

癌症发生发展中的表观遗传学研究

张競文, 续倩, 李国亮

华中农业大学信息学院, 作物遗传改良国家重点实验室, 农业生物信息学湖北省重点实验室, 湖北省农业大数据工程技术研究中心, 武汉 430070

摘要: 癌症是由细胞恶性增殖和扩散引发的一类复杂疾病, 解析其致病机制是人类目前面临的重大挑战之一。表观遗传学机制对维持基因特定的表达模式和生命个体的正常发育生长至关重要。表观遗传图谱的紊乱如组蛋白修饰、DNA/RNA 甲基化和染色质三维构象的变化等均能在一定程度上干扰正常基因的表达和功能, 进而诱导癌症等多种疾病的发生发展。为促进对表观遗传学在癌症中作用机制的理解, 本文概述了表观遗传学研究内容, 聚焦其与癌症发生发展之间的关联, 同时展望了表观遗传学在癌症临床诊治中的应用。

关键词: 癌症; 表观遗传学; DNA/RNA 甲基化; 组蛋白修饰; 核小体定位; 非编码 RNA; 染色质三维结构

Epigenetics in the genesis and development of cancers

Jingwen Zhang, Qian Xu, Guoliang Li

College of Informatics, National Key Laboratory of Crop Genetic Improvement, Agricultural Bioinformatics Key Laboratory of Hubei Province, Hubei Engineering Technology Research Center of Agricultural Big Data, Huazhong Agricultural University, Wuhan 430070, China

Abstract: Cancer is a complex disease caused by the malignant cellular proliferation and metastasis. Elucidating its pathogenic mechanism is one of the major challenges that we face currently. Epigenetic mechanisms are essential for maintaining specific patterns of gene expression and normal development and growth of living individuals. Disorders of epigenetic markers, such as histone modification, DNA/RNA methylation, and changes in the three-dimensional conformation of chromatin, can interfere with gene expression to some extent, and result in cancers. This review provides a brief overview of epigenetics, focusing on their association with the genesis of cancers, and we look forward to the application of epigenetics in cancer clinical diagnosis and treatment.

Keywords: cancers; epigenetics; DNA/RNA methylation; histone modification; nucleosome positioning; non-coding RNA; chromatin three-dimensional structure

收稿日期: 2019-05-03; 修回日期: 2019-06-08

基金项目: 国家自然科学基金项目(编号: 31771402) 和中央高校基本科研业务费专项资金资助项目(编号: 2662017PY116)资助 [Supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 31771402) and Fundamental Research Funds for the Central Universities (No. 2662017PY116)]

作者简介: 张競文, 博士研究生, 专业方向: 生物信息学。E-mail: 528260148@qq.com

续倩, 硕士研究生, 专业方向: 生物信息学。E-mail: 1173405432@qq.com

张競文和续倩并列第一作者。

通讯作者: 李国亮, 教授, 研究方向: 三维基因组学。E-mail: guoliang.li@mail.hzau.edu.cn

DOI: 10.16288/j.ycz.19-077

网络出版时间: 2019/6/11 17:47:37

URI: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.1913.R.20190611.1747.005.html>

表观遗传学研究 DNA 序列之外可遗传的变化特征。生命个体的所有细胞具有基本相同的 DNA, 但不同的器官和组织具有不同的功能, 而且随着多次细胞分裂仍能维持其特定的细胞身份, 这在很大程度上被认为是由表观遗传信息介导的。表观遗传信息诸如组蛋白修饰、DNA 甲基化和染色质三维构象等受基因组序列、环境暴露、饮食习惯和其他随机因素等的共同调控, 代表着基因和环境等因素之间的相互作用。表观遗传信息对维持基因特定的表达模式和生命个体的正常发育至关重要, 表观遗传修饰紊乱可能改变基因表达, 导致疾病发生。癌症是由细胞恶性增殖和扩散引发的常见疾病, 已经成为最主要的疾病死亡原因。深入研究并解析其致病机制是当今人类社会面临的重大挑战之一。近年来, 癌症基因组图谱(the cancer genome atlas, TCGA)揭示了许多癌症的基因组突变, 包括单碱基突变、拷贝数变异和染色体重排等。另外, 许多研究也表明表观遗传修饰在癌症中发生了改变。表观遗传修饰的动态变化性和可逆性也为癌症的治疗提供了思路。因此, 表观遗传学研究在癌症中的应用将有助于人们解析病人基因组、环境暴露和生活方式等因素之间的关系, 进而更好地预防、诊治癌症, 促进人类健康。本文将从 DNA/RNA 甲基化、组蛋白修饰、核小体定位、非编码 RNA 和染色质三维结构等方面概述表观遗传学的研究内容, 并聚焦其与癌症发生发展之间的关联, 展望表观遗传学在癌症临床诊治中的应用。

1 表观遗传学基础

表观遗传学概念是由英国科学家 Waddington 于 1942 年首次提出, 他将其定义为没有基因型变化的表型变化, 用来解释生长发育的相关机制^[1]。随着时间推移和研究深入, 如今人们普遍认为表观遗传学是一种不改变 DNA 序列而产生可遗传表型变化的调控机制, 并广泛应用于生长发育和疾病机理研究中。表观遗传学的主要研究内容包括: DNA/RNA 甲基化、组蛋白修饰、核小体定位、非编码 RNA 和染色质三维结构等^[2](图 1)。这些表观修饰构成了生物个体特异性的表观基因组, 也为细胞多样性提供

了一种调节机制。

1.1 DNA/RNA 甲基化

DNA 甲基化是真核生物中一种相对保守、研究较为清楚的表观遗传修饰机制之一。DNA 甲基化包括 5-甲基胞嘧啶(5mC)、5-羟甲基胞嘧啶(5hmC)、N6-甲基腺嘌呤(6mA)和 7-甲基鸟嘌呤(7mG)等形式。5mC 是最为常见的类型, 其 DNA 甲基化状态受到相应的“写入”蛋白(DNMT1、DNMT3A/B 和 DNMT3L 等)、“擦除”蛋白(TET1/2/3 等)和“读取”蛋白(MeCP2、MBD1/2/4 等)的共同调控^[3]。甲基化的胞嘧啶并非随机分布在整个基因组中。在哺乳动物中, DNA 甲基化通常在 CpG 岛的胞嘧啶上发生, 基因组上 60%~80% 的 CpG 岛是甲基化的^[2]。DNA 甲基化水平对基因表达具有重要影响。通常, 活跃基因的启动子区是去甲基化的, 而沉默基因的启动子区是超甲基化的。研究表明 DNA 甲基化出现在多种生物学过程中, 诸如 X 染色体失活、转录因子沉默、异染色质形成、基因印记、基因组稳定性和胚胎发育等^[3]。另外, 6mA 是最新被发现的一种 DNA 甲基化。2018 年, 科学家首次证实了人类基因组 DNA 中存在 6mA 修饰, 特别是线粒体基因组。其表达丰度非常低, 在哺乳动物中, 平均每百万个腺嘌呤只有不到 10 个 6mA 位点, 同时还发现 6mA 的降低可促进肿瘤的发生^[4]。

RNA 甲基化修饰约占所有 RNA 修饰的 60% 以上, N⁶-甲基腺嘌呤(m⁶A)是真核生物 mRNA 上最常见的一种转录后修饰, 出现频率大约是 3~5 个残基/mRNA, 是近几年很热门的研究方向。同 DNA 甲基化一样, 可逆的 RNA 甲基化组也会受到“写入”蛋白(METTL3、METTL14 和 WTAP 等)、“擦除”蛋白(FTO 和 ALKBH5 等)和“读取”蛋白(YTHDF1/2/3、YTHDC1/2、IGF2BP1/2/3 和 ELAVL1 等)的共同调控^[5]。m⁶A 主要富集在 mRNA 的启动子区、终止密码子区以及 RRACH motif 内。研究表明 m⁶A 修饰参与调控了很多重要的生物学过程, 如干细胞自我更新、组织分化发育和 DNA 损伤应答等。一旦出现异常, 将会引起肿瘤、神经性疾病、胚胎发育迟缓等一系列疾病^[5-12]。

表观遗传学受到如下因素影响:

- (1) 环境
- (2) 饮食
- (3) 运动
- (4) 药品

相关疾病:

- (1) 癌症
- (2) 糖尿病
- (3) 高血压
- (4) 神经系统疾病

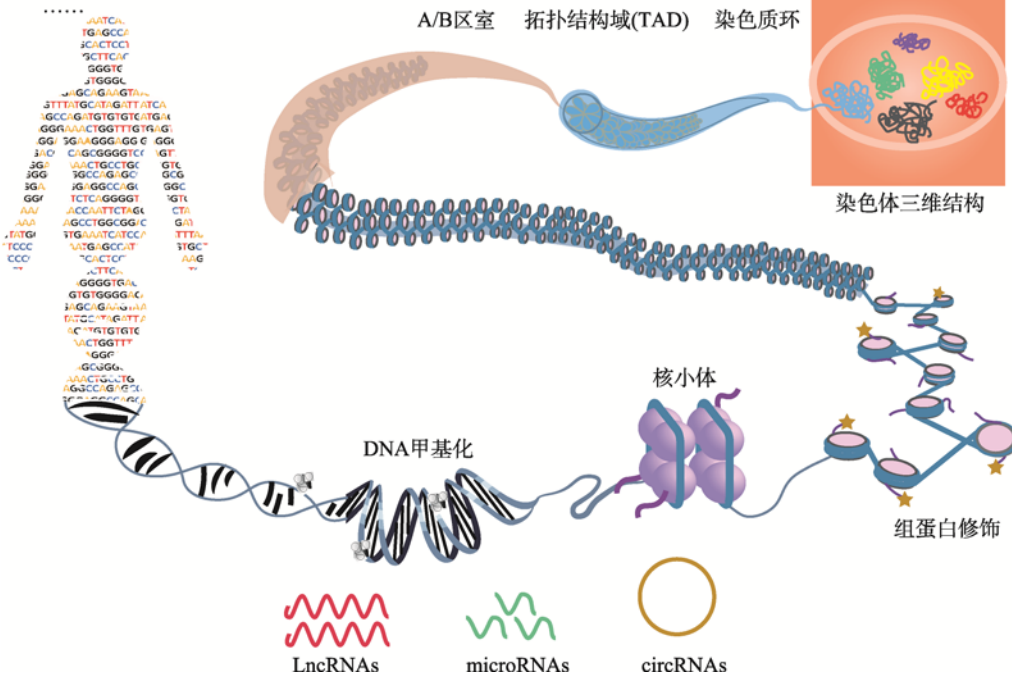


图 1 表观遗传学的主要研究内容

Fig. 1 Main epigenetic mechanisms

1.2 组蛋白修饰

组蛋白是染色体的结构蛋白,它与 DNA 组成核小体。在哺乳动物中,组蛋白分为 5 种类型,按照分子量由大到小分别为 H1、H3、H2A、H2B 和 H4,其中 H2A、H2B、H3 和 H4 为核心组蛋白,H1 为组蛋白连接器。组蛋白的成分除了常规的 H2A、H2B、H3、H4 和 H1,还包括其他的组蛋白变体。组蛋白的变体和修饰共同参与染色质表观遗传。组蛋白是一种进化上高度保守的蛋白质,具有灵活的 N-和 C-末端结构域和保守的球状结构域^[2]。组蛋白的 N-端可以受到乙酰化、甲基化、磷酸化等修饰,其中组蛋白 H3 是修饰最多的组蛋白。近年来的研究表明,组蛋白核心区域和其球状结构域的修饰不仅可以直接调节转录,还可以影响 DNA 损伤修复、DNA 复制、可变剪接、干细胞和细胞状态变化等过程^[13]。组蛋白修饰携带了区分常染色质和异染色质的信息,常见的活跃组蛋白修饰包括 H3K27ac、H3K4me1/3、H3K36me3 和 H3K79me3,介导基因转录活化;常见

的抑制组蛋白修饰包括 H3K9me3、H3K27me3 和 H4K20me3 等,介导基因转录抑制。其中,H3K4me3 通过与转录因子 IID (TFIID)复合物互作调控了基因激活,被认为是一种与转录起始有关的组蛋白标签,在胚胎干细胞和成熟细胞类型中主要集中在基因启动子区域。然而,近年有研究人员发现在卵母细胞中 H3K4me3 呈现一种非经典形式,大量出现在非启动子区,比如基因间区。这种非经典 H3K4me3 与经典 H3K4me3 参与基因激活相反,可能对卵子的基因组沉默是必须的,在胚胎发育中发挥了重要作用^[14]。另外,研究人员发现 H3K4me3 遍布于大的基因组区域,形成 H3K4me3 宽峰,这种宽峰形式与细胞身份决定^[15]和肿瘤抑制基因^[16]有关。

1.3 核小体定位

核小体是由 DNA 环绕着组蛋白八聚体形成的碟状结构,是染色质的基本结构单元,能使 DNA 在细胞核中有组织地折叠并受到良好的保护。核小体定位是指全基因组染色质上核小体的精确位置。核

小体的位置并不是完全随机的,在不同的细胞周期和生命活动过程中,核小体位置是动态变化的。核小体定位主要受到顺式作用的 DNA 序列和反式作用的染色质重塑复合体等因素的调控。人们通过广泛的 DNA 序列分析发现,与非核小体 DNA 相比,核小体 DNA 更加富集 AA、TT、TA 和 AT 二核苷酸,这种序列特征使其更易弯曲从而包裹在组蛋白八聚体表面。同时,GC 含量较高的 DNA 倾向于包裹具有较大亲和力的核小体^[17]。但是在生物体内,DNA 序列的贡献大多被染色质重塑复合体所取代。染色质重塑复合体包括 SWI/SNF、ISWI、CHD 和 INO80 等,这些染色质重塑复合体往往富集在基因组中特定的核小体位置,比如转录起始位点和复制起始位点。其中,SWI/SNF 是最常见的依赖 ATP 的染色质重塑复合体,研究表明在真核生物中高度保守,并参与调控基本的代谢过程^[18]。此外,在哺乳动物中还具有热休克应答和肿瘤抑制功能^[19]。对转录过程而言,核小体定位决定了转录因子在 DNA 上的可结合性,不仅对转录起始有着重要作用,还可以调控聚合酶抑制转录延伸,影响转录终止和基因剪接^[18]。因此,掌握基因组中核小体的精确定位是了解基因如何受到调控的一个关键方面。

1.4 非编码 RNA

非编码 RNA (non-coding RNA, ncRNA)被认为是基因组中不编码蛋白质的“暗物质”,占人类基因组的 80%左右。DNA 元件百科全书(encyclopedia of DNA elements, ENCODE)和表观基因组学图谱(roadmap epigenomics project)等项目通过生化方法和生物信息学手段发现了数百万个非编码调控区域。功能性非编码 RNA 主要包括 miRNA、lncRNA、circRNA 和 siRNA 等。

miRNA 是一类长约 19~22 个核苷酸的调控转录本,是众多非编码 RNA 中研究较早也较深入的一类。其经典调控机制是通过碱基互补配对与 mRNA 靶点相结合,抑制靶基因翻译或诱导其降解,在转录后水平抑制靶基因表达,从而参与个体发育、细胞命运决定、疾病发生等众多生理病理过程^[20]。但是后来,研究人员发现 miRNA 不但能在转录后水平

抑制基因表达,也能通过其非种子序列与靶基因的 3'UTR 结合,在转录水平上发挥非经典调控作用,而且这种非经典调控机制具有更好的靶基因沉默效果^[21,22]。miRNA 双重调控机制的发现能对以其为靶点的疾病治疗提供新思路和新方法。

lncRNA 被认为是由 RNA 聚合酶 II 产生的一类长度超过 200 个核苷酸的非编码 RNA。与 miRNA 不同的是,lncRNA 的调控模式更加多样化,能与 DNA、RNA 或蛋白质结合并以多种不同作用模式来实施基因表达调控,调控方式可能以顺式或反式进行,在染色质修饰、转录激活和翻译调控、X 染色体沉默、细胞分化、基因组印记等多种生命过程中发挥作用,如 H19 引发基因印记,HOTAIR 介导染色质重塑等^[23]。

circRNA 是近几年研究最火热的一类非编码 RNA,它来自于 mRNA 前体(pre-mRNA)的反向剪接,具有闭合环状结构,不具有 5'端帽子和 3'端 polyA 尾巴的非编码 RNA,大量存在于真核转录组中^[24]。由于 circRNA 具有共价封闭环特征,对核酸酶不敏感,因此比传统线性 RNA 更加稳定。大多数 circRNA 呈低水平表达,且在不同物种中具有一定的保守性。由于其稳定的结构和组织细胞中特异性的表达,使其发展成为癌症生物标志物的理想候选者^[24,25]。目前已知的 circRNA 在生物体内的作用机制主要包括:(1)竞争性内源 RNA (ceRNA)机制,circRNA 竞争性吸附 miRNA,使 miRNA 不能与靶基因结合,进而协同调控靶基因的表达;(2)通过碱基互补配对直接调控可变剪接或转录过程;(3) circRNA 能与蛋白质结合,调控蛋白质的活性^[24~26]。

这些非编码 RNA 曾一度被认为是不编码蛋白质的,但是不断有研究表明,有的 miRNA、lncRNA 和 circRNA 也能编码多肽,而且部分多肽还具有生理功能。2015 年,研究人员首次报道证实一个 pri-miRNA 可以翻译成一种多肽,这种多肽能促进相应 miRNA 的转录^[27]。此外,陆续有研究发现,由 lncRNA 和 circRNA 编码的多肽能参与调控肌肉功能^[28~30],或在肿瘤中发挥功能^[26,31~33]。这些功能性多肽的发现对传统 RNA 的分类提出了挑战,具有重要的科学意义和应用价值。

1.5 染色质三维结构

在真核生物中, 染色质在细胞核内被折叠形成复杂的三维结构。近年来, 基于 3C 的一系列染色质构象捕获技术(如 4C、5C、ChIA-PET、Hi-C 和 HiChIP 等)^[34]揭示了染色质在细胞核内通过折叠形成了不同尺度的层级结构, 包括染色质疆域(chromosome territories, CT)、A/B 区室(compartment)、拓扑结构域(topologically associated domain, TAD)和染色质环。通常, 每条染色体在细胞核内拥有偏向性的但不固定的位置, 即染色质疆域。染色体由基因密集的、转录活跃的常染色质区域(对应于 A compartment)和基因贫瘠的、转录沉默的异染色质区域(对应于 B compartment)构成。A/B compartment 由 100 kb 到 1 Mb 的 TAD 组成, TAD 在不同物种和细胞类型中呈现出一定的保守性^[35]。染色质环可以帮助形成增强子和启动子之间的远程交互作用, 进而调控基因的转录, 是一个已被证明具有极其重要功能的典型三维基因组学例子。另外, ChIA-PET 数据也表明了结构蛋白(如 CTCF、黏连蛋白等)在染色质三维结构形成中的重要功能^[36]。越来越多的研究表明三维结构能动态调控基因转录、DNA 复制、DNA 损伤修复等生物学过程。

这些表观遗传修饰相互作用, 构成了生命个体特定的表观基因组。与基因组相比, 表观基因组具有动态变化的特性, 会随着个体的生长发育、生活环境的变化而变化。表观遗传特征可以通过代间遗传和隔代遗传的方式传递。例如精子中组蛋白甲基化调控的紊乱能通过隔代遗传对子代造成损伤, 由环境诱导的组蛋白修饰可能改变胚胎的发育进程, 导致癌症等复杂疾病的隔代遗传^[37]。当错误的表观遗传标记被引入或表观遗传标记出现在错误的时间位置时, 将导致许多疾病的发生, 这正是表观遗传学在维持正常细胞发育和生物学功能中重要性的体现。

2 癌症中表观遗传学的异常表征

癌症是一类由细胞恶性增殖和扩散引发的复杂疾病。国家癌症中心最新报告显示, 全中国有 368

万癌症病例, 平均每分钟有 7 个人被确诊患癌, 癌症死亡约占居民全部死因的 24%。因其较高的发病率和死亡率, 癌症已成为威胁人类健康的主要因素之一。因此, 解析癌症致病机制是目前亟待解决的问题。早期癌症研究通常聚焦于肿瘤发生过程中的基因组变异, 包括基因突变、拷贝数变异和染色体重排等。后来, 越来越多的研究表明表观遗传修饰与癌症的发生发展密切相关^[38](表 1)。表观遗传学异常对染色质结构、基因表达及细胞基本生命活动具有重要影响, 是诱导癌症等疾病的关键因素。为加深表观遗传学在癌症中作用机制的认识, 下面将从 DNA/RNA 甲基化、组蛋白修饰、核小体定位、非编码 RNA 和染色质三维结构方面阐述表观遗传修饰与癌症的关联。

2.1 DNA/RNA 甲基化与癌症

DNA/RNA 甲基化是一种可逆的表观遗传学修饰, 能够控制基因的开启和关闭, 并由此对细胞行为产生影响。癌症的发生演化过程伴随着 DNA 甲基化模式的改变, 例如美国约翰霍普金斯大学的研究人员通过分析乳腺、结肠、肺、胸腺、胰腺肿瘤和健康组织中 DNA 上的甲基化模式发现, 所有肿瘤都存在一个共同现象, DNA 上的甲基化变得更加随机, 原本甲基化集中的区域丧失甲基化, 原本甲基化较少的区域获得甲基化^[39]。简而言之, 癌细胞基因组具有全局低甲基化(比如 5mC 比正常细胞低 20%~60%)和局部高甲基化的特征^[38,39]。低甲基化状态广泛分布于基因组中, 包括重复元件、反转座子、内含子和基因沙漠等。其中, 基因组重复元件和反转座子区域的低甲基化能通过加快染色体重组和易位, 增加基因组的不稳定性, 进而导致疾病的发生。一个典型的例子是 LINE 家族成员 L1 在很多癌症中都呈现出低甲基化状态, 包括乳腺癌、肺癌、膀胱癌和肝癌等^[40]。此外, DNA 低甲基化也能导致原癌基因的异常激活, 进而诱导癌症的发生发展^[41]。对于癌细胞中 DNA 整体较低的甲基化程度, 德国莱布尼茨人体老化研究所研究团队提供了一种新的认识: 基因体内启动子区域甲基化缺失导致基因处于非正常活性状态, 产生异常蛋白质, 干扰正常细胞的构成, 使细胞的功能和身份识别遭到大规模破坏,

表 1 表观遗传学异常与癌症关联实例

Table 1 Examples of associations between epigenetic disorders and cancers

| 表观遗传学 | 异常表征 | 异常后果 | 癌症实例 | 参考文献 |
|----------|---|--------------------|------------------------|------------|
| DNA 甲基化 | DNA 重复序列低甲基化 | 增加基因组的不稳定性 | 乳腺癌、肺癌、膀胱癌、肝癌 | [40] |
| | 启动子低甲基化 | 原癌基因被激活 | 涎腺腺样囊性癌、乳腺癌、黑色素瘤 | [41] |
| | CpG 岛高甲基化 | 抑癌基因被抑制 | 乳腺癌、结直肠癌、胃癌 | [38] |
| | CpG 岛高甲基化 | DNA 损伤修复基因被抑制 | 乳腺癌、神经胶质瘤、结直肠癌 | [38] |
| RNA 甲基化 | 去甲基化酶 FTO 高表达 | 抑癌基因被抑制 | 急性髓细胞白血病 | [6] |
| | 去甲基化酶 FTO 低表达 | 抑制癌干细胞的生长、分化和自我更新 | 胶质母细胞瘤 | [7] |
| | 去甲基化酶 ALKBH5 高表达 | 促进肿瘤干细胞的自我更新和增殖 | 胶质母细胞瘤、乳腺癌 | [8,9] |
| | 甲基化酶 METTL3 高表达 | 增强癌细胞的生长、生存和侵袭 | 肺癌 | [10] |
| 组蛋白修饰 | H4K16ac/H3K4me3/H4K20me3 缺失, H3K9me/H3K27me3 增加 | 转录抑制 | 结直肠癌、前列腺癌、乳腺癌、胃癌 | [44] |
| | H3K4me3 宽峰缩短 | 转录延伸和增强子活性被抑制 | 肝癌、肺癌、乳腺癌 | [16] |
| 核小体定位 | SWI/SNF 复合物异常招募或突变 | 转录抑制 | 肺癌、肝癌 | [19,47] |
| | 组蛋白变体替换 | 影响基因转录调控和细胞发育分化 | 小儿高级别脑胶质瘤、软骨母细胞瘤、骨巨细胞瘤 | [49] |
| miRNAs | miR-218, miR-21, miR-15b, miR-515-5p 过表达 | 抑制癌细胞的迁移、侵袭和增殖 | 神经胶质瘤、乳腺癌、肺癌 | [51,52] |
| | miR483 过表达 | 基因印记缺失, 促进肿瘤生长 | 胰腺癌、结直肠癌、鼻咽癌 | [55] |
| | miR-125b, miR-346 过表达 | 促进癌细胞转移和入侵 | 肝癌、乳腺癌、宫颈癌 | [56,57] |
| | miR-582-3p, miR-199 过表达 | 维持癌细胞活性 | 非小细胞肺癌、乳腺癌 | [58,59] |
| | miR-200a 和 miR-200b 编码的多肽 | 抑制癌细胞转移 | 前列腺癌 | [61] |
| lncRNAs | MALAT1 过表达 | 促进癌细胞转移 | 肺癌、乳腺癌、口腔鳞状细胞癌 | [63] |
| | lncTCF7, lnc-β-Catm, lncBRM 过表达 | 促进癌干细胞的自我更新 | 肝癌 | [65~67] |
| | lncRNA GNG12-AS1 低表达 | 抑制癌细胞转移 | 乳腺癌 | [72] |
| | lncRNA HOXB-AS3 编码的多肽 | 抑制癌细胞的生长、克隆形成和侵袭转移 | 结直肠癌 | [31] |
| circRNAs | f-circRNA, circ-Amotl1 过表达 | 促进癌细胞转化、增值 | 早幼粒细胞白血病、乳腺癌 | [77,78] |
| | circITCH 低表达 | 促进癌细胞增殖 | 食管鳞状细胞癌、肺癌、结直肠癌、肝癌 | [79~82] |
| | LINC-PINT, circ-FBXW7, circ-SHPRH 编码的多肽 | 抑制癌基因表达 | 神经胶质瘤 | [26,32,33] |
| 染色质三维结构 | 新的 TAD 形成 | 基因表达异常 | 前列腺癌、骨髓瘤 | [85,86] |
| | 染色质环遭到破坏 | 原癌基因被激活 | T 细胞急性淋巴细胞白血病、神经胶质瘤 | [87,88] |

细胞变异引发癌症,并使癌细胞扩散^[42]。癌细胞在整体低甲基化的基础上,存在一些局部的特定区域表现为高甲基化,如 CpG 岛。癌细胞中受高甲基化影响的基因主要包括:抑癌基因(如 P53 和 TP73)和 DNA 损伤修复基因(如 BRCA1 和 MGMT)等,抑癌基因低表达和 DNA 损伤修复基因的沉默是癌症发生的重要机制^[38]。

RNA 甲基化修饰失调也会引起一系列癌症,包括急性髓细胞白血病、胶质母细胞瘤、乳腺癌、肝癌和肺癌等^[5-12,43]。RNA 甲基化修饰失调与相关酶异常息息相关。研究人员发现,去甲基化酶 FTO 在急性髓细胞白血病病人中高表达,使得抑癌基因 ASB2 和 RARA 的 m⁶A 水平降低,表达被抑制,进而促进白血病原癌基因介导的白血病细胞转化^[6];而在胶质母细胞瘤干细胞中,去甲基化酶 FTO 低表达时,会抑制癌干细胞的生长、分化和自我更新^[7];去甲基化酶 ALKBH5 在胶质母细胞瘤和乳腺癌中发挥致癌作用,会促进肿瘤干细胞的自我更新和增殖^[8,9];METTL3 在肺癌中过表达,通过促进含 m⁶A 的靶转录本的翻译,增强肺癌细胞的生长、生存和侵袭^[10]。此外, m⁶A 甲基转移酶复合体的两个主要组件 METTL14 和 METTL3 被发现在同一种癌症中具有致癌和抑癌双重功能。例如,在肝癌中, METTL14 一方面能促进癌细胞增殖分化,另一方面能抑制癌细胞转移^[11,12];在胶质母细胞瘤中, METTL3 一方面促进胶质母细胞瘤干细胞的维持和辐射抵抗能力,另一方面能抑制其自我更新和增殖^[7,43]。这些研究结果为 m⁶A 甲基化修饰与肿瘤的关系提供了坚实的证据。

2.2 组蛋白修饰与癌症

组蛋白修饰的失衡会影响细胞生命活动,从而导致多种癌症的发生。全基因组染色质状态分析发现,结直肠癌、前列腺癌、乳腺癌和胃癌等多种癌症发生过程中存在 H4K16ac、H3K4me3 和 H4K20me3 的普遍缺失以及 H3K9me 和 H3K27me3 修饰的增加^[44]。其中, H4K16ac 的缺失是由 HDACs 的过度表达或突变引起的,而 H3K4me3、H4K20me3、H3K9me 和 H3K27me3 的改变是由组蛋白甲基转移酶和组蛋白去甲基化转移酶的异常表达引起的^[2]。

比如组蛋白甲基转移酶 EZH2 被发现在多种肿瘤中过表达会促进肿瘤增殖和转化, PRC 蛋白复合体通过调节 H3K27me3 在基因组上的分布使得抑癌基因的表达被抑制^[44]。在混合系白血病(mixed lineage leukemia, MLL)中,原癌蛋白的融合引起 H3K79 和 H3K4 甲基化的异常,进而改变了 MLL 靶基因的表达水平^[45]。一些组蛋白脱甲基酶(如 GASC1、LSD1、JmJc 结构和 UTRX)也已经显示在多种癌症中被上调,例如前列腺癌和鳞癌等^[44]。此外,研究人员发现 H3K4me3 宽峰具有促进转录延伸和提高增强子活性的作用,在癌症中 H3K4me3 宽峰普遍缩短与肿瘤抑制基因受抑制有关。一些具有正常细胞保守 H3K4me3 宽峰的基因,例如 TP53 和 PTEN,有可能代表了泛癌症肿瘤抑制基因,而具有细胞类型特异性 H3K4me3 宽峰的基因,有可能代表了细胞身份基因和细胞类型特异性肿瘤抑制基因^[16]。这一 H3K4me3 宽峰表观遗传标志可为发现和确定新肿瘤抑制基因的特征提供重要的信息。

2.3 核小体定位与癌症

基因组 DNA 以核小体的形式包装成为染色质,使 DNA 受到良好的保护。在这种紧密包装的状态下,介导 DNA 转录、损伤修复和复制的酶难以接触到 DNA,使得基因无法得到表达。核小体的稳定性与细胞生命活动息息相关。研究发现所有的染色质重塑复合体都与癌症相关。例如, SWI/SNF 复合物的 ATP 酶亚基 BRG1 和 BRM 已被表征为肿瘤抑制因子,在约 15%~20% 的原发性非小细胞肺癌中沉默表达^[19]。同时 BRG1 也可作为 p53 蛋白的去稳定剂,促进癌细胞增值^[46]。另外,敲除 SWI/SNF 的亚基 ARID1B 可以阻止致癌基因诱导的衰老,并与 RAS 协同作用引发肝癌^[47]。核小体定位也参与了启动子高甲基化引起的转录抑制。据报道,在结肠癌中, MLH1 甲基化率约为 20.3%, MLH1 结肠癌的启动子高甲基化会导致 MLH1 的转录起始位置被核小体占领^[48]。除染色质重塑复合体外,研究人员发现组蛋白变体 H3.3 与癌症之间也存在关联。组蛋白变体 H3.3 与经典组蛋白 H3 (H3.2 和 H3.1) 的蛋白质一级结构高度相似,仅有 4 个和 5 个氨基酸残基不同。研究表明 H3.3 在基因转录调控和细胞发育分化过程

中表现出不同于常规组蛋白 H3 的功能, 编码 H3.3 的 H3F3A 和 H3F3B 基因突变, 被发现与小儿高级别脑胶质瘤、软骨母细胞瘤和骨巨细胞瘤等有关联^[49]。

2.4 非编码 RNA 与癌症

很多癌症相关的基因突变大多发生在非编码区^[50]。如果将研究焦点局限于构成 2% 基因组的蛋白编码基因上, 人们对癌症的发生、演化机制的认识将是非常有限的。越来越多的研究也证明非编码 RNA 与癌症密切相关。

研究发现 miRNAs 表达谱的改变参与了乳腺癌、结直肠癌、胃癌、肺癌、前列腺癌等多种癌症发生发展的整个过程, 包括肿瘤细胞的起源、增殖、侵袭及转移扩散等, 其表达谱在肿瘤细胞和相应的正常组织细胞之间存在明显差异, 不同肿瘤细胞的 miRNA 也存在特异性表达^[20]。根据 miRNA 对癌症的影响可以分为两类: 一类 miRNAs 可作为癌症抑制因子, 发挥抑癌功能。研究发现 miR-218、miR-21 和 miR-15b 上调可显著减少神经胶质瘤细胞的迁移、侵袭和增殖^[51]; 在乳腺癌和肺癌细胞中 miR-515-5p 可沉默 MARK4 基因, 阻止癌症在体内扩散^[52]; miR-181a2/181b2 通过其靶标 P53 γ 和随后的 PI3K/AKT 信号调解, 在宫颈癌中发挥其抑癌作用^[53]。这类发挥抑癌功能的 miRNA 除了直接作用于癌基因或致癌因子来抑制肿瘤生长、扩散外, 还能通过强化免疫系统发挥作用。肿瘤相关巨噬细胞是免疫系统应答癌症的标志, 会聚集在肿瘤发生的地方, 尤其是在肿瘤边缘。例如 miR-125a 能增强巨噬细胞的吞噬活性, 重塑免疫微环境和抑制肿瘤生长^[54]。另一类 miRNAs 可作为癌症促进因子, 发挥致癌功能。研究发现 miR483 可参与胰岛素样生长因子 IGF2 印记的调控, 进而促进肿瘤生长^[55]; miR-125b 在肝癌、乳腺癌和宫颈小细胞癌中与肿瘤转移增加及患者预后不良有关^[56]; miR-346 能通过提高 AGO2 的表达增加其他 miRNA 的活性, 进而推动宫颈癌细胞的迁移和入侵^[57]。癌症干细胞在肿瘤复发、转移、耐药等恶性表型中起重要作用。研究人员发现异常表达的 miR-582-3p 通过激活 Wnt/ β -catenin 信号维持了非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)细胞的癌症干细胞特性^[58]; miR-199a 能通过抑制 LCOR

蛋白的生成, 帮助乳腺癌干细胞保持其干细胞活性, 提高癌症干细胞形成肿瘤的能力^[59]。同时, 有的 miRNA 具有抑癌和致癌双重功能。例如 miR-31 在乳腺癌、胃癌、恶性间皮瘤和胰腺癌中表达下调, 而在舌鳞状细胞癌中表达上调^[60]。此外, miRNA 也可在蛋白水平发挥抑癌作用, 研究发现由 miR-200a 和 miR-200b 编码的多肽可以抑制前列腺癌细胞的转移^[61]。

同 miRNA 一样, 人们发现 lncRNA 在多种癌症中差异表达, 包括乳腺癌、肺癌、肝癌、结肠癌和白血病等, 在肿瘤发生发展中也具有双重功能, 既具有抑癌作用, 也具有促癌作用^[62]。在癌症中最早被研究的 lncRNA 是肺腺癌转移相关转录子 1 (MALAT1)。与其他 lncRNA 相比, MALAT1 特别长、丰度特别高, 在一些恶性肿瘤细胞中的含量比正常水平还要高, 曾一度被认为是癌症转移启动子, 在肺癌、乳腺癌和口腔鳞状细胞癌等癌细胞的转移中发挥了重要作用^[63]。但是, 一项最新研究发现 MALAT1 具有抑制乳腺癌转移的能力^[64]。这些研究证实了 MALAT1 在癌症中的双重功能。此外, 一系列扮演着促癌因子角色的 lncRNA 不断被发现, 研究表明 lncTCF7、lnc- β -Catm 和 lncBRM 能够驱动肝癌干细胞的自我更新^[65-67], lncRNA ATB 和 lncRNA ZEB1-AS1 促进肝癌的侵袭和转移^[68,69], lncRNA UCA1 和 lncRNA HOTAIR 在结直肠癌、膀胱癌、舌鳞状细胞癌、乳腺癌、胃癌等癌症中高表达, 促进癌细胞生长和增殖^[70,71]。研究人员也发现了一些扮演着抑癌因子角色的 lncRNA, 据报道 lncRNA GNG12-AS1 可以抑制癌细胞的转移^[72], LINC00673 与胰腺癌易感性密切相关, 同时能维持细胞内稳态^[73]。2017 年, 科学家第一次在肿瘤中确证了一个 lncRNA HOXB-AS3 能编码产生一个多肽, 而且该多肽能够抑制结肠癌细胞的生长、克隆形成和侵袭转移^[31]。有的 lncRNA 在癌症代谢中也能发挥作用, 研究发现 lncRNA NRCP 能通过影响癌细胞的糖酵解推动癌症发展^[74]。另外, 在癌症中也能观察到 lncRNA 和 miRNA 的协同作用, 例如 lncRNA MIR31HG 是 miR-193b 的作用靶标, 在胰腺导管腺癌中呈现出致癌性^[75], lncRNA HOTTIP 受到 miR-192 和 miR-204 的调控, 在肝癌中的表达被抑制^[76]。

circRNA 在许多细胞活动的调节中发挥重要意义,异常 circRNA 的表达可能与疾病相关。根据 circRNA 在癌症中发挥功能的方式可分为两种类型:(1)致癌性 circRNA,研究表明由染色体易位产生的原发性 circRNA,能促进细胞转化和肿瘤发生。比如 Guarnerio 等^[77]发现在早幼粒细胞白血病中存在因 PML 和 RAR α 基因频繁易位生成的一种 f-circRNA,同时也在其他癌细胞中也发现了其他类型的 f-circRNA;另外, Yang 等^[78]发现 circ-Amotl1 在癌细胞中高表达,并能促进癌细胞增值;(2)抑癌性 circRNA,这类 circRNA 能抑制细胞增殖,直接或间接地发挥肿瘤抑制功能,一般在肿瘤中表达下调,比如 circITCH 在食管鳞状细胞癌、肺癌、结直肠癌和肝癌中表达丰度显著降低^[79-82]。此外, circRNA 可作为竞争性内源 RNA (competing endogenous, ceRNA),通过竞争性结合 miRNA 调控靶基因的表达,从而在不同物种中起到 miRNA 海绵的作用^[24]。circRNA 上还存在高度特异性的 RNA 结合蛋白(RNA binding proteins, RBPs)结合位点,也可与 RBPs 结合,影响癌症的发生与发展^[25,83]。近来有研究团队利用翻译组测序技术(ribosome nascent-chain complex-bound mRNAs sequencing, RNC-seq)发现在脑胶质瘤细胞中存在一种名为 LINC-PINT 的环状 RNA,可编码长度为 87 个氨基酸的蛋白质 PINT87aa,该蛋白质在癌细胞中低表达可抑制多种癌基因的转录延伸而发挥抑癌作用^[26]。另外有研究报道称 circ-FBXW7、circ-SHPRH 也可翻译成功能肽,并具有抑制胶质瘤细胞的功能^[32,33]。这表明真核生物 circRNA 也可以通过其翻译产物在蛋白质水平发挥重要的生物学功能。

2.5 染色质三维结构与癌症

随着显微技术和染色体构象捕获技术的进步,尤其是在 2015 年美国国立卫生研究院启动了四维细胞核组学(4D Nucleome)计划后,三维基因组学在疾病中的应用有了较快的发展。研究人员发现乳腺癌、前列腺癌、原发性骨髓瘤和神经胶质瘤等癌细胞的染色质三维结构在不同尺度上发生了改变^[84-87]。Barutcu 等^[84]发现与正常上皮细胞相比,乳腺癌细胞 MCF-7 中体积小的富含基因的染色质之间的交互更少,端粒与亚端粒区域的交互更少,并且其拓扑结

构域(TAD)的边界上有致癌蛋白 cMYC 和 MAX 的富集;Taberlay 等^[85]发现前列腺癌细胞中存在基因组拷贝数差异,这种差异与基因组的三维结构、基因的异常表达相关。相较于正常的前列腺上皮细胞 PrEC,前列腺癌细胞系中 TAD 平均长度变小,并且增加了额外的拷贝数变异到 TAD 边界,从而形成新的 TAD 或 sub-TAD。例如, TP53 基因座在前列腺癌中通常是缺失的,包含 TP53 基因座片段的缺失促使形成了新的 TAD 结构^[85];Wu 等^[86]在原发性骨髓瘤的研究过程中发现,癌症三维基因组需要校正拷贝数的影响,结合 Hi-C 和全基因组测序(whole genome sequencing, WGS)数据可以更精准地发现染色质易位事件。他们发现骨髓瘤细胞中 TAD 的数量增加,而平均长度减小,这与前列腺癌的相关研究结果相符,另外拷贝数变异(copy number variations, CNV)断点在 TAD 边界上有显著富集。虽然这些基于正常和癌细胞系的研究证实了三维基因组在癌细胞中发生了改变,但并不能证明癌症与三维基因组改变之间的因果关系。一些研究结合基因组编辑技术 CRISPR/Cas9,为三维基因组紊乱诱导癌症提供了实验证据^[87,88]。美国 Whitehead 研究所的科学家们在 T 细胞急性淋巴细胞白血病中发现,使用 CRISPR/Cas9 删除原癌基因周围的 CTCF 结合位点后,被称为“绝缘邻域(insulated neighborhoods)”的环状染色质结构遭到破坏,可以激活能够推动肿瘤生长的原癌基因^[88];在 IDH 突变神经胶质瘤中,CTCF 结合位点呈现超甲基化状态,使得 TAD 边界改变,原癌基因 PDGFRA 与其增强子之间形成相互作用,表达被激活^[87]。三维基因组学除了可以揭示癌细胞基因组的三维结构变化之外,还能研究染色体易位。在一项最新的研究中,科学家们开发了一种基于酶切酶连的染色体构象捕获技术 DLO Hi-C (Digestion-ligation-only Hi-C),通过寻找不同染色体间显著富集的交互作用可以发现癌症细胞中的染色体易位^[89]。全基因组关联分析(genome-wide association study, GWAS)鉴定了与疾病相关的遗传变异,很多变异位于非编码区。借助三维基因组学技术,我们可以研究癌症中非编码区域的变异对染色质相互作用和基因表达的影响,这为癌症的研究开启了新的窗口。

3 表观遗传学在癌症临床诊治中的应用

随着生命科学的发展,生物治疗成为了第四种抗肿瘤治疗,可配合手术、化疗、放疗以减轻肿瘤对免疫的抑制,消灭残余癌细胞。与基因改变不同,表观遗传特征中的异常改变通常是可逆的。利用表观修饰的可逆性,人们开发了一些表观遗传学药物,如 DNA 甲基转移酶抑制剂(DNA methyltransferases inhibitors, DNMTi)、组蛋白脱乙酰化酶抑制剂(Histone deacetylase inhibitors, HDACi)等,可以通过改变 DNA 甲基化和组蛋白修饰模式等来治疗疾病。美国哈佛医学院的研究团队发现抑制组蛋白去甲基化酶 LSD1 可增强肿瘤的免疫原性和 T 细胞在肿瘤中的浸润,因此 LSD1 可作为抗肿瘤免疫抑制剂,联合抗 PD-1 免疫疗法进行肿瘤治疗^[90]。通过对非小细胞肺癌使用 DNMTi 联合 HDAC 的治疗方案,科学家们发现表观遗传学药物的联合治疗可以促使非小细胞肺癌对免疫疗法作出更好的反应^[91]。这些研究为表观遗传药物联合治疗开拓了新的领域。近年来,以 miRNA 为靶点的肿瘤治疗方案有很多,但大多针对单一 miRNA。由于一个 miRNA 可以靶向多个靶基因,一个靶基因也可能受多种 miRNAs 的调控。因此,单一 miRNA 表达的干预对肿瘤的抑制效果是有限的。有研究人员提出在细胞内引入一条人工设计的干扰性长链非编码 RNA (interfering long non-coding RNA, lncRNAi),该 lncRNAi 同时包含能与多个 miRNAs 种子序列互补结合的序列,能够实现多种 miRNAs 的联合干预,进而对抑癌性靶基因起保护作用^[92]。美国哈佛医学院 Piotr Sicinski 研究组发现 miR-195, miR-193a, miR-214 等 miRNA 对不同癌症细胞类型具有抑制增殖、促进凋亡的效果,是调控细胞周期通路的重要因素。利用纳米颗粒的形式递送 miR-193a-3p,对于最难以治疗的乳腺癌类型之一——三阴乳腺癌的细胞抑制作用明显^[93]。这些研究结果证明了应用靶向细胞周期的 miRNA 可以抑制难以治疗的癌症类型,并且应用这些 miRNA 的效果优于目前可用的治疗药物。Almassalha 等^[94]使用药物来改变基因组的三维结构,改变染色质组装密度,阻止了癌细胞的进一步恶化,并提高了抗癌治疗的效果,因此逆转癌症患者的三维基因组具有潜在的

临床治疗意义。癌症复发是癌症治疗面临的一个核心问题,目前针对药物抗性和耐药性的药剂很少。最新的一项 miRNA 与肺癌关联研究发现,miR-147b 是肿瘤细胞亚群产生药物抗性的关键介质,靶向这种 miRNA 会降低耐药性,这为逆转和预防肺癌的耐药性提供了一个潜在靶标^[95]。

另外,表观遗传特征也可用于癌症诊断中。最新的研究表明,基于肿瘤中 DNA 甲基化水平会发生显著变化的原理,可以通过分析血浆中少量游离的甲基化 DNA 来实现癌症的早期检测、区分癌症类型,而且还能揭示患者预后和生存信息^[96]。美国翻译基因组学研究院的研究人员确定了 21 个 DNA 甲基化热点,这种潜在的生物标志物可能表明患者乳房或身体的其他部位癌症复发处于高危状态,患者可能受益于附加的治疗来消除疾病复发的可能^[97]。某些非编码 RNA 在各种肿瘤中的差异表达也可能成为帮助诊断癌症的有力工具,特别是具有稳定结构的环状 RNA。美国密歇根大学 Rogel 癌症中心的研究人员已经分类了多种癌症中的环状 RNA,初步研究表明,这些稳定的结构可作为血液或尿液中的癌症生物标志物^[98]。由此可见,以表观基因组修饰为靶标的新型诊治方法和药物对人类健康具有重要意义。

4 结语与展望

DNA 甲基化、组蛋白修饰、非编码 RNA 和核小体定位等表观遗传修饰并非彼此独立的,往往存在着协同作用,而且都能在一定程度上影响染色质三维结构。可以说,表观遗传学影响了染色质的组织结构,而染色质组织结构的改变与很多人类疾病有着密切的关系。因此,揭示染色质三维结构背后的分子机制,将帮助人们更好地理解 and 操纵表观遗传学体系,为人类疾病防治研究提供崭新的视野。目前,很多制药公司正在积极参与“表观遗传学药物”的开发,主要是分析各种化合物对表观遗传学机制的影响,但这些工作的随机性很大。要想更有目的地寻找表观遗传学药物,人们就必须理解控制基因转录的表观遗传学机制。总之,表观遗传学研究考虑了个体基因组、所处环境及生活方式等诸多因素的影响,将有助于人们利用表观遗传修饰手

段预防、诊治癌症, 加速精准医疗新时代的到来。

参考文献(References):

- [1] Waddington CH. The epigenotype. *Int J Epidemiol*, 2011, 41(1): 10–13. [\[DOI\]](#)
- [2] Allis CD, Jenuwein T. The molecular hallmarks of epigenetic control. *Nat Rev Genet*, 2016, 17(8): 487–500. [\[DOI\]](#)
- [3] Dor Y, Cedar H. Principles of DNA methylation and their implications for biology and medicine. *Lancet*, 2018, 392(10149): 777–786. [\[DOI\]](#)
- [4] Xiao CL, Zhu S, He M, Chen, Zhang Q, Chen Y, Yu G, Liu J, Xie SQ, Luo F, Liang Z, Wang DP, Bo XC, Gu XF, Wang K, Yan GR. N⁶-methyladenine DNA modification in the human genome. *Mo Cell*, 2018, 71(2): 306–318.e7. [\[DOI\]](#)
- [5] Zhao BS, Roundtree IA, He C. Post-transcriptional gene regulation by mRNA modifications. *Nat Rev Mol Cell Bio*, 2016, 18(1): 31–42. [\[DOI\]](#)
- [6] Li Z, Weng H, Su R, Weng X, Zuo Z, Li C, Huang H, Nachtergaele S, Dong L, Hu C, Qin X, Tang L, Wang Y, Hong GM, Huang H, Wang X, Chen P, Gurbuxani S, Arnovitz S, Li Y, Li S, Strong J, Neilly MB, Larson RA, Jiang X, Zhang P, Jin J, He C, Chen J. FTO plays an oncogenic role in acute myeloid leukemia as a N⁶-methyladenosine RNA demethylase. *Cancer Cell*, 2016, 31(1): 127–141. [\[DOI\]](#)
- [7] Cui Q, Shi H, Ye P, Li L, Qu Q, Sun G, Sun G, Lu Z, Huang Y, Yang CG, D. Riggs AD, He C, Shi Y. m⁶A RNA methylation regulates the self-renewal and tumorigenesis of glioblastoma stem cells. *Cell Rep*, 2017, 18(11): 2622–2634. [\[DOI\]](#)
- [8] Zhang S, Zhao BS, Zhou A, Lin K, Zheng S, Lu Z, Chen Y, Sulman EP, Xie K, Böglér O, Majumder S, He C, Huang S. m⁶A demethylase ALKBH5 maintains tumorigenicity of glioblastoma stem-like cells by sustaining FOXM1 expression and cell proliferation program. *Cancer Cell*, 2017, 31(4): 591–606.e6. [\[DOI\]](#)
- [9] Zhang C, Samanta D, Lu H, Bullen JW, Zhang H, Chen I, He X, Semenza GL. Hypoxia induces the breast cancer stem cell phenotype by HIF-dependent and ALKBH5-mediated m⁶A-demethylation of NANOG mRNA. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2016, 113(14): E2047–E2056. [\[DOI\]](#)
- [10] Huang H, Weng H, Sun W, Qin X, Shi H, Wu H, Zhao BS, Mesquita A, Liu C, Yuan CL, Hu YC, Hüttelmaier S, Skibbe JR, Su R, Deng X, Dong L, Sun M, Li C, Nachtergaele S, Wang Y, Hu C, Ferchen K, Greis KD, Jiang X, Wei M, Qu L, Guan JL, He C, Yang J, Chen J. Recognition of RNA N⁶-methyladenosine by IGF2BP proteins enhances mRNA stability and translation. *Nat Cell Biol*, 2018, 20(3): 285–295. [\[DOI\]](#)
- [11] Chen M, Wei L, Law CT, Tsang FH, Shen J, Cheng CL, Tsang LH, Ho DW, Chiu DK, Lee JM, Wong CC, Ng IO, Wong CM. RNA N⁶-methyladenosine methyltransferase-like 3 promotes liver cancer progression through YTHDF2-dependent posttranscriptional silencing of SOCS2. *Hepatology (Baltimore, Md)*, 2018, 67(6): 2254–2270. [\[DOI\]](#)
- [12] Ma JZ, Yang F, Zhou CC, Liu F, Yuan JH, Wang F, Wang TT, Xu QG, Zhou WP, Sun SH. METTL14 suppresses the metastatic potential of hepatocellular carcinoma by modulating N⁶-methyladenosine-dependent primary MicroRNA processing. *Hepatology (Baltimore, Md)*, 2016, 65(2): 529–543. [\[DOI\]](#)
- [13] Lawrence M, Daujat S, Schneider R. Lateral thinking: how histone modifications regulate gene expression. *Trends Genet*, 2015, 32(1): 42–56. [\[DOI\]](#)
- [14] Zhang B, Zheng H, Huang B, Li W, Xiang Y, Peng X, Ming J, Wu X, Zhang Y, Xu Q, Liu W, Kou X, Zhao Y, He W, Li C, Chen B, Li Y, Wang Q, Ma J, Yin Q, Kee K, Meng A, Gao S, Xu F, Na J, Xie W. Allelic reprogramming of the histone modification H3K4me3 in early mammalian development. *Nature*, 2016, 537(7621): 553–557. [\[DOI\]](#)
- [15] Benayoun B A, Pollina EA, Ucar D, Mahmoudi S, Karra K, Wong ED, Devarajan K, Daugherty AC, Kundaje AB, Mancini E, Hitz BC, Gupta R, Rando TA, Baker JC, Snyder MP, Cherry JM, Brunet A. H3K4me3 breadth is linked to cell identity and transcriptional consistency. *Cell*, 2014, 158(3): 673–688. [\[DOI\]](#)
- [16] Chen K, Chen Z, Wu D, Zhang L, Lin X, Su J, Rodriguez B, Xi Y, Xia Z, Chen X, Shi X, Wang Q, Li W. Broad H3K4me3 is associated with increased transcription elongation and enhancer activity at tumor-suppressor genes. *Nat Genet*, 2015, 47(10): 1149–1157. [\[DOI\]](#)
- [17] Lai WKM, Pugh BF. Understanding nucleosome dynamics and their links to gene expression and DNA replication. *Nat Rev Mol Cell Bio*, 2017, 18(9): 548–562. [\[DOI\]](#)
- [18] Nair SS, Kumar R. Chromatin remodeling in cancer: a gateway to regulate gene transcription. *Mol Oncol*, 2012, 6(6): 611–619. [\[DOI\]](#)
- [19] Kadoch C, Crabtree GR. Mammalian SWI/SNF chromatin remodeling complexes and cancer: mechanistic insights gained from human genomics. *Science Advances*, 2015, 1(5): e1500447. [\[DOI\]](#)
- [20] Sinha S, Boila LD, Chatterjee SS, Sengupta A. Chapter 2-miRNA and cancer: a deadly liaison. Academic Press, 2018, 27–46. [\[DOI\]](#)
- [21] Pu M, Li C, Qi X, Chen J, Wang Y, Gao L, Miao L, Ren J.

- MiR-1254 suppresses HO-1 expression through seed region-dependent silencing and non-seed interaction with TFAP2A transcript to attenuate NSCLC growth. *PLoS Genet*, 2017, 13(7): e1006896. [DOI]
- [22] Zhao Y, Qi X, Chen J, Wei W, Yu C, Yan H, Pu M, Li Y, Miao L, Li C, Ren J. The miR-491-3p/Sp3/ABCB1 axis attenuates multidrug resistance of hepatocellular carcinoma. *Cancer Lett*, 2017, 408: 102–111. [DOI]
- [23] Quinn JJ, Chang HY. Unique features of long non-coding RNA biogenesis and function. *Nat Rev Genet*, 2016, 17(1): 47–62. [DOI]
- [24] Chen LL. The biogenesis and emerging roles of circular RNAs. *Nat Rev Mol Cell Bio*, 2016, 17(4): 205–211. [DOI]
- [25] Zhou R, Wu Y, Wang W, Su W, Liu Y, Wang Y, Fan C, Li X, Li G, Li Y, Xiong W, Zeng Z. Circular RNAs (circRNAs) in cancer. *Cancer Lett*, 2018, 425: 134–142. [DOI]
- [26] Zhang M, Zhao K, Xu X, Yang Y, Yan S, Wei P, Liu H, Xu J, Xiao F, Zhou H, Yang X, Huang N, Liu J, He K, Xie K, Zhang G, Huang S, Zhang N. A peptide encoded by circular form of LINC-PINT suppresses oncogenic transcriptional elongation in glioblastoma. *Nat Commun*, 2018, 9(1): 4475. [DOI]
- [27] Laressergues D, Couzigou JM, Clemente HS, Martinez Y, Dunand C, Bécard G, Combier JP. Primary transcripts of microRNAs encode regulatory peptides. *Nature*, 2015, 520(7545): 90–93. [DOI]
- [28] Anderson DM, Chang CL, Makarewich CA, Nelson BR, McAnally JR, Kasaragod P, Shelton JM, Liou J, Bassel-Duby R, Olson EN. A micropeptide encoded by a putative long noncoding RNA regulates muscle performance. *Cell*, 2015, 160(4): 595–606. [DOI]
- [29] Nelson B, Makarewich CA, Anderson DM, Winders BR, Troupes CD, Wu F, Reese AL, McAnally JR, Chen X, Kavalali ET, Cannon SC, Houser SR, Bassel-Duby R, Olson EN. A peptide encoded by a transcript annotated as long noncoding RNA enhances SERCA activity in muscle. *Science*, 2016, 271–275. [DOI]
- [30] Legnini I, Di Timoteo G, Rossi F, Morlando M, Briganti F, Sthandier O, Fatica A, Santini T, Andronache A, Wade M, Laneve P, Rajewsky N, Bozzoni I. Circ-ZNF609 is a circular RNA that can be translated and functions in myogenesis. *Mol Cell*, 2017, 66(1): 22–37.e9. [DOI]
- [31] Huang JZ, Chen M, Chen D, Gao XC, Zhu S, Huang H, Hu M, Zhu H, Yan GR. A peptide encoded by a putative lncRNA HOXB-AS3 suppresses colon cancer growth. *Mol Cell*, 2017, 68(1): 171–184.e6. [DOI]
- [32] Yang Y, Gao X, Zhang M, Yan S, Sun C, Xiao F, Huang N, Yang X, Zhao K, Zhou H, Huang S, Xie B, Zhang N. Novel role of FBXW7 circular RNA in repressing glioma tumorigenesis. *J Natl Cancer Inst Monographs*, 2018, 110(3). [DOI]
- [33] Zhang M, Huang N, Yang X, Luo J, Yan S, Xiao F, Chen W, Gao X, Zhao K, Zhou H, Li Z, Ming L, Xie B, Zhang N. A novel protein encoded by the circular form of the SHPRH gene suppresses glioma tumorigenesis. *Oncogene*, 2018, 37(13): 1805–1814. [DOI]
- [34] Li R, Liu Y, Hou Y, Gan J, Wu P, Li C. 3D genome and its disorganization in diseases. *Cell Biol Toxicol*, 2018, 34(5): 351–365. [DOI]
- [35] Dixon J, Gorkin D, Ren B. Chromatin domains: the unit of chromosome organization. *Mol Cell*, 2016, 62(5): 668–680. [DOI]
- [36] Tang Z, Luo OJ, Li X, Zheng M, Zhu JJ, Szalaj P, Trzaskoma P, Magalska A, Włodarczyk J, Ruszczycki B, Michalski P, Piecuch E, Wang P, Wang D, Tian SZ, Penrad-Mobayed M, Sachs LM, Ruan X, Wei CL, Liu ET, Wilczynski GM, Plewczynski D, Li G, Ruan Y. CTCF-Mediated human 3D genome architecture reveals chromatin topology for transcription. *Cell*, 2015, 163(7): 1611–1627. [DOI]
- [37] Rando OJ. Intergenerational transfer of epigenetic information in sperm. *CSH Perspect Med*, 2016, 6(5): a022988. [DOI]
- [38] Biswas S, Rao CM. Epigenetics in cancer: fundamentals and beyond. *Pharmacol Ther*, 2017, 173: 118–134. [DOI]
- [39] Timp W, Bravo HC, McDonald OG, Goggins M, Umbricht C, Zeiger M, Feinberg AP, IrazARRY RA. Large hypomethylated blocks as a universal defining epigenetic alteration in human solid tumors. *Genome Med*, 2014, 6(8): 61. [DOI]
- [40] Chalitchagorn K, Shuangshoti S, Hourpai N, Kongruttanachok N, Tangkijvanich P, Thong-ngam D, Voravud N, Sriuranpong V, Mutirangura A. Distinctive pattern of LINE-1 methylation level in normal tissues and the association with carcinogenesis. *Oncogene*, 2004, 23(54): 8841–8846. [DOI]
- [41] Shao C, Sun W, Tan M, Glazer CA, Bhan S, Zhong X, Fakhry C, Sharma R, Westra WH, Hoque MO, Moskaluk CA. Integrated, Genome-Wide screening for hypomethylated oncogenes in salivary gland adenoid cystic carcinoma. *Clin Cancer Res*, 2011, 17(13): 4320–4330. [DOI]
- [42] Neri F, Rapelli S, Krepelova A, Incarnato D, Parlato C, Basile G, Maldotti M, Anselmi F, Oliviero S. Intragenic DNA methylation prevents spurious transcription initiation. *Nature*, 2017, 543(7643): 72–77. [DOI]
- [43] Visvanathan A, Patil V, Arora A, Hegde AS, Arivazhagan A, Santosh V, Somasundaram K. Essential role of

- METTL3-mediated m6A modification in glioma stem-like cells maintenance and radioresistance. *Oncogene*, 2017, 37(4): 522–533. [DOI]
- [44] Qiu Z, Wang J, Wu Y. The landscape of histone modification in cancer metastasis. 2018. [DOI]
- [45] Wang P, Lin C, Smith ER, Guo H, Sanderson BW, Wu M, Gogol M, Alexander T, Seidel C, Wiedemann LM, Ge K, Krumlauf R, Shilatifard A. Global analysis of H3K4 methylation defines mll family member targets and points to a role for MLL1-Mediated H3K4 methylation in the regulation of transcriptional initiation by RNA polymerase. *Mol Cell Biol*, 2009, 29(22): 6074–6085. [DOI]
- [46] Sun JM, Guo CC, Wang CQ, Cao K, Liu H, Han WC, Zheng MJ. Expression of BRG1 in colorectal cancer: correlation with prognosis and MMP-2 expression. *World Chin J Digestol*, 2016, 24(35): 4691–4699. 孙晋敏, 郭存存, 王超群, 曹楷, 刘慧, 韩文灿, 郑茂金. BRG1 在结直肠癌中的表达与预后和 MMP-2 的关系. 世界华人消化杂志. 2016, 24(35): 4691–4699. [DOI]
- [47] Tordella L, Khan S, Hohmeyer A, Banito A, Klotz S, Raguz S, Martin N, Dhamarlingam G, Carroll T, González Meljem JM, Deswal S, Martínez-Barbera JP, García-Escudero R, Zuber J, Zender L, Gil J. SWI/SNF regulates a transcriptional program that induces senescence to prevent liver cancer. *Genes Dev*, 2016, 30(19): 2187–2198. [DOI]
- [48] Li X, Yao X, Wang Y, Hu F, Wang F, Jiang L, Liu Y, Wang D, Sun G, Zhao Y. MLH1 promoter methylation frequency in colorectal cancer patients and related clinicopathological and molecular features. *PLoS One*, 2013, 8(3): e59064. [DOI]
- [49] Lan F, Shi Y. Histone H3.3 and cancer: a potential reader connection. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2014, 112(22): 6814–6819. [DOI]
- [50] Lin CP, He L. Noncoding RNAs in cancer development. *Annu Rev Cancer Biol*, 2017, 1(1): 163–184. [DOI]
- [51] Ivo D'Urso P, Fernando D'Urso O, Damiano Gianfreda C, Mezzolla V, Storelli C, Marsigliante S. MiR-15b and miR-21 as Circulating biomarkers for diagnosis of glioma. *Curr Genomics*, 2015, 16(5): 304–311. [DOI]
- [52] Pardo OE, Castellano L, E Munro C, Hu Y, Mauri F, Krell J, Lara R, G Pinho F, Choudhury T, Frampton AE, Pellegrino L, Pshezhetskiy D, Wang Y, Waxman J, Seckl MJ, Stebbing J. MIR-515-5p controls cancer cell migration through MARK4 regulation. *EMBO Rep*, 2016, 17(4): 570–584. [DOI]
- [53] Mei Q, Li X, Zhang K, Wu Z, Li X, Meng Y, Guo M, Luo G, Fu X, Han W. Genetic and methylation-induced loss of miR-181a2/181b2 within chr9q33.3 facilitates tumor growth of cervical cancer through PIK3R3/Akt/FoxO signaling pathway. *Clin Cancer Res*, 2017, 23(2): 575–586. [DOI]
- [54] Zhao JL, Huang F, He F, Gao CC, Liang SQ, Ma PF, Dong GY, Han H, Qin HY. Forced activation of notch in macrophages represses tumor growth by upregulating miR-125a and disabling Tumor-Associated macrophages. *Cancer Res*, 2016, 76(6): 1403–1415. [DOI]
- [55] Zhang Y, Hu J, Wang H, Cui J, Gao S, Hoffman AR, Li W. CRISPR Cas9-guided chromatin immunoprecipitation identifies miR483 as an epigenetic modulator of IGF2 imprinting in tumors. *Oncotarget*, 2016, 8(21): 34177–34190. [DOI]
- [56] Yang L, Ma Y, Han W, Li W, Cui L, Zhao X, Tian Y, Zhou Z, Wang W, Wang H. Proteinase-activated receptor 2 promotes cancer cell migration through RNA methylation-mediated repression of MiR-125b. *J Biol Chem*, 2015, 290(44): 26627–26637. [DOI]
- [57] Guo J, Lv J, Liu M, Tang H. MiR-346 Up-regulates argonaute 2 (AGO2) protein expression to augment the activity of other (MiRNAs) and contributes to cervical cancer cell malignancy. *J Biol Chem*, 2015, 290(51): 30342–30350. [DOI]
- [58] Fang L, Cai J, Chen B, Wu S, Li R, Xu X, Yang Y, Guan H, Zhu X, Zhang L, Yuan J, Wu J, Li M. Aberrantly expressed miR-582-3p maintains lung cancer stem cell-like traits by activating Wnt/ β -catenin signalling. *Nat Commun*, 2015, 6: 8640. [DOI]
- [59] Celià-Terrassa T, Liu DD, Choudhury A, Hang X, Wei Y, Zamalloa J, Alfaro-Aco R, Chakrabarti R, Jiang YZ, Koh BI, Smith HA, Decoste C, Li JJ, Zhao N, Kang Y. Normal and cancerous mammary stem cells evade interferon-induced constraint through the MIR-199a-LCOR axis. *Nat Cell Biol*, 2017, 19(6): 711–723. [DOI]
- [60] Yang MH, Yu J, Chen N, Wang XY, Liu XY, Wang S, Ding YQ. Elevated MicroRNA-31 expression regulates colorectal cancer progression by repressing its target gene SATB2. *PLoS One*, 2013, 8(12): e85353. [DOI]
- [61] Fang J, Morsalin S, Rao VN, Shyam P. RE. Decoding of non-coding DNA and non-coding RNA: pri-micro RNA-encoded novel peptides regulate migration of cancer cells. *J Pharm Sci Pharmacol* 2017, 3(1): 23–27. [DOI]
- [62] Shi J, Li Y, Fang XD. The mechanism and clinical significance of long noncoding RNA-mediated gene expression via nuclear architecture. *Hereditas (Beijing)*, 2017, 39(3): 189–199. 施剑, 李艳明, 方向东. 长链非编码 RNA 通过细胞核高级结构调控真核基因表达及其临床意义. 遗传, 2017, 39(3): 189–199. [DOI]
- [63] Ji P, Diederichs S, Wang W, Böing S, Metzger R,

- Schneider PM, Tidow N, Brandt B, Buerger H, Bulk E, Thomas M, Berdel WE, Serve H, Müller-Tidow C. MALAT-1, a novel noncoding RNA, and thymosin beta4 predict metastasis and survival in early-stage non-small cell lung cancer. *Oncogene*, 2003, 22(39): 8031–8041. [DOI]
- [64] Kim J, Piao HL, Kim BJ, Yao F, Han Z, Wang Y, Xiao Z, Siverly AN, Lawhon SE, Ton BN, Lee H, Zhou Z, Gan B, Nakagawa S, Ellis MJ, Liang H, Hung MC, You MJ, Sun Y, Ma L. Long noncoding RNA MALAT1 suppresses breast cancer metastasis. *Nat Genet*, 2018, 50(12): 1705–1715. [DOI]
- [65] Wang Y, He L, Du Y, Zhu P, Huang G, Luo J, Yan X, Ye B, Li C, Xia P, Zhang G, Tian Y, Chen R, Fan Z. The long noncoding RNA lncTCF7 promotes self-renewal of human liver cancer stem cells through activation of wnt signaling. *Cell Stem Cell*, 2015, 16(4): 413–425. [DOI]
- [66] Zhu P, Wang Y, Huang G, Ye B, Liu B, Wu J, Du Y, He L, Fan Z. lnc- β -Catm elicits EZH2-dependent β -catenin stabilization and sustains liver CSC self-renewal. *Nat Struct Mol Biol*, 2016, 23(7): 631–639. [DOI]
- [67] Zhu P, Wang Y, Wu J, Huang G, Liu B, Ye B, Du Y, Gao G, Tian Y, He L, Fan Z. lncBRM initiates YAP1 signalling activation to drive self-renewal of liver cancer stem cells. *Nat Commun*, 2016, 7: 13608. [DOI]
- [68] Yuan Jh, Yang f, Wang F, Ma JZ, Guo YJ, Tao QF, Liu F, Pan W, Wang TT, Zhou CC, Wang SB, Wang YZ, Yang Y, Yang N, Zhou WP, Yang GS, Sun SH. A long noncoding RNA activated by TGF- β promotes the invasion-metastasis cascade in hepatocellular carcinoma. *Cancer Cell*, 2014, 25(5): 666–681. [DOI]
- [69] Li T, Xie J, Shen C, Cheng D, Shi Y, Wu Z, Deng X, Chen H, Shen B, Peng C, Li H, Zhan Q, Zhu Z. Upregulation of long noncoding RNA ZEB1-AS1 promotes tumor metastasis and predicts poor prognosis in hepatocellular carcinoma. *Oncogene*, 2015, 35(12): 1575–1584. [DOI]
- [70] Bian Z, Jin L, Zhang J, Yin Y, Quan C, Hu Y, Feng Y, Liu H, Fei B, Mao Y, Zhou L, Qi X, Huang S, Hua D, Xing C, Huang Z. lncRNA -UCA1 enhances cell proliferation and 5-fluorouracil resistance in colorectal cancer by inhibiting MIR-204-5p. *Sci Rep*, 2016, 6: 23892. [DOI]
- [71] Wu Y, Xiong Q, Li S, Yang X, Ge F. Integrated proteomic and transcriptomic analysis reveals long noncoding RNA HOX transcript antisense intergenic RNA (HOTAIR) promotes hepatocellular carcinoma cell proliferation by regulating opioid growth factor receptor (OGFr). *Mol Cell Proteomics*, 2018, 17(1): 146–159. [DOI]
- [72] Stojic L, Niemczyk M, Orjalo A, Ito Y, Ruijter AE, Uribe-Lewis S, Joseph N, Weston S, Menon S, T. Odom D, Rinn J, Gergely F, Murrell A. Transcriptional silencing of long noncoding RNA GNG12-AS1 uncouples its transcriptional and product-related functions. *Nat Commun*, 2016, 7: 10406. [DOI]
- [73] Zheng J, Huang X, Tan W, Yu D, Du Z, Chang J, Wei L, Han Y, Wang C, Che X, Zhou Y, Miao X, Jiang G, Yu X, Yang X, Cao G, Zuo C, Li Z, Wang C, Cheung ST, Jia Y, Zheng X, Shen H, Wu C, Lin D. Pancreatic cancer risk variant in LINC00673 creates a miR-1231 binding site and interferes with PTPN11 degradation. *Nat Genet*, 2016, 48(7): 747–757. [DOI]
- [74] Rupaimoole R, Lee J, Haemmerle M, Ling H, Previs RA, Pradeep S, Wu SY, Ivan C, Ferracin M, Dennison JB, Millward NMZ, Nagaraja AS, Gharpure KM, McGuire M, Sam N, Armaiz-Pena GN, Sadaoui NC, Rodriguez-Aguayo C, Calin GA, Drapkin RI, Kovacs J, Mills GB, Zhang W, Lopez-Berestein G, Bhattacharya PK, Sood AK. Long noncoding RNA ceruloplasmin promotes cancer growth by altering glycolysis. *Cell Rep*, 2015, 13(11): 2395–2402. [DOI]
- [75] Yang H, Liu P, Zhang J, Peng X, Lu Z, Yu S, Meng Y, Tong WM, Chen J. Long noncoding RNA MIR31HG exhibits oncogenic property in pancreatic ductal adenocarcinoma and is negatively regulated by miR-193b. *Oncogene*, 2015, 35(28): 3647–3657. [DOI]
- [76] Ge Y, Yan X, Jin Y, Yang X, Yu X, Zhou L, Han S, Yuan Q, Yang M. MiRNA-192 and miRNA-204 directly suppress lncRNA HOTTIP and Interrupt *GLS1*-mediated glutaminolysis in hepatocellular carcinoma. *PLoS Genet*, 2015, 11(12): e1005726. [DOI]
- [77] Guarnerio J, Bezzi M, Jeong JC, Paffenholz SV, Berry K, Naldini MM, Lo-Coco F, Tay Y, Beck AH, Pandolfi PP. Oncogenic role of Fusion-circRNAs derived from cancer-associated chromosomal translocations. *Cell*, 2016, 165(2): 289–302. [DOI]
- [78] Yang Q, Du WW, Wu N, Yang W, Awan FM, Fang L, Ma J, Li X, Zeng Y, Yang Z, Dong J, Khorshidi A, Yang BB. A circular RNA promotes tumorigenesis by inducing c-myc nuclear translocation. *Cell Death Differ*, 2017, 24(9): 1609–1620. [DOI]
- [79] Li F, Zhang L, Li W, Deng J, Zheng J, An M, Lu J, Zhou Y. Circular RNA ITCH has inhibitory effect on ESCC by suppressing the Wnt/ β -catenin pathway. *Oncotarget*, 2015, 6(8): 6001–6013. [DOI]
- [80] Wan L, Zhang L, Fan K, Cheng ZX, Sun QC, Wang JJ. Circular RNA-ITCH suppresses lung cancer proliferation via inhibiting the Wnt/ β -catenin pathway. *Biomed Res Int*, 2016, 2016: 1579490. [DOI]
- [81] Huang G, Zhu H, Shi Y, Wu W, Cai H, Chen X. Cir-ITCH plays an inhibitory role in colorectal cancer by regulating the Wnt/ β -catenin pathway. *PLoS One*, 2015, 10(6): e0131225. [DOI]

- [82] Guo W, Zhang J, Zhang D, Cao S, Li G, Zhang S, Wang Z, Wen P, Yang H, Shi X, Pan J, Ye H. Polymorphisms and expression pattern of circular RNA circ-ITCH contributes to the carcinogenesis of hepatocellular carcinoma. *Oncotarget*, 2017, 8(29): 48169–48177. [DOI]
- [83] Li CL, Nie H, Wang M, Su LP, Li JF, Yu YY, Yan M, Qu QL, Zhu ZG, Liu BY. MicroRNA-155 is downregulated in gastric cancer cells and involved in cell metastasis. *Oncol Rep*, 2012, 27(6): 1960–1966. [DOI]
- [84] Barutcu AR, Lajoie BR, Mccord RP, Tye CE, Hong D, Messier TL, Browne G, van Wijnen AJ, Lian JB, Stein JL, Dekker J, Imbalzano AN, Stein GS. Chromatin interaction analysis reveals changes in small chromosome and telomere clustering between epithelial and breast cancer cells. *Genome Biol*, 2015, 16(1): 214. [DOI]
- [85] Taberlay PC, Achinger-kawecka J, Lun AT, Buske FA, Sabir K, Gould CM, Zotenko E, Bert SA, Giles KA, Bauer DC, Smyth GK, Stirzaker C. Three-dimensional disorganization of the cancer genome occurs coincident with long-range genetic and epigenetic alterations. *Genome Res*, 2016, 26(6): 719–731. [DOI]
- [86] Wu P, Li T, Li R, Jia L, Zhu P, Liu Y, Chen Q, Tang D, Yu Y, Li C. 3D genome of multiple myeloma reveals spatial genome disorganization associated with copy number variations. *Nat Commun*, 2017, 8(1): 1937. [DOI]
- [87] Flavahan WA, Drier Y, Liao BB, Gillespie SM, Venteicher AS, Stemmer-Rachamimov AO, Suvà ML, Bernstein BE. Insulator dysfunction and oncogene activation in IDH mutant gliomas. *Nature*, 2015, 529(7584): 110–114. [DOI]
- [88] Hnisz D, Weintraub AS, Day DS, Valton AL, Bak RO, Li CH, Goldmann J, Lajoie BR, Fan ZP, Sigova AA, Reddy J, Borges-Rivera D, Lee TI, Jaenisch R, Porteus MH, Dekker J, Young RA. Activation of proto-oncogenes by disruption of chromosome neighborhoods. *Science*, 2016, 351(6280): 1454–1458. [DOI]
- [89] Lin D, Hong P, Zhang S, Xu W, Jamal M, Yan K, Lei Y, Li L, Ruan Y, Fu ZF, Li G, Gao G. Digestion-ligation-only Hi-C is an efficient and cost-effective method for chromosome conformation capture. *Nat Genet*, 2018, 50(5): 754–763. [DOI]
- [90] Sheng W, LaFleur MW, Nguyen TH, Chen S, Chakravarthy A, Conway JR, Li Y, Chen H, Yang H, Hsu PH, Van Allen EM, Freeman GJ, De Carvalho DD, He HH, Sharpe AH, Shi Y. LSD1 ablation stimulates Anti-tumor immunity and enables checkpoint blockade. *Cell*, 2018, 174(3): 549–563.e519. [DOI]
- [91] Topper MJ, Vaz M, Chiappinelli KB, DeStefano Shields CE, Niknafs N, Yen RC, Wenzel A, Hicks J, Ballew M, Stone M, Tran PT, Zahnow CA, Hellmann MD, Anagnostou V, Strissel PL, Strick R, Velculescu VE, Baylin SB. Epigenetic therapy ties MYC depletion to reversing immune evasion and treating lung cancer. *Cell*, 2017, 171(6): 1284–1300.e21. [DOI]
- [92] Li X, Su Y, Sun B, Ji W, Peng Z, Xu Y, Wu M, Su C. An artificially designed interfering lncRNA expressed by oncolytic adenovirus competitively consumes OncomiRs to exert antitumor efficacy in hepatocellular carcinoma. *Mol Cancer Ther*, 2016, 15(7): 1436–1451. [DOI]
- [93] Hydbring P, Wang Y, Fassl A, Li X, Matia V, Otto T, Choi YJ, Sweeney KE, Suski JM, Yin H, Bogorad RL, Goel S, Yuzugullu H, Kauffman KJ, Yang J, Jin C, Li Y, Floris D, Swanson R, Ng K, Sicinska E, Anders L, Zhao JJ, Polyak K, Anderson DG, Li C, Sicinski P. Cell-Cycle-Targeting MicroRNAs as therapeutic tools against refractory cancers. *Cancer Cell*, 2017, 31(4): 576–590.e8. [DOI]
- [94] Almossalha LM, Bauer GM, Wu W, Cherkezyan L, Zhang D, Kendra A, Gladstein S, Chandler JE, VanDerway D, Seagle BLL, Ugolkov A, Billadeau DD, O'Halloran TV, Mazar AP, Roy HK, Szleifer I, Shahabi S, Backman V. Macro-genomic engineering via modulation of the scaling of chromatin packing density. *Nat Biomed Eng*, 2017, 1(11): 902–913. [DOI]
- [95] Zhang WC, Wells JM, Chow KH, Huang H, Yuan M, Saxena T, Melnick MA, Politi K, Asara JM, Costa DB, Bult CJ, Slack FJ. MiR-147b-mediated TCA cycle dysfunction and pseudohypoxia initiate drug tolerance to EGFR inhibitors in lung adenocarcinoma. *Nat Metab*, 2019, 1(4): 460–474. [DOI]
- [96] Shen SY, Singhanian R, Fehringier G, Chakravarthy A, Roehrl MHA, Chadwick D, Zuzarte PC, Borgida A, Wang TT, Li T, Kis O, Zhao Z, Spreafico A, Medina TDS, Wang Y, Roulois D, Ettayebi I, Chen Z, Chow S, Murphy T, Arruda A, O'Kane GM, Liu J, Mansour M, McPherson JD, O'Brien C, Leighl N, Bedard PL, Fleshner N, Liu G, Minden MD, Gallinger S, Goldenberg A, Pugh TJ, Hoffman MM, Bratman SV, Hung RJ, De Carvalho DD. Sensitive tumour detection and classification using plasma cell-free DNA methylomes. *Nature*, 2018, 563(7732): 579–583. [DOI]
- [97] Legendre C, Gooden GC, Johnson K, Martinez RA, Liang WS, Salhia B. Whole-genome bisulfite sequencing of cell-free DNA identifies signature associated with metastatic breast cancer. *Clin Epigenetics*, 2015, 7(1): 100. [DOI]
- [98] Vo JN, Cieslik M, Zhang Y, Shukla S, Xiao L, Zhang Y, Wu YM, Dhanasekaran SM, Engelke CG, Cao X, Robinson DR, Nesvizhskii AI, Chinnaiyan AM. The landscape of circular RNA in cancer. *Cell*, 2019, 176(4): 869–881.e13. [DOI]