kappa-B, NF- κ B) 蛋白有关,在 B 细胞中 14-3-3 蛋白的表达依赖于 NF- κ B 蛋白在 14-3-3 基因启动子区募集 CFP1 蛋白,CFP1 是组蛋白甲基转移酶 Set1 的指南针,使启动子特异性地富集了 H3K4me3,使染色质处于开放状态,标志转录激活。因此可以推测 CFP1 与 14-3-3 蛋白通过 NF- κ B 蛋白可能会影响胃癌细胞的细胞周期、细胞迁移及侵袭能力等,但仍需进一步实验证明。CFP1 可能会成为胃癌患者新的分子标志物及潜在的治疗靶点。

2.2 CFP1 与结直肠癌

结直肠癌(Colorectal cancer, CRC)是世界范围内癌症相关死亡的主要原因之一,由于正常结肠上皮细胞一系列遗传和表观遗传改变的逐步积累,导致结直肠腺瘤和侵袭性腺癌的发生^[23]。

相关研究报道,在 60%~70% 的大肠癌细胞中 18q 染色体缺失,表明该区域可能含有与大肠癌发生有关的抑癌基因(TSGs)^[24]。尽管 18q 染色体缺失常影响染色体臂的大部分,但结肠癌基因(DCC)缺失的 18q21 染色体最小区域已被确定,在同一 4mb 染色体区域内还存在甲基 CpG 结合蛋白 1(MBD1)、甲基 CpG 结合蛋白 2(MBD2)、CpG 结合蛋白(CFP1)、sma 和 mad 相关蛋白 4(SMAD4)。为了探究该区域是否存在抑癌基因,Derks 等^[25]发现在结肠癌细胞中只有 DCC 基因启动子被高甲基化,导致表达沉默,而其它临近基因 MBD1、MBD2、CFP1、SMAD4 不受影响。此外,Bader 等^[26]研究表明 CFP1 在结直肠癌细胞中突变率很低,常被认为是与结肠癌发生无关的突变。综上研究表明 CFP1 基因可能不是结直肠癌中潜在的抑癌基因,CFP1 基因突变在结直肠癌中的作用有限。

2.3 CFP1 与肺癌

在全球范围内,肺癌是最常见的恶性肿瘤,据报道表观遗传改变在肺癌的发生发展中起重要作用,DNA 甲基化、组蛋白修饰和 RNA 表达在肺癌的早期发现、评估预后和治疗中具有重要意义^[27]。

长链非编码 RNA(Long non-coding RNAs, lnc RNA)与多种癌症的发生发展相关^[28]。Tao 等^[29]研究发现在肺癌中 lnc RNA P53RRA 表达下调,

P53RRA 可以与 RNA 结合蛋白(G3BP)结合,取代 G3BP 复合物中的 P53,导致 P53 更多的保留在细胞核中,进而促进细胞凋亡,抑制肿瘤进展,发挥抑癌作用。Mao 等^[30]通过对比肺癌细胞和正常细胞发现,CFP1 在癌细胞中与未甲基化的 CpG 岛结合力降低,导致癌细胞 P53RRA 蛋白转录起始位点 H3K4me3 降低、H3K27me3 显著升高,抑制 P53RRA 蛋白表达。在肺癌细胞中诱导 CFP1 过表达会增加 P53RRA 的表达水平,发挥抑癌作用。

有研究表明肺泡巨噬细胞在肺癌早期起识别并清除肿瘤细胞的作用,随着肿瘤发展又在肿瘤细胞的生长、转移、侵袭过程中发挥重要作用^[31]。Hui 等^[32]研究发现 CFP1 缺失会导致粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)的受体亚基 Csf2r α 基因启动子区 H3K4 的修饰减少,导致肺泡巨噬细胞的吞噬和杀菌活性降低。小鼠缺乏 CFP1 容易受到细菌感染,在小鼠肺组织表现出自发的炎症症状,包括炎症细胞的浸润和表面活性磷脂蛋白的积累。恢复 Csf2r α 的表达可以逆转肺泡巨噬细胞活性。肺癌发生发展过程中存在复杂的调节机制,适度的刺激 CFP1 蛋白的表达可能是治疗肺癌的潜在靶点,但尚需进一步研究证实。

2.4 CFP1 与胶质瘤

胶质瘤是最常见的原发性恶性脑瘤,以治疗耐药而闻名。在过去的十年中,表观调控基因的突变被认为是胶质瘤发生的关键驱动因素。在成人胶质母细胞瘤患者中,启动子甲基化导致的 DNA 修复基因 MGMT 表观遗传沉默可以预测烷化剂治疗的疗效。这些表观遗传改变被用作生物标记,并在胶质瘤的分类和治疗决定中发挥核心作用^[33]。

Bronner 等^[34]研究发现 CFP1 对 DNA 甲基化修饰是通过与 DNMT1 相互作用实现的,抑制 CFP1 表达后 DNMT1 活性明显降低,而 DNMT3a、DNMT3b 活性无明显变化。DNA 甲基化是基因组的一个生物学过程,DNMT 水平升高而引起启动子和其他调控区域的局部高甲基化,从而使肿瘤抑制基因沉默,因此有研究者提出 DNMT 抑制剂是表观遗传药物开发的潜在靶点,可能为胶质瘤治疗耐药患者提供新的治疗方案^[35]。

有研究表明 DNMT1 可能与癌基因或抑癌基因的沉默有关,DNMT 抑制剂的最初目的是促进被 DNA 高甲基化的抑癌基因重新激活,而不促进其它癌基因的激活,因此理想的 DNMT 抑制剂需要靶向特定的 DNMT 复合物^[36]。Cheray 等^[37]实验表明 DNMT1/USP7、DNMT1/Cfp1、DNMT1/Stat3 复合物

在脑、乳腺和肺肿瘤中表达明显增加。通过将 U251 细胞皮下注射到小鼠体内,然后使用替莫唑胺(TMZ)和针对三种复合物的抑制剂治疗,结果表明, TMZ 和 DNMT1/CFP1 抑制剂治疗组, TMZ 抗胶质瘤细胞的死亡百分比明显增加,肿瘤生长效率明显降低。异种移植建立体内胶质瘤模型实验表明特异性抑制 DNMT1/CFP1 复合物同样增加了胶质瘤细胞死亡的百分比,具有提高抗肿瘤疗效的作用。说明抑制 CFP1 与 DNMT1 的相互作用可提高化疗药物 TMZ 的效果,但具体机制还有待于研究。

2.5 CFP1 与 MLL 白血病

混合谱系白血病(mixed lineage leukemia, MLL)是一类恶性程度高、预后差的难治性急性白血病,因此急需开发特定的靶向治疗。MLL 基因由急性白血病的染色体异位产生,编码产生白血病的 MLL 融合蛋白。研究发现 *Hoxa9* 基因的表达对急性白血病的发生有促进作用,而 MLL 融合蛋白的结构域中含有与 DNA 结合的 CXXC 结构域,能够与未甲基化的 DNA 结合,使 *Hoxa9* 基因位点的 CpG 残基和组蛋白 H3K9 不发生甲基化,促进 *Hoxa9* 基因的表达^[38-39]。

Risner 等^[40]寻找是否存在类似的 MLL CXXC 结构域,进行替换,以期寻找新的治疗靶点,研究者选择了 DNMT1、MBD1、CFP1 三种蛋白中的 CXXC 结构域,用以替换 MLL 融合蛋白的 CXXC 结构域。首先比较与未甲基化 DNA 结合的亲和力,结果: MLL CXXC 结构域与未甲基化的 DNA 亲和力最强, CFP1 CXXC 结构域与未甲基化的 DNA 亲和力比 MLL CXXC 结构域低 7 倍。DNMT1 CXXC 结构域比 MLL CXXC 结构域低 34.4 倍,而 MBD1 CXXC 结构域与未甲基化的 DNA 无亲和力。在骨髓集落复制实验和体内白血病实验表明只有 DNMT1 CXXC 结构域能够功能性替代 MLL CXXC 结构域,使 *Hoxa9* 基因位点的 CpG 残基和组蛋白 H3K9 不发生甲基化。虽然初步研究表明 MLL 白血病中 CFP1 CXXC 结构域不能功能性代替 MLL CXXC 结构域,但是能否通过 CFP1 调控 DNMT1 用于治疗白血病仍值得进一步探索。

Young 等^[41]研究发现,人类 PLB-985 细胞(人急性髓系白血病细胞)的正常增值分化需要 CFP1 蛋白。敲除 *CFP1* 基因导致细胞存活率降低约 50%,倍增时间延长,并且不能向单核细胞及粒细胞分化。由此可见 CFP1 蛋白是 PLB-985 细胞生存、增殖、分化的必要蛋白,能否通过调控 *CFP1* 基因的表达来治疗白血病值得进一步研究探索。

3 小结及展望

综上所述, CFP1 主要调控 DNMT1 和 H3K4me3 以外,还存在其它调节通路,参与表观遗传修饰,与多种恶性肿瘤的发生、治疗及不良预后密切相关,但其复杂的调节机制研究以及大样本队列研究加速其在临床中的应用仍处于初级阶段,亟待进一步的探索研究。随着表观遗传学的发展, CFP1 在临床方面的研究会越来越深入,期望 CFP1 在恶性肿瘤诊断、治疗及预后中成为新的突破点。

参考文献:

- [1] Rosenquist R, Esteller M, Plass C. Introduction: Epigenetics in cancer [J]. *Semin Cancer Biol*, 2018, 51: iv-v.
- [2] Voo KS, Carlone DL, Jacobsen BM, et al. Cloning of a mammalian transcriptional activator that binds unmethylated CpG motifs and shares a CXXC domain with DNA methyltransferase, human trithorax, and methyl-CpG binding domain protein 1 [J]. *Mol Cell Biol*, 2000, 20(6): 2108-2121.
- [3] Fujino T, Hasegawa M, Shibata S, et al. PCCX1, a novel DNA-binding protein with PHD finger and CXXC domain, is regulated by proteolysis [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2000, 271(2): 305-310.
- [4] Yang Y, Joshi M, Takahashi YH, et al. A non-canonical monovalent zinc finger stabilizes the integration of Cfp1 into the H3K4 methyltransferase complex COMPASS [J]. *Nucleic Acids Res*, 2020, 48(1): 421-431.
- [5] 姚雅馨, 李向臣, 张勇, 等. DNA 甲基化与组蛋白修饰对克隆胚发育的影响 [J]. *中国比较医学杂志*, 2009, 19(1): 50-54.
- [6] Moore LD, Le T, Fan G. DNA methylation and its basic function [J]. *Neuropsychopharmacology*, 2013, 38(1): 23-38.
- [7] Jeltsch A, Jurkowska RZ. New concepts in DNA methylation [J]. *Trends Biochem Sci*, 2014, 39(7): 310-318.
- [8] Saxonov S, Berg P, Brutlag DL. A genome-wide analysis of CpG dinucleotides in the human genome distinguishes two distinct classes of promoters [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2006, 103(5): 1412-1417.
- [9] Yang X, Gao L, Zhang S. Comparative pan-cancer DNA methylation analysis reveals cancer common and specific patterns [J]. *Brief Bioinform*, 2017, 18(5): 761-773.
- [10] Butler JS, Palam LR, Tate CM, et al. DNA Methyltransferase protein synthesis is reduced in CXXC finger protein 1-deficient embryonic stem cells [J]. *DNA Cell Biol*, 2009, 28(5): 223-231.
- [11] Tate CM, Fishel ML, Holleran JL, et al. Embryonic stem cells lacking the epigenetic regulator Cfp1 are hypersensitive to DNA-damaging agents and exhibit decreased Ape1/Ref-1 protein expression and endonuclease activity [J]. *DNA Repair*, 2009, 8(12): 1411-1423.
- [12] Kouzarides T. Chromatin modifications and their function [J].

- Cell, 2007, 128(4): 693-705.
- [13] Lawrence M, Daujat S, Schneider R. Lateral thinking; How histone modifications regulate gene expression [J]. Trends Genet, 2016, 32(1): 42-56.
- [14] Audia JE, Campbell RM. Histone modifications and cancer [J]. Cold Spring Harb Perspect Biol, 2016, 8(4): a019521.
- [15] Yu C, Fan X, Sha QQ, et al. CFP1 regulates histone H3K4 trimethylation and developmental potential in mouse oocytes [J]. Cell Rep, 2017, 20(5): 1161-1172.
- [16] Sha QQ, Dai XX, Jiang JC, et al. CFP1 coordinates histone H3 lysine-4 trimethylation and meiotic cell cycle progression in mouse oocytes [J]. Nat Commun, 2018, 9(1): 3477.
- [17] Sha QQ, Jiang Y, Yu C, et al. CFP1-dependent histone H3K4 trimethylation in murine oocytes facilitates ovarian follicle recruitment and ovulation in a cell-nonautonomous manner [J]. Cell Mol Life Sci, 2020, 77(15): 2997-3012.
- [18] Padmanabhan N, Ushijima T, Tan P. How to stomach an epigenetic insult; the gastric cancer epigenome [J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2017, 14(8): 467-478.
- [19] Sun J, Long Y, Peng X, et al. The survival analysis and oncogenic effects of CFP1 and 14-3-3 expression on gastric cancer [J]. Cancer Cell, 2019, 19: 225.
- [20] Cau Y, Valensin D, Mori M, et al. Structure, function, involvement in diseases and targeting of 14-3-3 proteins; An update [J]. Curr Med Chem, 2018, 25(1): 5-21.
- [21] 谢蕴灵, 罗海丹, 杨惠玲. 14-3-3 σ 影响肿瘤发生发展和治疗的细胞及分子机制 [J]. 分子诊断与治疗杂志, 2018, 10(2): 132-137.
- [22] Mai T, Pone EJ, Li G, et al. Induction of activation-induced cytidine deaminase-targeting adaptor 14-3-3 γ is mediated by NF- κ B-dependent recruitment of CFP1 to the 5'-CpG-3'-rich 14-3-3 γ promoter and is sustained by E2A [J]. J Immunol, 2013, 191(4): 1895-1906.
- [23] Druliner BR, Ruan X, Sicotte H, et al. Early genetic aberrations in patients with sporadic colorectal cancer [J]. Mol Carcinog, 2018, 57(1): 114-124.
- [24] Jung G, Hernández-Illán E, Moreira L, et al. Epigenetics of colorectal cancer; biomarker and therapeutic potential [J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2020, 17(2): 111-130.
- [25] Derks S, Bosch LJ, Niessen HE, et al. Promoter CpG island hypermethylation- and H3K9me3 and H3K27me3-mediated epigenetic silencing targets the deleted in colon cancer (DCC) gene in colorectal carcinogenesis without affecting neighboring genes on chromosomal region q21 [J]. Carcinogenesis, 2009, 30(6): 1041-1048.
- [26] Bader S, Walker M, McQueen HA, et al. MBD1, MBD2 and CGBP genes at chromosome 18q21 are infrequently mutated in human colon and lung cancers [J]. Oncogene, 2003, 22(22): 3506-3510.
- [27] Duruisseaux M, Esteller M. Lung cancer epigenetics; From knowledge to applications [J]. Semin Cancer Biol, 2018, 51: 116-128.
- [28] 孙程, 黄立宁, 李景林, 等. 长链非编码 RNA MIAT 与肿瘤关系的研究进展 [J]. 中国比较医学杂志, 2018, 28(8): 124-128.
- [29] Tao Y, Liu S, Briones V, et al. Treatment of breast cancer cells with DNA demethylating agents leads to a release of Pol II stalling at genes with DNA-hypermethylated regions upstream of TSS [J]. Nucleic Acids Res, 2011, 39(22): 9508-9520.
- [30] Mao C, Wang X, Liu Y, et al. A G3BP1-Interacting lncRNA Promotes Ferroptosis and Apoptosis in Cancer via Nuclear Sequestration of p53 [J]. Cancer Res, 2018, 78(13): 3484-3496.
- [31] 赵宁, 梁文章, 侯彦, 等. 肺泡巨噬细胞在肺癌中的研究现状 [J]. 临床荟萃, 2019, 34(4): 377-384.
- [32] Hui Z, Zhou L, Xue Z, et al. Cxcr finger protein 1 positively regulates GM-CSF-Derived macrophage phagocytosis through Csf2ra-Mediated signaling [J]. Front Immunol, 2018, 9: 1885.
- [33] Gussyatiner O, Hegi ME. Glioma epigenetics; From subclassification to novel treatment options [J]. Semin Cancer Biol, 2018, 51: 50-58.
- [34] Bronner C, Alhosin M, Hamiche A, et al. Coordinated dialogue between UHRF1 and DNMT1 to ensure faithful inheritance of methylated dna patterns [J]. Genes (Basel), 2019, 10(1): 65.
- [35] 党延启, 季光. 表观遗传修饰在肿瘤疾病诊断预后评估及治疗策略中的应用及展望 [J]. 上海中医药杂志, 2020, 54(6): 50-57.
- [36] Xie T, Yu J, Fu W, et al. Insight into the selective binding mechanism of DNMT1 and DNMT3A inhibitors; a molecular simulation study [J]. Phys Chem Chem Phys, 2019, 21(24): 12931-12947.
- [37] Cheray M, Nadaradjane A, Bonnet P, et al. Specific inhibition of DNMT1/CFP1 reduces cancer phenotypes and enhances chemotherapy effectiveness [J]. Epigenomics, 2014, 6(3): 267-275.
- [38] Antunes ETB, Ottersbach K. The MLL/SET family and haematopoiesis [J]. Biochim Biophys Acta Gene Regul Mech, 2020, 1863(8): 194579.
- [39] Marschalek R. MLL leukemia and future treatment strategies [J]. Arch Pharm, 2015, 348(4): 221-228.
- [40] Risner LE, Kuntimaddi A, Lokken AA, et al. Functional specificity of CpG DNA-binding CXXC domains in mixed lineage leukemia [J]. J Biol Chem, 2013, 288(41): 29901-29910.
- [41] Young SR, Skalnik DG. CXXC finger protein 1 is required for normal proliferation and differentiation of the PLB-985 myeloid cell line [J]. DNA Cell Biol, 2007, 26(2): 80-90.

[收稿日期] 2020-07-24