

DOI:10.3872/j.issn.1007-385X.2016.05.024

· 综述 ·

表观遗传修饰在肿瘤免疫治疗中的意义

The significance of epigenetics in cancer immunotherapy

周游¹综述;孔祥银²,蒋敬庭¹审阅(1. 常州市第一人民医院 肿瘤生物诊疗中心 江苏省肿瘤免疫治疗工程技术研究中心,江苏 常州 213003;2. 中国科学院上海生命科学研究院 健康科学研究所,上海 200031)

[摘要] 肿瘤是危害人类健康最严重的疾病之一,并且我国的肿瘤死亡率呈逐年上升趋势。肿瘤免疫治疗作为手术、放疗和化疗之后第4种治疗手段被临床广泛应用。肿瘤免疫治疗通过激发或调动机体的免疫系统,增强肿瘤微环境的抗肿瘤免疫力,从而控制和杀伤肿瘤细胞,是当前肿瘤治疗领域最具前景的研究方向之一。表观遗传学是研究DNA序列未改变而基因表达发生变化的一种可遗传改变,其调节机制主要包括DNA甲基化、组蛋白修饰和非编码RNA调节等。表观遗传修饰在免疫应答及肿瘤免疫治疗中的调控作用越来越受到重视。本文综述了表观遗传修饰对机体免疫细胞的调控以及通过干预他们进行肿瘤免疫治疗的相关研究和应用前景。

[关键词] 肿瘤;表观遗传;免疫调节;免疫治疗

[中图分类号] R730.5; R979.1

[文献标识码] A

[文章编号] 1007-385X(2016)05-0727-06

肿瘤免疫治疗作为手术、放疗和化疗之后第4种治疗手段被临床广泛应用,它通过激发或调动机体的免疫系统,增强肿瘤微环境抗肿瘤免疫力,从而控制和杀伤肿瘤细胞。表观遗传是一种基因序列不发生变化,但基因表达水平、修饰等却可以产生可遗传改变的现象,它对基因调控主要包括3个方面,分别是DNA甲基化修饰、组蛋白修饰和非编码RNA的调控。表观遗传的改变可以被肿瘤细胞用来破坏免疫原性和免疫识别机制,从而获得免疫逃逸的表型^[1-3]。此外,表观遗传沉默几乎影响所有的抗原处理和提呈过程^[4]。表观遗传学在肿瘤免疫逃逸中扮演的重要角色为利用表观遗传修饰因子提高肿瘤细胞的免疫靶向性奠定了坚实的理论基础。本文就表观遗传修饰对免疫细胞的调控以及通过干预3种主要形式的表观遗传修饰进行肿瘤免疫治疗的相关研究和应用前景做一综述。

1 DNA甲基化与肿瘤免疫治疗

DNA甲基化是目前表观遗传学研究最多的内容。它广泛存在于真核细胞中,是细胞调节基因表达最为重要的表观遗传密码。DNA甲基化通常是指在DNA甲基转移酶(DNA methyltransferases, DNMT)的作用下将甲基添加在DNA分子的碱基上,最常见的是由S-腺苷甲硫氨酸(S-adenosyl methionine, SAM)提供甲基,胞嘧啶5'位的氢被甲基取代,成为5-甲基胞嘧啶。高等生物的DNA甲基化一般发生在鸟嘌呤二核苷酸(CpG)上。一种CpG位点分散

于DNA中,多以甲基化的形式存在;另一种CpG高度聚集,形成100~1000bp大小、被称为CpG的基因岛(CGI),CGI通常位于基因5'端启动子区,部分位于基因的第1个外显子区。CGI在正常组织中常处于非甲基化状态,但一些基因启动子区CGI高甲基化可直接导致相应基因,如细胞周期调控相关基因、抑癌基因、肿瘤转移抑制基因、DNA修复基因等表观遗传学基因沉默,并伴随整个基因组的低甲基化。在肿瘤组织中,这种现象可能比突变更为常见,而编码区的胞嘧啶甲基化可增加突变率,引起C-T突变或CC-TT突变或G/T的移位突变。DNA甲基化对肿瘤可谓影响深远,如果本来不发生甲基化的DNA区域发生甲基化又或者本来应该甲基化的区域却失去了这样的修饰,可能会使得细胞内特定基

[基金项目] 国家科技支撑计划资助项目(No. 2015BAI12B12);国家自然科学基金资助项目(No. 31570877, No. 31570908, No. 81171653);国家自然科学基金海外及港澳学者合作研究基金资助项目(No. 31428005);江苏省条件建设与民生科技专项资金资助项目(No. BL2014034)。Project supported by the National Science and Technology Support Program (No. 2015BAI12B12), the National Natural Science Foundation of China (No. 31570877, No. 31570908, No. 81171653), the Cooperation Research Foundation of Overseas, the Hong Kong and Macao Scholars (No. 31428005), and the Conditional Construction the Livelihood Projects of Jiangsu Province (No. BL2014034)

[作者简介] 周游(1988-),女,江苏常州人,助理研究员,主要从事肿瘤免疫治疗学、遗传学、细胞与分子生物学研究,E-mail:zhouyounew@163.com

[通信作者] 蒋敬庭(JIANG Jingting, corresponding author),E-mail:jiangjingting@suda.edu.cn

因的表达发生紊乱。那些可能引起细胞疯狂生长的基因过度表达,又使得那些抑制细胞分裂的基因表达量远远低于正常水平,这样的结果很有可能产生癌症。

有研究^[5]表明,免疫细胞的发育及功能均受DNA甲基化调控。不同浓度的DNMT抑制剂地西他滨作用于NK细胞可使其细胞活力、增殖能力、细胞毒性作用以及活化与抑制性受体表达等下降,表明去甲基化药物可通过抑制NK细胞活性达到对急性髓细胞性白血病(acute myeloid leukemia, AML)的治疗作用。DNA甲基化也可影响模式识别受体(pattern recognition receptor, PRR)介导的细胞内信号通路。Furi等^[6]研究了DNA甲基化与TLR9表达的关系,发现随着细胞甲基化程度增高,TLR9及其下游NF-κB、IL-8和IRAK2的表达均显著上调,表明DNA甲基化可激活TLR9信号通路。此外,研究发现DNA甲基化也是引起感染的关键因素。Al-Quraishy等^[7]在研究疟疾致病机制中发现,PIGR、Ndufb11、NCF1和KLKB1等基因甲基化程度增加,可致感染过程中TLR6和TLR1表达显著增强,而TLR6和TLR1在巨噬细胞表面形成的二聚体,是识别PAMP并将转导下游信号的重要因素。上述研究表明,DNA甲基化在PRR受体激活的信号通路中起着关键调控作用,并对后者生理效应产生巨大影响。

基于DNMT的重要作用,发展能够影响异常DNMT活性,并且能够纠正表观遗传学缺陷如肿瘤抑制因子(TSG)静默的药物引起了科学家们的极大兴趣。许多影响DNMT活性的表观遗传学药物目前处于临床前研究和临床试验中,并且大多数试验涉及到多种肿瘤类型,如实体瘤和血液系统肿瘤^[8-11]。相比第1代DNMT抑制剂,第2代DNMT抑制剂如SGI-110被证实在体内具有更强的稳定性和对正常组织更少的毒性^[12-13]。实验表明,表观遗传药物可以上调小鼠和人类肿瘤细胞中几乎所有的抗原处理和提呈机器(antigen processing and presentation machinery, APM)成分,包括肿瘤相关抗原(tumor-associated antigens, TAA)的表达水平和瘤内分布以及LMP2和LMP7蛋白酶体亚基等。此外,这些药物还能通过上调表面分子如CD40、CD80、CD86和ICAM1等的表达来提高肿瘤细胞的共刺激特性,以及利用增强死亡诱导受体如FAS的表达来恢复肿瘤细胞对免疫细胞触发的凋亡的敏感性^[14-17](图1)。目前科学家们还尝试了一种阻断免疫卡控点分子的单抗联合表观遗传药物疗法,发现

阻断CTLA-4的单抗9H10联合地西他滨或SGI-110可以显著地抑制小鼠乳腺癌和间皮瘤中低免疫原性的同源移植物的生长^[13,18]。此外,DNA甲基化也与自身免疫病相关,如系统性红斑狼疮(SLE)患者的淋巴细胞表现为DNA低甲基化^[11]、类风湿性关节炎(RA)滑膜成纤维细胞表现为整体DNA低甲基化^[10]、多发性硬化(MS)中枢神经白质的CGI的甲基化程度较对照组显著下降^[8]等,研究自身免疫病的表观遗传学及相关靶标分子有望开发出新的治疗手段。

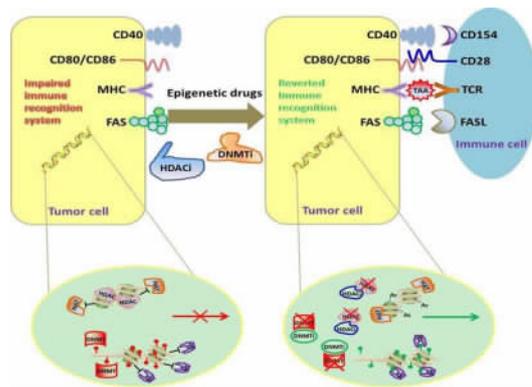


图1 表观遗传修饰对肿瘤细胞免疫编辑机制的影响

DNA甲基化和组蛋白翻译后修饰联合调控基因的表达:图左侧显示的是转录失活的染色质,红色圆圈表示甲基化的胞嘧啶;转录抑制的原因可能是由于被甲基化的序列阻止转录因子(TF)的结合。图右侧显示的是转录激活的染色质,组蛋白乙酰化(Ac)和去甲基化的启动子(绿色圆圈)招募转录激活复合体包括TF等从而激活基因表达。表观遗传药物可以有效地逆转基因沉默,从而增强肿瘤细胞的免疫原性,以及增强死亡诱导受体如FAS的表达来恢复肿瘤细胞对免疫细胞触发凋亡的敏感性等

越来越多的证据表明,DNA甲基化可以成为肿瘤诊断依据、判定肿瘤预后好坏的指标,并且可能成为肿瘤免疫治疗的重要靶标。特定基因甲基化水平增高的患者的生存期明显缩短,复发的危险增高,所以只要使用简单的仪器检测患者甲基化水平,有望推测肿瘤复发可能性,尽早提前治疗,而且DNA甲基化具有可逆性,使用特定药物干预患者体内可逆的甲基化过程,也是目前肿瘤治疗的手段之一。

2 组蛋白修饰与肿瘤免疫治疗

与DNA甲基化相比,另外一种重要的表观遗传学调控为组蛋白修饰。组蛋白是染色体的结构蛋白,它与DNA组成的核小体是染色体的基本结构单元。组蛋白主要存在于真核细胞核内,有两个主要

组成部分:核心组蛋白(H2A、H2B、H3和H4)及连接组蛋白(H1)。连接组蛋白通过与DNA进出位置的核小体连接来完成与DNA的连接。有研究^[19]发现,组蛋白的修饰也与基因调控密切相关,而且组蛋白的修饰比DNA甲基化复杂的多,原因在于同一个组蛋白质有多个氨基酸位点可提供修饰,而化学修饰的种类又多种多样,常见的有乙酰化、甲基化、磷酸化、泛素化等,它们都能对组蛋白的性质与基因表达产生巨大影响。其中研究最多的是组蛋白的乙酰化。组蛋白乙酰化水平是由组蛋白乙酰基转移酶(histone acetyl transferases, HAT)与组蛋白去乙酰化酶(histone deacetylases, HDAC)共同介导的一动态可互相逆转的过程^[20]。通常认为组蛋白氨基末端赖氨酸残基的高乙酰化与染色质松散及基因转录激活有关,而低乙酰化与基因沉默或抑制有关。组蛋白的这种乙酰化与去乙酰化的动态失衡将会影响基因转录水平,从而影响细胞的分裂、分化与凋亡,在肿瘤的发生发展中可能起着重要作用^[21]。与DNA甲基化一样,肿瘤患者中普遍存在组蛋白修饰发生紊乱现象,不该发生修饰的组蛋白却发生了修饰,而那些应该发生修饰的组蛋白却失去了修饰作用,这势必导致基因表达紊乱,肿瘤发生概率大大增加^[22]。

HDAC在每种生物体内发挥不同的功能,通过抑制HDAC家族特定的成员,将会对如基因表达、细胞周期调控和细胞增殖、分化和凋亡等功能产生特异性的影响。已发现HDAC抑制剂对免疫细胞的活性和功能既有抑制作用,又有调节作用。一方面,Ogbomo等^[23]发现HDAC抑制剂可使NK细胞活化受体NKp46和NKp30表达下调并减弱细胞的吞噬能力,同时通过抑制NF- κ B活性而降低该细胞的细胞毒性作用。Nencioni等^[24]发现,HDAC抑制剂MS-275和VPA可影响DC的协同信号分子和黏附分子的表达。Frikeche等^[25-26]则利用VPA干预DC后得出类似结果,表明HDAC抑制剂可下调共刺激分子CD83和CD40的表达。目前有关组蛋白修饰对PRR的作用尚不明确。Qiao等^[27]报道组蛋白乙酰化可以影响IFN- γ 基因转录相关的STAT1和IRF-1,从而起到增强TLR4相关转录因子活性的作用,提示IFN- γ 与TLR4的协同机制可能与组蛋白修饰有关。Kaikkonen等^[28]也发现,TLR4转录增强子区组蛋白H3K4的二甲基化使其信号增强并形成对巨噬细胞的调控。上述研究结果表明,组蛋白修饰与PRR信号通路有着密切的关系,且影响着PRR生理功能及下游信号通路。

另一方面,越来越多的证据支持HDAC抑制剂具有免疫调节活性,可能介导其抗癌效果。HDAC抑制剂在诱导肿瘤细胞压力反应时特别有效,能够导致NKG2D表面配体MICA、MICB和ULBPs的上调和增强NK细胞杀伤肿瘤细胞的活性^[29]。此外,表观遗传药物能够抵抗肿瘤细胞产生免疫抑制的另一种途径是诱导免疫原性的细胞死亡(immunogenic cell death, ICD)。ICD是一种由化疗药物引起的新型细胞死亡形式,这种死亡导致一系列危险相关分子信号的释放,这些分子可以把肿瘤细胞标记为病原体,认为其有免疫原性,并最终导致肿瘤抗原被专业的抗原处理细胞所摄取和提呈,强制诱导T细胞抗癌反应^[30]。而HDAC抑制剂的一个最主要特性就是能够诱导ICD。HDAC抑制剂vorinostat被证实能够在体外能够增强DC对结肠癌细胞的吞噬作用,同时能够诱导不同ICD介质如ATP和HMGB1的释放^[31-32]。有研究^[32]表明,HDAC抑制剂vorinostat和panobinostat的抗癌活性在免疫低下的小鼠中显著降低,强调了完整的免疫系统对于药效发挥的重要性。同样,接种胰腺癌细胞的小鼠也只有在预先注射HDAC抑制剂时才能产生肿瘤组织CD8⁺T细胞浸润增加和肿瘤生长减慢的抗癌免疫反应^[33]。此外,在小鼠肾癌RENCA模型中,HDAC抑制剂结合IL-2不仅能够增强效应T细胞的活性,还能通过下调转录因子Foxp3的表达来损伤Treg细胞,最终导致小鼠的肿瘤大小减少80%。根据临床前研究和早期临床研究结果,HDAC抑制剂在与靶向药物、细胞毒药物、抗血管生成药物或者放疗联合治疗方面都十分有用。基于已经发表的资料,有至少20种结构不同的HDAC抑制剂作为血液系统或实体瘤的单药或联合治疗药物正在进行临床试验。虽然DNMT抑制剂和HDAC抑制剂在免疫调节功能上有些重叠,但是DNMT抑制剂主要侧重肿瘤抗原的诱导和上调,后者主要影响共刺激分子的表达水平,因此二者联合治疗可能会对肿瘤免疫治疗产生更好的疗效。

3 非编码RNA与肿瘤免疫治疗

非编码RNA的调控作用是近几年研究最热门的内容之一。非编码RNA与编码RNA最大的区别在于前者并不翻译成蛋白质,之前一直被认为是细胞内的“垃圾”,但是近年来的研究提示非编码RNA可能发挥着重要的基因调控功能。microRNA(miRNA)是目前研究最为广泛的一类非编码RNA,人类基因组中约有250种miRNA,但是却能调控绝

大多数蛋白质编码基因的表达。另外一种非编码 RNA 为长非编码(lncRNA), 其长度与 mRNA 相当。这些非编码 RNA 形成一个复杂网络, 参与人体细胞内重要生命活动。

miRNA 是短链 RNA 分子, 长 18 ~ 23 个核苷酸, 与多种靶 mRNA 的 3' UTR 序列配对, 进而引起靶 RNA 沉默。miRNA 参与多种基本的生物过程, 包括细胞发育、分化、凋亡和增殖, 其错误调节与人类和其他生物的多种疾病相关。有研究^[34]表明, miRNA 对免疫细胞也有调控作用。已证实 miR-25、miR-93、miR-106a、miR-106b、miR-21、miR-342 及 miR-422b 可促进单核细胞分化为 DC, 而 miR-155 和 miR-146a 则促进 DC 成熟。Dicer 是 RNase III 家族中特异识别双链 RNA 的成员, 研究发现 Dicer 敲除小鼠的 DC 更易凋亡, 细胞成熟过程以及表面分子的表达均受到不同程度的抑制, 最终导致其激活 CD4⁺ T 细胞的功能减弱^[35]。此外, Notch 和 Wnt 信号通路在 DC 的分化发育过程中发挥着重要作用, 而这两类信号通路通常也受 miRNA 的调控^[36]。Bezman 等^[37]进一步研究发现, miRNA 对于调节 NK 细胞活性以及免疫受体酪氨酸活化基序(ITAM)所依赖的刺激应答是必需的。此外, miRNA 还能维持 NK 细胞内环境稳态, 其主要方式是通过调节细胞分泌 IL-12 和 IL-18 等; 同时, 在 NK 细胞发育以及该细胞源性肿瘤的发生过程中, miRNA 均发挥了关键调控作用^[38]。近年来的研究提示, miRNA 对于 T 细胞介导的抗肿瘤免疫也有重要作用。Huffaker 等^[39]发现, miR-155 和 miR-146a 通过调节 IFN- γ 的水平分别在 T 细胞介导的抗肿瘤免疫应答中发挥保护性和抑制性作用, 并且以 miR-155 的抗肿瘤作用占主导地位。Jiang 等^[40]证实, miR-17-92 簇的表达对于效应 CD4⁺ T 细胞的抗肿瘤应答是必需的。Yang 等^[41]发现, miR-34a 能抑制肝癌肝内转移及肝门静脉癌栓形成。原因在于乙肝病毒的持续感染促使高度激活的 TGF- β 信号通路抑制了 miR-34a 的表达, 导致其下游靶基因 *CCL22* 表达上调, 促进 Treg 细胞的募集, 从而使肿瘤细胞发生免疫逃逸。

lncRNA 长度大于 200 个核苷酸, 在结构上与 mRNA 类似, 同样具有 5' 端帽子、3' 端多聚腺苷酸尾巴以及剪接现象, 但其本身缺乏明显的开放阅读框, 不具有蛋白质编码功能, 以 RNA 形式在表观遗传学上转录及转录后等多种层面上调控基因的表达水平, 广泛参与机体各种生理和病理过程^[42]。有研究^[43]表明, lncRNA 对免疫细胞同样具有重要的调控作用。CD11c⁺ DC 在 TLR4 信号通路的激活剂脂

多糖刺激下表达 lncRNA; CD8⁺ T 细胞表达许多淋巴细胞特异性的 lncRNA, 它们在细胞分化或激活状态下受到动态调控^[44]; 芯片分析小鼠脾初始 T 细胞和记忆 CD8⁺ T 细胞 lncRNA 表达谱, 发现有近百种 lncRNA 只在特定组织或细胞中表达^[44]; lncRNA *Tmevpg1* 在外周血 NK 细胞和 T 细胞中均有表达, 当受到 IFN- γ 刺激活化时表达受到抑制^[45]; 在 IgH 远端可变区转录形成的 lncRNA 可影响 B 细胞在该位点的三维空间结构, 从而影响细胞分化, 类似的作用也可见于 T 细胞前体 VDJ 重排过程^[46]。此外, 现有证据表明, lncRNA 的表达异常也与自身免疫性疾病的发生发展高度相关。Christensen 等^[47]研究 Graves 病患者外周血单个核细胞中 *foxp3* 表达时发现一个 lncRNA *Heg*, 在未治疗的疾病组中 *Heg* RNA 浓度与 TSH 受体抗体(TRAb)浓度呈负相关, 而在正常对照组及经过治疗的疾病组中发现 *Heg* RNA 浓度与 TRAb 无明显关系, 但与 CD14 mRNA 浓度呈负相关。进一步研究^[48]发现, *Heg* RNA 可能通过激活 TLR7 和 IFN- γ 的表达从而抑制 CD14 mRNA 的表达, 使生成的 IL-12 含量减少, 抑制了单核 DC 信号转导过程, 最终导致自身抗体产生减少。该研究还发现经过药物治疗的患者其 CDK1 mRNA 表达明显下调, 而 *Heg* RNA 无明显变化, 推测患者 TRAb 浓度的下降或许与 CDK1 的表达下调有关, 其中具体机制还有待证实。

上述结果表明非编码 RNA 在免疫细胞分化和活化过程中均发挥着重要的调控作用, 而且肿瘤组织中存在多种非编码 RNA 表达异常, 这种异常的调控往往会使细胞中信号调控紊乱。抑癌基因的表达可能由于非编码 RNA 异常而沉默, 而那些疯狂的癌基因却由于这些 RNA 而过度表达, 使得组织癌变, 并且这些异常的 RNA 与肿瘤转移能力有着重要的关系。某些非编码 RNA 异常已经成为肿瘤发生发展的预测诊断指标, 以非编码 RNA 为靶点的肿瘤药物开发也逐渐增多, 这为肿瘤的治疗提供了新方法。

4 展 望

在肿瘤发生发展的各个阶段, 表观遗传变异和遗传变异共存互作, 共同影响肿瘤进程。相对于遗传变异, 表观遗传变异更易发生, 环境、营养、甚至情绪因素都会直接或间接地引起基因组表观遗传修饰的改变。大量的表观遗传变异通过调控相应基因的行为应对环境的变化, 保证了细胞具有更好的适应性; 只有一小部分表观基因组异常变异导致肿瘤抑制基因沉默或癌基因的激活, 促进肿瘤发生。近年

来表观遗传修饰在免疫应答及肿瘤免疫治疗中的调控作用越来越受到重视,而且可逆的表观遗传修饰位点已成为治疗性干预肿瘤的理想靶标。因此深入了解肿瘤发生发展过程中的表观遗传作用机制,针对关键表观遗传变异位点开发肿瘤免疫治疗药物已经成为当前研究热点,并具有良好的应用前景。

[参考文献]

- [1] MCDERMOTT D, LEBBE C, HODI F S, et al. Durable benefit and the potential for long-term survival with immunotherapy in advanced melanoma [J]. *Cancer Treat Rev*, 2014, 40(9): 1056-1064. DOI: 10.1016/j.ctrv.2014.06.012.
- [2] MAIO M, GROB J J, AAMDAL S, et al. Five-year survival rates for treatment-naive patients with advanced melanoma who received ipilimumab plus dacarbazine in a phase III trial [J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(10): 1191-1196. DOI: 10.1200/JCO.2014.56.6018.
- [3] WU X, CHEN H, XU H. The genomic landscape of human immune-mediated diseases [J]. *J Hum Genet*, 2015, 60(11): 675-681. DOI: 10.1038/jhg.2015.99.
- [4] SIGALOTTI L, FRATTA E, CORAL S, et al. Epigenetic drugs as immunomodulators for combination therapies in solid tumors [J]. *Pharmacol Ther*, 2014, 142(3): 339-350. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2013.12.015.
- [5] KOPP L M, RAY A, DENMAN C J, et al. Decitabine has a biphasic effect on natural killer cell viability, phenotype, and function under proliferative conditions [J]. *Mol Immunol*, 2013, 54(3-4): 296-301. DOI: 10.1016/j.molimm.2012.12.012.
- [6] FURI I, SIPOS F, SPISAK S, et al. Association of self-DNA mediated TLR9-related gene, DNA methyltransferase, and cytokeratin protein expression alterations in HT29-cells to DNA fragment length and methylation status [J/OL]. *ScientificWorldJournal*, 2013, 2013:293296 [2016-07-24]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3891537/>. DOI: 10.1155/2013/293296.
- [7] AL-QURAIISHY S, DKHIL M A, ABDEL-BAKI A A, et al. Genome-wide screening identifies plasmodium chabaudi-induced modifications of DNA methylation status of Tlr1 and Tlr6 gene promoters in liver, but not spleen, of female C57BL/6 mice [J]. *Parasitol Res*, 2013, 112(11): 3757-3770. DOI: 10.1007/s00436-013-3565-2.
- [8] LI H, CHIAPPINELLI K B, GUZZETTA A A, et al. Immune regulation by low doses of the DNA methyltransferase inhibitor 5-azacitidine in common human epithelial cancers [J]. *Oncotarget*, 2014, 5(3): 587-598. DOI: 10.18632/oncotarget.1782.
- [9] CORAL S, COVRE A, NICOLAY H J, et al. Epigenetic remodeling of gene expression profiles of neoplastic and normal tissues: immunotherapeutic implications [J]. *Br J Cancer*, 2012, 107(7): 1116-1124. DOI: 10.1038/bjc.2012.361.
- [10] BILLOT K, SOEUR J, CHEREAU F, et al. Deregulation of Aiolos expression in chronic lymphocytic leukemia is associated with epigenetic modifications [J]. *Blood*, 2011, 117(6): 1917-1927. DOI: 10.1182/blood-2010-09-307140.
- [11] YU L, LIU C, VANDEUSEN J, et al. Global assessment of promoter methylation in a mouse model of cancer identifies ID4 as a putative tumor-suppressor gene in human leukemia [J]. *Nat Genet*, 2005, 37(3): 265-274. DOI: 10.1038/ng1521.
- [12] MAIO M, COVRE A, FRATTA E, et al. Molecular pathways: at the crossroads of cancer epigenetics and immunotherapy [J]. *Clin Cancer Res*, 2015, 21(18): 4040-4047. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-14-2914.
- [13] COVRE A, CORAL S, DI GIACOMO A M, et al. Epigenetics meets immune checkpoints [J]. *Semin Oncol*, 2015, 42(3): 506-513. DOI: 10.1053/j.seminoncol.2015.02.003.
- [14] SRIVASTAVA P, PALUCH B E, MATSUZAKI J, et al. Immunomodulatory action of SGI-110, a hypomethylating agent, in acute myeloid leukemia cells and xenografts [J]. *Leuk Res*, 2014, 38(11): 1332-1341. DOI: 10.1016/j.leukres.2014.09.001.
- [15] MURAKAMI T, SATO A, CHUN N A, et al. Transcriptional modulation using HDACi depsipeptide promotes immune cell-mediated tumor destruction of murine B16 melanoma [J]. *J Invest Dermatol*, 2008, 128(6): 1506-1516. DOI: 10.1038/sj.jid.5701216.
- [16] YANG H, LAN P, HOU Z, et al. Histone deacetylase inhibitor SAHA epigenetically regulates miR-17-92 cluster and MCM7 to up-regulate MICA expression in hepatoma [J]. *Br J Cancer*, 2015, 112(1): 112-121. DOI: 10.1038/bjc.2014.547.
- [17] CORAL S, PARISI G, NICOLAY H J, et al. Immunomodulatory activity of SGI-110, a 5-aza-2'-deoxycytidine-containing demethylating dinucleotide [J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2013, 62(3): 605-614. DOI: 10.1007/s00262-012-1365-7.
- [18] COVRE A, CORAL S, NICOLAY H, et al. Antitumor activity of epigenetic immunomodulation combined with CTLA-4 blockade in syngeneic mouse models [J/OL]. *Oncoimmunology*, 2015, 4(8): e1019978 [2016-07-24]. <http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/2162402X.2015.1019978?journalCode=koni20#V5W031rQ0Y8>. DOI: 10.1080/2162402X.2015.1019978.
- [19] GRANT P A. A tale of histone modifications [J/OL]. *Genome Biol*, 2001, 2(4): REVIEWS0003 [2016-07-24]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC138925/>. PMID: PMC138925.
- [20] CHOUDHARY C, KUMAR C, GNAD F, et al. Lysine acetylation targets protein complexes and co-regulates major cellular functions [J]. *Science*, 2009, 325(5942): 834-840. DOI: 10.1126/science.1175371.
- [21] DI MARTILE M, DEL BUFALO D, TRISCIUOGLIO D. The multifaceted role of lysine acetylation in cancer: prognostic biomarker and therapeutic target [J]. *Oncotarget*, 2016. DOI: 10.18632/oncotarget.10048.
- [22] KAYPEE S, SUDARSHAN D, SHANMUGAM M K, et al. Aberrant lysine acetylation in tumorigenesis: implications in the development of therapeutics [J]. *Pharmacol Ther*, 2016, 162: 98-119. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2016.01.011.
- [23] OGBOMO H, MICHAELIS M, KREUTER J, et al. Histone deacetylase inhibitors suppress natural killer cell cytolytic activity [J]. *FEBS Lett*, 2007, 581(7): 1317-1322. DOI: 10.1016/j.febslet.2007.02.045.
- [24] NENCIONI A, BECK J, WERTH D, et al. Histone deacetylase inhibitors affect dendritic cell differentiation and immunogenicity [J]. *Clin Cancer Res*, 2007, 13(13): 3933-3941. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-06-2903.

- [25] FRIKECHE J, SIMON T, BRISSOT E, et al. Impact of valproic acid on dendritic cells function [J]. *Immunobiology*, 2012, 217 (7): 704-710. DOI: 10.1016/j.imbio.2011.11.010.
- [26] FRIKECHE J, PERIC Z, BRISSOT E, et al. Impact of HDAC inhibitors on dendritic cell functions [J]. *Exp Hematol*, 2012, 40 (10): 783-791. DOI: 10.1016/j.exphem.2012.06.008.
- [27] QIAO Y, GIANOPOULOU E G, CHAN C H, et al. Synergistic activation of inflammatory cytokine genes by interferon-gamma-induced chromatin remodeling and toll-like receptor signaling [J]. *Immunity*, 2013, 39(3): 454-469. DOI: 10.1016/j.immuni.2013.08.009.
- [28] KAIKKONEN M U, SPANN N J, HEINZ S, et al. Remodeling of the enhancer landscape during macrophage activation is coupled to enhancer transcription [J]. *Mol Cell*, 2013, 51(3): 310-325. DOI: 10.1016/j.molcel.2013.07.010.
- [29] ARMEANU S, BITZER M, LAUER U M, et al. Natural killer cell-mediated lysis of hepatoma cells via specific induction of NKG2D ligands by the histone deacetylase inhibitor sodium valproate [J]. *Cancer Res*, 2005, 65(14): 6321-6329. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-04-4252.
- [30] KROEMER G, GALLUZZI L, KEPP O, et al. Immunogenic cell death in cancer therapy [J/OL]. *Annu Rev Immunol*, 2013, 31: 51-72 [2016-07-24]. <http://www.annualreviews.org/doi/abs/10.1146/annurev-immunol-032712-100008>. DOI: 10.1146/annurev-immunol-032712-100008.
- [31] SONNEMANN J, GRESSMANN S, BECKER S, et al. The histone deacetylase inhibitor vorinostat induces calreticulin exposure in childhood brain tumour cells in vitro [J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2010, 66(3): 611-616. DOI: 10.1007/s00280-010-1302-4.
- [32] WEST A C, MATTAROLLO S R, SHORTT J, et al. An intact immune system is required for the anticancer activities of histone deacetylase inhibitors [J]. *Cancer Res*, 2013, 73(24): 7265-7276. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-13-0890.
- [33] GUILLOT F, BOUTIN B, BLANQUART C, et al. Vaccination with epigenetically treated mesothelioma cells induces immunisation and blocks tumour growth [J]. *Vaccine*, 2011, 29(33): 5534-5543. DOI: 10.1016/j.vaccine.2011.05.029.
- [34] TURNER M L, SCHNORFEIL F M, BROCKER T. MicroRNAs regulate dendritic cell differentiation and function [J]. *J Immunol*, 2011, 187(8): 3911-3917. DOI: 10.4049/jimmunol.1101137.
- [35] KUIPERS H, SCHNORFEIL F M, FEHLING H J, et al. Dicer-dependent microRNAs control maturation, function, and maintenance of Langerhans cells in vivo [J]. *J Immunol*, 2010, 185 (1): 400-409. DOI: 10.4049/jimmunol.0903912.
- [36] CHENG P, ZHOU J, GABRILOVICH D. Regulation of dendritic cell differentiation and function by Notch and Wnt pathways [J]. *Immunol Rev*, 2010, 234(1): 105-119. DOI: 10.1111/j.0105-2896.2009.00871.x.
- [37] BEZMAN N A, CEDARS E, STEINER D F, et al. Distinct requirements of microRNAs in NK cell activation, survival, and function [J]. *J Immunol*, 2010, 185(7): 3835-3846. DOI: 10.4049/jimmunol.1000980.
- [38] LEONG J W, SULLIVAN R P, FEHNIGER T A. Natural killer cell regulation by microRNAs in health and disease [J/OL]. *J Biomed Biotechnol*, 2012, 2012: 632329 [2016-07-24]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3514007/>. DOI: 10.1155/2012/632329.
- [39] HUFFAKER T B, HU R, RUNTSCH M C, et al. Epistasis between microRNAs 155 and 146a during T cell-mediated antitumor immunity [J]. *Cell Rep*, 2012, 2(6): 1697-1709. DOI: 10.1016/j.celrep.2012.10.025.
- [40] JIANG S, LI C, OLIVE V, et al. Molecular dissection of the miR-17-92 cluster's critical dual roles in promoting Th1 responses and preventing inducible Treg differentiation [J]. *Blood*, 2011, 118 (20): 5487-5497. DOI: 10.1182/blood-2011-05-355644.
- [41] YANG P, LI Q J, FENG Y, et al. TGF- β -miR-34a-CCL22 signaling-induced Treg cell recruitment promotes venous metastases of HBV-Positive Hepatocellular Carcinoma [J]. *Cancer Cell*, 2012, 22(3): 291-303. DOI: 10.1016/j.ccr.2012.07.023.
- [42] RINN J L, CHANG H Y. Genome regulation by long noncoding RNAs [J/OL]. *Annu Rev Biochem*, 2012, 81: 145-166 [2016-07-24]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3838397/>. DOI: 10.1146/annurev-biochem-051410-092902.
- [43] GUTTMAN M, AMIT I, GARBER M, et al. Chromatin signature reveals over a thousand highly conserved large non-coding RNAs in mammals [J]. *Nature*, 2009, 458(7235): 223-227. DOI: 10.1038/nature07672.
- [44] PANG K C, DINGER M E, MERCER T R, et al. Genome-wide identification of long noncoding RNAs in CD8⁺ T cells [J]. *J Immunol*, 2009, 182(12): 7738-7748. DOI: 10.4049/jimmunol.0900603.
- [45] COLLIER S P, COLLINS P L, WILLIAMS C L, et al. Cutting edge: influence of Tmevpg1, a long intergenic noncoding RNA, on the expression of Ifng by Th1 cells [J]. *J Immunol*, 2012, 189 (5): 2084-2088. DOI: 10.4049/jimmunol.1200774.
- [46] LUTZ J, HEIDEMAN M R, ROTH E, et al. Pro-B cells sense productive immunoglobulin heavy chain rearrangement irrespective of polypeptide production [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2011, 108(26): 10644-10649. DOI: 10.1073/pnas.1019224108.
- [47] CHRISTENSEN N J, HABEKOST G, BRATHOLM P. A RNA transcript (Heg) in mononuclear cells is negatively correlated with CD14 mRNA and TSH receptor autoantibodies [J]. *Clin Exp Immunol*, 2008, 154(2): 209-215. DOI: 10.1111/j.1365-2249.2008.03744.x.
- [48] CHRISTENSEN N J, HABEKOST G, BRATHOLM P. Decrease in TSH receptor autoantibodies during antithyroid treatment: relationship with a long noncoding Heg RNA and Cdk1 mRNA in mononuclear cells [J/OL]. *ISRN Endocrinol*, 2011, 2011: 287052 [2016-07-24]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3262638/>. DOI: 10.5402/2011/287052.

[收稿日期] 2016-03-26

[修回日期] 2016-08-25

[本文编辑] 党瑞山