

- 4068.
- [39] Golan-Lagziel T, Lewis YE, Shkedi O, et al. Analysis of rat cardiac myocytes and fibroblasts identifies combinatorial enhancer organization and transcription factor families [J]. J Mol Cell Cardiol, 2018, 116:91-105.
- [40] Kim W, Barron DA, San Martin R, et al. RUNX1 is essential for mesenchymal stem cell proliferation and myofibroblast differentiation [J]. Proc Natl Acad Sci, 2014, 111 (46): 16389-16394.
- [41] Tabib T, Huang M, Morse N, et al. Myofibroblast transcriptome indicates SFRP2hi fibroblast progenitors in systemic sclerosis skin [J]. Nat Commun, 2021, 12(1):4384.
- [42] Kantner H, Warsch W, Delogu A, et al. ETV6/RUNX1 induces reactive oxygen species and drives the accumulation of DNA damage in B cells [J]. Neoplasia, 2013, 15(11):1228-1292.
- [43] Porter KE, Turner NA. Cardiac fibroblasts: At the heart of myocardial remodeling [J]. Pharmacol Ther, 2009, 123(2):255-278.
- [44] Schellings M. Matricellular proteins in the heart: possible role during stress and remodeling [J]. Cardiovasc Res, 2004, 64(1):24-31.
- [45] 李思懿, 公威, 聂绍平. 基质细胞蛋白在急性心肌梗死后心肌损伤及重塑中的作用及机制研究进展 [J]. 中华内科杂志, 2021, 60(5):483-486.
- [46] 朱永芝, 胡信群. 骨桥蛋白在心肌梗死后心力衰竭中研究进展 [J]. 医学与哲学 (B), 2014, 35(11):68-70.
- [47] Singh M, Dalal S, Singh K. Osteopontin: At the cross-roads of myocyte survival and myocardial function [J]. Life Sci, 2014, 118(1):1-6.
- [48] 胡文钰, 汤安英, 庞军, 等. 骨桥蛋白在心力衰竭中的作用 [J]. 中国动脉硬化杂志, 2020, 28(10):917-920.
- [49] Wang X, Blagden C, Fan J, et al. Runx1 prevents wasting, myofibrillar disorganization, and autophagy of skeletal muscle [J]. Genes Dev, 2005, 19(14):1715-1722.
- [50] Mustonen E, Ruskoaho H, Rysä J. Thrombospondins, Potential Drug Targets for Cardiovascular Diseases [J]. Basic Clin Pharmacol Toxicol, 2013, 112(1):4-12.
- [51] Frangogiannis NG, Ren G, Dewald O, et al. Critical role of endogenous thrombospondin-1 in preventing expansion of healing myocardial infarcts [J]. Circulation, 2005, 111(22):2935-2942.
- (收稿日期:2022-04-12)

表观遗传在乳腺癌发生发展中的研究进展

王悦 呼群

【摘要】 乳腺癌是全球女性最常见的癌症,其发病机制主要包括遗传、环境影响及生活方式因素等。与乳腺癌致病因素中单向基因改变相比,可逆的异常表观遗传修饰更加常见。导致乳腺癌发生发展的表观遗传修饰主要包括 DNA 甲基化、组蛋白修饰、染色质重塑及非编码 RNA 改变,深入了解其调控机制有助于对乳腺癌的预防及治疗。

【关键词】 乳腺癌; DNA 甲基化; 组蛋白修饰; 染色质重塑; 非编码 RNA

[中图分类号]R737.9 [文献标识码]A DOI:10.3969/j.issn.1002-1256.2022.13.016

Research progress of epigenetics in genesis and development of breast cancer Wang Yue, Hu Qun. First school of clinical medicine, Inner Mongolia Medical University, Hohhot, Inner Mongolia, 010050, China (Wang Yue); Department of medical oncology, affiliated hospital of Inner Mongolia Medical University, Hohhot, 010050, China (Hu Qun).

Corresponding author: Hu Qun, Email: huqun2015@126.com

【Abstract】 Breast cancer is the most common cancer among women worldwide, and its pathogenesis mainly includes genetics, environmental influence and lifestyle factors. Reversible abnormal epigenetic modifications are more common than unidirectional genetic alterations in breast cancer risk factors. Epigenetic modifications leading to the occurrence and development of breast cancer mainly include DNA methylation, histone modification, chromatin remodeling and non-coding RNA changes. In-depth understanding of its regulatory mechanism is helpful for the prevention and treatment of breast cancer.

【Keywords】 Breast cancer; DNA methylation; Histone acetylation; Chromatin remodeling; Non-coding RNA

2020 年 GLOBOCAN 数据显示^[1],全球女性乳腺癌(breast cancer, BC)新发病例约有 230 万例,占所

有癌症的 11.7%,其发病率已超过肺癌,成为目前最常见的癌症。过去几十年中,研究者们通过多项实验逐步加深了对乳腺肿瘤生物学的理解,并根据其生物学特性开展相关药物试验,但由于肿瘤异质性、多个治疗靶点、耐药性等原因,BC 的治疗并不理想,因此仍需进一步研究其发病机制、探索新的治疗方案。BC 发病机制复杂多样,其中表观遗传调控发挥

基金项目:内蒙古自治区自然科学基金项目(2021LHMS08046)

作者单位:010050 内蒙古呼和浩特,内蒙古医科大学第一临床医学院(王悦);010050 内蒙古呼和浩特,内蒙古医科大学附属医院肿瘤内科(呼群)

通信作者:呼群,Email:huqun2015@126.com

着重要作用^[2]。表观遗传是指非 DNA 序列改变,但基因表达及细胞表型发生可遗传的改变。研究表明,DNA 甲基化、组蛋白修饰、染色质重塑及非编码 RNA 调节等表观遗传修饰已涉及 BC 病理生理、诊断和治疗多个方面,本文就上述四种异常表观遗传调控在乳腺癌发生发展中的研究进展进行综述。

一、DNA 甲基化

DNA 甲基化是指在鸟嘌呤-二核苷酸 (CpG) 中胞嘧啶环的 5 号碳上共价结合一个甲基基团,此过程由 DNA 甲基转移酶 (DNA methyltransferases, DNMT) 催化。哺乳动物中 DNMT 主要包括三种,具有从起始维持甲基化功能的 DNMT1 以及形成甲基化的 DNMT3A 和 DNMT3B^[3],三种 DNMT 协同作用以维持 DNA 甲基化在正常组织中对基因的转录平衡。研究发现,DNA 甲基化异常是促进肿瘤发生的关键因素,许多涉及细胞周期调节、DNA 修复、染色质重塑、控制转录的基因会在肿瘤细胞生长过程中发生甲基化改变^[4]。Ruike^[5]团队对人类乳腺细胞系进行了全面的甲基化分析后发现,与正常乳腺细胞株相比,8 个 BC 细胞株中多处基因检测到 DNA 异常甲基化,其最突出的特征是含 CpG 较少的区域甲基化水平明显降低,此项研究是当时最全面的人类乳腺细胞系甲基化分析,为全基因组范围内研究 DNA 甲基化与 BC 发病机制的相关性提供了重要依据。此外,Holm 等^[6]对 188 例 BC 组织进行全基因组 DNA 甲基化分析,样本中检测出 18797 个基因的 324991 个 CpG 位点出现异常,其中 35329 个 CpG 位点(7169 个基因)与 DNA 甲基化水平呈正相关,48593 个 CpG 位点(10724 个基因)与 DNA 甲基化水平呈负相关。除全基因组甲基化水平与 BC 相关, DNMT 与 BC 的发生发展也密切相关。Liu 等^[7]在 BC 干细胞中发现 DNMT1 高表达,与转录因子 FOXO3a 表达呈负相关,抑制 DNMT1 活性可调节 BC 中的 FOXO3a/FOXM1/SOX2 信号传导最终抑制肿瘤生长,因此,此通路可能为 BC 潜在的治疗靶点。Wong 等^[8]在三阴性乳腺癌 (triple negative breast cancer, TNBC) 中发现 DNMT1 过度表达, DNMT1 通过使内质网启动子区、多种肿瘤抑制基因、非编码 RNA、抑制上皮-间充质转化 (Epithelial-mesenchymal transition, EMT) 的上皮标记物高甲基化从而产生肿瘤表型,且 DNMT1 抑制剂对 TNBC 细胞具有抗肿瘤作用,从而明确 DNMT1 在 TNBC 的致癌作用为:(1) 抑制雌激素受体 (ER) 表达;(2) 促进转移所需的 EMT;(3) 诱导细胞自噬;(4) 促进 TNBC 中肿瘤干细胞的生长。此外,Mathot 等^[9]发现 BC 中的基质依赖性基因的 DNA 甲基化异常可改变 BC 细胞对微环境

的反应性,这一发现扩大了 DNA 甲基化对肿瘤发生机制的潜在影响,提示异常的 DNA 甲基化对乳腺肿瘤微环境也有影响。

二、组蛋白修饰

组蛋白是高度保守的 DNA 组成蛋白,组蛋白 H2A、H2B、H3、H4 形成八聚体结构以促进约 146bp 的 DNA 与其缠绕组成核小体,占组蛋白 75% 的核心组蛋白通常以中心球状蛋白褶皱的方式聚集,其游离在外的尾部则进行可逆的共价翻译后修饰,如甲基化、乙酰化等^[10]。

1. 组蛋白甲基化:组蛋白甲基化是指向组蛋白尾部的赖氨酸和精氨酸残基共价添加一个甲基基团,其过程动态可逆,由组蛋白甲基转移酶 (HMT) 和组蛋白去甲基化酶 (HDMs) 协同控制^[11]。研究发现,组蛋白甲基转移酶 EZH2、PRMT1、MLL、DOTIL 以及组蛋白去甲基化酶 LSD1、KDM2A 异常表达可促进 BC 发生发展。(1) EZH2: EZH2 是果蝇 zeste 基因增强子的人类同源物,它通过组蛋白 H3 中 Lys-27 的三甲基化 (H3K27me3) 调控下游靶基因的表达^[12]。2003 年, Kleer 等^[13]通过组织芯片分析来自 280 例 BC 患者的 917 个组织样本发现,与正常乳腺上皮相比,浸润性乳腺癌中的 EZH2 在 mRNA 和蛋白质水平明显升高,且 COX 多因素分析发现 EZH2 mRNA 高表达是 BC 发生转移的独立预测因子,由此建立起了 EZH2 与 BC 之间的联系。此后,人们通过对 EZH2 的大量研究,逐渐完善其在 BC 中的作用机制。Guo 等^[14]通过评估 EZH2 在 226 例具有 4 种不同免疫表型的侵袭性 BC 中的表达情况后,发现 TNBC 中 EZH2 的表达量最高,且 EZH2 高表达与高核级、高增殖指数及 HER-2 阳性等 BC 侵袭性病理特征相关。Li 等^[15]在 BC 细胞系中发现 EZH2 高表达,且 EZH2 在 R342 位点可被蛋白质精氨酸甲基转移酶-1 (PRMT1) 二次甲基化为 meR342-EZH2, meR342-EZH2 可促进 BC 细胞上 EMT 及癌细胞的侵袭和转移。Duan 等^[16]在乳腺癌细胞中发现 EZH2 可促进细胞质染色质片段 CCF 形成,CCF 可被细胞质 DNA 传感器 cGAS 识别从而激活 cGAS-sting 通路,最终促进炎症因子的产生和 BC 的转移,因此,靶向 EZH2-CCF-cGAS 轴可能为抑制 BC 转移的潜在治疗策略。(2) MLL: 混合系白血病基因 MLL 包括 MLL1/2 (KMT2A/KMT2B)、MLL3/4 (KMT2C/KMT2D) 以及 SETD1A/SETD1B (KMT2F/KMT2G),可特异性催化 H3K4 甲基化,在基因调控、细胞增殖中发挥重要作用^[17]。Liu 等^[18]通过分析癌症基因组图谱数据的 450 个表观遗传调节因子后发现 KMT2C 在 BC 样本中经常发生突变,与野生型 KMT2C 或高 KMT2C

mRNA 水平的 BC 相比, KMT2C 基因突变或低 KMT2C mRNA 水平的 BC 的肿瘤突变负担 (TMB) 偏高, 且 KMT2C 缺失可显著影响 DNA 损伤修复相关基因的表达。Stauffer 等^[19] 在 ER+ 的 BC 中发现, MLL3 的缺失可致与肿瘤侵袭性行为相关的基因转录增强, MLL3 降低也会导致 BC 患者内分泌治疗出现抵抗。目前已证实 MLL3 是 BC 中最常发生突变的酶之一, 其余 MLL 家族蛋白在 BC 中的作用机制仍需进一步探索。(3) DOT1L: DOT1L 能够特异性催化组蛋白 H3 赖氨酸 79 (H3K79) 甲基化, 参与基因调控、DNA 损伤修复等多种生物学过程。Zhang 等^[20] 发现, DOT1L 可选择性地抑制 BC 细胞增殖、自我更新、转移电位和诱导细胞分化, 是 BC 的潜在药物靶点。Ju 等^[21] 发现, DOT1L 在 BC 中过度表达并导致 BC 细胞增殖和转移, 并由此制备抑制 DOT1L 活性的类似物, 最终发现苯基类似物具有极高的细胞毒性和 DOT1L 抑制作用, 这可作为 BC 潜在的治疗方案。(4) LSD1: LSD1 又称 KDM1A, 是一种组蛋白赖氨酸特异性去甲基化酶, 它可催化 H2K4me1/2 和 H3K9me1/2 去甲基化从而调控基因转录活性, 其异常表达对肿瘤的发生发展有促进作用^[22]。Zhang 等^[23] 发现, 与 LSD1 没有突变的 BC 患者相比, LSD1 突变的 BC 患者的预后更差。LSD1 的突变可增加腔内 BC 细胞的侵袭和迁移, 并改变调节 EMT 的基因的表达。在一项 TNBC 干细胞的研究中发现, KDM1A 在 TNBC 中表达高度, 抑制 KDM1A 表达可降低 TNBC 细胞中干细胞的富集, KDM1A 抑制剂 NCD38 能够抑制 STAT3 和 EMT 信号传导从而减干细胞的功能, 提示 NCD38 可能为治疗 TNBC 的新型药物^[24]。(5) KDM2A: KDM2A 即赖氨酸去甲基化酶 2A, 它能够催化 H3K36me1/2 发生去甲基化进而抑制基因转录, 其异常表达与 BC 的发生发展密切相关^[25]。Chen 等^[26] 在 BC 中发现, 癌源性细胞因子可刺激 KDM2A 在正常成纤维细胞中表达, 并将其转化为癌症相关成纤维细胞, KDM2A 的上调可诱导成纤维细胞中抑癌基因 p53 的衰老, 并同时增强细胞因子的释放, 从而促进癌细胞增殖。可见, KDM2A 可能为 BC 治疗的潜在靶点。

2. 组蛋白乙酰化: 组蛋白乙酰化是指来自乙酰辅酶 A 的乙酰基共价添加到组蛋白尾部赖氨酸残基的氨基中, 此过程由组蛋白乙酰转移酶 (histone acetyltransferases, HATs) 和组蛋白去乙酰化酶 (histone deacetylases, HDACs) 动态调控^[27]。维持组蛋白乙酰化修饰的平衡对于调控基因表达和维持细胞的正常状态至关重要, 当这种平衡被打破, 异常的组蛋白乙酰化修饰不仅调节癌基因及抑癌基因的表

达, 还参与 BC 中调控 DNA 修复、细胞凋亡、代谢、转移、粘附及生长等基因的表达^[28]。HATs 主要包括三个家族: GNAT 家族 (HAT1/GCN5/PCAF)、MYST 家族 (TIP60/MOZ/MORF/HBO1/MOF) 和 P300/CBP 家族^[29]。其中, P300/CBP 家族具有 HAT 结构域、转录因子结合结构域和溴结构域 (BRDs), 因此它们能够作为全局乙酰转移酶在组蛋白乙酰化过程中发挥作用。研究发现, P300/CBP 有助于癌基因的转录, 它与 BC 的发生发展密切相关。Chi 等^[30] 发现 p300/CBP 是 BC 组织中激动蛋白结合蛋白 (CapG) 的转录辅助调节因子, P300/CBP 通过与 CapG 相互作用, 可被招募到 PIK3R1 启动子上, 导致组蛋白 H3K27 乙酰化水平增强从而促进 PIK3R1 转录, 抑制 p300/CBP 可显著抑制 PIK3R1 转录及致癌信号通路 PI3K/Akt 的激活, 最终导致 BC 细胞对紫杉醇治疗的敏感性增加。锌指转录因子 Slug 在癌症进展、细胞可塑性和 EMT 中发挥重要作用。Dai 等^[31] 发现 CBP 通过催化 HAT 的结构域与 Slug 的 C 端的结构域结合, 导致 Slug 在赖氨酸 166 和 211 位点发生乙酰化, 乙酰化的 Slug 可下调 E-钙黏蛋白的表达, 并上调 N-钙黏蛋白和波形蛋白的表达从而促进 BC 细胞迁移。此外, 去乙酰化酶也参与 BC 的发生发展。Zhang 等^[32] 最早在 BC 组织中发现, HDAC6 表达水平偏高与更好的生存率相关, 且 HDAC6 mRNA 高表达的 BC 细胞对内分泌治疗更敏感, 表明 HDAC6 表达水平可作为内分泌反应的标志物及 BC 的预后指标。此后, Denkert 等^[33] 发现, HDAC11 在基底细胞样乳腺癌中低表达, 上调 HDAC11 表达后虽不能抑制癌细胞的生长, 但可以抑制它们的侵袭和转移。Bian 等^[34] 发现, 与正常细胞系相比, miR-200c 在 BC 细胞系中显著低表达, HDAC 抑制剂和 miR-200c 可通过下调 CRKL 基因表达来抑制 BC 细胞的增殖, 侵袭和迁移, 表明 HDAC-miR200c-CRKL 信号轴可能是 BC 的新型诊断标志物和潜在治疗靶点。

三、染色体重塑

染色体重塑是以染色质构型改变为基础, 影响基因表达及细胞表型的表观遗传过程。染色体重塑整合了细胞外和细胞质信号以控制基因活性, 其失调和调控基因的不恰当表达均可导致肿瘤的发生。重塑因子复合物通过调控基因功能对重塑过程起着关键作用。SWI/SNF 是最先发现的重塑因子复合物, 它包含 10-15 个亚基, 20% 以上的恶性肿瘤存在亚基基因突变^[35]。BRG1 是 SWI/SNF 复合物的亚基之一, 两者具有高度相似性。研究表明^[36], 在乳腺浸润性导管癌中 BRG1 过度表达, BRG1 高表达的 BC 患者的总体生存期、无复发生存期较短。此外, Wu

等^[37]在 TNBC 细胞系中敲除 BRG1 后发现体内肿瘤形成和体外细胞增殖减少,提示 BRG1 诱导 BC 细胞增殖。MORC 家族 CW 型锌指 2 (MORC2) 是一种染色质重塑蛋白,具有调节 DNA 损伤反应和基因转录等作用。Liao 等^[38]在 TNBC 中发现,MORC2 能够和参与肿瘤侵袭及转移的钙粘蛋白相关蛋白 1 (CTNND1) 相互作用,从而促进 BC 细胞的侵袭和转移,这为 BC 的转移机制和转移后治疗策略提供了依据,但此研究中只使用了两个 TNBC 细胞系 (MDA-MB-23 和 Hs578T),因此具有局限性,MORC2 促进癌细胞转移能力以及 MORC2 和 CTNND1 之间的相互作用是否适用于其他 BC 亚型仍有待明确。

四、非编码 RNA

微小 RNA (microRNA, miRNA) 是真核生物体内一类重要的非编码小分子 RNA,它通过结合靶 mRNA 的 3' 未翻译区域 (3'-UTR) 的互补靶点导致 mRNA 降解,从转录后水平上调基因表达。研究表明,miRNA 的失调与多种肿瘤细胞的生长、增殖及转移相关。Huang 等^[39]发现 miR-370 在 BC 细胞中过表达,并通过抑制下游基因 WNK2 的表达来促进癌细胞增殖和肿瘤生长。胰岛素样生长因子 2 mRNA 结合蛋白 3 (IGF2BP3) 在多种恶性肿瘤中上表达,Wang 等^[40]发现未成熟的 mi-3641 在 BC 细胞中高表达并抑制其靶基因 TRIM25 的表达,通过上调胰岛素样生长因子 2 mRNA 结合蛋白 3 (IGF2BP3) 可抑制 miR-3614 形成成熟的 miR-3614-3p,从而保护 TRIM25 mRNA 免受 miR-3614 介导的降解,结果显示,miR-3614-3p 的下调显著抑制了肿瘤细胞的生长。Zhao 等^[41]发现 miRNA-205 在他莫昔芬耐药的 BC 中高表达,miRNA-205 直接与细胞中的 E2F 转录因子 1 (E2F1) 结合并抑制转录,从而促进他莫昔芬耐药和 BC 的发生发展。Rasoolnezhad 团队通过测定 BC 细胞及组织中 miRNA-138-5p、PD-L1 等基础基因的表达后发现,miRNA-138-5p 低表达,并与 PD-L1 表达呈负相关,上调 miRNA-138-5p 表达可抑制 PD-L1 的表达,进而阻断 PD-1/PD-L1 通路、抑制 T 细胞衰竭,达到抗肿瘤作用^[42]。然而,Mansoori 等^[43]发现,与正常乳腺组织相比,BC 中 miR-142-3p 高表达、致癌基因 HMGA2 低表达,miRNA miR-142-3p 可直接靶向 HMGA2 的 3'-UTR 从而诱导 BC 细胞凋亡和 G2/M 细胞周期停滞。此外,miR-142-3p 还可抑制 ERK/AKT/STAT3 信号通路来减少癌细胞增殖,表明 miR-142-3p 是抑制 BC 发生的重要因子,它可能作为 BC 治疗的新型靶点。

此外,miRNA 除在分子水平影响乳腺肿瘤的生长、侵袭,还与 BC 患者的诊断、预后及复发相关。例

如,Niedzwiecki 等^[44]比较了 TNBC 患者和 ER (+)/PR (+) BC 患者的 miRNA-21、miRNA-10b 及 miRNA-200c 的血清浓度,发现 TNBC 组中 miR-200 表达显著偏低,表明 miR-200c 水平可能作为 BC 类型中较差的预后和较易转移的预测标志物。Raghu 等^[45]通过应用 qPCR 法测量 miR-155、miR-133a、miR-21 和 miR-205 在血浆中的表达水平,发现与健康组相比,BC 患者就诊时的血浆 miR-21 水平更高,而 miR-155、miR-133a 和 miR-205 无明显差异,因此,上述四种 miRNAs 血浆水平可能为乳腺癌的预后和随访标志物。Alkhatami 等^[46]研究发现,与健康受试者的乳腺组织相比,乳腺浸润性导管癌患者血清中的 miR-495 低表达,并与 NRXN-1 基因和接触蛋白-1 (CNTN-1) 的表达呈负相关,而 NRXN-1 和 CNTN-1 高表达与 BC 进展和远处转移密切相关,三者可能是乳腺癌患者的重要预测标志物。上述研究表明,miRNA 已成为乳腺癌发生、进展的关键调节因子,明确不同 miRNA 对 BC 的调控机理,不仅能更深入地了解乳腺肿瘤生物学异质性,还为临床患者预后及分层管理提供理论支持,近年来关于分析 BC 血浆/血清中失调的 miRNA,也为 BC 的预测及诊断带来了更大的发展前景。

总结与展望 随着对表观遗传学与乳腺肿瘤关系的研究,表观遗传调控乳腺癌发生发展的机制逐渐明朗,表观遗传修饰通过调控多种基因及信号通路参与乳腺癌的发生发展,并同时为肿瘤表观遗传标记物及抗肿瘤表观遗传药物的发展提供理论依据。然而,由于表观遗传修饰显著的不稳定性及广泛性,为了将其作为一种可行有效的治疗、预测乳腺癌的选择,还需要更深入、更全面的基础研究。

参考文献

- [1] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3): 209-249.
- [2] Garcia - martinez L, Zhang Y, Nakata Y, et al. Epigenetic mechanisms in breast cancer therapy and resistance [J]. Nat Commun, 2021, 12(1): 1786.
- [3] 代毅聪, 陈凤容, 王昆华. DNA 甲基化与胃肠道肿瘤研究进展 [J]. 中华肿瘤防治杂志, 2021, 28(2): 161-166.
- [4] Martisova A, Holcakova J, Izadi N, et al. DNA Methylation in Solid Tumors: Functions and Methods of Detection [J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(8): 4247.
- [5] Ruike Y, Imanaka Y, Sato F, et al. Genome - wide analysis of aberrant methylation in human breast cancer cells using methyl - DNA immunoprecipitation combined with high - throughput sequencing [J]. BMC Genomics, 2010, 11: 137.
- [6] Holm K, Staaf J, Lauss M, et al. An integrated genomics analysis of epigenetic subtypes in human breast tumors links DNA methylation patterns to chromatin states in normal mammary cells [J]. Breast Cancer Res, 2016, 18(1): 27.
- [7] Liu H, Song Y, Qiu H, et al. Downregulation of FOXO3a by DNMT1

- promotes breast cancer stem cell properties and tumorigenesis[J]. *Cell Death Differ*, 2020, 27(3):966-983.
- [8] Wong KK. DNMT1: A key drug target in triple-negative breast cancer[J]. *Semin Cancer Biol*, 2021, 72:198-213.
- [9] Mathot P, Grandin M, Devailly G, et al. DNA methylation signal has a major role in the response of human breast cancer cells to the microenvironment[J]. *Oncogenesis*, 2017, 6(10):e390.
- [10] 肖婷, 周菊, 傅俊江. 组蛋白修饰作为表观遗传肿瘤标志物的研究进展[J]. *西南医科大学学报*, 2019, 42(3):284-288.
- [11] Liu XY, Guo CH, Xi ZY, et al. Histone methylation in pancreatic cancer and its clinical implications[J]. *World J Gastroenterol*, 2021, 27(36):6004-6024.
- [12] Duan R, Du W, Guo W. EZH2; a novel target for cancer treatment[J]. *J Hematol Oncol*, 2020, 13(1):104.
- [13] Kleer CG, Cao Q, Varambally S, et al. EZH2 is a marker of aggressive breast cancer and promotes neoplastic transformation of breast epithelial cells[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2003, 100(20):11606-11611.
- [14] Guo S, Li X, Rohr J, et al. EZH2 overexpression in different immunophenotypes of breast carcinoma and association with clinicopathologic features[J]. *Diagn Pathol*, 2016, 11:41.
- [15] Li Z, Wang D, Lu J, et al. Methylation of EZH2 by PRMT1 regulates its stability and promotes breast cancer metastasis[J]. *Cell Death Differ*, 2020, 27(12):3226-3242.
- [16] Duan D, Shang M, Han Y, et al. EZH2-CCF-cGAS Axis Promotes Breast Cancer Metastasis[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(3):1788.
- [17] Antunes ETB, Ottersbach K. The MLL/SET family and haematopoiesis[J]. *Biochim Biophys Acta Gene Regul Mech*, 2020, 1863(8):194579.
- [18] Liu X, Qiu R, Xu M, et al. KMT2C is a potential biomarker of prognosis and chemotherapy sensitivity in breast cancer[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2021, 189(2):347-361.
- [19] Stauffer KM, Elion DL, Cook RS, et al. MLL3 is a de novo cause of endocrine therapy resistance[J]. *Cancer Med*, 2021, 10(21):7692-7711.
- [20] Zhang L, Deng L, Chen F, et al. Inhibition of histone H3K79 methylation selectively inhibits proliferation, self-renewal and metastatic potential of breast cancer[J]. *Oncotarget*, 2014, 5(21):10665-10677.
- [21] Ju Han H, Sub Byun W, Ho Lee G, et al. Synthesis and biological activity of selenosammaplin A and its analogues as antitumor agents with DOT1L inhibitory activity[J]. *Bioorg Med Chem*, 2021, 35:116072.
- [22] 屈函, 董科显, 傅松滨. 组蛋白甲基转移酶和组蛋白去甲基化酶在卵巢癌中作用研究进展[J]. *中华实用诊断与治疗杂志*, 2021, 35(8):854-856.
- [23] Zhang Y, Wu T, Wang Y, et al. The R251Q mutation of LSD1 promotes invasion and migration of luminal breast cancer cells[J]. *Int J Biol Macromol*, 2020, 164:4000-4009.
- [24] Zhou M, Venkata PP, Viswanadhapalli S, et al. KDM1A inhibition is effective in reducing stemness and treating triple negative breast cancer[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2021, 185(2):343-357.
- [25] 羊帆, 赵越, 王春玉. 赖氨酸去甲基化酶 2A 全长及截短重组质粒构建及其在细胞中的定位[J]. *现代肿瘤医学*, 2020, 28(17):2922-2926.
- [26] Chen JY, Li CF, Lai YS, et al. Lysine demethylase 2A expression in cancer-associated fibroblasts promotes breast tumour growth[J]. *Br J Cancer*, 2021, 124(2):484-493.
- [27] Qin J, Wen B, Liang Y, et al. Histone modifications and their role in colorectal cancer (review)[J]. *Pathol Oncol Res*, 2020, 26(4):2023-2033.
- [28] Guo P, Chen W, Li H, et al. The histone acetylation modifications of breast cancer and their therapeutic implications[J]. *Pathol Oncol Res*, 2018, 24(4):807-813.
- [29] Li W, Wu H, Sui S, et al. Targeting histone modifications in breast cancer; a precise weapon on the way[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9:736935.
- [30] Chi Y, Xue J, Huang S, et al. CapG promotes resistance to paclitaxel in breast cancer through transactivation of PIK3R1/P50[J]. *Theranostics*, 2019, 9(23):6840-6855.
- [31] Dai X, Xin Y, Xu W, et al. CBP-mediated Slug acetylation stabilizes Slug and promotes EMT and migration of breast cancer cells[J]. *Sci China Life Sci*, 2021, 64(4):563-574.
- [32] Zhang Z, Yamashita H, Toyama T, et al. HDAC6 expression is correlated with better survival in breast cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2004, 10(20):6962-6968.
- [33] Denkert C, Liedtke C, Tutt A, et al. Molecular alterations in triple-negative breast cancer—the road to new treatment strategies[J]. *Lancet*, 2017, 389(10087):2430-2442.
- [34] Bian X, Liang Z, Feng A, et al. HDAC inhibitor suppresses proliferation and invasion of breast cancer cells through regulation of miR-200c targeting CRKL[J]. *Biochem Pharmacol*, 2018, 147:30-37.
- [35] 周志毅, 黄丹丹, 杨树东, 等. 胃癌中主要 SWI/SNF 复合物亚基突变/缺失与临床预后及肿瘤免疫反应的关系[J]. *临床与实验病理学杂志*, 2022, 38(3):340-343.
- [36] Do SI, Yoon G, Kim HS, et al. Increased brahma-related gene 1 expression predicts distant metastasis and shorter survival in patients with invasive ductal carcinoma of the breast[J]. *Anticancer Res*, 2016, 36(9):4873-4882.
- [37] Wu Q, Madany P, Akech J, et al. The SWI/SNF ATPases are required for triple negative breast cancer cell proliferation[J]. *J Cell Physiol*, 2015, 230(11):2683-2694.
- [38] Liao XH, Zhang Y, Dong WJ, et al. Chromatin remodeling protein MORC2 promotes breast cancer invasion and metastasis through a PRD domain-mediated interaction with CTNND1[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(58):97941-97954.
- [39] Huang L, Liu X. microRNA-370 Promotes Cell Growth by Targeting WNK2 in Breast Cancer[J]. *DNA Cell Biol*, 2019, 38(6):501-509.
- [40] Wang Z, Tong D, Han C, et al. Blockade of miR-3614 maturation by IGF2BP3 increases TRIM25 expression and promotes breast cancer cell proliferation[J]. *EBioMedicine*, 2019, 41:357-369.
- [41] Zhao Y, Jin LJ, Zhang XY. Exosomal miRNA-205 promotes breast cancer chemoresistance and tumorigenesis through E2F1[J]. *Aging (Albany NY)*, 2021, 13(14):18498-18514.
- [42] Rasoolnezhad M, Safaralizadeh R, Hosseinpourfeizi MA, et al. MiRNA-138-5p: A strong tumor suppressor targeting PD-L1 inhibits proliferation and motility of breast cancer cells and induces apoptosis[J]. *Eur J Pharmacol*, 2021, 896:173933.
- [43] Mansoori B, Duijf PHG, Mohammadi A, et al. MiR-142-3p targets HMG2A and suppresses breast cancer malignancy[J]. *Life Sci*, 2021, 276:119431.
- [44] Niedzwiecki S, Piekarski J, Szymańska B, et al. Serum levels of circulating miRNA-21, miRNA-10b and miRNA-200c in triple-negative breast cancer patients[J]. *Ginekol Pol*, 2018, 89(8):415-420.
- [45] Raghu A, Magendhra Rao AKD, Rajkumar T, et al. Prognostic implications of microRNA-155, -133a, -21 and -205 in breast cancer patients' plasma[J]. *Microna*, 2021, 10(3):206-218.
- [46] Alkhatami AG, Verma AK, Alfaifi M, et al. Role of miRNA-495 and NRXN-1 and CNTN-1 mRNA expression and its prognostic importance in breast cancer patients[J]. *J Oncol*, 2021, 2021:9657071.