

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2023.10.012

· 综述 ·

锌指蛋白调控肿瘤免疫原性的作用及其机制的研究进展

Research progress on the role and mechanism of zinc-finger protein in regulating tumor immunogenicity

闵楠 综述; 朱哈 审阅(海军军医大学 基础医学院 免疫学教研室暨免疫与炎症全国重点实验室, 上海 200433)

[摘要] 寻找对肿瘤免疫原性具有关键调控作用的生物治疗靶点是抑制肿瘤免疫逃逸、提高肿瘤免疫治疗效果的关键。锌指蛋白(ZFP)通过与DNA、RNA、蛋白质的相互作用,调控肿瘤抗原的形成、肿瘤表面MHC分子及其共刺激分子的表达、损伤相关分子模式的释放等,影响肿瘤细胞的免疫原性及肿瘤微环境(TME)中免疫细胞的分布和功能,进而在调节抗肿瘤免疫应答和肿瘤免疫逃逸中发挥重要作用。近年来,临床前及临床研究探索将ZFP相关的生物治疗方法应用于肿瘤免疫治疗,主要聚焦在免疫检查点阻断治疗、免疫细胞治疗,以及免疫治疗联合治疗策略展现出了可喜的应用前景。

[关键词] 锌指蛋白; 肿瘤; 肿瘤免疫; 免疫原性; 免疫治疗

[中图分类号] Q513; R730.51 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385x(2023)10-0925-06

免疫治疗在肿瘤治疗方面具有独特优势,但部分肿瘤无法激发免疫反应的特点限制了肿瘤免疫治疗的疗效。寻找有效的生物靶点、提高肿瘤的免疫原性是增强肿瘤免疫治疗效果的关键策略之一^[1]。锌指蛋白(zinc finger protein, ZFP)能与DNA、RNA和蛋白质相互作用形成复杂的调控网络^[2-3],在肿瘤细胞的增殖、侵袭、凋亡中发挥了关键调控作用,且其表达和功能异常与肿瘤免疫逃逸和免疫治疗抵抗密切相关^[4-5]。深入研究ZFP在调控肿瘤免疫原性中的作用及机制,对揭示肿瘤免疫治疗抵抗的发生机制和寻找辅助肿瘤免疫治疗的新型生物治疗靶点具有重要价值。

1 ZFP的结构和功能特点

ZFP是一类含锌指结构域的蛋白质,具有手指状结构和结合Zn²⁺的能力。不同类型的锌指结构域决定了ZFP的不同功能。例如,许多真有趣的新基因(really interesting new gene, RING)型ZFP发挥E3泛素连接酶的作用、植物同源结构域(plant homeodomain, PHD)型ZFP参与调控染色质重构、两个半胱氨酸和两个组氨酸(Cys2His2, C2H2)型ZFP既可以作为转录因子又能结合蛋白质、CCHC(Cys Cys His Cys)型ZFP参与调节RNA代谢^[3,6-7]。ZFP可以包含不止一种类型的锌指结构域,发挥多种锌指结构域的功能,并且大部分ZFP还含有其他非锌指结构域的功能域,进一步增加ZFP结构和功能的多样性和复杂性^[4]。ZFP能够与DNA、RNA、蛋白质相互作用,对DNA转录、RNA代谢、蛋白质功能等产生重要影响,进而广泛参与肿瘤细胞的生存、死亡、功能、分化等过程,与肿瘤的免疫原性和肿瘤免疫逃逸密切

相关^[3]。

2 ZFP调控肿瘤细胞免疫原性的作用

根据启动免疫反应的能力,肿瘤可分为“热”肿瘤和“冷”肿瘤。“热”肿瘤固有的免疫原性高,表现为抗原交叉提呈能力强、免疫检查点表达低、免疫抑制因子分泌少、肿瘤浸润淋巴细胞多等,其代表肿瘤是微卫星不稳定的结直肠癌。“冷”肿瘤具有相反的特征,固有的免疫原性低,其代表肿瘤是胰腺癌、肝癌等^[1]。揭示ZFP在不同情境下调控肿瘤免疫原性的机制,有助于深入理解ZFP对肿瘤免疫逃逸的重要调控作用,发掘ZFP相关新的肿瘤防治策略。

2.1 ZFP调控肿瘤细胞固有的免疫原性

ZFP的表达水平异常或活力改变常见于肿瘤发生与发展及肿瘤免疫编辑过程,与肿瘤细胞固有的免疫原性调控相关。基因组改变、转录与转录后修饰改变及翻译后修饰改变是影响ZFP功能的重要因素,如原发性结直肠癌中ZNF280C的启动子区甲基化水平显著降低,进而激活ZNF280C的表达,抑制DNA损伤修复反应,增加结直肠癌的基因组不稳定性及免疫原性^[8];肝细胞癌中低氧诱导的ZNF207转录增加,抑制了趋化因子释放,降低了肝细胞癌细胞的免疫原性^[9]。

2.2 ZFP调控肿瘤治疗诱导的免疫原性改变

对于免疫原性低的肿瘤,常采取化疗、放疗等激

[基金项目] 国家自然科学基金(No. 32200743);上海市扬帆计划(No. 21YF1458000)

[作者简介] 闵楠(2002—),女,本科生,主要从事肿瘤免疫治疗及机制的研究, E-mail: 2907877972@qq.com

[通信作者] 朱哈, E-mail: 3090100454@zju.edu.cn

活免疫原性的治疗方案以提高肿瘤治疗效果,ZFP在其中也发挥了关键调控作用,如MYC相关ZFP能被二氢青蒿素治疗诱导表达上调,促进铁死亡负向调节因子铁蛋白重链1表达,抑制胶质瘤的免疫原性细胞死亡(immunogenic cell death, ICD)^[10];含锌指CCHC型结构域蛋白4能被奥沙利铂治疗诱导上调,促进肝细胞癌细胞的化疗抵抗,降低肝细胞癌细胞的免疫原性^[11]。

3 ZFP调控肿瘤细胞免疫原性的机制

3.1 ZFP影响肿瘤抗原的表达

肿瘤抗原是肿瘤细胞被免疫细胞识别并激活适应性免疫应答的基础,是影响肿瘤免疫原性的关键因素之一。深入挖掘ZFP影响肿瘤抗原表达的机制能为肿瘤免疫治疗靶抗原的选择提供新的思路。

3.1.1 ZFP调控肿瘤抗原表达

ZFP能调控肿瘤相关抗原的表达水平,如含锌指和BTB域蛋白20能抑制肝细胞癌细胞中甲胎蛋白的转录和表达^[12];Kruppel样因子1功能缺失会引起肿瘤细胞血型抗原的表达下调^[13]。ZFP还能通过影响肿瘤突变负荷、基因组不稳定性等调节肿瘤特异性抗原的产生和表达,如E盒结合锌指蛋白1(zinc finger E-box-binding homeobox 1, ZEB1)能抑制DNA损伤修复,进而增加乳腺癌的基因组不稳定性^[14];含锌指和BTB域蛋白7C的表达与结肠癌细胞的肿瘤突变负荷和肿瘤微卫星不稳定性呈正相关,进而促进肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)中免疫细胞的浸润^[15]。

3.1.2 ZFP自身作为肿瘤抗原

部分ZFP可以作为肿瘤抗原激活免疫应答,如ZNF165是表达于三阴性乳腺癌细胞的肿瘤-睾丸抗原,促进乳腺癌细胞的增殖与生存^[16];CCHC型ZFP成员nanos蛋白是肺癌的一种癌胚抗原,能诱导肺癌细胞发生上皮间质转化^[17];人乳头瘤病毒E7癌蛋白是宫颈癌的特异性抗原,能通过锌指结构域诱导Cdh1基因失活,促进宫颈癌的发生^[18]。

3.2 ZFP影响肿瘤抗原提呈

高效的抗原提呈是肿瘤抗原激活抗肿瘤适应性免疫应答的决定性因素之一。肿瘤抗原交叉提呈过程离不开肿瘤细胞表面MHC-抗原肽复合物形成及其共刺激分子表达。因此,揭示ZFP对免疫突触和抗原提呈功能的调控机制,有助于克服肿瘤低免疫原性和肿瘤免疫逃逸的困境。

3.2.1 ZFP调控MHC分子表达

ZFP参与调控肿瘤细胞MHC分子表达,影响肿瘤免疫逃逸和免疫原性。例如,胶质瘤相关蛋白

(glioma-associated protein, GLI)能下调胃癌细胞MHC I类分子表达^[19],蜗牛家族转录抑制因子1(snail family transcriptional repressor 1, Snail 1)能下调急性髓系白血病细胞的MHC II类分子表达^[20],进而抑制MHC-抗原肽复合物形成,促进肿瘤免疫逃逸。

3.2.2 ZFP调控共刺激分子表达

ZFP如何调控肿瘤细胞负性共刺激分子(共抑制分子)的表达是近年来的研究热点。CXXC型锌指蛋白5、GLI等能激活mTOR信号通路,增强肿瘤细胞中PD-L1的转录,促进PD-L1介导的免疫抑制^[21-22];转录因子ZFP64能促进食管癌细胞PD-1和CTLA-4的转录,发挥促癌作用^[23]。ZFP对不同类型的肿瘤细胞的调控作用可能不同,如ZEB1能抑制宫颈癌细胞PD-L1的表达^[24],促进非小细胞肺癌、B细胞淋巴瘤细胞中PD-L1的表达^[25-26]。值得一提的是,ZFP对肿瘤细胞表面正性共刺激分子的调节作用目前尚知之甚少。

3.3 ZFP影响损伤相关分子模式(damage related molecular model, DAMP)的产生或分泌

除抗原性外,肿瘤细胞还需具备佐剂性(adjuvantivity)才能启动适应性免疫应答,产生免疫记忆^[27]。肿瘤细胞产生DAMP的能力高低体现了佐剂性的强弱。DAMP通常在肿瘤细胞发生ICD时产生或分泌,包含“找我(find-me)”信号和“吃我(eat-me)”信号^[28]。阐明ZFP调节DAMP产生或分泌的作用机制将有助于发现提高肿瘤免疫治疗效果的新策略。

3.3.1 ZFP影响肿瘤免疫原性细胞死亡

肿瘤细胞的ICD包括特定应激源诱导的细胞凋亡、坏死性凋亡、铁死亡、焦亡等^[29],ZFP参与调控多种ICD类型。ZFP可以调节免疫原性细胞凋亡,如ZEB1能够抑制免疫原性化疗药物(如多柔比星等)诱导的三阴性乳腺癌细胞凋亡^[30],还能抑制放疗诱导的胶质瘤细胞凋亡^[31],促进肿瘤放疗抵抗。此外,ZFP还能调节肿瘤细胞程序性坏死,如表观遗传调节因子UHRF1和转录因子Sp1,都能直接促进坏死关键调节因子RIP3的表达,增加结肠癌细胞、肺癌细胞对TNF- α 、Smac模拟物和z-VAD-FMK联合治疗诱导的坏死性凋亡的敏感性^[32];糖基化修饰的ZEB1能诱导脂代谢相关基因表达,促进胰腺癌细胞铁死亡,抑制肿瘤进展^[33];含锌指DHHC型结构域蛋白1能够抑制氧化应激和内质网应激诱导的肿瘤细胞焦亡,在多种肿瘤中发挥抑癌作用^[34]。

3.3.2 ZFP影响“找我”信号的产生或分泌

“找我”信号可以趋化免疫细胞并调控免疫细胞

的成熟和活性,包括ATP、核酸、趋化因子以及部分新发现的代谢产物等^[3,35]。ZFP能够对多种“找我”信号的产生和分泌,发挥直接或者间接的调控作用。ZFP对趋化因子的调节作用已有较多报道,如ZEB1能够抑制黑色素瘤细胞分泌T细胞趋化因子CXCL10,促进肿瘤免疫逃逸和免疫检查点治疗抵抗^[36];ZNF395能促进胶质瘤细胞CCL20的转录和分泌,诱导巨噬细胞浸润和极化^[37]。除趋化因子外,ZFP还参与调节核酸物质的产生和分泌,如ZBTB17能与MYC结合,抑制胰腺癌细胞以胞外囊泡的方式分泌双链RNA,进而促进肿瘤免疫逃逸^[38]。尽管ZFP如何直接调控ATP等代谢产物目前尚不清楚,但已有研究^[39]认为,ZFP参与调节产生代谢产物的重要代谢途径包括糖代谢、脂代谢、氨基酸代谢等。

3.3.3 ZFP影响“吃我”信号的表达

“吃我”信号能够与TME中浸润的免疫细胞表面的受体结合,促进免疫细胞(主要是巨噬细胞和树突状细胞)识别并吞噬肿瘤细胞,促进抗原提呈,激活抗肿瘤免疫应答^[40]。转运到细胞膜上的钙网蛋白(calreticulin, CALR)和热激蛋白(heat shock protein, HSP)是两种重要的“吃我”信号,这些信号分子的转运离不开线粒体、内质网、高尔基体等细胞器的协作^[29,40]。已有报道,转录因子GLI1能促进下游靶基因的转录,进而提高急性淋巴细胞白血病细胞中CALR的表达水平^[41];ZNF322A能在翻译后修饰水平促进HSP27S82位点的磷酸化,促进肿瘤细胞中自噬体的形成^[42]。虽然,ZFP能够调节“吃我”信号的表达和功能,但是,目前并不十分清楚ZFP是否直接参与调节CALR和HSP从细胞质转运到细胞膜的过程,也不十分了解细胞应激状态下ZFP如何调节内质网、高尔基体等细胞器的功能,这些问题的解决将为肿瘤免疫治疗方案的制定提供新的理论依据。

4 ZFP影响TME中免疫细胞的分布与功能

TME中免疫细胞的分布和功能是决定肿瘤免疫原性引起抗肿瘤免疫应答强度的关键因素之一,是由肿瘤细胞、肿瘤间质细胞和免疫细胞的相互作用共同决定^[1]。ZFP作为重要的调节分子在调控肿瘤免疫微环境中发挥关键作用,其机制的深入挖掘将有助于优化肿瘤免疫治疗方案。

4.1 肿瘤细胞和肿瘤间质细胞中的ZFP发挥调节作用

如前文所述,肿瘤细胞中的ZFP能通过影响重要的趋化因子的产生和分泌,影响免疫细胞浸润TME。除趋化因子外,ZFP还能通过影响肿瘤细胞分泌的细胞因子、代谢产物等对TME的免疫细胞的功能和活

性产生影响,如ZEB1过表达能促进乳腺癌细胞产生乳酸,进而激活PKA/CREB信号通路促进M2型肿瘤相关巨噬细胞(tumor-associated macrophage, TAM)积聚,促进肿瘤免疫逃逸^[43]。除肿瘤细胞外,肿瘤间质细胞中的ZFP也能起到重要的调节作用,如敲除肿瘤相关成纤维细胞中的GLI2/GLI3,能够抑制巨噬细胞浸润并招募NK细胞和T细胞杀伤胰腺癌细胞^[44]。

4.2 免疫细胞中的ZFP发挥调节作用

免疫细胞中的ZFP是免疫细胞生存和功能的重要调节分子,如ZFP A20能够抑制TME中髓源抑制性细胞的凋亡^[45];ZFP91能限制mTORC1介导的糖酵解,抑制T细胞杀伤肿瘤^[46];IKAROS家族锌指蛋白1的降解能促进M2型TAM向M1型TAM极化,促进巨噬细胞的抗肿瘤功能^[47]。

5 基于ZFP的肿瘤免疫治疗策略

5.1 靶向ZFP的肿瘤免疫治疗

靶向ZFP的治疗可以提高免疫检查点阻断疗法的治疗效果,如小分子抑制剂Co6976和乐伐替尼联合应用可以阻断ZFP64诱导的免疫抑制性TME形成,可以与抗PD-1药物联用提高肝细胞癌患者对抗PD-1治疗的敏感性^[5]。此外,靶向ZFP的治疗还可以提高免疫细胞疗法的治疗效果,如利用CRISPR/Cas9技术敲除T细胞中PR结构域的ZFP1,促进低分化的维持早期记忆表型的CAR-T细胞在体内扩增,提高CAR-T细胞疗法在多种肿瘤中的治疗效果^[48]。有趣的是,ZFP在抑制细胞治疗毒性中也发挥重要功能,如来那度胺(lenalidomide)在适量的治疗剂量下能诱导E3泛素连接酶与C2H2锌指结构域相互作用,促进靶蛋白降解,进而促进CAR的清除并抑制炎症细胞因子的释放,降低了白血病患者CAR-T细胞治疗的毒性^[49]。

5.2 基于ZFP的个体化肿瘤免疫治疗

ZFP可作为重要的基因编辑工具,满足不同患者的免疫治疗需求,如锌指核酸酶能通过编辑人类白细胞抗原、T细胞受体、共抑制分子(如PD-1)等增强肿瘤的免疫原性、抑制T细胞的失能和凋亡,进而抑制肿瘤免疫逃逸,促进抗肿瘤免疫应答^[50-51]。此外,ZFP还可以辅助预判肿瘤的免疫治疗效果,如ZCCHC17高表达的肝细胞癌患者的免疫检查点阻断治疗效果显著差于ZCCHC17低表达的患者^[52]。

6 结语

ZFP能与DNA、RNA和蛋白质相互作用,在转录、转录后修饰、翻译、翻译后修饰水平调控细胞的生命活动,是影响肿瘤免疫原性和肿瘤免疫微环境

特征的一类重要蛋白质。积极开展临床前和临床研究,研发基于 ZFP 的肿瘤免疫治疗新策略,推动 ZFP 相关研究的临床转化,能提高免疫检查点阻断治疗、免疫细胞治疗等免疫治疗的抗肿瘤效果,具有良好的应用前景。在未来,得益于飞速发展的组学技术、高通量功能筛选技术、可视化技术及生物信息学分析技术^[53-54],更多肿瘤免疫原性调控相关的 ZFP 将被发掘,更深入的 ZFP 相关调节机制将被阐明,更全面的基于不同类型肿瘤背景的 ZFP 的复杂功能将被揭示,这些突破不仅能为肿瘤免疫治疗提供新的潜在靶点,也有助于提供克服肿瘤患者在既往治疗过程中存在的治疗抵抗及不良反应的新策略,具有重要意义。

[参考文献]

- [1] SHOFOLAWA-BAKARE O T, STOKES L D, HOSSAIN M, *et al.* Immunostimulatory biomaterials to boost tumor immunogenicity [J/OL]. *Biomater Sci*, 2020, 8(20): 5516-5537[2023-06-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7837217/>. DOI: 10.1039/d0bm01183e.
- [2] LIU S J, SIMA X N, LIU X Z, *et al.* Zinc finger proteins: functions and mechanisms in colon cancer[J/OL]. *Cancers (Basel)*, 2022, 14(21): 5242[2023-06-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9654003/>. DOI: 10.3390/cancers14215242.
- [3] CASSANDRI M, SMIRNOV A, NOVELLI F, *et al.* Zinc-finger proteins in health and disease[J/OL]. *Cell Death Discov*, 2017, 3: 17071[2023-06-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29152378/>. DOI: 10.1038/cddiscovery.2017.71.
- [4] LI X X, HAN M Z, ZHANG H W, *et al.* Structures and biological functions of zinc finger proteins and their roles in hepatocellular carcinoma[J/OL]. *Biomark Res*, 2022, 10(1): 2[2023-06-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8744215/>. DOI: 10.1186/s40364-021-00345-1.
- [5] WEI C Y, ZHU M X, ZHANG P F, *et al.* PKC α /ZFP64/CSF1 axis resets the tumor microenvironment and fuels anti-PD1 resistance in hepatocellular carcinoma[J]. *J Hepatol*, 2022, 77(1): 163-176. DOI: 10.1016/j.jhep.2022.02.019.
- [6] SCHMITGES F W, RADOVANI E, NAJAFABADI H S, *et al.* Multiparameter functional diversity of human C2H2 zinc finger proteins[J/OL]. *Genome Res*, 2016, 26(12): 1742-1752[2023-06-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5131825/>. DOI: 10.1101/gr.209643.116.
- [7] ACEITUNO-VALENZUELA U, MICOL-PONCE R, PONCE M R. Genome-wide analysis of CCHC-type zinc finger (ZCCHC) proteins in yeast, *Arabidopsis*, and humans[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2020, 77(20): 3991-4014. DOI: 10.1007/s00018-020-03518-7.
- [8] YING Y, WANG M L, CHEN Y H, *et al.* Zinc finger protein 280C contributes to colorectal tumorigenesis by maintaining epigenetic repression at H3K27me3-marked loci[J/OL]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2022, 119(22): e2120633119[2023-06-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9295756/>. DOI: 10.1073/pnas.2120633119.
- [9] WANG X, ZHOU T, CHEN X Y, *et al.* System analysis based on the cancer-immunity cycle identifies ZNF207 as a novel immunotherapy target for hepatocellular carcinoma[J/OL]. *J Immunother Cancer*, 2022, 10(3): e004414[2023-06-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8900045/>. DOI: 10.1136/jitc-2021-004414.
- [10] GONG H L, GAO M J, LIN Y C, *et al.* TUG1/MAZ/FTH1 axis attenuates the antiglioma effect of dihydroartemisinin by inhibiting ferroptosis[J/OL]. *Oxid Med Cell Longev*, 2022, 2022: 7843863[2023-06-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9509247/>. DOI: 10.1155/2022/7843863.
- [11] ZHU H, CHEN K, CHEN Y L, *et al.* RNA-binding protein ZCCHC4 promotes human cancer chemoresistance by disrupting DNA-damage-induced apoptosis[J/OL]. *Signal Transduct Target Ther*, 2022, 7(1): 240[2023-06-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9296561/>. DOI: 10.1038/s41392-022-01033-8.
- [12] TO J C, CHIU A P, TSCHIDA B R, *et al.* ZBTB20 regulates WNT/CTNNB1 signalling pathway by suppressing PPARG during hepatocellular carcinoma tumorigenesis[J/OL]. *JHEP Rep*, 2021, 3(2): 100223[2023-06-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7873381/>. DOI: 10.1016/j.jhepr.2020.100223.
- [13] MAGOR G W, TALLACK M R, GILLINDER K R, *et al.* KLF1-null neonates display *Hydrops fetalis* and a deranged erythroid transcriptome[J/OL]. *Blood*, 2015, 125(15): 2405-2417[2023-06-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4521397/>. DOI: 10.1182/blood-2014-08-590968.
- [13] PRODHOMME M K, POMMIER R M, FRANCHET C, *et al.* EMT transcription factor ZEB1 represses the mutagenic POL θ -mediated end-joining pathway in breast cancers[J]. *Cancer Res*, 2021, 81(6): 1595-1606. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-20-2626.
- [15] CHEN X N, JIANG Z X, WANG Z J, *et al.* The prognostic and immunological effects of ZBTB7C across cancers: friend or foe?[J/OL]. *Aging (Albany NY)*, 2021, 13(9): 12849-12864[2023-06-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8148469/>. DOI: 10.18632/aging.202955.
- [16] GIBBS Z A, REZA L C, CHENG C C, *et al.* The testis protein ZNF165 is a SMAD3 cofactor that coordinates oncogenic TGF β signaling in triple-negative breast cancer[J/OL]. *Elife*, 2020, 9: e57679[2023-06-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7302877/>. DOI: 10.7554/eLife.57679.
- [17] DE KEUCKELAERE E, HULPIAU P, SAEYS Y, *et al.* *Nanos* genes and their role in development and beyond[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2018, 75(11): 1929-1946. DOI: 10.1007/s00018-018-2766-3.
- [18] JAISWAL N, NANDI D, CHEEMA P S, *et al.* The anaphase-promoting complex/cyclosome co-activator, Cdh1, is a novel target of human papillomavirus 16 E7 oncoprotein in cervical oncogenesis [J]. *Carcinogenesis*, 2022, 43(10): 988-1001. DOI: 10.1093/carcin/bgac057.
- [19] DEB PAL A, BANERJEE S. Epstein-Barr virus latent membrane protein 2A mediated activation of Sonic Hedgehog pathway induces HLA class Ia downregulation in gastric cancer cells[J]. *Virology*, 2015, 484: 22-32. DOI: 10.1016/j.virol.2015.05.007.
- [20] GOUDA M B Y, HASSAN N M, KANDIL E I. Bone marrow overexpression of SNAIL is an early indicator of intrinsic drug resistance in patients with *de novo* acute myeloid leukemia[J/OL]. *J Gene Med*, 2023, 25(5): e3443[2023-06-10]. <http://dx.doi.org/10.1002/jgm.3443>. DOI: 10.1002/jgm.3443.

- [21] KOH V, CHAKRABARTI J, TORVUND M, *et al.* Hedgehog transcriptional effector GLI mediates mTOR-induced PD-L1 expression in gastric cancer organoids[J/OL]. *Cancer Lett*, 2021, 518: 59-71[2023-06-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8606306/>. DOI: 10.1016/j.canlet.2021.06.007.
- [22] WANG W J, ZHANG Z H, ZHAO M H, *et al.* Zinc-finger protein CXXC5 promotes breast carcinogenesis by regulating the TSC1/mTOR signaling pathway[J/OL]. *J Biol Chem*, 2023, 299(1): 102812[2023-06-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9860500/>. DOI: 10.1016/j.jbc.2022.102812.
- [23] QIU G, DENG Y. ZFP64 transcriptionally activates PD-1 and CTLA-4 and plays an oncogenic role in esophageal cancer[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2022, 622: 72-78. DOI: 10.1016/j.bbrc.2022.06.011.
- [24] LIN Y H, WANG X X. Analysis of the role and mechanism of ZEB1 in regulating cervical carcinoma progression via modulating PD-1/PD-L1 checkpoint[J]. *Comput Math Methods Med*, 2022, 2022: 1-8. DOI: 10.1155/2022/1565094.
- [25] XIA Y, WANG W C, SHEN W H, *et al.* Thalidomide suppresses angiogenesis and immune evasion via lncRNA FGD5-AS1/miR-454-3p/ZEB1 axis-mediated VEGFA expression and PD-1/PD-L1 checkpoint in NSCLC[J/OL]. *Chem Biol Interact*, 2021, 349: 109652[2023-06-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34520751/>. DOI: 10.1016/j.cbi.2021.109652.
- [26] ZHAO L N, LIU Y, ZHANG J B, *et al.* LncRNA SNHG14/miR-5590-3p/ZEB1 positive feedback loop promoted diffuse large B cell lymphoma progression and immune evasion through regulating PD-1/PD-L1 checkpoint[J/OL]. *Cell Death Dis*, 2019, 10(10): 731[2023-06-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6769008/>. DOI: 10.1038/s41419-019-1886-5.
- [27] GALLUZZI L, BUQUÉ A, KEPP O, *et al.* Immunogenic cell death in cancer and infectious disease[J]. *Nat Rev Immunol*, 2017, 17(2): 97-111. DOI: 10.1038/nri.2016.107.
- [28] KROEMER G, GALASSI C, ZITVOGEL L, *et al.* Immunogenic cell stress and death[J]. *Nat Immunol*, 2022, 23(4): 487-500. DOI: 10.1038/s41590-022-01132-2.
- [29] GARG A D, AGOSTINIS P. Cell death and immunity in cancer: from danger signals to mimicry of pathogen defense responses[J]. *Immunol Rev*, 2017, 280(1): 126-148. DOI: 10.1111/imr.12574.
- [30] LUO H, ZHOU Z C, HUANG S, *et al.* CHFR regulates chemoresistance in triple-negative breast cancer through destabilizing ZEB1[J/OL]. *Cell Death Dis*, 2021, 12(9): 820[2023-06-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8405615/>. DOI: 10.1038/s41419-021-04114-8.
- [31] YUAN J J, LIU J Q, FAN R T, *et al.* HECTD3 enhances cell radiation resistance and migration by regulating LKB1 mediated ZEB1 in glioma[J]. *Eur J Neurosci*, 2022, 56(4): 4275-4286. DOI: 10.1111/ejn.15748.
- [32] YANG C K, LI J, YU L, *et al.* Regulation of RIP3 by the transcription factor Sp1 and the epigenetic regulator UHRF1 modulates cancer cell necroptosis[J/OL]. *Cell Death Dis*, 2017, 8(10): e3084[2023-06-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5682651/>. DOI: 10.1038/cddis.2017.483.
- [33] WANG X, LIU M Q, CHU Y, *et al.* O-GlcNAcylation of ZEB1 facilitated mesenchymal pancreatic cancer cell ferroptosis[J/OL]. *Int J Biol Sci*, 2022, 18(10): 4135-4150[2023-06-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9274488/>. DOI: 10.7150/ijbs.71520.
- [34] LE X, MU J H, PENG W Y, *et al.* DNA methylation downregulated ZDHHC1 suppresses tumor growth by altering cellular metabolism and inducing oxidative/ER stress-mediated apoptosis and pyroptosis[J/OL]. *Theranostics*, 2020, 10(21): 9495-9511[2023-06-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7449911/>. DOI: 10.7150/thno.45631.
- [35] MEDINA C B, RAVICHANDRAN K S. Do not let death do us part: 'ind-me' signals in communication between dying cells and the phagocytes[J]. *Cell Death Differ*, 2016, 23(6): 979-989. DOI: 10.1038/cdd.2016.13.
- [36] PLASCHKA M, BENBOUBKER V, GRIMONT M, *et al.* ZEB1 transcription factor promotes immune escape in melanoma[J/OL]. *J Immunother Cancer*, 2022, 10(3): e003484[2023-06-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8921918/>. DOI: 10.1136/jitc-2021-003484.
- [37] XIAO F, SHEN J, ZHOU L H, *et al.* ZNF395 facilitates macrophage polarization and impacts the prognosis of glioma[J/OL]. *Am J Cancer Res*, 2022, 12(9): 4312-4325[2023-06-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9548007/>.
- [38] KRENZ B, GEBHARDT-WOLF A, ADE C P, *et al.* MYC- and MIZ1-dependent vesicular transport of double-strand RNA controls immune evasion in pancreatic ductal adenocarcinoma[J/OL]. *Cancer Res*, 2021, 81(16): 4242-4256[2023-06-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7611539/>. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-21-1677.
- [39] JEN J, WANG Y C. Zinc finger proteins in cancer progression[J/OL]. *J Biomed Sci*, 2016, 23(1): 53[2023-06-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27411336/>. DOI: 10.1186/s12929-016-0269-9.
- [40] GALLUZZI L, VITALE I, WARREN S, *et al.* Consensus guidelines for the definition, detection and interpretation of immunogenic cell death[J/OL]. *J Immunother Cancer*, 2020, 8(1): e000337[2023-06-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7064135/>. DOI: 10.1136/jitc-2019-000337.
- [41] ZAHREDDINE H A, CULJKOVIC-KRALJACIC B, GASIOREK J, *et al.* GLI1-inducible glucuronidation targets a broad spectrum of drugs[J]. *ACS Chem Biol*, 2019, 14(3): 348-355. DOI: 10.1021/acscchembio.8b01118.
- [42] CHEUNG C H Y, HSU C L, LIN T Y, *et al.* ZNF322A-mediated protein phosphorylation induces autophagosome formation through modulation of IRS1-AKT glucose uptake and HSP-elicited UPR in lung cancer[J/OL]. *J Biomed Sci*, 2020, 27(1): 75[2023-06-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7310457/>. DOI: 10.1186/s12929-020-00668-5.
- [43] JIANG H M, WEI H M, WANG H, *et al.* Zeb1-induced metabolic reprogramming of glycolysis is essential for macrophage polarization in breast cancer[J/OL]. *Cell Death Dis*, 2022, 13(3): 206[2023-06-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8897397/>. DOI: 10.1038/s41419-022-04632-z.
- [44] SCALES M K, VELEZ-DELGADO A, STEELE N G, *et al.* Combinatorial Gli activity directs immune infiltration and tumor growth in pancreatic cancer[J/OL]. *PLoS Genet*, 2022, 18(7): e1010315[2023-06-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9348714/>. DOI: 10.1371/journal.pgen.1010315.

- [45] SHAO B, WEI X W, LUO M, *et al.* Inhibition of A20 expression in tumor microenvironment exerts anti-tumor effect through inducing myeloid-derived suppressor cells apoptosis[J/OL]. *Sci Rep*, 2015, 5: 16437[2023-06-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4642332/>. DOI: 10.1038/srep16437.
- [46] WANG F X, ZHANG Y R, YU X Y, *et al.* ZFP91 disturbs metabolic fitness and antitumor activity of tumor-infiltrating T cells[J/OL]. *J Clin Invest*, 2021, 131(19): e144318[2023-06-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8483753/>. DOI: 10.1172/JCI144318.
- [47] MOUGIAKAKOS D, BACH C, BÖTTCHER M, *et al.* The IKZF1-IRF4/IRF5 axis controls polarization of myeloma-associated macrophages[J]. *Cancer Immunol Res*, 2021, 9(3): 265-278. DOI: 10.1158/2326-6066.CIR-20-0555.
- [48] YOSHIKAWA T, WU Z W, INOUE S, *et al.* Genetic ablation of PRDM1 in antitumor T cells enhances therapeutic efficacy of adoptive immunotherapy[J]. *Blood*, 2022, 139(14): 2156-2172. DOI: 10.1182/blood.2021012714.
- [49] JAN M, SCARFÒ I, LARSON R C, *et al.* Reversible ON- and OFF-switch chimeric antigen receptors controlled by lenalidomide [J/OL]. *Sci Transl Med*, 2021, 13(575): eabb6295[2023-06-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8045771/>. DOI: 10.1126/scitranslmed.abb6295.
- [50] MAEDER M L, GERSBACH C A. Genome-editing technologies for gene and cell therapy[J]. *Mol Ther*, 2016, 24(3): 430-446. DOI: 10.1038/mt.2016.10.
- [51] BROWN C E, RODRIGUEZ A, PALMER J, *et al.* Off-the-shelf, steroid-resistant, IL13R α 2-specific CAR T cells for treatment of glioblastoma[J]. *Neuro Oncol*, 2022, 24(8): 1318-1330. DOI: 10.1093/neuonc/noac024.
- [52] LIU F H, LIANG J D, LONG P Z, *et al.* ZCCHC17 served as a predictive biomarker for prognosis and immunotherapy in hepatocellular carcinoma[J/OL]. *Front Oncol*, 2021, 11: 799566[2023-06-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8770814/>. DOI: 10.3389/fonc.2021.799566.
- [53] 朱哈, 刘娟, 曹雪涛. RNA结合蛋白与肿瘤生物治疗: 新机遇与新策略[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2023, 30(1): 1-9. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2023.01.001.
- [54] 顾炎, 曹雪涛. 肿瘤免疫与免疫治疗: 机遇与挑战[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2021, 28(1): 1-10. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2021.01.001.

[收稿日期] 2023-06-12

[修回日期] 2023-08-10

[本文编辑] 党瑞山