

## 肿瘤表观遗传学治疗研究进展

娄 诚, Gong Feng, 杜 智

娄诚, 杜智, 天津市第三中心医院肝胆外科 天津市肝胆研究所 天津市人工细胞重点实验室 卫生部人工细胞工程技术研究中心 天津市 300170

Gong Feng, 南卡罗来纳大学病理科 美国哥伦比亚市 29208

娄诚, 副主任医师, 主要从事肝胆外科基础与临床工作.

作者贡献分布: 本文文献查找、总结、分析及写作由娄诚完成; Gong Feng与杜智负责校正.

通讯作者: 杜智, 教授, 300170, 天津市河东区津塘公路83号, 天津市第三中心医院肝胆外科; 天津市肝胆研究所; 天津市人工细胞重点实验室; 卫生部人工细胞工程技术研究中心. zhi-du@163.com  
电话: 022-84112117

收稿日期: 2017-02-07

修回日期: 2017-02-28

接受日期: 2017-03-13

在线出版日期: 2017-04-28

### Progress in research of tumor epigenetic therapy

Cheng Lou, Gong Feng, Zhi Du

Cheng Lou, Zhi Du, Department of Hepatobiliary Surgery, Third Central Hospital of Tianjin; Tianjin Institute of Hepatobiliary Disease; Tianjin Key Laboratory of Artificial Cell; Artificial Cell Engineering Technology Research Center of Public Health Ministry, Tianjin 300170, China

Gong Feng, Department of Pathology, Medical University of South Carolina, Charleston, SC 29208, United States

Correspondence to: Zhi Du, Professor, Department of Hepatobiliary Surgery, Third Central Hospital of Tianjin; Tianjin Institute of Hepatobiliary Disease; Tianjin Key Laboratory of Artificial Cell; Artificial Cell Engineering Technology Research Center of Public Health Ministry, 83 Jintang Road, Hedong District, Tianjin 300170, China. zhi-du@163.com

Received: 2017-02-07

Revised: 2017-02-28

Accepted: 2017-03-13

Published online: 2017-04-28

### Abstract

Epigenetic gene silencing is an almost universal feature of human malignancies, and its effects involve all the critical signaling pathways from tumor initiation to progression. Targeting epigenetic abnormalities has great potentials for tumor therapy. In recent years, epigenetic therapeutic drugs DNA methyltransferase inhibitors and histone deacetylase inhibitors, alone or in combination with other treatments, have exhibited outstanding results in the therapy of some hematogenous and solid tumors, which are undergoing rapid transformation from bench science to clinical trials. In this article, we review the recent progress of epigenetic therapy, with an aim to highlight the further research directions and accelerate the clinical transformation of epigenetic therapy.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Tumor epigenetic therapy; DNA methyltransferase inhibitors; Histone deacetylase inhibitors; Therapy

Lou C, Feng G, Du Z. Progress in research of tumor epigenetic therapy. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(12): 1071-1078 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i12/1071.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i12.1071>

### 摘要

表观遗传学沉默几乎是人类恶性肿瘤的普

### 背景资料

表观遗传学沉默是人类恶性肿瘤的普遍特征, 其影响涉及从肿瘤发生到进展的几乎所有信号通路, 靶向表观遗传学异常在肿瘤治疗领域具有巨大的潜力. 高通量测序和增强的计算机处理能力促进了表观遗传学的药物开发和机制研究, 这些基础研究又进一步促进了相关的临床试验.

### 同行评议者

高英堂, 研究员, 天津市第三中心医院; 孟忠吉, 教授, 湖北医药学院附属太和医院感染科; 姚登福, 教授, 南通大学附属医院

# ■ 研发前沿

现有表观遗传学药物均存在明显细胞毒性和作用机制局限性。目前研究热点集中于各种新型表观遗传学药物的开发和肿瘤化疗、放疗、激素治疗、免疫治疗等的联合应用上。

遍特征, 其影响涉及从肿瘤起始到进展的所有关键信号通路, 靶向表观遗传学异常具有巨大潜力。近年来, 表观遗传学治疗药物DNA甲基转移酶抑制剂与组蛋白去乙酰化酶抑制剂单独或与其他治疗相结合, 在一些血源性肿瘤及实体瘤中获得了突出的疗效, 正在实现从实验室到临床的快速转化。本文就表观遗传学治疗药物单独及与其他治疗相结合在肿瘤基础与临床研究中的相关进展作一综述, 以便发现并确定进一步的研究方向, 加速其向肿瘤临床的转化。

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 肿瘤表观遗传学; DNA甲基转移酶抑制剂; 组蛋白去乙酰化酶抑制剂; 治疗

**核心提要:** 表观遗传学治疗是近年来转化医学的热点。本文从表观遗传学两类治疗药物出发, 阐述其自身优劣, 并逐一探讨两类药物自身联合以及与化疗、放疗、激素治疗、免疫治疗相结合, 在肿瘤治疗中的最新进展。

姜斌, Gong Feng, 杜智. 肿瘤表观遗传学治疗研究进展. 世界华人消化杂志 2017; 25(12): 1071-1078 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i12/1071.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i12.1071>

## 0 引言

肿瘤表观遗传学是指与肿瘤相关的不涉及核酸序列改变, 但可导致可遗传基因表达改变的各种异常的总称, 主要表现为整体基因组DNA甲基化水平的减低, 特异性组蛋白修饰的缺失和抑癌基因启动子区高甲基化失活。与基因组异常不同, 肿瘤表观遗传学异常通过修饰、控制基因组DNA序列的空间结构, 实现基因表达调控, 参与肿瘤的发生、发展过程。由于其不改变基因组DNA序列的特性, 因此, 这些表观遗传学异常均是可逆性改变, 这就为肿瘤的表观遗传学治疗提供了依据。近年来, 肿瘤表观遗传学治疗取得了显著的进展, 这主要得益于全基因组高通量测序技术的出现以及增强的计算机处理能力, 研究者可以检测到与表观遗传学修饰相关的全部基因表达改变, 这些知识正在迅速转化为肿瘤治疗和预防的手段<sup>[1]</sup>。表观遗传学治疗中最经典的两类药物分别是DNA甲基转移酶抑制剂

(DNA methyltransferase inhibitors, DNMTi)和组蛋白去乙酰化酶抑制剂(histone deacetylase inhibitors, HDACi), 本文将就目前这两类药物及其与肿瘤其他治疗联合应用的最新进展作一综述。

## 1 DNA甲基转移酶抑制剂

DNA甲基转移酶抑制剂是一类胞嘧啶核苷类似物, 他可以掺入正在复制的DNA链中, 与DNA甲基转移酶活性中心共价结合, 启动该酶蛋白降解途径, 实现对其功能不可逆的抑制作用<sup>[2]</sup>。其代表药物为地西他滨(decitabine, DAC)和阿扎胞苷(azacitidine, AZA)。由于严重的细胞毒作用, 该类药物的研究进展缓慢。直至90年代, 多个研究团队先后发现, 该类药物只有在低剂量下才能发挥与去甲基化相关的抗肿瘤效应, 这一发现开创了表观遗传学治疗的先河<sup>[3]</sup>。更深入的机制研究发现, DAC、AZA等药物低剂量短时间的暴露即可获得持久疗效, 这种效果涉及从肿瘤起源到进展的几乎所有信号通路, 可以减少从血源性肿瘤到实体瘤在内多种肿瘤细胞的肿瘤特质<sup>[4]</sup>。在一系列令人兴奋的临床试验支持下, DAC与AZA已被FDA批准用于多种血源性肿瘤的治疗<sup>[5,6]</sup>。

进一步的研究<sup>[7]</sup>发现, 尽管DNMTi在血源性肿瘤中展现出了巨大的临床前景, 但对于实体瘤治疗则效果欠佳。这主要与其细胞周期特异性的作用方式和特殊的药物代谢动力学有关。由于该药仅作用于细胞增殖的S期, 对于增殖指数较小的实体瘤治疗, 药物在体内长时间低浓度的持续暴露是发挥作用的关键, 而该类药物在水溶液中已经很不稳定, 在体内则迅速被胞苷脱氨酶(cytidine deaminase, CDA)脱氨水解, 其在血浆中的1 h清除率超过90%, 大大限制了其在实体瘤中的疗效<sup>[8,9]</sup>。目前临床的解决策略集中于高剂量下的有计划给药, 但又由于该药较强细胞毒性的用药限制, 整体治疗效果仍不理想<sup>[10]</sup>。如何优化DNMTi药物的药物代谢动力学是目前研究的热点。改变底物分子, 避免CDA降解是新药开发的策略之一。一个较新的复合物SGI-110, 是将DAC与鸟苷结合, 形成DAC的前体药, 该复合物不被CDA分解, 而且由于其双核酸结构, 其去甲基化能力更高效<sup>[11]</sup>。临床试验已经证实, SGI-110是目前所有DNMTi中作用最强, 最有前途的药物, 但其仍

存在水溶液中不稳定的缺陷<sup>[8,12]</sup>.

由于肝脏和肠道均富含CDA, 因此之前的核酸类药物均采用静脉或皮下等肠外途径给药, 但作为一种更快捷方便, 而且利于长时间小量给药的方式, 临床DNMTi口服用药的努力始终没有放弃. 前期研究<sup>[13]</sup>发现, AZADAC口服仅有少于5%的药物进入血浆, 口服最大耐受剂量为480 mg/m<sup>2</sup>, 腹泻是主要的问题. 联合应用胞苷脱氨酶抑制剂是一种可能的解决方案. 四氢尿苷(tetrahydrouridine, THU)是CDA的竞争性抑制剂, 动物实验显示, 口服CDA之前口服THU可减少CDA的有害峰值, 增加肿瘤细胞的药物暴露, 同时减少CDA药代动力学方面的个体差异. 但THU本身也不稳定, 需要在CDA用药前60 min新鲜配置, 而且其对DAC疗效的改善也仅是中度, 因此临床应用尚不满意<sup>[14]</sup>. 近来出现的THU氟化衍生物E7727增加了自身的稳定性, 动物实验显示, 口服DAC之前30 min口服E7727, 可提高DAC的药时曲线数倍, 且并未发生可观察的不良反应<sup>[15]</sup>. 受此实验鼓舞, 目前E7727的I期临床试验正在进行中<sup>[16]</sup>.

## 2 组蛋白去乙酰化酶抑制剂

染色质基本单位核小体由DNA双螺旋缠绕组蛋白八聚物组成, 每个组蛋白外突的氮末端可接受多种翻译后修饰, 被称为组蛋白尾, 是表观遗传学重要的调节位点, 其中组蛋白乙酰化修饰具有重要的病理生理意义. 该修饰由组蛋白乙酰转移酶介导, 组蛋白乙酰化改变可以使染色质空间构象变得松散、开放, 便于基因转录表达, 而组蛋白脱乙酰酶(histone deacetylase, HDAC)则相反, 介导染色质紧缩, 基因沉默. 除此之外, 组蛋白乙酰化修饰尚可调节染色质时效控制、DNA损伤检查点激活、破损DNA修复等重要细胞复制过程. HDAC还可引起其他核蛋白的去乙酰化反应, 如P53、GATA-1、E2F、Rb、血管化调节蛋白等, 功能广泛<sup>[17,18]</sup>. 研究<sup>[19]</sup>显示, 作为表观遗传学治疗靶点, 应用HDACi可抑制肿瘤细胞增殖, 诱导其凋亡, 但目前尚不清楚这一效应对肿瘤表观遗传学异常的逆转还是对其他细胞生长调控的影响所致.

早期的HDACi如丙戊酸、丁酸苯酯等治疗效果有限, 未能临床应用. 而近期开发出的药物伏立诺他(vorinostat, SAHA)在难治性T细胞淋巴瘤的一系列临床试验中展现出了令

人惊喜的疗效, 该药于2006-10-06获得美国FDA批准上市, 成为表观遗传学治疗进入临床的里程碑<sup>[20]</sup>. 随后发展出的另一种选择性HDACi恩替诺特于2009年也获得了美国FDA批准用于皮肤T细胞淋巴瘤的治疗<sup>[21]</sup>. 近年来, 该领域新药的研发层出不穷, bilinostat、panobinostat、entinostat、chidamide、SB939、LAQ824等HDACi药物陆续进入基础和临床的研究中, 均取得了一定的效果. 但随着研究的深入, HDACi类药物的局限性也逐渐显露, 与在血源性肿瘤中取得的显著疗效不同, 大量HDACi在实体瘤的I、II期临床试验结果令人失望. 这些研究<sup>[22-24]</sup>共同指出, 由于较大的药物剂量需求, 宽泛的作用机制, HDACi单药应用不良反应严重, 尚不能满足临床实体瘤治疗的需要.

## 3 DNMTi与HDACi的联合治疗

由于HDACi单药治疗的局限性, 1999年, Cameron等<sup>[25]</sup>首先进行了DNMTi与HDACi联合治疗的尝试, 结果显示, 单独HDACi不能使肿瘤细胞沉默的抑癌基因重新表达, 除非与DNMTi联合应用. 随后的体外实验进一步显示, HDACiDNMTi联合应用可放大DNMTi在肿瘤中重新表达甲基化失活基因的效应<sup>[26]</sup>. 但临床试验的结果却并不一致. 2011年, Juergens等<sup>[27]</sup>一项针对难治性晚期非小细胞肺癌的I/II临床试验取得了令人振奋的结果, 在全部45例应用entinostat和AZA的患者中, 1例患者获得了完全缓解, 1例部分缓解患者治疗后22 mo无肿瘤进展, 10例患者病情稳定至少3 mo, 该研究提示低剂量entinostat和AZA的联合应用可在部分晚期非小细胞肺癌患者中获得客观、持久的缓解. 而另一个应用相同方案治疗转移性结直肠癌的II期临床试验却未见任何临床缓解<sup>[17]</sup>. 相应的联合治疗在血源性肿瘤中的结果也并不相同, 这一点尚无法解释. 近年来的基础研究<sup>[28,29]</sup>部分揭示了植物中组蛋白修饰与DNA甲基化之间的调控机制, 但在人类, 二者的关系尚不清楚. 未来对于二者之间调控机制的理解将会帮助临床预测疗效, 优选患者, 以获得更佳的临床结局.

## 4 表观遗传学治疗与化疗的联合应用

肿瘤干细胞或类干细胞的存在是化疗耐药的重要原因. 研究<sup>[30-32]</sup>发现, DNMTi不仅作用于

**■ 相关报道**  
在Wrangle等的研究中, 5个接受表观遗传学治疗后进展的非小细胞肺癌患者入组抗PD-1和抗PD-L1的免疫治疗, 相比整体20%的缓解率, 该5例患者全部实现临床缓解, 其中3例患者按照RECIST标准实现高级反应, 提示表观遗传学治疗与免疫检查点治疗的协同效应.



## ■ 创新盘点

本文首先阐述了表观遗传学药物发展的历程和优缺点, 随后从该类药物单独或与其他治疗联合应用的角度, 阐述了近年来迅速发展的临床试验和相关机制研究, 充分展现了表观遗传学治疗在转化医学领域的特质。

肿瘤细胞, 还可同时作用于肿瘤前体细胞, 不仅增加其凋亡, 还可阻止其进入细胞周期并促使其进一步分化。越来越多的证据表明, 将表观遗传学治疗与化疗联合应用可协同化疗效果, 逆转化疗耐药。Wang等<sup>[33]</sup>研究显示, SGI-110可驱动卵巢癌中类干细胞样细胞肿瘤特质减少, 分化基因重新表达, 表型进一步分化, 并对铂类药物重新敏感。Fu等<sup>[34]</sup>联合应用AZA与卡铂治疗晚期铂类耐药的卵巢癌患者, 在近半数患者获得持久的疾病稳定。在Matei等<sup>[35]</sup>的研究中, 低剂量DAC与卡铂联用, 在17例晚期铂类耐药的卵巢癌患者中获得了35%的客观缓解率和10.2 mo的无疾病进展期。对于不同肿瘤的其他药物组合也有类似的结果。Ishiguro等<sup>[36]</sup>研究证实, DAC可显著增加结肠癌细胞对伊立替康的药物敏感性, 在此基础上, 一项联合应用SGI-110和伊立替康治疗化疗耐药转移性结直肠癌患者的I/II期临床试验正在进行。Juergens等<sup>[27]</sup>选择已存在化疗耐药的肺非小细胞肺癌患者, 再次化疗前给予entinostat和AZA联合治疗, 结果显示, 25%的患者疾病稳定, 化疗有效。Ramalingam等<sup>[37]</sup>在转移性非小细胞肺癌患者中联合应用铂类、紫杉醇与HDACi, 与安慰剂组对比, 客观缓解率、疾病无进展期和整体生存期均明显改善。在另一项针对44例转移性乳腺癌的I期临床试验中, 联合应用紫杉醇、vorinostat和贝伐单抗可获得55%的客观缓解率<sup>[38]</sup>。进一步的机制研究<sup>[39]</sup>显示, 这些化疗的协同和耐药调控可能涉及多个信号通路。DNMTi可能通过调节凋亡相关蛋白TRAIL、Caspase8、Caspase9、AP-2 $\alpha$ 等的表达, 纠正化疗耐药中凋亡机制的缺陷, 实现化疗敏感; 过表达的DNMT1和DNMT3b可通过上调原癌基因*AP-1*诱发氧化应激反应导致化疗耐药, DNMTi可在高表达DNMT同工酶肿瘤的化疗耐药中发挥作用; DNMTi可通过上调PTEN/PI3K/Akt信号通路, 并与DNA链不可逆结合诱发DNA双链断裂, 与阿霉素等细胞毒类化疗药物形成协同效应, 此外, DNMTi还可通过恢复甲基化失活的错配修复基因*MLH1*和*MGMT*等活性, 增加化疗敏感性。在如此众多的基础和临床证据面前, 这一领域的研究正在日趋成熟。

## 5 表观遗传学治疗与放疗的联合应用

DNMTi是放疗的敏感剂, 一方面, 放疗在细胞

周期G<sub>1</sub>期耐药, G<sub>2</sub>/M期敏感, 而DNMTi是G<sub>1</sub>期敏感, 二者可协同发挥作用, 另一方面, DNMTi的细胞毒作用可以使放疗导致的单链损伤DNA更加难以修复, 实现放疗的协同效应<sup>[40]</sup>。临床前研究<sup>[41]</sup>证实, 小剂量DAC可以显著增加放疗引起的骨肉瘤细胞凋亡率。HDACi同样具有放疗增敏的效果, 其作用在非小细胞肺癌、鳞癌等细胞系研究中已获证实, 已经完成的HDACi与脑肿瘤放疗联合应用的I期临床试验也已证实了其安全性, 目前一些I或II期的临床研究仍在进行, 尚无结果<sup>[42-44]</sup>。目前研究<sup>[39]</sup>显示, 表观遗传学治疗导致放疗敏感的部分机制可能与*P53*、*RASSF1A*、*DAPK*等基因的高甲基化失活有关。

## 6 表观遗传学治疗与激素的联合应用

乳腺癌中雌激素受体的表达对于激素治疗效果至关重要, 现已证实表观遗传学治疗可以使沉默的雌激素受体基因重新表达, 恢复对他莫昔芬的敏感性<sup>[45]</sup>。不仅如此, 研究<sup>[46]</sup>表明, 对于绝经后妇女芳香酶抑制剂耐药的乳腺癌患者, DNMTi联合HDACi可明显增加芳香酶抑制剂的疗效, 起到恢复激素敏感和激素协同的效应。在一项随机双盲的II期临床试验中, entinostat明显改善了绝经后妇女芳香酶抑制剂耐药患者对于依西美坦的效果, 无病生存期与整体生存期均得到了显著提高, 展现了很好的临床前景<sup>[47]</sup>。目前, 一些III期临床试验正在进行中。

## 7 表观遗传学治疗与免疫治疗的联合应用

免疫检查点治疗是近年来肿瘤治疗的最大热点, 机体免疫系统中细胞毒性T淋巴细胞对肿瘤细胞的免疫耐受是肿瘤形成的基础, 近年来最大的进展来源于对控制T淋巴细胞抗肿瘤效应的配体、受体间缺陷的认识, 目前应用的抗CTLA-4、抗PD-1、抗PD-L1等药物即是针对T细胞或肿瘤表面配受体抑制分子的抗体, 通过机体免疫系统对肿瘤的重新识别实现肿瘤杀伤。在随后的一系列临床试验中, 免疫检查点治疗在黑色素瘤和非小细胞肺癌中获得了显著的疗效, 基于此, 2015年, FDA批准了该治疗在上述肿瘤中的临床应用<sup>[48]</sup>。但尽管如此, 多数肿瘤患者对该治疗仍不敏感, 未来的联合治疗仍应是免疫治疗发展的方向。在Wrangle等<sup>[49]</sup>的研究中, 5个接受了表观遗传学治疗后进展的非小细胞肺癌患者入组了抗PD-1和抗

PD-L1的免疫治疗,与整体仅有的20%缓解率(无进展生存>24 wk)相比,该5例患者全部实现了临床缓解,而且其中3例患者按照RECIST标准实现了高级反应,这一结果引起了高度关注,作者得出结论,之前的表观遗传学治疗大大改善了免疫检查点治疗的疗效。随后的基础研究逐渐揭示了相关的机制。HDACi,尤其是DNMTi可以使NY-ESO-1和MAGE等发育性抗原重新表达,诱导了癌细胞的免疫原性,增强了免疫治疗的效果。这些抗原通常在胚胎早期表达,在正常成熟细胞表观遗传学失活<sup>[50]</sup>。这其中还有一些内源性逆转录病毒获得了重新表达,这些双链RNA被细胞质所识别,可以诱导干扰素相关病毒防御机制的上调<sup>[51]</sup>。此外,表观遗传学治疗还可通过恢复肿瘤细胞减弱的HLA-I类抗原的抗原性,增强T细胞活性,增加肿瘤细胞对于自然杀伤细胞的敏感性等,协同免疫治疗,发挥疗效,而且二者之间无明显不良反应重叠<sup>[52]</sup>。近来的一项重要研究显示,短时间、小剂量AZA处理的63种乳腺癌、结直肠癌和卵巢癌细胞系,有明显共性的免疫相关基因上调,研究者将其中涉及免疫调节路径且两倍以上上调的基因统称为AIMs(AZA Immune gene set),随后的临床检测也验证了这组基因在经历了表观遗传学治疗的患者体内类似的改变。研究者推测,未来可以将患者按照AIM水平进行分层,用以预测免疫治疗疗效<sup>[50]</sup>。应该说,表观遗传学与免疫治疗的联合刚刚开始就已经展示出了巨大的优势,更多的临床试验正在进行,结果令人期待。

## 8 结论

表观遗传学沉默几乎是人类恶性肿瘤的普遍特征,其影响涉及从肿瘤起始到进展的所有关键信号通路,尤其是与其他治疗相关的肿瘤化疗耐药、干细胞分化、免疫监视等通路,靶向表观遗传学异常具有巨大的潜力。但目前的表观遗传学治疗仍存在许多问题,如表观遗传学药物药代动力学的局限性,实体瘤表观遗传学治疗效果的不理想,相应分子标志的缺乏以及没有成熟的联合治疗方案等等。这些问题必将引领新的研究热点,如肿瘤表观遗传学与遗传学之间关系的研究、针对不同靶点药物的开发,相应分子标志物的发现,不同组合方案在各种肿瘤中的临床试验等等。相信在不远的将

来,表观遗传学治疗定会给肿瘤的基础和临床研究带来更大的惊喜。

## 9 参考文献

- Shen H, Laird PW. Interplay between the cancer genome and epigenome. *Cell* 2013; 153: 38-55 [PMID: 23540689 DOI: 10.1016/j.cell.2013.03.008]
- Issa JP. DNA methylation as a therapeutic target in cancer. *Clin Cancer Res* 2007; 13: 1634-1637 [PMID: 17363514 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-06-2076]
- Egger G, Liang G, Aparicio A, Jones PA. Epigenetics in human disease and prospects for epigenetic therapy. *Nature* 2004; 429: 457-463 [PMID: 15164071 DOI: 10.1038/nature02625]
- Tsai HC, Li H, Van Neste L, Cai Y, Robert C, Rassool FV, Shin JJ, Harbom KM, Beaty R, Pappou E, Harris J, Yen RW, Ahuja N, Brock MV, Stearns V, Feller-Kopman D, Yarmus LB, Lin YC, Welm AL, Issa JP, Minn I, Matsui W, Jang YY, Sharkis SJ, Baylin SB, Zahnow CA. Transient low doses of DNA-demethylating agents exert durable antitumor effects on hematological and epithelial tumor cells. *Cancer Cell* 2012; 21: 430-446 [PMID: 22439938 DOI: 10.1016/j.ccr.2011.12.029]
- Kaminskas E, Farrell AT, Wang YC, Sridhara R, Pazdur R. FDA drug approval summary: azacitidine (5-azacytidine, Vidaza) for injectable suspension. *Oncologist* 2005; 10: 176-182 [PMID: 15793220 DOI: 10.1634/theoncologist.10-3-176]
- Steensma DP, Baer MR, Slack JL, Buckstein R, Godley LA, Garcia-Manero G, Albitar M, Larsen JS, Arora S, Cullen MT, Kantarjian H. Multicenter study of decitabine administered daily for 5 days every 4 weeks to adults with myelodysplastic syndromes: the alternative dosing for outpatient treatment (ADOPT) trial. *J Clin Oncol* 2009; 27: 3842-3848 [PMID: 19528372 DOI: 10.1200/JCO.2008.19.6550]
- Stewart DJ, Issa JP, Kurzrock R, Nunez MI, Jelinek J, Hong D, Oki Y, Guo Z, Gupta S, Wistuba II. Decitabine effect on tumor global DNA methylation and other parameters in a phase I trial in refractory solid tumors and lymphomas. *Clin Cancer Res* 2009; 15: 3881-3888 [PMID: 19470736 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-08-2196]
- Derissen EJ, Beijnen JH, Schellens JH. Concise drug review: azacitidine and decitabine. *Oncologist* 2013; 18: 619-624 [PMID: 23671007 DOI: 10.1634/theoncologist.2012-0465]
- Yang AS, Doshi KD, Choi SW, Mason JB, Mannari RK, Gharybian V, Luna R, Rashid A, Shen L, Estecio MR, Kantarjian HM, Garcia-Manero G, Issa JP. DNA methylation changes after 5-aza-2'-deoxycytidine therapy in patients with leukemia. *Cancer Res* 2006; 66: 5495-5503 [PMID: 16707479 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-05-2385]
- Karahoca M, Momparler RL. Pharmacokinetic and pharmacodynamic analysis of 5-aza-2'-deoxycytidine (decitabine) in the design of its dose-schedule for cancer therapy. *Clin Epigenetics* 2013; 5: 3 [PMID: 23369223 DOI: 10.1186/1868-7083-5-3]
- Chuang JC, Warner SL, Vollmer D, Vankayalapati

## 应用要点

未来表观遗传学治疗向临床的转化离不开新型表观遗传学药物的研发,分子标志物的寻找以及与其他治疗联合应用策略的成熟。

# 同行评价

近年来肿瘤表观遗传学治疗领域进展迅速, 展现出巨大的临床前景, 本文对表观遗传学治疗最新的进展做了系统的阐述, 为进一步的基础和临床研究指明了方向. 本文文字流畅, 逻辑清楚, 具有较高的学术价值.

- H, Redkar S, Bearss DJ, Qiu X, Yoo CB, Jones PA. S110, a 5-Aza-2'-deoxycytidine-containing dinucleotide, is an effective DNA methylation inhibitor in vivo and can reduce tumor growth. *Mol Cancer Ther* 2010; 9: 1443-1450 [PMID: 20442312 DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-09-1048]
- 12 Issa JP, Roboz G, Rizzieri D, Jabbour E, Stock W, O'Connell C, Yee K, Tibes R, Griffiths EA, Walsh K, Daver N, Chung W, Naim S, Taverna P, Oganessian A, Hao Y, Lowder JN, Azab M, Kantarjian H. Safety and tolerability of guadecitabine (SGI-110) in patients with myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukaemia: a multicentre, randomised, dose-escalation phase 1 study. *Lancet Oncol* 2015; 16: 1099-1110 [PMID: 26296954 DOI: 10.1016/S1470-2045(15)00038-8]
- 13 Garcia-Manero G, Gore SD, Cogle C, Ward R, Shi T, Macbeth KJ, Laille E, Giordano H, Sakoian S, Jabbour E, Kantarjian H, Skikne B. Phase I study of oral azacitidine in myelodysplastic syndromes, chronic myelomonocytic leukemia, and acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 2011; 29: 2521-2527 [PMID: 21576646 DOI: 10.1200/JCO.2010.34.4226]
- 14 Lavelle D, Vaitkus K, Ling Y, Ruiz MA, Mahfouz R, Ng KP, Negrotto S, Smith N, Terse P, Engelke KJ, Covey J, Chan KK, Desimone J, Sauntharajah Y. Effects of tetrahydrouridine on pharmacokinetics and pharmacodynamics of oral decitabine. *Blood* 2012; 119: 1240-1247 [PMID: 22160381 DOI: 10.1182/blood-2011-08-371690]
- 15 Lowder JN, Taverna P, Issa JP. Will next-generation agents deliver on the promise of epigenetic hypomethylation therapy? *Epigenomics* 2015; 7: 1083-1088 [PMID: 26541345 DOI: 10.2217/epi.15.66]
- 16 Pharmacokinetic guided dose escalation and dose confirmation with oral decitabine and oral CD4i in Patients with MDS. ClinicalTrials Database: NCT02103478. Available from: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02103478>
- 17 Juo YY, Gong XJ, Mishra A, Cui X, Baylin SB, Azad NS, Ahuja N. Epigenetic therapy for solid tumors: from bench science to clinical trials. *Epigenomics* 2015; 7: 215-235 [PMID: 25942532 DOI: 10.2217/epi.14.73]
- 18 Bose P, Dai Y, Grant S. Histone deacetylase inhibitor (HDACI) mechanisms of action: emerging insights. *Pharmacol Ther* 2014; 143: 323-336 [PMID: 24769080 DOI: 10.1016/j.pharmthera.2014.04.004]
- 19 Robert C, Rassool FV. HDAC inhibitors: roles of DNA damage and repair. *Adv Cancer Res* 2012; 116: 87-129 [PMID: 23088869 DOI: 10.1016/B978-0-12-394387-3.00003-3]
- 20 Jones PA, Baylin SB. The epigenomics of cancer. *Cell* 2007; 128: 683-692 [PMID: 17320506 DOI: 10.1016/j.cell.2007.01.029]
- 21 VanderMolen KM, McCulloch W, Pearce CJ, Oberlies NH. Romidepsin (Istodax, NSC 630176, FR901228, FK228, depsipeptide): a natural product recently approved for cutaneous T-cell lymphoma. *J Antibiot (Tokyo)* 2011; 64: 525-531 [PMID: 21587264 DOI: 10.1038/ja.2011.35]
- 22 Azad N, Zahnow CA, Rudin CM, Baylin SB. The future of epigenetic therapy in solid tumours--lessons from the past. *Nat Rev Clin Oncol* 2013; 10: 256-266 [PMID: 23546521 DOI: 10.1038/nrclinonc.2013.42]
- 23 Ahuja N, Easwaran H, Baylin SB. Harnessing the potential of epigenetic therapy to target solid tumors. *J Clin Invest* 2014; 124: 56-63 [PMID: 24382390 DOI: 10.1172/JCI69736]
- 24 West AC, Johnstone RW. New and emerging HDAC inhibitors for cancer treatment. *J Clin Invest* 2014; 124: 30-39 [PMID: 24382387 DOI: 10.1172/JCI69738]
- 25 Cameron EE, Bachman KE, Myöhänen S, Herman JG, Baylin SB. Synergy of demethylation and histone deacetylase inhibition in the re-expression of genes silenced in cancer. *Nat Genet* 1999; 21: 103-107 [PMID: 9916800 DOI: 10.1038/5047]
- 26 Cai Y, Geutjes EJ, de Lint K, Roepman P, Bruurs L, Yu LR, Wang W, van Blijswijk J, Mohammad H, de Rink I, Bernards R, Baylin SB. The NuRD complex cooperates with DNMTs to maintain silencing of key colorectal tumor suppressor genes. *Oncogene* 2014; 33: 2157-2168 [PMID: 23708667 DOI: 10.1038/onc.2013.178]
- 27 Juergens RA, Wrangle J, Vendetti FP, Murphy SC, Zhao M, Coleman B, Sebree R, Rodgers K, Hooker CM, Franco N, Lee B, Tsai S, Delgado IE, Rudek MA, Belinsky SA, Herman JG, Baylin SB, Brock MV, Rudin CM. Combination epigenetic therapy has efficacy in patients with refractory advanced non-small cell lung cancer. *Cancer Discov* 2011; 1: 598-607 [PMID: 22586682 DOI: 10.1158/2159-8290.CD-11-0214]
- 28 Tamaru H, Selker EU. A histone H3 methyltransferase controls DNA methylation in *Neurospora crassa*. *Nature* 2001; 414: 277-283 [PMID: 11713521 DOI: 10.1038/35104508]
- 29 Vaissière T, Sawan C, Herczeg Z. Epigenetic interplay between histone modifications and DNA methylation in gene silencing. *Mutat Res* 2008; 659: 40-48 [PMID: 18407786 DOI: 10.1016/j.mmrrev.2008.02.004]
- 30 Ahuja N, Sharma AR, Baylin SB. Epigenetic Therapeutics: A New Weapon in the War Against Cancer. *Annu Rev Med* 2016; 67: 73-89 [PMID: 26768237 DOI: 10.1146/annurev-med-111314-035900]
- 31 Sharma SV, Lee DY, Li B, Quinlan MP, Takahashi F, Maheswaran S, McDermott U, Azizian N, Zou L, Fischbach MA, Wong KK, Brandstetter K, Wittner B, Ramaswamy S, Classon M, Settleman J. A chromatin-mediated reversible drug-tolerant state in cancer cell subpopulations. *Cell* 2010; 141: 69-80 [PMID: 20371346 DOI: 10.1016/j.cell.2010.02.027]
- 32 Roesch A, Fukunaga-Kalabis M, Schmidt EC, Zabierowski SE, Brafford PA, Vultur A, Basu D, Gimotty P, Vogt T, Herlyn M. A temporarily distinct subpopulation of slow-cycling melanoma cells is required for continuous tumor growth. *Cell* 2010; 141: 583-594 [PMID: 20478252 DOI: 10.1016/j.cell.2010.04.020]
- 33 Wang Y, Cardenas H, Fang F, Condello S, Taverna P, Segar M, Liu Y, Nephew KP, Matei D. Epigenetic targeting of ovarian cancer stem cells. *Cancer Res* 2014; 74: 4922-4936 [PMID: 25035395 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-14-1022]



- 34 Fu S, Hu W, Iyer R, Kavanagh JJ, Coleman RL, Levenback CF, Sood AK, Wolf JK, Gershenson DM, Markman M, Hennessy BT, Kurzrock R, Bast RC. Phase 1b-2a study to reverse platinum resistance through use of a hypomethylating agent, azacitidine, in patients with platinum-resistant or platinum-refractory epithelial ovarian cancer. *Cancer* 2011; 117: 1661-1669 [PMID: 21472713 DOI: 10.1002/cncr.25701]
- 35 Matei D, Fang F, Shen C, Schilder J, Arnold A, Zeng Y, Berry WA, Huang T, Nephew KP. Epigenetic resensitization to platinum in ovarian cancer. *Cancer Res* 2012; 72: 2197-2205 [PMID: 22549947 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-11-3909]
- 36 Ishiguro M, Iida S, Uetake H, Morita S, Makino H, Kato K, Takagi Y, Enomoto M, Sugihara K. Effect of combined therapy with low-dose 5-aza-2'-deoxycytidine and irinotecan on colon cancer cell line HCT-15. *Ann Surg Oncol* 2007; 14: 1752-1762 [PMID: 17195906 DOI: 10.1245/s10434-006-9285-4]
- 37 Ramalingam SS, Maitland ML, Frankel P, Argiris AE, Koczywas M, Gitlitz B, Thomas S, Espinoza-Delgado I, Vokes EE, Gandara DR, Belani CP. Carboplatin and Paclitaxel in combination with either vorinostat or placebo for first-line therapy of advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28: 56-62 [PMID: 19933908 DOI: 10.1200/JCO.2009.24.9094]
- 38 Ramaswamy B, Fiskus W, Cohen B, Pellegrino C, Hershman DL, Chuang E, Luu T, Somlo G, Goetz M, Swaby R, Shapiro CL, Stearns V, Christos P, Espinoza-Delgado I, Bhalla K, Sparano JA. Phase I-II study of vorinostat plus paclitaxel and bevacizumab in metastatic breast cancer: evidence for vorinostat-induced tubulin acetylation and Hsp90 inhibition in vivo. *Breast Cancer Res Treat* 2012; 132: 1063-1072 [PMID: 22200869 DOI: 10.1007/s10549-011-1928-x]
- 39 Gravina GL, Festuccia C, Marampon F, Popov VM, Pestell RG, Zani BM, Tombolini V. Biological rationale for the use of DNA methyltransferase inhibitors as new strategy for modulation of tumor response to chemotherapy and radiation. *Mol Cancer* 2010; 9: 305 [PMID: 21108789 DOI: 10.1186/1476-4598-9-305]
- 40 Ren J, Chu Y, Ma H, Zhang Y, Zhang X, Zhao D, Li Z, Wang J, Gao YE, Xiao L, Liu R, Qian J, Liu Y, Wei H, Jiang S. Epigenetic interventions increase the radiation sensitivity of cancer cells. *Curr Pharm Des* 2014; 20: 1857-1865 [PMID: 23888958 DOI: 10.2174/13816128113199990529]
- 41 Li Y, Geng P, Jiang W, Wang Y, Yao J, Lin X, Liu J, Huang L, Su B, Chen H. Enhancement of radiosensitivity by 5-Aza-CdR through activation of G2/M checkpoint response and apoptosis in osteosarcoma cells. *Tumour Biol* 2014; 35: 4831-4839 [PMID: 24474250 DOI: 10.1007/s13277-014-1634-5]
- 42 Knipstein JA, Birks DK, Donson AM, Alimova I, Foreman NK, Vibhakkar R. Histone deacetylase inhibition decreases proliferation and potentiates the effect of ionizing radiation in atypical teratoid/rhabdoid tumor cells. *Neuro Oncol* 2012; 14: 175-183 [PMID: 22156471 DOI: 10.1093/neuonc/nor208]
- 43 Shi W, Lawrence YR, Choy H, Werner-Wasik M, Andrews DW, Evans JJ, Judy KD, Farrell CJ, Moshel Y, Berger AC, Bar-Ad V, Dicker AP. Vorinostat as a radiosensitizer for brain metastasis: a phase I clinical trial. *J Neurooncol* 2014; 118: 313-319 [PMID: 24728831 DOI: 10.1007/s11060-014-1433-2]
- 44 Shabason JE, Tofilon PJ, Camphausen K. Grand rounds at the National Institutes of Health: HDAC inhibitors as radiation modifiers, from bench to clinic. *J Cell Mol Med* 2011; 15: 2735-2744 [PMID: 21362133 DOI: 10.1111/j.1582-4934.2011.01296.x]
- 45 Sharma D, Saxena NK, Davidson NE, Vertino PM. Restoration of tamoxifen sensitivity in estrogen receptor-negative breast cancer cells: tamoxifen-bound reactivated ER recruits distinctive corepressor complexes. *Cancer Res* 2006; 66: 6370-6378 [PMID: 16778215 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-06-0402]
- 46 Fan J, Yin WJ, Lu JS, Wang L, Wu J, Wu FY, Di GH, Shen ZZ, Shao ZM. ER alpha negative breast cancer cells restore response to endocrine therapy by combination treatment with both HDAC inhibitor and DNMT inhibitor. *J Cancer Res Clin Oncol* 2008; 134: 883-890 [PMID: 18264725 DOI: 10.1007/s00432-008-0354-x]
- 47 Yardley DA, Ismail-Khan RR, Melichar B, Lichinitser M, Munster PN, Klein PM, Cruickshank S, Miller KD, Lee MJ, Trepel JB. Randomized phase II, double-blind, placebo-controlled study of exemestane with or without entinostat in postmenopausal women with locally recurrent or metastatic estrogen receptor-positive breast cancer progressing on treatment with a nonsteroidal aromatase inhibitor. *J Clin Oncol* 2013; 31: 2128-2135 [PMID: 23650416 DOI: 10.1200/JCO.2012.43.7251]
- 48 Topalian SL, Drake CG, Pardoll DM. Immune checkpoint blockade: a common denominator approach to cancer therapy. *Cancer Cell* 2015; 27: 450-461 [PMID: 25858804 DOI: 10.1016/j.ccell.2015.03.001]
- 49 Wrangle J, Wang W, Koch A, Easwaran H, Mohammad HP, Vendetti F, Vancrickinge W, Demeyer T, Du Z, Parsana P, Rodgers K, Yen RW, Zahnow CA, Taube JM, Brahmer JR, Tykodi SS, Easton K, Carvajal RD, Jones PA, Laird PW, Weisenberger DJ, Tsai S, Juergens RA, Topalian SL, Rudin CM, Brock MV, Pardoll D, Baylin SB. Alterations of immune response of Non-Small Cell Lung Cancer with Azacytidine. *Oncotarget* 2013; 4: 2067-2079 [PMID: 24162015 DOI: 10.18632/oncotarget.1542]
- 50 Li H, Chiappinelli KB, Guzzetta AA, Easwaran H, Yen RW, Vatapalli R, Topper MJ, Luo J, Connolly RM, Azad NS, Stearns V, Pardoll DM, Davidson N, Jones PA, Slamon DJ, Baylin SB, Zahnow CA, Ahuja N. Immune regulation by low doses of the DNA methyltransferase inhibitor 5-azacytidine in common human epithelial cancers. *Oncotarget* 2014; 5: 587-598 [PMID: 24583822 DOI: 10.18632/oncotarget.1782]
- 51 Chiappinelli KB, Strissel PL, Desrichard A, Li H, Henke C, Akman B, Hein A, Rote NS, Cope LM, Snyder A, Makarov V, Budhu S, Slamon DJ, Wolchok JD, Pardoll DM, Beckmann MW, Zahnow CA, Merghoub T, Chan TA, Baylin SB,

Strick R. Inhibiting DNA Methylation Causes an Interferon Response in Cancer via dsRNA Including Endogenous Retroviruses. *Cell* 2015; 162: 974-986 [PMID: 26317466 DOI: 10.1016/j.cell.2015.07.011]

52 Chiappinelli KB, Zahnow CA, Ahuja N, Baylin SB. Combining Epigenetic and Immunotherapy to Combat Cancer. *Cancer Res* 2016; 76: 1683-1689 [PMID: 26988985 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-15-2125]

编辑: 闫晋利 电编: 李瑞芳



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

## • 消息 •

### 《世界华人消化杂志》消化护理学领域征稿启事

**本刊讯** 为了促进消化护理学领域的事业发展,《世界华人消化杂志》已成立消化护理学编辑委员会. 将主要报道消化护理学的基础研究, 临床研究, 临床护理实践和护理管理等原始和综述性文章.

《世界华人消化杂志》成立消化护理学编辑委员会, 由周谊霞副教授([http://www.wjgnet.com/1009-3079/edboard\\_706.htm](http://www.wjgnet.com/1009-3079/edboard_706.htm))等77位专家组成, 分布在24个省市. 其中上海市11位, 陕西省8位, 山东省7位, 黑龙江省7位, 辽宁省6位, 北京市5位, 广东省5位, 河北省3位, 贵州省3位, 湖北省2位, 浙江省2位, 四川省2位, 福建省2位, 江苏省2位, 云南省2位, 新疆维吾尔自治区2位, 甘肃省1位, 海南省1位, 江西省1位, 山西省1位, 天津市1位, 安徽省1位, 河南省1位和吉林省1位. 均来自高等院校和附属医院, 其中主任护师16位, 教授1位, 副主任护师49位, 副教授4位, 主管护师7位.

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的一份学术刊物. 我们真心欢迎消化内科, 消化外科等领域从事护理学工作者积极宣传和踊跃投稿至《世界华人消化杂志》. 请在线投稿, 网址见: <http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx>

《世界华人消化杂志》2014年收到自由投稿和约稿2192篇. 出版手稿937篇(42.7%), 退稿1220篇(55.7%). 邀请476位编委参与同行评议.

《世界华人消化杂志》被国际检索系统美国《化学文摘》(Chemical Abstracts, CA)、荷兰《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》和俄罗斯《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》收录.

《世界华人消化杂志》由百世登出版集团有限公司(Baishideng Publishing Group, BPG)编辑和出版. BPG主要从事43种国际性生物医学刊物的编辑和出版工作, 包括旗舰刊物《世界胃肠病学杂志(*World Journal of Gastroenterology, WJG*)》.(郭鹏)





Published by **Baishideng Publishing Group Inc**  
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton,  
CA 94588, USA  
Fax: +1-925-223-8242  
Telephone: +1-925-223-8243  
E-mail: [bpgoffice@wjgnet.com](mailto:bpgoffice@wjgnet.com)  
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

