

# 超级增强子在肿瘤研究中的进展

吴志强<sup>1,2</sup>, 米泽云<sup>3</sup>

1. 天津医科大学肿瘤医院, 放射治疗科, 天津 300060

2. 国家肿瘤临床医学研究中心, 天津市“肿瘤防治”重点实验室, 天津市恶性肿瘤临床医学研究中心, 天津 300060

3. 天津医科大学基础医学院, 生物化学与分子生物学系, 天津 300070

**摘要:** 超级增强子是由多个相邻近普通增强子组成的、驱动调控细胞身份基因表达的一个大簇, 该区域富集高密度的转录因子、辅因子及增强子相关表观修饰。超级增强子所驱动异常转录基因对维持肿瘤细胞特性至关重要。肿瘤细胞通过组装自身超级增强子, 显著促进多种癌基因表达, 从而增强肿瘤细胞的增殖、侵袭和转移的能力; 抑制超级增强子的活性, 则显著抑制肿瘤细胞的生长和存活。本文对目前报道的肿瘤细胞中超级增强子的结构特征和功能调控, 以及靶向超级增强子药物研发现状进行了总结, 旨在为研发新的针对超级增强子为靶点的抗肿瘤药物提供理论基础和借鉴。

**关键词:** 增强子; 超级增强子; 转录; 癌症

## Research progress of super enhancer in cancer

Zhiqiang Wu<sup>1,2</sup>, Zeyun Mi<sup>3</sup>

1. Department of Radiation Oncology, Tianjin Medical University Cancer Institute & Hospital, Tianjin 300060, China

2. Key Laboratory of Cancer Prevention and Therapy, National Clinical Research Center for Cancer, Tianjin's Clinical Research Center for Cancer, Tianjin 300060, China

3. Department of Biochemistry and Molecular Biology, College of Basic Medical Science, Tianjin Medical University, Tianjin 300070, China

**Abstract:** Super enhancers (SEs) are composed of clusters of enhancers in close genomic proximity. They constitute a large family of regulatory elements that specify gene expression patterns and cell identity. SE regions consist of unusually strong enrichment of binding sites for transcriptional factors, cofactors, and enhancers associated with epigenetic modifications. SEs play important roles in regulating the aberrant gene expression in tumor cells. *Via* SEs, cancer cells activate the expression of various oncogenes, and promote cell proliferation, invasion and migration properties. Hence suppression of SEs activities could inhibit the growth and survival of cancer cells. In this review, we summarize the fundamental principles, functions and regulation of super enhancers and therapeutic potential in targeting SEs in cancer cells,

收稿日期: 2018-07-13; 修回日期: 2018-09-21

基金项目: 国家自然科学基金项目(编号: 81502660, 31700144)和天津市自然科学基金项目(编号: 16JCQNJC10000, 17JCQNJC10600)资助[Supported by the National Natural Science Foundation of China (Nos. 81502660, 31700144) and Tianjin Municipal Science and Technology Commission (Nos. 16JCQNJC10000, 17JCQNJC10600)]

作者简介: 吴志强, 博士, 讲师, 研究方向: 放射生物学, 肿瘤分子生物学。E-mail: zwu08@tmu.edu.cn

通讯作者: 米泽云, 博士, 讲师, 研究方向: 肿瘤分子生物学。E-mail: mizeyun@tmu.edu.cn

DOI: 10.16288/j.ycz.18-152

网络出版时间: 2018/11/6 17:30:31

URI: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.1913.R.20181106.1730.003.html>

thereby introducing and providing new conceptions for development of antineoplastic drugs.

**Keywords:** enhancer; super enhancer; transcription; cancer

20 世纪 80 年代, 研究发现 SV40 病毒的一段 DNA 序列对于家兔(*Oryctolagus cuniculus*)的  $\beta$ -珠蛋白( $\beta$ -globin, 一种能够通过铁卟啉环可逆性结合氧的呼吸性蛋白质)的转录具有增强作用, 因此将这一段 DNA 称为增强子(enhancer)<sup>[1]</sup>。随后的研究发现在哺乳动物细胞内也存在类似特性的 DNA 序列, 可以远距离、无方向性的增强基因转录<sup>[2-4]</sup>。近 30 年研究证明增强子具有以下特征(图 1)<sup>[2-5]</sup>: (1) 增强子 DNA 序列处于染色体疏松的区域, 与核小体中组蛋白的修饰, 转录因子的结合有关; (2) 增强子活性与其 DNA 序列结合的组蛋白 H3 的第 4 位赖氨酸单甲基化(H3K4me1)和第 27 位赖氨酸乙酰化(H3K27ac)修饰程度成正相关<sup>[6]</sup>; (3) 增强子发挥功能需要增强子区域和启动子的区域的直接相互作用, 形成三维环状结构(3D-loop)。增强子和启动子的相互作用由

多种蛋白介导, 如 Mediator 复合体、Cohesin 等<sup>[6,7]</sup>。

随着 DNA 测序技术的发展, 人类对基因有了进一步的认识, 对于增强子的研究也越来越深入。2013 年, 美国 Young R.A. 教授(Whitehead Institute for Biomedical Research)基于当时增强子的研究首次提出超级增强子(super enhancers, SEs)这一概念。他们发现胚胎干细胞(embryonic stem cells, ESC)的主要转录因子结合在一些特殊的增强子上, 这些特殊的增强子对于维持胚胎干细胞的干性至关重要, 并将这些特殊的增强子定义为超级增强子<sup>[8]</sup>。超级增强子简单来说就是由多个增强子组成的一个大簇, 富集高密度的转录因子、辅因子和增强子表观修饰。它和普通增强子在序列大小、转录因子的结合密度、激活转录的能力以及对转录因子抑制剂的敏感性均不同<sup>[8]</sup>。随后的研究不仅发现超级增强子存在于多

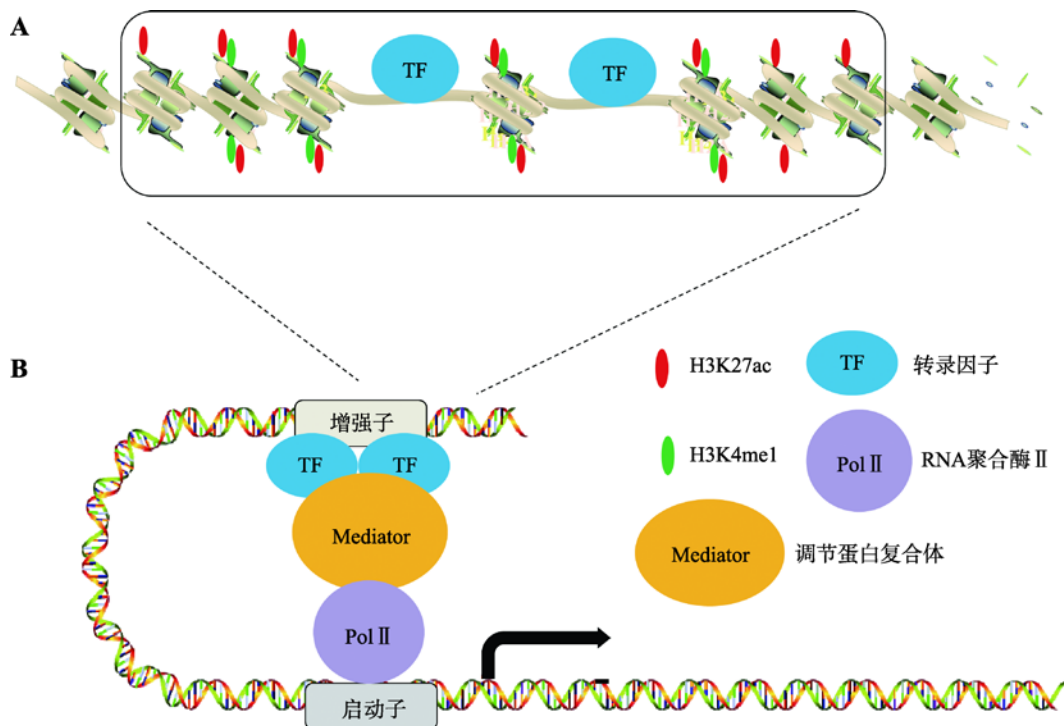


图 1 增强子的结构特征和功能

**Fig. 1 The structure and function of enhancer**

A: 增强子的结构特征和表观修饰。增强子区域染色体比较疏松, 部分 DNA 暴露并且富集转录因子; 增强子区域 H3 组蛋白具有 H3K4me1 和 H3K27ac 修饰。B: 转录因子结合到增强子区域之后进一步招募 Mediator 复合体, 其主要介导增强子与 PolII 相互作用, 这样增强子与启动子之间形成三维环状结构, 从而增强基因的转录水平。

种细胞类型中, 也进一步明确了超级增强子区别于普通增强子的功能特性(图 2)<sup>[6]</sup>: (1) 超级增强子具有高密度的 H3K27ac 和 H3K4me1 修饰, 以及 Mediator 复合体和 Bromodomain containing 4 蛋白(BRD4, 与组蛋白乙酰化修饰位点结合)的结合; (2) 超级增强子结合的转录因子以及与转录活性相关的染色体的标记比普通增强子高很多; (3) 超级增强子调控的基因比普通增强子调控的基因表达水平高很多; (4) 组成超级增强子的单个增强子也可以像普通增强子一样激活基因转录; (5) 超级增强子可以结合组织中特异的转录因子; (6) 与普通增强子相比, 超级增强子活性对于转录因子的阻断更敏感<sup>[9,10]</sup>。这些现象支持一个假说: 超级增强子发挥功能需要结合到超级增强子上的转录因子的合作协同, 具有大量转录因子结合的增强子对于基因转录的调控会对转录因子浓度的改变更敏感<sup>[11]</sup>(图 2)。有趣的是, 富集在超级增强子上的主要的转录因子也受超级增强子的调控转录, 这就意味着超级增强子调控基因转录存在正反馈协同作用, 也就形成了细胞中的核心转录调控环路(core transcription regulatory circuitry, CRC)<sup>[12,13]</sup>。正是由于超级增强子调控基因表达的特性和其敏感性, 因而才能够协调细胞在生长、发育、分化和疾病等各种状态的过渡<sup>[9,14-16]</sup>。本文主要从超级增强子与肿瘤细胞的关系、在肿瘤细胞中的调控以及该靶点药物在肿瘤治疗中的现状这 3 个方面阐述超级增强子

在肿瘤细胞中的作用。

## 1 超级增强子与肿瘤的关系

2013 年, Young R.A.教授发现在多发性骨髓瘤细胞中超级增强子的区域募集了高浓度的 Mediator 复合体和 BRD4<sup>[17]</sup>, 这意味着在多发性骨髓瘤细胞中超级增强子处于活化状态。功能分析实验表明, 超级增强子调控的基因(*MYC*、*IRF4*、*PRDM1*、*XBPI*)对于多发性骨髓瘤的发生和发展起到关键的促进作用<sup>[17]</sup>。后续研究发现, 超级增强子在多种肿瘤中均有报道, 如弥漫性大 B 细胞淋巴瘤<sup>[18]</sup>、T 细胞急性淋巴细胞白血病<sup>[19,20]</sup>、默克尔细胞癌<sup>[21]</sup>、急性髓性白血病<sup>[22]</sup>、小细胞肺癌<sup>[10]</sup>、卵巢癌<sup>[23]</sup>、上皮癌<sup>[24]</sup>、鳞状细胞癌<sup>[25]</sup>、黑色素瘤<sup>[15]</sup>、乳腺癌<sup>[26]</sup>、食管鳞状细胞癌<sup>[27]</sup>和结肠癌<sup>[28]</sup>等。在肿瘤细胞中超级增强子调控的关键癌基因在正常细胞中是不表达的, 这就提示超级增强子通过调控这些基因而对肿瘤生成和肿瘤特性维持起到关键作用<sup>[9,29,30]</sup>。由于细胞在癌变过程中大多数的超级增强子是重新形成具有功能性的元件, 因此超级增强子的活化可以作为细胞癌变的一种标志<sup>[9,29,30]</sup>。综上所述目前研究均表明超级增强子的激活可以促使正常细胞向肿瘤细胞的恶性转化。

超级增强子不但对蛋白编码基因具有转录激活

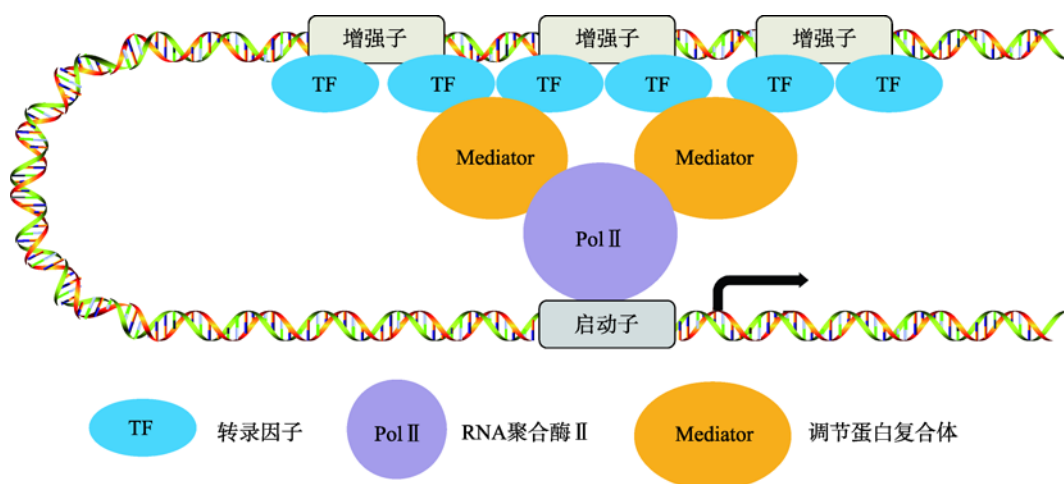


图 2 超级增强子的结构

Fig. 2 The structure of super enhancer

超级增强子是由多个增强子组成的一个大簇。组成超级增强子的单个增强子基因组的距离比较近, 它们均可以独立的结合转录因子、Mediator 复合体等辅因子, 共同调控同一启动子的转录活性。

作用, 对非编码基因, 如 microRNA (miRNA, 一种长度约 22nt 的小 RNA) 的转录及成熟也具有调控功能。美国麻省理工学院生物系 Phillip A. S. 教授研究组利用 CRISPR/Cas9 基因组编辑方法发现超级增强子不仅促进 miRNA 的转录, 也可以通过招募 Drosha/DGCR8 蛋白复合体促进前体 miRNA (pri-miRNA) 的成熟, 以此来调控细胞种类特异性 miRNA 的生成<sup>[31]</sup>。对 18 种肿瘤细胞分析发现, 在有些肿瘤细胞中超级增强子活性上调, 而有些肿瘤细胞中超级增强子活性下降。进一步分析表明在细胞癌变过程中激活的超级增强子往往与促癌 miRNA 相关, 而失活的超级增强子主要调控抑癌 miRNA 的生成<sup>[31]</sup>。以上研究提示, 调控 miRNA 的超级增强子活性与肿瘤发生发展密切相关。因此, 超级增强子联合多个 miRNA (SE-miRNA) 将有潜力成为细胞癌变的生物标志物<sup>[31]</sup>, 对于肿瘤的早期诊断以及治疗具有重要的临床意义。除此之外, 超级增强子还可以调控长链非编码 RNA (long non-coding RNA, lncRNA) 的转录<sup>[32]</sup>。在鳞状细胞癌组织中发现受超级增强子调控的 lncRNA LINC01503 明显上调。进一步研究发现, LINC01503 的表达水平与鳞状细胞癌病人预后呈负相关: LINC01503 高表达的病人生存率低。研究表明激活的增强子或超级增强子区域也可以被转录产生 RNA, 称为 enhancer RNA (eRNA), eRNA 可以协同超级增强子激活转录<sup>[33,34]</sup>。超级增强子发挥功能不仅依赖于和启动子之间的 3D-loop 的形成, 也依赖于超级增强子转录的 eRNA 的生成。因此, 在临床上可以结合 lncRNA 以及 eRNA 的水平对病人进行精准治疗。

肿瘤的异质性很大一方面是由于一个肿瘤内的细胞通常可能来源于多个不同的细胞克隆, 而这些不同克隆来源的肿瘤细胞其超级增强子的激活也存在差异, 这就为区分肿瘤亚型或肿瘤细胞亚群提供了一种新的鉴定方法。例如, 通过以往的方法对成神经管细胞瘤的生物化学和遗传学分析将其分成 4 个亚型。但是通过对这 4 个亚型的增强子图谱分析发现了一种新的亚型, 这种新型的成神经管细胞瘤细胞中都具有与肿瘤异质性相关的超级增强子群<sup>[35]</sup>。更为重要的是通过分析在这类肿瘤细胞的超级增强子调控的转录因子可以明确细胞特异性的核心转录

调控环路(CRC)。通过对于 CRC 分析确定了 LIM homeobox transcription factor 1 alpha (LMX1A, 一种转录因子) 在第 4 类亚型的成神经管细胞瘤是一个主要转录因子(master transcription factor)<sup>[36]</sup>。同样, 在其他基因异质性癌中也发现类似情况, 如三阴性乳腺癌依靠超级增强子调控的特异性的基因群来维持细胞生长和增殖<sup>[26]</sup>。可见通过对于不同肿瘤细胞的增强子的图谱分析可以独立预测肿瘤亚型, 发现之前治疗的不足以及新的潜在治疗靶点, 为肿瘤治疗提供新思路、新方向<sup>[6]</sup>。

综上所述, 在多种肿瘤细胞中均发现超级增强子处于异常激活状态, 其对于靶基因的调控呈多样化: 促进 mRNA 的生成、促进 miRNA 的转录以及成熟、促进 lncRNA 的转录生成以及超级增强子自身转录生成的 eRNA 对于其活性也起到协同作用。除此之外, 通过绘制肿瘤细胞的增强子图谱可以预测肿瘤亚型, 为基因异质性肿瘤提供统一的治疗平台。

## 2 肿瘤细胞中超级增强子的调控

在肿瘤细胞中超级增强子的调控是如何实现的呢? 早期对于小鼠胚胎干细胞发育的研究提出一个模型: 组成超级增强子的每一个增强子都具有活性, 而超级增强子的功能类似于一个平台, 这个平台汇集了与发育相关的信号通路传递过来的信号, 这些信号协同调控超级增强子活性启动基因转录(图 3)<sup>[11]</sup>。同样, 与癌基因相关的超级增强子也富集了肿瘤细胞依赖的信号通路的转录因子。在 Wnt 信号通路异常引起的结肠癌细胞中, 相关的超级增强子区域富集了很多由 Wnt 信号通路终端的转录因子 4 (transcription factor 4, TCF4), 通过激活或者抑制 Wnt 信号通路, 可以控制超级增强子调控的基因转录<sup>[11,37]</sup>。在雌激素受体(estrogen receptor, ER)阳性的乳腺癌细胞中, 相关的超级增强子区域聚集了大量的 ER $\alpha$ ; 而在三阴性乳腺癌细胞中缺少类固醇激素的表达, 与其相关的超级增强子区域富集了完全不同的转录因子<sup>[26,37]</sup>。

在肿瘤细胞中, 信号通路从多方面对超级增强子的活性进行调控。2015 年美国西北大学 Licht J.D.



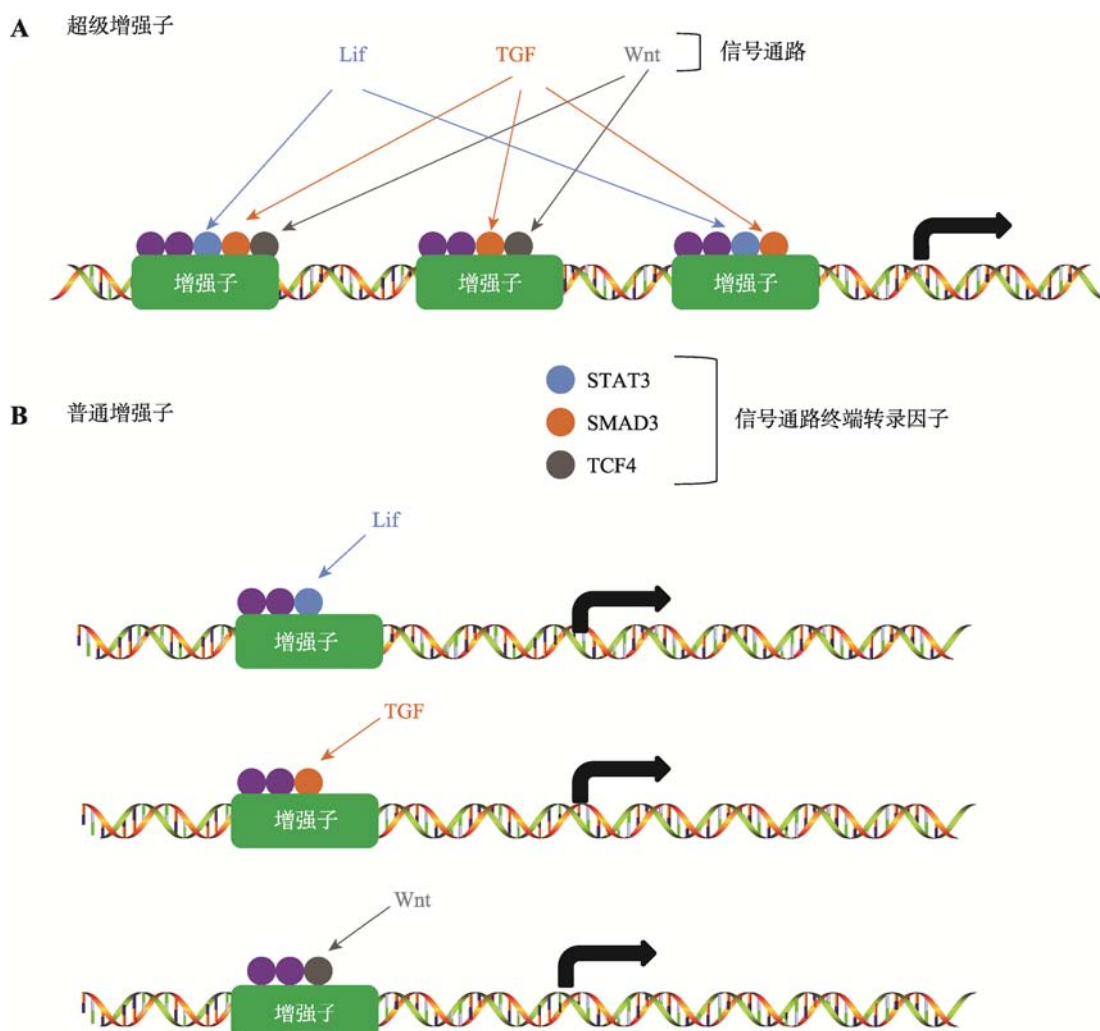


图 3 信号通路对于超级增强子与普通增强子的调控

**Fig. 3 The regulation of super enhancers and typical enhancers by signal pathway**

A: 组成超级增强子的每一个增强子都具有活性, 每个增强子富集了各种信号通路终端转录因子, 这些转录因子协同调控基因转录;  
B: 普通增强子只富集一种信号通路的终端转录因子。

教授团队研究发现 Ras-Erk 活性与超级增强子的活性密切相关: 抑制 Ras 蛋白的活性会导致超级增强子相关的特征(如 H3K27ac)消失、活性下降、降低相关基因转录; 激活 Ras 可以增强调控癌基因的超级增强子活性<sup>[38]</sup>。另一方面, 促癌信号通路可以通过操纵转录机器调节超级增强子的活性。转录暂停是激活的 RNA 聚合酶 II(RNA polymerase II, Pol II)在启动子附近停止转录的一种状态<sup>[39]</sup>。在正常的肝细胞中, Hippo 信号通路可以通过限制暂停的 Pol II 释放, 因而抑制了增强子或超级增强子调控的基因转录<sup>[40]</sup>。然而, 在肝癌细胞中 Hippo 信号通路的缺失导致 YAP(Yes associated protein)入核, YAP 蛋白

结合到超级增强子上, 招募 Mediator 复合体和细胞周期素依赖性激酶 9(Cyclin-dependent kinase 9, CDK9), 使暂停的 Pol II 进入到延伸状态, 促进癌基因转录<sup>[41]</sup>。因此, 在肝癌中 YAP 通过激活超级增强子促进癌基因的转录。

以上研究表明超级增强子可以作为连接癌基因信号通路和维持肿瘤细胞特性的基因转录表达的渠道。然而进一步研究发现信号通路对于超级增强子的调控与转录因子在超级增强子区动态结合有关。例如, 在 NOTCH1 异常导致的 T 细胞白血病(T-ALL)细胞中, NOTCH1 在基因组上具有普遍的结合, 但是只有不到 10% 的基因对于 NOTCH1 信号通路的改

变有应答,而这些应答基因的 NOTCH1 结合在对应的超级增强子上。如果这些位点丢失 NOTCH1 的结合就会导致超级增强子的特征消失<sup>[42]</sup>。

### 3 针对超级增强子在肿瘤治疗中的作用

在肿瘤细胞中癌基因被转录激活,进而介导细胞的增殖和永生<sup>[29,30]</sup>。因此,抑制癌基因的转录是一个潜在的治疗靶点。但是针对这一靶点面临着巨大的挑战:转录是细胞最基本的功能,对癌基因的转录抑制可能会引起细胞基因转录的广谱抑制<sup>[43]</sup>。因此,临床上用到的转录抑制剂应该特异性的抑制癌基因,对于正常细胞的转录影响不大<sup>[6,44-46]</sup>。

转录起始、暂停、延伸等过程的有序转变都是通过转录因子调控。目前研究发现超级增强子调控的转录依赖于 BRD4、Mediator 复合体、包含细胞周

期素依赖性激酶 7 (cyclin-dependent kinase 7, CDK7) 的 TF IIH 复合体和包含 CDK9 的转录延伸复合体 (P-TEFb)<sup>[39]</sup>。CDK7 对 Pol II C 末端区域 (C terminal domain, CTD) 第 5 位丝氨酸磷酸化起始转录<sup>[47]</sup>; CDK9 主要对 Pol II CTD 第 2 位丝氨酸磷酸化促进转录暂停的 Pol II 进入转录延伸阶段,也称作 Pol II 的释放<sup>[39]</sup>。另外, BRD4 通过招募 Mediator 复合体促进超级增强子的装配进而促进暂停状态的 Pol II 的释放<sup>[48]</sup>。CDK12/13 可以加速 Pol II 的转录延伸<sup>[49,50]</sup>。因此,目前普遍认为超级增强子调控转录的关键调节节点 Mediator 复合体、BRD4 和关键的 CDK 有利于开发成治疗肿瘤的新靶点<sup>[6]</sup>。基于上述的转录抑制的关键节点,目前对于超级增强子这一靶点的药物主要有以下几类: (1) 针对 BRD 家族蛋白的抑制剂或者降解剂; (2) CDK7 抑制剂; (3) 其他类型抑制剂 (表 1)。

表 1 在肿瘤治疗中以超级增强子为靶点的小分子抑制剂研究现状

Table 1 Examples of small-molecule inhibitors targeting super-enhancers in cancer

小分子抑制剂	靶点	疾病	临床研究	文献
JQ1	BRD4	多发性骨髓瘤	—	[17]
		Merkel 细胞癌	—	[21]
iBET151	BRD4	白血病	—	[51]
iBET762	BRD2, BRD3, BRD4	NUT 中线癌	I 期临床 (NCT01587703)	[51]
BETd-246	BRD2, BRD3, BRD4	三阴性乳腺癌	—	[52]
OTX015	BRD2, BRD3, BRD4	成神经细胞瘤	临床前研究	[52]
		弥漫性大 B 细胞淋巴瘤	I 期临床 (NCT01713582)	[52]
		急性淋巴细胞白血病	I 期临床 (NCT01713582)	[53,54]
		NUT 中线癌	I 期临床 (NCT02259114)	[51]
		多发性胶质细胞瘤	II 期临床 (NCT02296476)	[51]
CPI0610	BRD4	多发性骨髓瘤	I 期临床 (NCT02157636)	[51]
		淋巴瘤	I 期临床 (NCT01949883)	[51]
THZ1	CDK7	食管鳞状细胞癌	—	[27]
		成神经细胞瘤	—	[55]
		成人 T 细胞白血病	—	[56]
		小细胞肺癌	—	[10]
SY-1365	CDK7	成人晚期实体瘤	I 期临床 (NCT03134638)	Syros 公司
		乳腺癌 (与氟维司群联合)	临床前研究	Syros 公司
SY-1425	RAR $\alpha$	急性髓样细胞样白血病	II 期临床 (NCT02807558)	Syros 公司
		骨髓增生异常综合征	II 期临床 (NCT02807558)	Syros 公司
THZ531	CDK12/13	急性 T 细胞淋巴瘤	—	[57]
Lee011	CDK4/6	尤因肉瘤	—	[58]

“—”代表未进入临床试验。

JQ1 通过与 BRD4 的 bromodomain 结构域结合而抑制 BRD4 与发生乙酰化修饰的蛋白相互作用<sup>[59,60]</sup>,也就限制了BRD4和超级增强子的H3K27ac位点结合,抑制超级增强子和启动子的相互作用,进而影响癌基因的转录<sup>[17]</sup>。由于超级增强子所调控的转录对于转录因子的浓度变化特别敏感,JQ1 处理可以优先阻止 BRD4 和超级增强子上的乙酰化修饰位点结合,进而特异性的抑制超级增强子介导的转录激活<sup>[9,17]</sup>。除此之外,还发现 BRD 抑制剂 iBET762、OTX015、CPI0610 和 iBET151 等,前 3 者已经进入临床实验阶段<sup>[22,51,61]</sup>。dBET 系列化合物是基于 JQ1 的化学结构研发的特异性更高的 BRD4 抑制剂,其可以特异性的介导 BRD 家族蛋白的降解<sup>[62]</sup>,从而阻止 BRD 家族蛋白识别超级增强子的乙酰化位点,影响超级增强子活性,抑制转录<sup>[63]</sup>。研究表明,BETd-246 可以靶向特异的降解 BRD 家族蛋白 相对于 iBET-211 在三阴性乳腺癌中也表现出更好的治疗效果<sup>[52]</sup>。

THZ1 是 CDK7 特异的抑制剂,依赖于超级增强子介导的肿瘤细胞对于 THZ1 高度敏感<sup>[64]</sup>。THZ1 可以和 CDK7 的第 312 位半胱氨酸共价结合,抑制 CDK7 的激酶活性,从而抑制 CDK7 对于 Pol II CTD 的第五位丝氨酸磷酸化,抑制转录起始,进一步阻止 Pol II 在启动子近端暂停。超级增强子主要调控暂停的 Pol II 释放,THZ1 处理之后在启动子近端的 Pol II 减少,也减少在增强子处的 Pol II 结合,最终抑制转录<sup>[55,64]</sup>。THZ1 处理之后超级增强子活性下降,导致多种癌基因转录抑制,从而抑制多种肿瘤细胞的生长和增殖<sup>[64]</sup>。SY-1365 是 Syros 公司研发的 CDK7 的特异性抑制剂,可以选择性抑制多种实体瘤(乳腺癌、卵巢癌和小细胞肺癌等)和血癌(急性髓细胞样白血病和急性淋巴细胞白血病),目前对于晚期实体瘤的实验处于一期临床阶段。该公司通过对肿瘤细胞的基因检测分析,发现急性髓细胞白血病病人和骨髓增生异常综合征病人具有受超级增强子调控的 RARA 和 IRF8 基因的高表达,并且发现 SY-1425 可以作用于维甲酸受体  $\alpha$ (RAR $\alpha$ ),在临床上对上述两类病人具有较好的治疗效果。

CDK12 是调节转录延伸的一个激酶,在 T 细胞白血病中 THZ531 可以特异性抑制 CDK12/13,有效抑制超级增强子介导的基因表达<sup>[57]</sup>。在急性髓性白

血病中抑制 Mediator 激酶(CDK8/19)活性可以上调肿瘤抑制因子相关的超级增强子活性,激活肿瘤抑制基因的表达,最终达到抗白血病的活性<sup>[22]</sup>。类似的,CDK4/6 抑制剂 LEE011 选择性抑制 CDK4,下调 cyclin D1 相关的超级增强子活性,有效的促进骨肉瘤细胞的凋亡<sup>[58]</sup>。

## 4 结语与展望

目前关于超级增强子的研究,发现超级增强子在多种肿瘤细胞中均有激活,而激活的这些超级增强子往往促进癌基因的产生,维持癌细胞特性。通过抑制 CDK、BRD4 和 Mediator 复合体均可以干扰超级增强子的活性。超级增强子的先驱者 Young R.A. 与 JQ1/iBET 研发者 Bradner J.E. 这两位科学家曾预言超级增强子具有广阔的研发前景和价值,必将成为下一个药物研发的黄金靶点,因为针对这一靶点有望开发一种精确影响基因调控元件的药物,为此这两位科学家联手成立 Syros 公司专门研发针对超级增强子这一靶点的抗癌药。但是到目前为止对于超级增强子各个组分的研究还有欠缺:在癌细胞中组成超级增强子的每个增强子的活性是否和正常细胞中对应的增强子活性一致?信号通路活性的改变是怎样影响单个增强子组装成超级增强子的?从治疗角度考虑,也需要探索清楚超级增强子各个组分之间是怎么发挥作用的,药物是怎样抑制超级增强子各组分的活性。

## 参考文献(References):

- [1] Banerji J, Rusconi S, Schaffner W. Expression of a beta-globin gene is enhanced by remote SV40 DNA sequences. *Cell*, 1981, 27(2 Pt 1): 299–308. [DOI]
- [2] Blackwood EM, Kadonaga JT. Going the distance: a current view of enhancer action. *Science*, 1998, 281(5373): 60–63. [DOI]
- [3] Bulger M, Groudine M. Functional and mechanistic diversity of distal transcription enhancers. *Cell*, 2011, 144(3): 327–339. [DOI]
- [4] Sun CB, Zhang X. Advance in the research on super-enhancer. *Hereditas(Beijing)*, 2016, 38(12): 1056–1068.  
孙长斌, 张曦. 超级增强子研究进展. *遗传*, 2016,

- 38(12): 1056–1068. [DOI]
- [5] Levine M. Transcriptional enhancers in animal development and evolution. *Curr Biol*, 2010, 20(17): R754–763. [DOI]
- [6] Sengupta S, George RE. Super-enhancer-driven transcriptional dependencies in cancer. *Trends Cancer*, 2017, 3(4): 269–281. [DOI]
- [7] Ing-Simmons E, Seitan VC, Faure AJ, Flicek P, Carroll T, Dekker J, Fisher AG, Lenhard B, Merckenschlager M. Spatial enhancer clustering and regulation of enhancer-proximal genes by cohesin. *Genome Res*, 2015, 25(4): 504–513. [DOI]
- [8] Whyte WA, Orlando DA, Hnisz D, Abraham BJ, Lin CY, Kagey MH, Rahl PB, Lee TI, Young RA. Master transcription factors and mediator establish super-enhancers at key cell identity genes. *Cell*, 2013, 153(2): 307–319. [DOI]
- [9] Hnisz D, Abraham BJ, Lee TI, Lau A, Saint-Andre V, Sigova AA, Hoke HA, Young RA. Super-enhancers in the control of cell identity and disease. *Cell*, 2013, 155(4): 934–947. [DOI]
- [10] Christensen CL, Kwiatkowski N, Abraham BJ, Carretero J, Al-Shahrour F, Zhang T, Chipumuro E, Herter-Sprie GS, Akbay EA, Altabel A, Zhang J, Shimamura T, Capelletti M, Reibel JB, Cavanaugh JD, Gao P, Liu Y, Michaelsen SR, Poulsen HS, Aref AR, Barbie DA, Bradner JE, George RE, Gray NS, Young RA, Wong KK. Targeting transcriptional addictions in small cell lung cancer with a covalent CDK7 inhibitor. *Cancer Cell*, 2014, 26(6): 909–922. [DOI]
- [11] Hnisz D, Schuijers J, Lin CY, Weintraub AS, Abraham BJ, Lee TI, Bradner JE, Young RA. Convergence of developmental and oncogenic signaling pathways at transcriptional super-enhancers. *Mol Cell*, 2015, 58(2): 362–370. [DOI]
- [12] Saint-André V, Federation AJ, Lin CY, Abraham BJ, Reddy J, Lee TI, Bradner JE, Young RA. Models of human core transcriptional regulatory circuitries. *Genome Res*, 2016, 26(3): 385–396. [DOI]
- [13] Drier Y, Cotton MJ, Williamson KE, Gillespie SM, Ryan RJ, Kluk MJ, Carey CD, Rodig SJ, Sholl LM, Afroogheh AH, Faquin WC, Queimado L, Qi J, Wick MJ, El-Naggar AK, Bradner JE, Moskaluk CA, Aster JC, Knoechel B, Bernstein BE. An oncogenic MYB feedback loop drives alternate cell fates in adenoid cystic carcinoma. *Nat Genet*, 2016, 48(3): 265–272. [DOI]
- [14] Adam RC, Fuchs E. The Yin and Yang of chromatin dynamics in stem cell fate selection. *Trends Genet*, 2016, 32(2): 89–100. [DOI]
- [15] Kaufman CK, Mosimann C, Fan ZP, Yang S, Thomas AJ, Ablain J, Tan JL, Fogley RD, van Rooijen E, Hagedorn EJ, Ciarlo C, White RM, Matos DA, Puller AC, Santoriello C, Liao EC, Young RA, Zon LI. A zebrafish melanoma model reveals emergence of neural crest identity during melanoma initiation. *Science*, 2016, 351(6272): aad2197. [DOI]
- [16] Witte S, Bradley A, Enright AJ, Muljo SA. High-density P300 enhancers control cell state transitions. *BMC Genomics*, 2015, 16: 903. [DOI]
- [17] Lovén J, Hoke HA, Lin CY, Lau A, Orlando DA, Vakoc CR, Bradner JE, Lee TI, Young RA. Selective inhibition of tumor oncogenes by disruption of super-enhancers. *Cell*, 2013, 153(2): 320–334. [DOI]
- [18] Chapuy B, McKeown MR, Lin CY, Monti S, Roemer MG, Qi J, Rahl PB, Sun HH, Yeda KT, Doench JG, Reichert E, Kung AL, Rodig SJ, Young RA, Shipp MA, Bradner JE. Discovery and characterization of super-enhancer-associated dependencies in diffuse large B cell lymphoma. *Cancer Cell*, 2013, 24(6): 777–790. [DOI]
- [19] Herranz D, Ambesi-Impimbato A, Palomero T, Schnell SA, Belver L, Wendorff AA, Xu L, Castillo-Martin M, Llobet-Navás D, Cordon-Cardo C, Clappier E, Soulier J, Ferrando AA. A NOTCH1-driven MYC enhancer promotes T cell development, transformation and acute lymphoblastic leukemia. *Nat Med*, 2014, 20(10): 1130–1137. [DOI]
- [20] Mansour MR, Abraham BJ, Anders L, Berezovskaya A, Gutierrez A, Durbin AD, Etchin J, Lawton L, Sallan SE, Silverman LB, Loh ML, Hunger SP, Sanda T, Young RA, Look AT. Oncogene regulation. An oncogenic super-enhancer formed through somatic mutation of a noncoding intergenic element. *Science*, 2014, 346(6215): 1373–1377. [DOI]
- [21] Sengupta D, Kannan A, Kern M, Moreno MA, Vural E, Stack B, Jr., Suen JY, Tackett AJ, Gao L. Disruption of BRD4 at H3K27Ac-enriched enhancer region correlates with decreased c-Myc expression in Merkel cell carcinoma. *Epigenetics*, 2015, 10(6): 460–466. [DOI]
- [22] Pelish HE, Liao BB, Nitulescu II, Tangpeerachaikul A, Poss ZC, Da Silva DH, Caruso BT, Arefolov A, Fadeyi O, Christie AL, Du K, Banka D, Schneider EV, Jestel A, Zou G, Si C, Ebmeier CC, Bronson RT, Krivtsov AV, Myers AG, Kohl NE, Kung AL, Armstrong SA, Lemieux ME, Taatjes DJ, Shair MD. Mediator kinase inhibition further activates super-enhancer-associated genes in AML. *Nature*, 2015, 526(7572): 273–276. [DOI]
- [23] Johnatty SE, Tyrer JP, Kar S, Beesley J, Lu Y, Gao B,



- Fasching PA, Hein A, Ekici AB, Beckmann MW, Lambrechts D, Van Nieuwenhuysen E, Vergote I, Lambrechts S, Rossing MA, Doherty JA, Chang-Claude J, Modugno F, Ness RB, Moysich KB, Levine DA, Kiemeny LA, Massuger LF, Gronwald J, Lubinski J, Jakubowska A, Cybulski C, Brinton L, Lissowska J, Wentzensen N, Song H, Rhenius V, Campbell I, Eccles D, Sieh W, Whittemore AS, McGuire V, Rothstein JH, Sutphen R, Anton-Culver H, Ziogas A, Gayther SA, Gentry-Maharaj A, Menon U, Ramus SJ, Pearce CL, Pike MC, Stram DO, Wu AH, Kupryjanczyk J, Dansonka-Mieszkowska A, Rzepecka IK, Spiewankiewicz B, Goodman MT, Wilkens LR, Carney ME, Thompson PJ, Heitz F, du Bois A, Schwaab I, Harter P, Pisterer J, Hillemanns P, Group AGOS, Karlan BY, Walsh C, Lester J, Orsulic S, Winham SJ, Earp M, Larson MC, Fogarty ZC, Hogdall E, Jensen A, Kjaer SK, Fridley BL, Cunningham JM, Vierkant RA, Schildkraut JM, Iversen ES, Terry KL, Cramer DW, Bandera EV, Orlow I, Pejovic T, Bean Y, Hogdall C, Lundvall L, McNeish I, Paul J, Carty K, Siddiqui N, Glasspool R, Sellers T, Kennedy C, Chiew YE, Berchuck A, MacGregor S, Pharoah PD, Goode EL, deFazio A, Webb PM, Chenevix-Trench G, Australian Ovarian Cancer Study G. Genome-wide analysis identifies novel loci associated with ovarian cancer outcomes: findings from the ovarian cancer association consortium. *Clin Cancer Res*, 2015, 21(23): 5264–5276. [DOI]
- [24] Zhang X, Choi PS, Francis JM, Imielinski M, Watanabe H, Cherniack AD, Meyerson M. Identification of focally amplified lineage-specific super-enhancers in human epithelial cancers. *Nat Genet*, 2016, 48(2): 176–182. [DOI]
- [25] Yang H, Schramek D, Adam RC, Keyes BE, Wang P, Zheng D, Fuchs E. ETS family transcriptional regulators drive chromatin dynamics and malignancy in squamous cell carcinomas. *eLife*, 2015, 4: e10870. [DOI]
- [26] Wang Y, Zhang T, Kwiatkowski N, Abraham BJ, Lee TI, Xie S, Yuzugullu H, Von T, Li H, Lin Z, Stover DG, Lim E, Wang ZC, Iglehart JD, Young RA, Gray NS, Zhao JJ. CDK7-dependent transcriptional addiction in triple-negative breast cancer. *Cell*, 2015, 163(1): 174–186. [DOI]
- [27] Jiang YY, Lin DC, Mayakonda A, Hazawa M, Ding LW, Chien WW, Xu L, Chen Y, Xiao JF, Senapedis W, Baloglu E, Kanojia D, Shang L, Xu X, Yang H, Tyner JW, Wang MR, Koeffler HP. Targeting super-enhancer-associated oncogenes in oesophageal squamous cell carcinoma. *Gut*, 2017, 66(8): 1358–1368. [DOI]
- [28] Togel L, Nightingale R, Chueh AC, Jayachandran A, Tran H, Phesse T, Wu R, Sieber OM, Arango D, Dhillon AS, Dawson MA, Diez-Dacal B, Gahman TC, Filippakopoulos P, Shiau AK, Mariadason JM. Dual targeting of bromodomain and extraterminal domain proteins, and WNT or MAPK signaling, inhibits c-MYC expression and proliferation of colorectal cancer cells. *Mol Cancer Ther*, 2016, 15(6): 1217–1226. [DOI]
- [29] Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. *Cell*, 2000, 100(1): 57–70. [DOI]
- [30] Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*, 2011, 144(5): 646–674. [DOI]
- [31] Suzuki HI, Young RA, Sharp PA. Super-enhancer-mediated RNA processing revealed by integrative microRNA network analysis. *Cell*, 2017, 168(6): 1000–1014 e15. [DOI]
- [32] Xie JJ, Jiang YY, Jiang Y, Li CQ, Chee LM, An O, Mayakonda A, Ding LW, Long L, Sun C, Lin LH, Chen L, Wu JY, Wu ZY, Cao Q, Fang WK, Yang W, Meltzer SJ, Yang H, Fullwood M, Xu LY, Li EM, Lin DC, Koeffler HP. Super-enhancer-driven long non-coding RNA LINC01503, regulated by TP63, is over-expressed and oncogenic in squamous cell carcinoma. *Gastroenterology*, 2018, 154(8): 2137–2151.e1. [DOI]
- [33] Jiao W, Chen Y, Song H, Li D, Mei H, Yang F, Fang E, Wang X, Huang K, Zheng L, Tong Q. HPSE enhancer RNA promotes cancer progression through driving chromatin looping and regulating hnRNPU/p300/EGR1/HPSE axis. *Oncogene*, 2018, 37(20): 2728–2745. [DOI]
- [34] Cheng X, Yang Q, Tan ZD, Tan Y, Pu H, Zhao X, Zhang SH, Zhu L. The current research status of enhancer RNAs. *Hereditas(Beijing)*, 2017, 39(9): 784–797. 程霄, 杨琼, 谭镇东, 谭娅, 蒲红州, 赵雪, 张顺华, 朱砾. 增强子 RNA 研究现状. *遗传*, 2017, 39(9): 784–797. [DOI]
- [35] Lin CY, Erkek S, Tong Y, Yin L, Federation AJ, Zapatka M, Haldipur P, Kawauchi D, Risch T, Warnatz HJ, Worst BC, Ju B, Orr BA, Zeid R, Polaski DR, Segura-Wang M, Waszak SM, Jones DT, Kool M, Hovestadt V, Buchhalter I, Sieber L, Johann P, Chavez L, Groschel S, Ryzhova M, Korshunov A, Chen W, Chizhikov VV, Millen KJ, Amstislavskiy V, Lehrach H, Yaspo ML, Eils R, Lichter P, Korbel JO, Pfister SM, Bradner JE, Northcott PA. Active medulloblastoma enhancers reveal subgroup-specific cellular origins. *Nature*, 2016, 530(7588): 57–62. [DOI]
- [36] Oldridge DA, Wood AC, Weichert-Leahey N, Crimmins I, Sussman R, Winter C, McDaniel LD, Diamond M, Hart LS,

- Zhu S, Durbin AD, Abraham BJ, Anders L, Tian L, Zhang S, Wei JS, Khan J, Bramlett K, Rahman N, Capasso M, Iolascon A, Gerhard DS, Guidry Auvil JM, Young RA, Hakonarson H, Diskin SJ, Look AT, Maris JM. Genetic predisposition to neuroblastoma mediated by a LMO1 super-enhancer polymorphism. *Nature*, 2015, 528(7582): 418–421. [DOI]
- [37] Super-enhancers facilitate gene regulation by signaling pathways. *Cancer Discov*, 2015, 5(5): OF11. [DOI]
- [38] Nabet B, P 6B, Reyes JM, Shieh K, Lin CY, Will CM, Popovic R, Ezponda T, Bradner JE, Golden AA, Licht JD. Deregulation of the ras-erk signaling axis modulates the enhancer landscape. *Cell Rep*, 2015, 12(8):1300–1313. [DOI]
- [39] Adelman K, Lis JT. Promoter-proximal pausing of RNA polymerase II: emerging roles in metazoans. *Nat Rev Genet*, 2012, 13(10): 720–731. [DOI]
- [40] Galli GG, Carrara M, Yuan WC, Valdes-Quezada C, Gurung B, Pepe-Mooney B, Zhang T, Geeven G, Gray NS, de Laat W, Calogero RA, Camargo FD. YAP drives growth by controlling transcriptional pause release from dynamic enhancers. *Mol Cell*, 2015, 60(2): 328–337. [DOI]
- [41] Yimlamai D, Fowl BH, Camargo FD. Emerging evidence on the role of the Hippo/YAP pathway in liver physiology and cancer. *J Hepatol*, 2015, 63(6): 1491–1501. [DOI]
- [42] Wang H, Zang C, Taing L, Arnett KL, Wong YJ, Pear WS, Blacklow SC, Liu XS, Aster JC. NOTCH1-RBPJ complexes drive target gene expression through dynamic interactions with superenhancers. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2014, 111(2): 705–710. [DOI]
- [43] Sur I, Taipale J. The role of enhancers in cancer. *Nat Rev Cancer*, 2016, 16(8): 483–493. [DOI]
- [44] Vaharautio A, Taipale J. Cancer. Cancer by super-enhancer. *Science*, 2014, 346(6215): 1291–1292. [DOI]
- [45] Lin CY, Loven J, Rahl PB, Paranal RM, Burge CB, Bradner JE, Lee TI, Young RA. Transcriptional amplification in tumor cells with elevated c-Myc. *Cell*, 2012, 151(1): 56–67. [DOI]
- [46] Didiasova M, Schaefer L, Wygrecka M. Targeting GLI transcription factors in cancer. *Molecules*, 2018, 23(5): 1003. [DOI]
- [47] Nilson KA, Guo J, Turek ME, Brogie JE, Delaney E, Luse DS, Price DH. THZ1 reveals roles for Cdk7 in co-transcriptional capping and pausing. *Mol Cell*, 2015, 59(4): 576–587. [DOI]
- [48] Di Micco R, Fontanals-Cirera B, Low V, Ntziachristos P, Yuen SK, Lovell CD, Dolgalev I, Yonekubo Y, Zhang G, Rusinova E, Gerona-Navarro G, Canamero M, Ohlmeyer M, Aifantis I, Zhou MM, Tsigiris A, Hernando E. Control of embryonic stem cell identity by BRD4-dependent transcriptional elongation of super-enhancer-associated pluripotency genes. *Cell Rep*, 2014, 9(1): 234–247. [DOI]
- [49] Bartkowiak B, Liu P, Phatnani HP, Fuda NJ, Cooper JJ, Price DH, Adelman K, Lis JT, Greenleaf AL. CDK12 is a transcription elongation-associated CTD kinase, the metazoan ortholog of yeast Ctk1. *Genes Dev*, 2010, 24(20): 2303–2316. [DOI]
- [50] Liang K, Gao X, Gilmore JM, Florens L, Washburn MP, Smith E, Shilatifard A. Characterization of human cyclin-dependent kinase 12 (CDK12) and CDK13 complexes in C-terminal domain phosphorylation, gene transcription, and RNA processing. *Mol Cell Biol*, 2015, 35(6): 928–938. [DOI]
- [51] Shin HY. Targeting super-enhancers for disease treatment and diagnosis. *Mol Cells*, 2018, 41(6): 506–514. [DOI]
- [52] Bai L, Zhou B, Yang CY, Ji J, McEachern D, Przybranowski S, Jiang H, Hu J, Xu F, Zhao Y, Liu L, Fernandez-Salas E, Xu J, Dou Y, Wen B, Sun D, Meagher J, Stuckey J, Hayes DF, Li S, Ellis MJ, Wang S. Targeted degradation of BET proteins in triple-negative breast cancer. *Cancer Res*, 2017, 77(9): 2476–2487. [DOI]
- [53] Odore E, Lokiec F, Cvitkovic E, Bekradda M, Herait P, Bourdel F, Kahatt C, Raffoux E, Stathis A, Thieblemont C, Quesnel B, Cunningham D, Riveiro ME, Rezai K. Phase I population pharmacokinetic assessment of the oral bromodomain inhibitor OTX015 in patients with haematologic malignancies. *Clinical Pharmacokinetics*, 2016, 3(55): 397–405. [DOI]
- [54] Berthon C, Raffoux E, Thomas X, Vey N, Gomez-Roca C, Yee K, Taussig DC, Rezai K, Roumier C, Herait P, Kahatt C, Quesnel B, Michallet M, Recher C, Lokiec F, Preudhomme C, Dombret H. Bromodomain inhibitor OTX015 in patients with acute leukaemia: a dose-escalation, phase 1 study. *The Lancet Haematology*, 2016, 3(4): 186–195. [DOI]
- [55] Chipumuro E, Marco E, Christensen CL, Kwiatkowski N, Zhang T, Hatheway CM, Abraham BJ, Sharma B, Yeung C, Altabef A, Perez-Atayde A, Wong KK, Yuan GC, Gray NS, Young RA, George RE. CDK7 inhibition suppresses super-enhancer-linked oncogenic transcription in MYCN-driven cancer. *Cell*, 2014, 159(5): 1126–1139. [DOI]
- [56] Wong RWJ, Ngoc PCT, Leong WZ, Yam AWY, Zhang T, Asamitsu K, Iida S, Okamoto T, Ueda R, Gray NS, Ishida T, Sanda T. Enhancer profiling identifies critical cancer genes and characterizes cell identity in adult T-cell

- leukemia. *Blood*, 2017, 130(21): 2326–2338. [DOI]
- [57] Zhang T, Kwiatkowski N, Olson CM, Dixon-Clarke SE, Abraham BJ, Greifengberg AK, Ficarro SB, Elkins JM, Liang Y, Hannett NM, Manz T, Hao M, Bartkowiak B, Greenleaf AL, Marto JA, Geyer M, Bullock AN, Young RA, Gray NS. Covalent targeting of remote cysteine residues to develop CDK12 and CDK13 inhibitors. *Nat Chem Biol*, 2016, 12(10): 876–884. [DOI]
- [58] Kennedy AL, Vallurupalli M, Chen L, Crompton B, Cowley G, Vazquez F, Weir BA, Tsherniak A, Parasuraman S, Kim S, Alexe G, Stegmaier K. Functional, chemical genomic, and super-enhancer screening identify sensitivity to cyclin D1/CDK4 pathway inhibition in Ewing sarcoma. *Oncotarget*, 2015, 6(30): 30178–30193. [DOI]
- [59] Delmore JE, Issa GC, Lemieux ME, Rahl PB, Shi J, Jacobs HM, Kastitis E, Gilpatrick T, Paranal RM, Qi J, Chesi M, Schinzel AC, McKeown MR, Heffernan TP, Vakoc CR, Bergsagel PL, Ghobrial IM, Richardson PG, Young RA, Hahn WC, Anderson KC, Kung AL, Bradner JE, Mitsiades CS. BET bromodomain inhibition as a therapeutic strategy to target c-Myc. *Cell*, 2011, 146(6): 904–917. [DOI]
- [60] Filippakopoulos P, Qi J, Picaud S, Shen Y, Smith WB, Fedorov O, Morse EM, Keates T, Hickman TT, Felleter I, Philpott M, Munro S, McKeown MR, Wang Y, Christie AL, West N, Cameron MJ, Schwartz B, Heightman TD, La Thangue N, French CA, Wiest O, Kung AL, Knapp S, Bradner JE. Selective inhibition of BET bromodomains. *Nature*, 2010, 468(7327): 1067–1073. [DOI]
- [61] Amorim S, Stathis A, Gleeson M, Iyengar S, Magarotto V, Leleu X, Morschhauser F, Karlin L, Broussais F, Rezai K, Herait P, Kahatt C, Lokiec F, Salles G, Facon T, Palumbo A, Cunningham D, Zucca E, Thieblemont C. Bromodomain inhibitor OTX015 in patients with lymphoma or multiple myeloma: a dose-escalation, open-label, pharmacokinetic, phase 1 study. *Lancet Haematol*, 2016, 3(4): e196–204. [DOI]
- [62] Winter GE, Buckley DL, Paulk J, Roberts JM, Souza A, Dhe-Paganon S, Bradner JE. DRUG DEVELOPMENT. Phthalimide conjugation as a strategy for in vivo target protein degradation. *Science*, 2015, 348(6241): 1376–1381. [DOI]
- [63] Tasdemir N, Banito A, Roe JS, Alonso-Curbelo D, Camiolo M, Tschaharganeh DF, Huang CH, Aksoy O, Bolden JE, Chen CC, Fennell M, Thapar V, Chicas A, Vakoc CR, Lowe SW. BRD4 connects enhancer remodeling to senescence immune surveillance. *Cancer Discov*, 2016, 6(6): 612–629. [DOI]
- [64] Kwiatkowski N, Zhang T, Rahl PB, Abraham BJ, Reddy J, Ficarro SB, Dastur A, Amzallag A, Ramaswamy S, Tesar B, Jenkins CE, Hannett NM, McMillin D, Sanda T, Sim T, Kim ND, Look T, Mitsiades CS, Weng AP, Brown JR, Benes CH, Marto JA, Young RA, Gray NS. Targeting transcription regulation in cancer with a covalent CDK7 inhibitor. *Nature*, 2014, 511(7511): 616–620. [DOI]

(责任编辑: 方向东)