

DOI: 10.13376/j.cblls/2017141

文章编号: 1004-0374(2017)10-1066-07



范祖森, 博士, 中科院生物物理研究所研究员, 中科院感染与免疫重点实验室副主任, 中国科学院特聘核心骨干研究员, 国科大岗位教授, 博士生导师。2004年入选中国科学院“百人计划”研究员, 2005年国家“杰出青年”科学基金获得者, 2006年入选“新世纪百千万人才工程”国家级人才, 2010年享受“国务院特殊津贴”专家, 2014年获得谈家桢生命科学创新奖, 2016年获得中科院优秀导师奖。范祖森课题组在免疫应答、抗感染应答机制、肿瘤免疫研究方面, 取得了一系列连续性、系统性、原创性、突破性的研究成果。作为通讯/第一作者发表包括 *Cell*、*CNS* 子刊 (15 篇) 等高水平的 SCI 研究论文 70 余篇。近 5 年以通讯作者在 *Cell*、*Nat Immunol* (3 篇)、*Immunity*、*Cell Stem Cell* (2 篇)、*Nat Struct Mol Biol*、*J Exp Med* (3 篇)、*J Clin Invest*、*Nat Commun* (6 篇)、*EMBO J* 等国际权威期刊发表论文 40 余篇, 研究成果得到国际同行的高度关注和认可, 在该领域产生了重要的国际影响, 处于国际前沿。

癌变重编程的表观遗传调控机制研究进展

朱平平, 范祖森*

(中国科学院生物物理研究所, 北京 100101)

摘要: 肿瘤发生和恶化转化过程中导致细胞的异常编程, 并由此产生了肿瘤干细胞。肿瘤干细胞具有自我更新和可塑性潜能, 是肿瘤起始、转移、耐药和复发的根源。因此, 对肿瘤重编程和肿瘤干细胞的研究具有重大科学价值和临床意义。表观遗传调控在肿瘤重编程中发挥重要作用。染色质重塑复合物、组蛋白修饰和非编码 RNA 等表观遗传机制都参与了癌变重编程。这些表观遗传调控可以调控肿瘤干细胞的自我更新和分化形成新肿瘤的能力。表观遗传调控癌变重编程、肿瘤干细胞自我更新的调控以及针对肿瘤干细胞表观调控机制的靶向治疗等问题, 已成为肿瘤生物学研究的重点。现就染色质重塑复合物、组蛋白修饰和非编码 RNA 对癌变重编程和肿瘤干细胞调控的研究进展进行了综述。

关键词: 癌变重编程; 肿瘤干细胞; 染色质重塑复合物; 组蛋白修饰; 非编码 RNA

中图分类号: Q813; R730.2

文献标志码: A

Progress on epigenetic mechanisms of oncogenic reprogramming

ZHU Ping-Ping, FAN Zu-Sen*

(Institute of Biophysics, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100101, China)

Abstract: Over tumorigenesis and tumor progression, oncogenic reprogramming occurs and consequently forms cancer stem cells (CSCs). With self-renewal and plasticity, CSCs account for tumor initiation, metastasis, drug resistance and relapse. Accordingly, it is of great scientific and clinical significance to investigate CSC biology. Epigenetic regulation mechanisms, including chromatin remodeling complexes, histone modifications and

收稿日期: 2017-07-12

基金项目: 国家自然科学基金项目(91419308, 81330047)

*通信作者: E-mail: fanz@moon.ibp.ac.cn; Tel: 010-64888457

noncoding RNAs, play critical roles in oncogenic reprogramming. Therefore, these epigenetic modulators tightly regulate the self-renewal and differentiation of CSCs, which drive tumor formation and progression. The epigenetic mechanisms of oncogenic reprogramming, regulation of CSC self-renewal, and intervention against epigenetic modulators of CSCs emerge as the frontiers of CSC biology study. In this review, we summarize recent progresses on the epigenetic mechanisms of oncogenic reprogramming and cancer stem cells, including chromatin remodeling, histone modifications, and noncoding RNAs.

Key words: oncogenic reprogramming; cancer stem cells; chromatin remodeling complexes; histone modifications; noncoding RNAs

1 癌变重编程和肿瘤干细胞

肿瘤是人类健康的一大杀手, 全世界每年有超过 1 000 万的新发病例和死亡病例。细胞重编程 (cell reprogramming) 指的是处于分化状态的细胞在特定条件下逆转命运恢复多能性的过程。细胞重编程的手段有体细胞核移植、细胞融合和诱导性多能干细胞 (iPS) 等。重编程的细胞往往表现出一些肿瘤细胞的特征, 如 iPS 细胞诱导所需的转录因子 c-Myc 就是典型的癌基因, 诱导出的 iPS 细胞也能够形成畸胎瘤^[1]。2016 年, Mosteiro 等^[2]报道, 重编程的根本诱因与组织损伤造成的炎症反应有关; 而肿瘤发生的一大诱因也与组织损伤和炎症反应相关^[3]。这些现象均提示肿瘤发生和重编程之间可能有本质的联系。

随着研究的不断深入, 人们发现肿瘤的发生和进展往往伴随着肿瘤细胞多能性的获得和增强。肿瘤微环境发生动态重塑, 在炎症因子、胞外基质等微环境因子的作用下, 通过招募免疫细胞, 如巨噬细胞等产生活性氧和活性氮分子, 造成 DNA 损伤, 累积的 DNA 突变可以发生在关键命运决定基因上, 导致细胞的异常编程, 使细胞获得了多能性, 发生细胞癌变, 即为癌变重编程 (oncogenic reprogramming)。广义地说, 癌变重编程包括正常细胞 - 癌细胞重编程、上皮 - 间质细胞转化 (EMT)、代谢重编程、干细胞 - 非干细胞转化等等。癌变重编程的细胞经过去分化后, 变为具有多能性的肿瘤起始细胞, 亦称肿瘤干细胞 (cancer stem cell), 是肿瘤异常生长的“种子”。肿瘤干细胞具有自我更新和可塑性, 能够产生异质性肿瘤细胞, 促进肿瘤的发生和发展。在肿瘤发生早期, 正常细胞向癌细胞的重编程过程中, 已经有肿瘤干细胞的产生^[4]。由 TWIST1、SNAIL、SLUG、ZEB1/2 等多个转录因子参与的上皮 - 间质细胞转化, 使得肿瘤细胞获得干性, 进而变成肿瘤干细胞^[5-6]。肿瘤的独特代谢途径和代谢重编程,

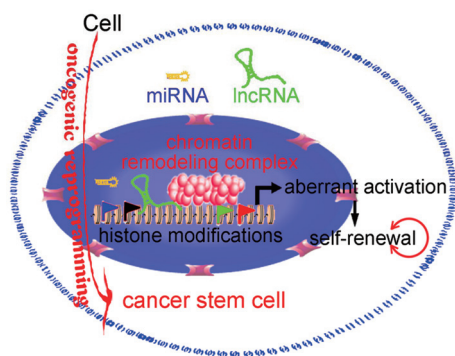
以及随之产生的肿瘤局部酸性微环境, 与肿瘤干细胞形成也有密切关系^[7]。因此, 本综述将以肿瘤干细胞为重点, 介绍癌变重编程过程的表观遗传调控机制。癌变重编程形成的肿瘤干细胞产生了肿瘤异质性, 并在肿瘤发生、转移、代谢和干性维持等过程中发挥着关键作用, 且对放化疗药物具有耐药性。因此, 靶向干预肿瘤干细胞, 将成为肿瘤干预的理想靶标和治愈肿瘤的新希望^[8]。

目前普遍认为, 肿瘤干细胞和组织干细胞类似, 是严格分等级排布的。现在越来越多的证据显示, 肿瘤干细胞和非干细胞之间的转分化是非常容易的, 并提出了肿瘤干细胞的动态模型^[9]。在乳腺癌^[5]、肺癌、前列腺癌、膀胱癌、黑色素瘤和小胶质细胞瘤中, 都存在非干细胞向干细胞的去分化^[10-11]。这种肿瘤非干细胞向干细胞的去分化在肿瘤干细胞缺失的肿瘤中异常活跃。如 iCaspase9 诱导的人 Lgr5⁺ 结直肠癌干细胞缺失之后, 会有活跃的非干细胞向干细胞的去分化, 以补充缺失的肿瘤干细胞^[12]。这一现象和白喉春季依体 (DTR) 诱导的 Lgr5⁺ 肠道干细胞类似。Lgr5 阳性细胞缺失后, 非干细胞会迅速去分化形成肠道干细胞^[13]。一些干性通路的活化也能够使非干细胞去分化形成干细胞。肝癌研究中, YAP1 信号通路的活化可以使肝癌非干细胞去分化形成肝癌干细胞^[14]。这种肿瘤非干细胞向肿瘤干细胞的重编程, 在肿瘤进程中增大了肿瘤干细胞的比例, 是肿瘤恶化的重要原因。

染色质重塑复合物、组蛋白修饰和非编码 RNA 等多种表观遗传学元件, 能够通过表观遗传调控靶基因的表达, 改变细胞命运, 最终完成肿瘤非干细胞向肿瘤干细胞的重编程 (图 1)。下面, 本文将概要介绍相关领域的研究进展。

2 染色质重塑复合物调控癌变重编程

肿瘤的异质性不仅仅源于克隆进化进程中伴随的基因组不稳定性, 还与表观遗传的不稳定性有关。



肿瘤干细胞重编程过程中涉及的主要表观遗传调控元件。

图1 癌变重编程的表观遗传调控机制

人们发现表观遗传组分存在突变，如 ARID1A、BRG1、HDAC1、TET2 和 PRC2 等多个组分。越来越多的研究显示，染色质重塑可能是癌变重编程的重要诱因，也是肿瘤治疗的新靶点^[15]。

SWI/SNF 复合物参与癌变重编程和肿瘤干细胞的自我更新。范祖森课题组发现在肝癌干细胞中，长非编码 RNA lncTCF7 能够招募 SWI/SNF 复合物，诱导 TCF7 的表达和 Wnt 通路的活化，进而维持肝癌干细胞的自我更新^[16]。SWI/SNF 复合物根据其核心组分的不同，又可以分为 BRG1 类型和 BRM 类型的 SWI/SNF 两类。范祖森课题组的另一项研究发现，肿瘤发生过程中，BRG1 表达量升高，BRM 表达量下降，这种 BRG1 和 BRM 的转换在肝癌癌变重编程和肝癌干细胞命运决定中发挥重要作用^[14]。除了肝癌干细胞，SWI/SNF 组分 SNF5 在淋巴瘤的癌变重编程中也发挥重要作用^[17]。SWI/SNF 组分 ARID1A 的突变对肝癌和膀胱癌有明显的促进作用，并有效启动了肝癌干细胞的自我更新机制^[18-19]。

PRC2 组分在多种肿瘤中频繁突变。在多种实体瘤中，PRC2 核心组分 EZH2 的表达量与临床预后和肿瘤侵袭密切相关^[20]。敲低 EZH2 表达导致乳腺癌干细胞和肝癌干细胞的减少^[21-22]，但是，在某些肿瘤中（如急性 T 淋巴细胞白血病），EZH2、Suz12 和 EED 的失活突变，造成 H3K27me3 的缺失，也会促进肿瘤起始。然而，两种 H3K27 去甲基化酶 (UTX3/KDM6A 和 JMJD3/KDM6B) 的缺失，对肿瘤起始的作用迥异^[23]。这种现象提示，不能简单地用组蛋白修饰的抑制剂治疗肿瘤。PRC1 复合物也参与肿瘤发生，其组分 BMI1 的表达与多种肿瘤的预后有关^[24]。高表达 BMI1 的头颈鳞状细胞癌，起始和转移能力增强，且具备肿瘤干细胞特征^[25]。

值得注意的是，EZH2 能够通过 PRC2 非依赖的途径，单独参与癌变重编程。Xu 等^[26]报道，在某些前列腺癌中，EZH2 的癌基因活性不依赖 PRC 复合物。随后，PRC 非依赖的 EZH2 活性也在胶质母细胞瘤干细胞和肝癌干细胞中被证实，分别通过甲基化 STAT3 和 β -catenin 发挥其作用^[22,27]。

NURD 复合物也参与肿瘤重编程的调控。HDAC1 和 HDAC2 往往在预后较差的肿瘤中高表达。在小鼠肿瘤模型中抑制 HDAC1 和 HDAC2，NURD 复合物将会发挥抑制肿瘤的作用^[28]。NURD 复合物的不同组分在不同肿瘤类型中的作用不尽相同，如 HDAC1 和 HDAC2 在乳腺癌中高表达，并促进肿瘤重编程^[29]。然而，作为 NURD 复合物的新组分，LSD1 在乳腺癌中低表达，并抑制乳腺癌的转移^[30]。这种不一致性也表现在临床治疗上：虽然 HDAC 抑制剂对于多种肿瘤有较好治疗效果，但对于部分肿瘤来说，一些 HDAC 抑制剂则会促进肿瘤发展，但其具体机制尚不明确^[31]。随着研究的深入，人们发现 NURD 复合物不仅仅依赖于染色质重塑，还通过 DNA 损伤修复、DNA 复制、细胞增殖和基因组完整性等机制，参与癌变重编程^[29,32]。2013 年，范祖森课题组发现 NURD 复合物也参与 iPS 细胞重编程。在 iPS 细胞诱导早期，Sox2 招募 NURD 复合物抑制了 mTOR 的转录表达，继而启动细胞自噬，在 iPSC 诱导形成早期至关重要^[33]。

除了 SWI/SNF、PRC 和 NURD 等复合物，其他多种染色质重塑复合物也参与癌变重编程和肿瘤干细胞的调控。范祖森课题组发现，NURF 染色质重塑复合物在肝癌发生和肝癌干细胞中高表达，并通过增加 OCT4 的表达，促进肝癌干细胞的自我更新^[34]。组蛋白乙酰转移酶 MOZ 和 MORF 对造血干细胞和白血病起始细胞的命运决定有着重要作用^[35]。膀胱癌干细胞、非干细胞和正常膀胱细胞的单细胞测序结果显示，MLL2 的突变促进了膀胱癌干细胞的重编程^[18]。

3 组蛋白修饰调控癌变重编程

除了染色质重塑复合物外，人们发现肿瘤细胞中组蛋白的翻译后修饰水平也常常发生改变。特定基因启动子组蛋白乙酰化和甲基化的缺失与肿瘤干细胞和癌变重编程相关。在急性白血病的肿瘤干细胞中，干性命运决定、增殖和代谢重编程相关基因区域的 H3K4me3 和 H3K27me3 呈现高度富集，H3K4me3 的缺失会抑制干性命运决定基因的表

达^[36]。特定基因, 如 Oct4、Yap1、TCF7 启动子区域的 H3K4me3 水平, 与肝癌干细胞的自我更新密切相关^[14,16,22]。一些组蛋白变体的修饰也参与癌变重编程, 如 H2A.Z 乙酰化 (acH2A.Z) 与 DNA 甲基化和前列腺癌抑癌基因的转录抑制相关^[37]。除了特定区域组蛋白修饰情况, 总体组蛋白修饰情况, 如 H3K18Ac 和 H3K4me2 的水平与前列腺癌的复发相关^[38]。H3K9ac、H3K18ac、H4K12ac、H4K16ac、H3K4me2、H4K20me3 和 H4R3me2 等修饰水平, 都与乳腺癌的发生发展密切相关^[39]。

值得注意的是, 肿瘤和肿瘤干细胞的代谢异常也参与组蛋白修饰。Warburg 发现快速增殖的肿瘤细胞在氧气足够的情况下, 代谢依然主要采用糖酵解代谢途径, 被称为 Warburg 效应。长期以来, 人们一直认为 Warburg 效应是伴随着细胞命运的代谢效应, 然而, 随着表观遗传机制的深入研究, 代谢中间产物在组蛋白修饰和转录调控中的作用越发重要, 并提出了代谢重编程这一概念^[40], 如组蛋白乙酰转移酶 (HAT) 发挥作用需要糖酵解代谢物乙酰辅酶 A 的参与; 相反, 组蛋白去乙酰转移酶 SIRT 的活性则依赖于氧化磷酸化产物 NAD^+ ^[41-42]。组蛋白甲基化酶 HMT 需要 S-腺苷甲硫氨酸 (SAM, one-carbon 循环产物) 提供甲基, 而 LSD 家族组蛋白去甲基化需要氧化磷酸化产物 FAD 作为共活化因子, JHDM 组蛋白去甲基化需要氧化磷酸化产物 α -酮戊二酸作为共活化因子^[43-44]。DNA 甲基化同样需要 S-腺苷甲硫氨酸提供甲基, TET 去甲基化需要 α -酮戊二酸作为共活化因子^[45]。由此可见, 组蛋白修饰、DNA 甲基化和转录调控高度依赖于代谢中间产物。同时, 一些代谢相关的酶类, 如乙醛脱氢酶 ALDH1 可以作为乳腺癌、头颈鳞状细胞癌中肿瘤干细胞的标志物^[46]。代谢重编程可以通过调控组蛋白修饰改变细胞命运, 参与癌变重编程的调控。

4 非编码RNA调控癌变重编程

除染色质重塑复合物和组蛋白修饰外, 非编码 RNA 也是表观遗传调控的重要参与者, 包括 microRNA、snoRNA、环状 RNA (circRNA) 和长非编码 RNA (lncRNA) 等等。非编码 RNA 在癌变重编程中的作用越来越受到关注。

宋尔卫课题组研究发现, microRNA let-7 在乳腺癌干细胞中低表达, 并通过抑制 H-Ras 和 HMGA2 的表达, 抑制乳腺癌干细胞的自我更新和乳腺癌肿瘤生长^[47]。随着研究的深入, 人们发现越来越多的

microRNA 参与肿瘤干细胞重编程。乳腺癌干细胞中另一条低表达的 microRNA miR-200c 可以通过抑制 BMI1 的表达, 抑制乳腺癌干细胞的自我更新^[48]。miR-34a 能够直接抑制 CD44 的表达, 进而抑制前列腺癌干细胞的自我更新和转移^[49]。基因组筛选发现, miR-181 是 EpCAM 阳性的肝细胞癌干细胞自我更新的重要参与者^[50]。miR-200c 表达量也与乳腺癌干细胞和正常干细胞命运决定相关^[51]。

2014 年研究发现, lncRNA 参与多种生理和病理进程, 并参与了细胞命运决定和重编程^[52]。并且, lncRNA 常常作为染色质重塑复合物的支架发挥作用^[53]。范祖森课题组发现, lncTCF7 在肝癌干细胞中高表达并通过招募 SWI/SNF 复合物到 TCF7 启动子区域, 促进 TCF7 的表达, 进而促进 Wnt/ β -catenin 信号通路活化和肝癌干细胞自我更新^[16]。lnc β -Catm 则能够促进 EZH2 和 β -catenin 的相互作用, 增强 EZH2 对 β -catenin 的甲基化, β -catenin 甲基化能够抑制其磷酸化和泛素化, 促进 β -catenin 稳定和 Wnt/ β -catenin 通路活化, 最终增强肝癌干细胞的自我更新能力^[22]。lncBRM 能够特异地与 BRM 相互作用, 抑制 BRM 类型 SWI/SNF 复合物的组装, 进而促进 BRG1 类型 SWI/SNF 复合物组装, BRG1 能够特异地与 Klf4 相互作用, 被 Klf4 招募到 Yap1 启动子区域, 促进 Yap1 通路活化和肝癌干细胞自我更新^[14]。除了肝癌干细胞, lncRNA 也参与其他类型肿瘤干细胞的自我更新调控。MALAT-1 在胰腺癌和胰腺癌干细胞中高表达, 促进胰腺癌细胞获得肿瘤干细胞特征^[54]。SAMSON 在黑色素瘤中拷贝数显著增加, 并通过影响线粒体功能, 参与了黑色素瘤的癌变重编程^[55]。

除了 microRNA 和 lncRNA, 其他类型非编码 RNA 也参与了癌变重编程。2016 年, Guarnerio 等^[56]报道, 白血病肿瘤细胞中有大量的融合环状 RNA, 这些融合环状 RNA 来源于染色体转座区域, 和融合癌基因一起发挥作用, 共同促进肿瘤进展。陈玲玲课题组发现, sno-lncRNA SLERT 可以使得 DDX21 的环状结构变得松弛, 进而提高 RNA 聚合酶转录核糖体 RNA 的能力, 最终促进了肿瘤生成^[57]。

5 展望

现阶段表观遗传调控肿瘤重编程多集中在 DNA 甲基化和一些表观遗传复合物 (如 PRC1、PRC2、NURD、SWI/SNF 等等)。虽然获得了很多有价值的信息, 但是很多结果并不能揭示癌变重编程中表

观遗传的变化本质,甚至有自相矛盾的结果,其原因很大程度上在于,之前的研究过分关注染色质低级结构,而对高级结构了解不够。由于技术的难度,染色质高级结构的改变(如长程调控)在肿瘤重编程中的研究几乎是空白。冷冻电镜技术、染色体构象俘获技术和染色体大片段敲除等技术的发展,为该领域的研究提供了便利,也是癌变重编程调控研究的未来趋势。

表观遗传调节相关蛋白的频繁突变,显示其在肿瘤发生和肿瘤干细胞维持中的重要性,但是,相关研究仍需进一步深化。现在的研究大多集中在寻找表观遗传复合物的改变与肿瘤发生、转移和干性的关系,而在体内证明这些改变作用的数据非常欠缺。同时,肿瘤移植模型已经成为肿瘤干细胞研究的主流,而该模型并不能完全模拟肿瘤最早期的特征。因此,建立一些新的小鼠模型和表观遗传学模型,以便更好地理解肿瘤重编程及其表观调控机制,是该领域研究的当务之急。

一些谱系示踪技术在肿瘤动物模型中的使用,可以检测极少量的肿瘤干细胞(甚至单细胞)在肿瘤发生中的作用,用以研究正常细胞的癌变重编程,以及非干细胞和干细胞之间的重编程,但是,这一研究需要有较为明确的肿瘤干细胞标志物,以便进行谱系示踪。得益于白血病干细胞和结直肠癌干细胞有效标志物的深入研究,白血病和结直肠癌中此类研究较为透彻^[12,58]。其他类型的肿瘤,肿瘤干细胞仍处于发现和进一步确定阶段。

新一代的测序技术的发展,在很大程度上为肿瘤重编程的研究提供了便利。通过测序可以找到肿瘤发生前后、肿瘤转移前后、干细胞和非干细胞、治疗复发前后等特殊类群细胞的数量和基因表达情况,探讨癌变重编程的本质、转移灶和微环境的互作以及肿瘤干细胞的起源等重大问题。范祖森课题组通过单细胞测序发现,膀胱癌肿瘤干细胞是多起源的,既可以来源于肿瘤非干细胞的去分化,也可以起源于普通肿瘤细胞的癌变^[18],但是,肿瘤干细胞的测序也依赖于可靠的肿瘤干细胞标志物的发现。

长期以来,人们对靶向肿瘤干细胞的治疗寄予厚望,但是,肿瘤内部频繁发生的干细胞-非干细胞的重编程提示,针对肿瘤干细胞进行治疗的效果不容乐观。在动物层面,用遗传工具将结直肠癌干细胞清除,肿瘤仍会复发^[12]。针对肿瘤干细胞的治疗应该和传统治疗(大多数是针对快速增殖的肿

瘤非干细胞)结合起来,这样有望取得标本兼治的效果。

[参 考 文 献]

- [1] Takahashi K, Yamanaka S. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. *Cell*, 2006, 126: 663-76
- [2] Mosteiro L, Pantoja C, Alcazar N, et al. Tissue damage and senescence provide critical signals for cellular reprogramming *in vivo*. *Science*, 2016, 354: aaf4445
- [3] Landskron G, De La Fuente M, Thuwajit P, et al. Chronic inflammation and cytokines in the tumor microenvironment. *J Immunol Res*, 2014, 2014: 149185
- [4] Kreso A, Dick JE. Evolution of the cancer stem cell model. *Cell Stem Cell*, 2014, 14: 275-91
- [5] Chaffer CL, Marjanovic ND, Lee T, et al. Poised chromatin at the ZEB1 promoter enables breast cancer cell plasticity and enhances tumorigenicity. *Cell*, 2013, 154: 61-74
- [6] Mani SA, Guo W, Liao MJ, et al. The epithelial-mesenchymal transition generates cells with properties of stem cells. *Cell*, 2008, 133: 704-15
- [7] Hjelmeland AB, Wu Q, Heddleston JM, et al. Acidic stress promotes a glioma stem cell phenotype. *Cell Death Differ*, 2011, 18: 829-40
- [8] Ni C, Huang J. Dynamic regulation of cancer stem cells and clinical challenges. *Clin Transl Oncol*, 2013, 15: 253-8
- [9] Chaffer CL, Brueckmann I, Scheel C, et al. Normal and neoplastic nonstem cells can spontaneously convert to a stem-like state. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2011, 108: 7950-5
- [10] Gupta PB, Fillmore CM, Jiang G, et al. Stochastic state transitions give rise to phenotypic equilibrium in populations of cancer cells. *Cell*, 2011, 146: 633-44
- [11] He K, Xu T, Goldkorn A. Cancer cells cyclically lose and regain drug-resistant highly tumorigenic features characteristic of a cancer stem-like phenotype. *Mol Cancer Ther*, 2011, 10: 938-48
- [12] Shimokawa M, Ohta Y, Nishikori S, et al. Visualization and targeting of LGR5⁺ human colon cancer stem cells. *Nature*, 2017, 545: 187-92
- [13] Tian H, Biehs B, Warming S, et al. A reserve stem cell population in small intestine renders Lgr5-positive cells dispensable. *Nature*, 2011, 478: 255-9
- [14] Zhu P, Wang Y, Wu J, et al. LncBRM initiates YAP1 signalling activation to drive self-renewal of liver cancer stem cells. *Nat Commun*, 2016, 7: 13608
- [15] Jones PA, Issa JP, Baylin S. Targeting the cancer epigenome for therapy. *Nat Rev Genet*, 2016, 17: 630-41
- [16] Wang Y, He L, Du Y, et al. The long noncoding RNA lncTCF7 promotes self-renewal of human liver cancer stem cells through activation of Wnt signaling. *Cell Stem Cell*, 2015, 16: 413-25
- [17] Wilson BG, Wang X, Shen XH, et al. Epigenetic antagonism between polycomb and SWI/SNF complexes during oncogenic transformation. *Cancer Cell*, 2011, 18: 316-28

- [18] Yang Z, Li C, Fan Z, et al. Single-cell sequencing reveals variants in *ARID1A*, *GPRC5A* and *MLL2* driving self-renewal of human bladder cancer stem cells. *Eur Urol*, 2017, 71: 8-12
- [19] Fujimoto A, Totoki Y, Abe T, et al. Whole-genome sequencing of liver cancers identifies etiological influences on mutation patterns and recurrent mutations in chromatin regulators. *Nat Genet*, 2012, 44: 760-4
- [20] Takawa M, Masuda K, Kunizaki M, et al. Validation of the histone methyltransferase EZH2 as a therapeutic target for various types of human cancer and as a prognostic marker. *Cancer Sci*, 2011, 102: 1298-305
- [21] Kleeer CG, Cao Q, Varambally S, et al. EZH2 is a marker of aggressive breast cancer and promotes neoplastic transformation of breast epithelial cells. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2003, 100: 11606-11
- [22] Zhu P, Wang Y, Huang G, et al. Inc- β -catm elicits EZH2-dependent β -catenin stabilization and sustains liver CSC self-renewal. *Nat Struct Mol Biol*, 2016, 23: 631-9
- [23] Ntziachristos P, Tsirigos A, Welstead GG, et al. Contrasting roles of histone 3 lysine 27 demethylases in acute lymphoblastic leukaemia. *Nature*, 2014, 514: 513-7
- [24] Laugesen A, Helin K. Chromatin repressive complexes in stem cells, development, and cancer. *Cell Stem Cell*, 2014, 14: 735-51
- [25] Yu CC, Lo WL, Chen YW, et al. Bmi-1 regulates snail expression and promotes metastasis ability in head and neck squamous cancer-derived ALDH1 positive cells. *J Oncol*, 2011, 2011: 7741-53
- [26] Xu K, Wu ZJ, Groner AC, et al. EZH2 oncogenic activity in castration-resistant prostate cancer cells is polycomb-independent. *Science*, 2012, 338: 1465-9
- [27] Kim E, Kim M, Woo DH, et al. Phosphorylation of EZH2 activates STAT3 signaling via STAT3 methylation and promotes tumorigenicity of glioblastoma stem-like cells. *Cancer Cell*, 2013, 23: 839-52
- [28] West AC, Johnstone RW. New and emerging HDAC inhibitors for cancer treatment. *J Clin Invest*, 2014, 124: 30-9
- [29] Lai AY, Wade PA. Cancer biology and NuRD: a multifaceted chromatin remodelling complex. *Nat Rev Cancer*, 2011, 11: 588-96
- [30] Wang Y, Zhang H, Chen YP, et al. LSD1 is a subunit of the NuRD complex and targets the metastasis programs in breast cancer. *Cell*, 2009, 138: 660-72
- [31] Santoro F, Botrugno OA, Dal Zuffo R, et al. A dual role for Hdac1: oncosuppressor in tumorigenesis, oncogene in tumor maintenance. *Blood*, 2013, 121: 3459-68
- [32] Chou DM, Adamson B, Dephoure NE, et al. A chromatin localization screen reveals poly (ADP ribose)-regulated recruitment of the repressive polycomb and NuRD complexes to sites of DNA damage. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2010, 107: 18475-80
- [33] Wang S, Xia P, Ye B, et al. Transient activation of autophagy via Sox2-mediated suppression of mTOR is an important early step in reprogramming to pluripotency. *Cell Stem Cell*, 2013, 13: 617-25
- [34] Zhu P, Wang Y, He L, et al. ZIC2-dependent OCT4 activation drives self-renewal of human liver cancer stem cells. *J Clin Invest*, 2015, 125: 3795-808
- [35] Yang XJ, Ullah M. MOZ and MORF, two large MYSTIC HATs in normal and cancer stem cells. *Oncogene*, 2007, 26: 5408-19
- [36] Yamazaki J, Estecio MR, Lu Y, et al. The epigenome of AML stem and progenitor cells. *Epigenetics*, 2013, 8: 92-104
- [37] Valdes-Mora F, Song JZ, Statham AL, et al. Acetylation of H2A.Z is a key epigenetic modification associated with gene deregulation and epigenetic remodeling in cancer. *Genome Res*, 2012, 22: 307-21
- [38] Seligson DB, Horvath S, Shi T, et al. Global histone modification patterns predict risk of prostate cancer recurrence. *Nature*, 2005, 435: 1262-6
- [39] Elsheikh SE, Green AR, Rakha EA, et al. Global histone modifications in breast cancer correlate with tumor phenotypes, prognostic factors, and patient outcome. *Cancer Res*, 2009, 69: 3802-9
- [40] Ryall JG, Cliff T, Dalton S, et al. Metabolic reprogramming of stem cell epigenetics. *Cell Stem Cell*, 2015, 17: 651-62
- [41] Lunt SY, Vander Heiden MG. Aerobic glycolysis: meeting the metabolic requirements of cell proliferation. *Annu Rev Cell Dev Biol*, 2011, 27: 441-64
- [42] Liu XS, Little JB, Yuan ZM. Glycolytic metabolism influences global chromatin structure. *Oncotarget*, 2015, 6: 4214-25
- [43] Ryall JG. The role of sirtuins in the regulation of metabolic homeostasis in skeletal muscle. *Curr Opin Clin Nutr*, 2012, 15: 561-6
- [44] Ryall JG, Dell'orso S, Derfoul A, et al. The NAD⁺-dependent SIRT1 deacetylase translates a metabolic switch into regulatory epigenetics in skeletal muscle stem cells. *Cell Stem Cell*, 2015, 16: 171-83
- [45] Yang H, Lin HP, Xu HY, et al. TET-catalyzed 5-methylcytosine hydroxylation is dynamically regulated by metabolites. *Cell Res*, 2014: 1017-20
- [46] Ginestier C, Hur MH, Charafe-Jauffret E, et al. ALDH1 is a marker of normal and malignant human mammary stem cells and a predictor of poor clinical outcome. *Cell Stem Cell*, 2007, 1: 555-67
- [47] Yu F, Yao H, Zhu P, et al. let-7 regulates self renewal and tumorigenicity of breast cancer cells. *Cell*, 2007, 131: 1109-23
- [48] Shimono Y, Zabala M, Cho RW, et al. Downregulation of miRNA-200c links breast cancer stem cells with normal stem cells. *Cell*, 2009, 138: 592-603
- [49] Liu C, Kelnar K, Liu BG, et al. The microRNA miR-34a inhibits prostate cancer stem cells and metastasis by directly repressing CD44. *Nat Med*, 2011, 17: 211-5
- [50] Ji JF, Yamashita T, Budhu A, et al. Identification of microRNA-181 by genome-wide screening as a critical player in epCAM-positive hepatic cancer stem cells. *Hepatology*, 2009, 50: 472-80
- [51] Shimono Y, Zabala M, Cho RW, et al. Downregulation of miRNA-200c links breast cancer stem cells with normal

- stem cells. *Cell*, 2009, 138: 592-603
- [52] Flynn RA, Chang HY. Long noncoding RNAs in cell-fate programming and reprogramming. *Cell Stem Cell*, 2014, 14: 752-61
- [53] Tsai MC, Manor O, Wan Y, et al. Long noncoding RNA as modular scaffold of histone modification complexes. *Science*, 2010, 329: 689-93
- [54] Jiao F, Hu H, Han T, et al. Long noncoding RNA MALAT-1 enhances stem cell-like phenotypes in pancreatic cancer cells. *Int J Mol Sci*, 2015, 16: 6677-93
- [55] Leucci E, Vendramin R, Spinazzi M, et al. Melanoma addiction to the long non-coding RNA SAMMSON. *Nature*, 2016, 531: 518-22
- [56] Guarnerio J, Bezzi M, Jeong J C, et al. Oncogenic role of fusion-circRNAs derived from cancer-associated chromosomal translocations. *Cell*, 2016, 166: 1055-6
- [57] Xing YH, Yao RW, Zhang Y, et al. SLERT regulates DDX21 rings associated with pol I transcription. *Cell*, 2017, 169: 664-78, e616
- [58] Melo FS, Kurtova AV, Harnoss JM, et al. A distinct role for Lgr5⁺ stem cells in primary and metastatic colon cancer. *Nature*, 2017, 543: 676-80