

DOI: 10.13376/j.cbls/2025107

文章编号: 1004-0374(2025)09-1109-09

超级增强子在肝细胞癌中致癌机制和治疗靶点的研究进展

孙璟琦¹, 欧斯尔旺¹, 姚明辉¹, 李梦佳^{1,2*}

(1 新疆医科大学基础医学院生物学教研室, 乌鲁木齐 830017; 2 新疆地方病分子生物学重点实验室, 乌鲁木齐 830017)

摘要: 肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 是全球癌症相关死亡最普遍和最具破坏性的原因之一, 由于其在诊断和治疗方面面临重大挑战, 现已对全球健康构成重大威胁。超级增强子 (super-enhancers, SEs) 是基因组非编码序列中主动触发转录的大型增强子簇, 它们错综复杂的结构和在决定细胞身份以及促进肿瘤发生和进展方面的关键作用正日益受到关注。在 HCC 中, SEs 已被确定为肿瘤发生和进展的关键参与者。然而, 很少有研究系统地讨论 SEs 在 HCC 中的关键作用。因此, 本文综述了 SEs 的结构特点、功能及其在 HCC 进展中的作用, 并且分析了 SEs 靶向治疗的应用前景, 以期癌症治疗提供新的思路。

关键词: 超级增强子; 肝细胞癌; 非编码 RNA; 致癌机制; 靶向抑制剂

中图分类号: Q786; R735.7 **文献标志码:** A

Advances in carcinogenesis and therapeutic targets of super-enhancers in hepatocellular carcinoma

SUN Jing-Qi¹, OU Si-Er-Wang¹, YAO Ming-Hui¹, LI Meng-Jia^{1,2*}

(1 Department of Biology, School of Basic Medical Sciences, Xinjiang Medical University, Urumqi 830017, China; 2 Xinjiang Key Laboratory of Molecular Biology for Endemic Diseases, Xinjiang Medical University, Urumqi 830017, China)

Abstract: Hepatocellular carcinoma (HCC) ranks among the most prevalent and lethal malignancies globally, representing a major contributor to worldwide cancer-related mortality. The diagnosis and treatment of HCC poses significant challenges, rendering it a critical global public health issue. Super-enhancers (SEs), the large clusters of genomic enhancers situated in non-coding regions, play a pivotal role in governing transcriptional regulation. Their complex structural organization and essential role in defining cellular identity, combined with their contribution to tumorigenesis and disease progression, have attracted significant scientific interest. In the context of HCC, SEs are acting a critical role in tumor development and progression. However, current research remains insufficient in systematically examining the fundamental role of SEs in HCC. This review aims to examine the structural characteristics and functional mechanisms of SEs in HCC progression, while investing potential therapeutic strategies targeting SEs. Through this comprehensive analysis, we seek to advance innovative perspectives for oncological intervention by elucidating SE-mediated oncogenic pathways.

Key words: super-enhancer; hepatocellular carcinoma; non-coding RNA; oncogenic mechanisms; targeted inhibitors

肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 是全球最常见的原发性肝癌类型, 是最具挑战性的肿瘤之一, 其发病率在全球排名第六, 在癌症相关死亡中排名第三。HCC 的主要危险因素为慢性肝病, 尤

收稿日期: 2025-03-31; 修回日期: 2025-04-25

基金项目: 新疆维吾尔自治区自然科学基金项目(2022D01C725); 国家自然科学基金项目(32300465); 新疆维吾尔自治区“天池英才”引进计划-青年博士人才基金项目; 新疆医科大学人才专项经费(0103010211)

*通信作者: E-mail: mengjiali@xjmu.edu.cn

其是代谢功能障碍相关的脂肪性肝病 (MASLD, 早期)、非酒精性脂肪性肝炎 (NASH, 晚期) 以及乙型和丙型肝炎病毒 (分别为 HBV 和 HCV) 感染^[1]。由于其病因的多样性, 充分了解 HCC 的发病机制并开发新的治疗策略一直是研究的重点。

1981 年, 科学家在猿猴病毒 40 (SV40) 的 DNA 中发现了一段 72 bp 的重复序列^[2], 这段 DNA 序列即使远离启动子, 也能显著增强基因表达。科学家将这一序列定义为增强子。1983 年, 研究人员在哺乳动物免疫球蛋白 (Ig) 基因的内含子中也发现了增强子^[3], 首次证明了增强子在高等真核生物中广泛存在。随着高通量测序技术的发展, 在人类基因组中已经鉴定出数十万个增强子^[4]。直到 2013 年, Young 团队在小鼠胚胎干细胞中首次发现了超级增强子 (super-enhancers, SEs) 的存在^[5]。研究发现, SEs 与视网膜^[6]、骨骼肌^[7]、心脏^[8]、颅面^[9]、胎盘^[10] 发育等生物过程密切相关; SEs 功能紊乱也发生在多囊肾病^[11]、神经性疼痛^[12]、系统性红斑狼疮^[13] 以及驱动促血栓形成基因表达^[14] 和加剧中性粒细胞浸润^[15] 等多种疾病和病理过程中。

研究发现, SEs 与胰腺导管腺癌^[16]、前列腺癌^[17]、神经母细胞瘤^[18] 等多种癌症的发生密不可分, 并且 SEs 相关基因对维持癌细胞身份和促进致瘤基因转录至关重要^[19]。此外, 靶向 SEs 抑制剂在急性髓系白血病^[20]、结直肠癌^[21] 等的临床治疗中取得了显著成果。然而, 目前尚无研究系统阐明 SEs 在 HCC 中的作用机制以及治疗靶点。因此, 本文广泛探讨了 SEs 的结构特点和功能特性, 全面总结了 SEs 在 HCC 中的致癌机制和治疗靶点。

1 SEs的结构特点和功能

1.1 结构特点

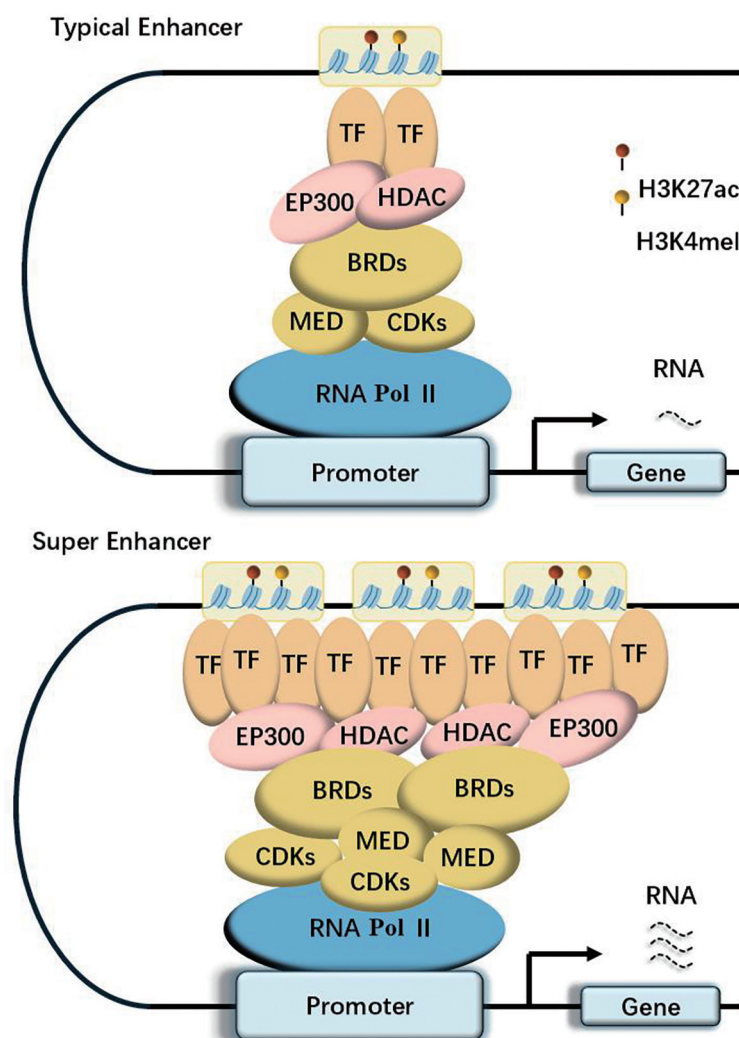
作为长 100~300 bp 的 DNA 调节序列, 增强子可以在不考虑距离、位置和方向的情况下, 通过将特定的转录因子 (transcription factors, TFs) 募集到转录起始位点 (transcription start site, TSS) 来增加启动子活性, 从而驱动靶基因的表达。而 SEs 由多个相邻增强子组成, 其 TFs 和共激活因子募集密度更高, 因此 SEs 的转录激活能力平均比传统普通增强子高十倍^[5]。与典型的增强子 (typical enhancers) 不同, SEs 具有以下特点: (1) 通常覆盖较大的基因组区域, 长度范围多在 8~20 kb 之间; (2) 具有组织和细胞特异性, 组织或细胞不同, SEs 的数量和种类也不尽相同; (3) 强大的驱动转录能力; (4) 具有高度富集

的 TFs 如 Oct4、Sox2、Nanog, 和相关辅助因子如介导亚基 1 (Med1) 和 p300; (5) 富集与转录活性相关的组蛋白标志物, 如组蛋白 H3 赖氨酸 4 单甲基化 (H3K4me1)、组蛋白 H3 赖氨酸 27 乙酰化 (H3K27ac); (6) 染色质调节剂, 如含溴结构域的蛋白 4 (BRD4)、细胞周期蛋白依赖性激酶 7 (CDK7) 和 RNA 聚合酶 II (RNA PolII) 的含量更加丰富; (7) SEs 调控的基因表达对转录相关的抑制剂更加敏感; (8) 可产生更多的增强子 RNA (eRNA), 这些 eRNA 具有刺激靶基因转录的能力 (图 1)。这些特点凸显了 SEs 在基因表达调控中的重要作用。对于 SEs 的鉴定, 目前主要依赖于染色质免疫沉淀测序 (ChIP-seq) 来衡量 TFs 和辅因子 (包括 Med1、BRD4、H3K27ac、H3K4me1 和 p300) 的富集。通过测序和生物信息学分析, 研究人员发现 H3K27ac 是优于 H3K4me1 或 p300 等其他辅因子的 SEs 标志物^[22]。近年来, 染色质开放区域检测技术, 如 DNase-seq^[23] 和 ATAC-seq^[24] 等, 也被用于 SEs 的鉴定检测和功能探究。随着 SEs 鉴定方法的增加, SEs 的特征和复杂性也日益显现。

1.2 功能

1.2.1 SEs调节基因表达

SEs 驱动基因转录的关键在于募集多种生物分子形成转录复合物。这一过程中核心的转录调节蛋白包括细胞周期依赖蛋白激酶 (cyclin-dependent kinases, CDKs)、溴结构域和末端外家族蛋白 (bromodomain and extraterminal domains, BETs) 以及 RNA PolII。在 CDKs 家族中, CDK7、CDK9 和 CDK12/CDK13 都与 SEs 促进转录有关。其中, CDK7 能够磷酸化 RNA PolII C 端结构域 (carboxy-terminal domain, CTD) 处的第五位丝氨酸 (Ser5) 和第七位丝氨酸 (Ser7), 从而促进转录起始复合物的形成^[25]。而 CDK7、CDK9、CDK12 和 CDK13 均可以磷酸化 RNA PolII CTD 处第二位丝氨酸^[26, 27], 进一步加快基因转录的延伸。BETs 是溴结构域 (bromodomain, BRD) 蛋白中的一种, 主要包括 BRD2、BRD3 以及 BRD4。其中, BRD4 在 SEs 介导的转录激活中具有核心作用。一方面, BRD4 识别 H3K27ac 位点, 与之结合并激活 SEs, 促进基因转录; 另一方面, BRD4 募集正转录延伸因子 b (positive transcription elongation factor b, P-TEFb) 和 RNA PolII, 启动转录延伸^[27]。总之, 由于 BRD4 能够读取高度乙酰化的组蛋白, 因此可以与活性增强子结合, 并作为募集 Mediator 和 RNA PolII 的桥梁。有研究表明, BRD4



与典型的增强子相比, SEs具有更高密度的TFs、HME (EP300和HDAC)和SEs辅因子(BET家族蛋白、介质复合体和CDKs)。因此, SEs比典型的增强子具有更强的调节功能,能够更加有效地驱动靶基因转录。

图1 增强子和超级增强子的结构差异

和 Mediator 在与癌基因相关的超级增强子 (包括 *TP63*、*FOSL1*、*MYC*、*BCL-xL* 和 *IRF4*) 上富集^[28,29], 增强癌细胞的增殖和转移。此外, 在基因转录过程中, Mediator 充当协调者, 介导 TFs 和 RNA PolII 之间的相互作用, 促进 SEs 和靶基因启动子之间的通信。

1.2.2 SEs通过激活ncRNA的表达间接调节生物过程

随着高通量测序技术的发展, 研究人员发现蛋白质编码基因仅占人类基因组的不到 2%, 并且大多数核苷酸序列产生的是没有蛋白质编码活性的非编码 RNA (ncRNA)^[30]。而 SEs 可以通过调节一些 ncRNA 的表达水平来间接控制生物过程, 包括 eRNA^[31]、长链非编码 RNA (lncRNA)^[32]、microRNA

(miRNA)^[33] 和环状 RNA (circRNA)^[34]。这些 SEs 来源的 ncRNA 在各种癌症发生过程中发挥重要作用, 它们主要通过间接调节致癌信号通路来发挥相应生物学效应, 如不受控制的细胞增殖、凋亡、侵袭和转移, 化学耐药性, 肿瘤和炎症。因此, 了解 SEs 相关 ncRNAs 在肿瘤发生中的潜在机制可能有助于开发早期诊断和靶向治疗肿瘤的新方法。

2 SEs在HCC进展中的作用

越来越多的研究发现, SEs 在多种癌症的发生、进展、转移和耐药中发挥不可或缺的作用。而在 HCC 的进展中, SEs 一方面通过上调癌基因或者下调肿瘤抑制基因来影响蛋白质编码基因的表达; 另一方面也参与 ncRNA 的转录调控, 从而间接影响

HCC 的进程。在这里,本文总结了 SEs 在 HCC 进展中的作用机制,以期 HCC 的治疗带来新的视角。

2.1 SEs调节蛋白质编码基因的表达

早在 2019 年就有研究发现异常增强子的低甲基化会促进肝脏癌变^[35],在 HCC 的进程中,SEs 在癌基因的表达调控中也发挥重要的功能,并且 SEs 活性的升高与 HCC 关键癌基因的激活有关^[36]。截至目前,已经发现了多种癌基因被 SEs 上调从而促进 HCC 细胞的增殖、侵袭和迁移,例如 *MYCN*、*SPHK1*、*SPIDR*、*ETV4*、*KLF5* 和 *CCND1*。其中, *MYCN* 基因的启动子和 SE 区域可被热休克转录因子 1 (heat shock transcription factor 1, HSF1) 占据而表达上调^[37]。*MYCN* 的过表达影响 HCC 细胞的葡萄糖代谢过程和细胞周期,从而促进 HCC 细胞的增殖。*SPHK1* 是一种激酶,在 HCC 的鞘脂代谢中起重要作用^[38]。在利用成簇的规律间隔短回文重复序列 (clustered regularly interspaced short palindromic repeats, CRISPR) 干扰 SEs 和启动子的相互作用后, *SPHK1* 的表达水平显著降低,导致癌细胞的增殖和迁移减少^[39]。此外, *SPIDR* 是一种 HCC 特异性基因,转录因子 NRF1 通过结合其 SE 区域来激活 *SPIDR* 的转录。具体来说,沉默 *SPIDR* 或 NRF1 会导致 HCC 细胞中活性氧 (ROS) 和丙二醛 (MDA) 水平升高,超氧化物歧化酶 (SOD) 水平降低,表明抗氧化能力受损^[40]。HBVX 蛋白 (HBx) 是 HBV 感染后最常整合的病毒基因序列,在 HCC 的发病机制中起关键作用。研究表明,HBx 通过 SEs 相关机制激活 *ETV4*,进而影响 HCC 细胞的迁移和侵袭能力^[41]。Krüppel 样因子 5 (KLF5) 是一种胆碱依赖性核心转录调控回路的关键转录因子,研究发现胆碱含量的升高能够诱导 *KLF5* 的 SE 区域内 H3K4me1 的形成并激活其转录^[42],从而促进 HCC 细胞增殖。除此之外,细胞周期蛋白 D1 (cyclin D1, *CCND1*) 也是 SEs 相关基因,其在 HCC 中的表达受到 RNA 解旋酶 DHX37 的调控。DHX37 能够与多效调节因子 1 (pleiotropic regulator 1, PLRG1) 相互作用,二者共同占据 *CCND1* 的启动子和 SEs 区域,最终激活 *CCND1* 的转录并促进 HCC 细胞的增殖^[43]。

值得注意的是,许多 SEs 驱动的癌基因,包括 *CREB5*、*QKI* 和 *AJUBA*,都在促进 HCC 的上皮-间质转化 (epithelial-mesenchymal transformation, EMT) 中发挥关键作用。其中, *CREB5* 是和内质网应激 (endoplasmic reticulum stress, ERS) 相关的 SEs 的关键靶基因,在 HCC 组织中, *CREB5* 的表达明显上

调且和不良预后有关。机制上, *CREB5* 通过直接结合启动子区域来上调肌腱蛋白 -C (tenascin-C, TNC) 的转录,进而促进肝癌细胞的 EMT,最终引起 HCC 的增殖、迁移和侵袭并抑制细胞凋亡^[44]。在选择性剪接因子 Quaking (*QKI*) 的转录过程中,与 YY1/p65/p300 复合物结合的 *QKI* 超级增强子可以激活 *QKI* 的转录^[45]。这种激活促进 EMT 并增强癌细胞的迁移和侵袭。此外,SEs 还可以通过调节靶基因 *AJUBA* 的转录来激活 Akt/GSK-3 β /Snail 信号通路,从而诱导 EMT 并最终促进 HCC 细胞的侵袭和转移^[46]。综上所述,SEs 主要通过调控 *MYCN*、*SPHK1*、*SPIDR*、*ETV4*、*KLF5*、*CCND1*、*CREB5*、*QKI* 和 *AJUBA* 等基因加速细胞增殖、迁移、侵袭和 EMT,促进 HCC 的恶性进展。

在癌症的发生过程中不仅有癌基因的过表达,还存在着肿瘤抑制基因表达的下调。在 HCC 细胞中, *SIRT7*-SE 通过促进 C/EBP β 和 BRD4 的共占据来增强 *SIRT7* 转录。值得注意的是, Sirtuin 7 (*SIRT7*) 可以诱导 H3K18 的全基因组去乙酰化,并与 H3K27 甲基转移酶 EZH2 相互作用,协同促进表观遗传沉默,最终导致 *EGR2*、*IRF8*、*SOCS* 和 *ZBTB* 等肿瘤抑制基因的沉默^[47],从而促进 HCC 细胞的致瘤性。有趣的是,在肝脏癌症干细胞 (cancer stem cells, CSCs) 中,组蛋白甲基转移酶 SETD1A 能够激活致癌 SEs,引起 CSCs 中 *FND3B*、*PTP4A1*、*PBX1* 和 *ELF3* 等癌基因的激活;同时,致癌 SEs 的激活还可以使 *ST3GAL4*、*AKAP12*、*PTPN1*、*AQP9* 和 *ANKRD11* 等肿瘤抑制基因活性降低,最终促进 HCC 干性^[48]。但在此项研究中,SEs 引起肿瘤抑制基因活性降低的机制尚未明确。

2.2 SEs参与致癌性ncRNA的转录调节

ncRNA 在非小细胞肺癌、炎症性肠病、抑郁症等多种疾病中的调控作用已被明确^[49-51]。而 SEs 驱动的 ncRNAs 在 HCC 中的作用机制也是当下研究的热点。根据现有研究,HCC 中 SEs 驱动的 ncRNA 主要包括 lncRNA、microRNA 以及 circRNA。它们可通过不同的作用机制来影响 HCC 细胞的生长、增殖、侵袭和转移。其中 lncRNA 在 HCC 中研究最为广泛。例如, LINC01004 是 HCC 中关键的致癌性 ncRNA,其表达水平与患者预后不良相关。转录因子 E2F1 与 LINC01004-SE 的结合可以促进 LINC01004 的转录;反之,对 SE 活性的抑制则降低 LINC01004 的表达^[52]。因此,临床上 LINC01004 可以作为 HCC 患者的潜在治疗靶点。研究发现

lncRNA-DAW 由肝脏特异性 SEs 驱动, 其表达水平在肝癌组织中显著上调; 机制上, lncRNA-DAW 能够与其下游效应分子 Wnt2 的负调节因子 EZH2 发生物理相互作用, 最终激活 Wnt/ β -catenin 通路, 促进 HCC 发生^[53]。lncRNA-DAW 则可以作为 HCC 患者的新型临床诊断生物标志物和治疗靶点。除此之外, 还有一些 SEs 驱动的 lncRNA 可以作为 HCC 患者潜在的新型预后生物标志物和治疗靶点, 例如 LINC01089、HCCL5 和 FASRL。机制上, 转录因子 E2F1 与 LINC01089-SE 结合后, LINC01089 表达上调, 从而促进 HCC 细胞的 EMT、迁移和侵袭^[54]。HCCL5 在人 HCC 组织中显著过表达, 与 HCC 患者较差的总生存期相关。由 SEs 转录来的 lncRNA HCCL5 能够促进 HCC 细胞的生长、G₁-S 转化、侵袭和转移, 同时抑制 HCC 细胞凋亡^[55]。另外, 上游刺激因子 1 (upstream stimulatory factor 1, USF1) 通过 SEs 驱动脂肪酸合成相关 lncRNA (FASRL) 的表达, FASRL 进一步与乙酰辅酶 A 羧化酶 1 (acetyl-CoA carboxylase 1, ACACA) 结合增加脂肪酸的合成并导致脂质积累, 最终加剧 HCC 进展^[56]。HSAL3 是一种 SEs 驱动的致癌 lncRNA, 通过调节 NOTCH 信号转导来促进 HCC 细胞生长和转移^[57]。令人惊讶的是, 研究人员发现负载 siHSAL3 的纳米颗粒能

够显著抑制 HCC 的进展。因此, 靶向 SE-lncRNAs 或许能够成为一种前瞻性的 HCC 疗法。miR-9 是一种 SEs 相关的 microRNA, Twist1/YY1/p300 复合物可与 miR-9 的 SE 区域结合并建立局部高浓度相分离凝聚物, 从而激活 miR-9 的表达, 最终促进 HCC 细胞的侵袭和迁移^[58]。此外, 由 SEs 驱动的 miR-122 能够正向调控 Hippo 通路, 并且 Hippo 通路在 HCC 发生过程中发挥重要作用。但是, 尚未有研究报道 miR-122 在肝脏病理学中的功能^[59]。circPVT1 的表达由 SEs 触发, 其表达水平在 HCC 中升高。机制上, circPVT1 通过多功能蛋白 YBX1 介导的核糖核苷酸还原酶亚基 M2 (ribonucleotide reductase subunit M2, RRM2) 转录激活从而增强 HCC 细胞的生长、增殖和转移^[60]。因此, circPVT1 在临床上可作为 HCC 患者的独立预后因素。综上所述, SEs 驱动的 ncRNA 在 HCC 的进展中发挥着关键作用, 但 SEs 调节 ncRNA 产生的确切机制尚不清楚, 仍然需要进一步地探究。表 1 列出了上述 SEs 在 HCC 进展中的作用机制。

3 SEs靶向抑制剂在HCC中的应用

越来越多的研究表明, 改变 SEs 活性、破坏 SEs 或者破坏 SEs 成分之间的相互作用, 已经成为

表1 超级增强子在肝细胞癌进展中的作用机制

SEs相关靶标	类别	作用机制	参考文献
MYCN	编码基因	促进癌细胞增殖	[37]
SPHK1	编码基因	促进癌细胞增殖和迁移	[38, 39]
SPIDR	编码基因	促进癌细胞增殖及氧化应激	[40]
ETV4	编码基因	促进癌细胞迁移和侵袭	[41]
KLF5	编码基因	促进癌细胞增殖	[42]
CCND1	编码基因	促进癌细胞增殖	[43]
CREB5	编码基因	促进癌细胞增殖、迁移和侵袭并抑制细胞凋亡	[44]
QKI	编码基因	促进癌细胞迁移和侵袭	[45]
AJUBA	编码基因	促进癌细胞侵袭和转移	[46]
SIRT7	编码基因	促进癌细胞的致瘤性	[47]
FNDC3B、PBX1、PTP4A1、ELF3	编码基因	促进癌细胞的干性	[48]
ST3GAL4、PTPN1、AKAP12、AQP9、ANKRD11	编码基因	抑制癌细胞的干性	[48]
LINC01004	lncRNA	促进癌细胞增殖和迁移	[52]
lncRNA-DAW	lncRNA	促进癌细胞增殖、迁移和侵袭	[53]
LINC01089	lncRNA	促进癌细胞迁移和侵袭	[54]
HCCL5	lncRNA	促进癌细胞生长、G ₁ -S转化、侵袭和转移	[55]
FASRL	lncRNA	促进癌细胞增殖和迁移	[56]
HSAL3	lncRNA	促进癌细胞生长和转移	[57]
mir-9	microRNA	促进癌细胞侵袭和迁移	[58]
circPVT1	circRNA	促进癌细胞的生长、增殖和转移	[60]

注: SEs, 超级增强子。

癌症治疗中极具吸引力的策略。在 HCC 中, SEs 相关的抑制剂目前主要包括 BETs 相关抑制剂、CDKs 相关抑制剂以及 CBP/P300 相关抑制剂等。

BETs 相关抑制剂主要靶向 BRD4。BRD4 作为 BET 家族的核心成员之一, 不仅是表观遗传阅读器, 也是转录调控的关键因子。通过抑制 BRD4 进而控制 HCC 的进展涉及多种机制, 包括抑制增强子的过度活跃、阻断纤维化蛋白的表达以及增强 T 细胞的持久性和功能^[61]。BRD4 抑制剂可分为仅结合单个溴结构域 (BD1 或 BD2) 的单价抑制剂 (如 JQ1), 和同时结合 BD1 和 BD2 的二价抑制剂 (如 AZD5153)。JQ1 是最早研发的 BRD4 抑制剂。在 HCC 中, 使用 JQ1 处理能够抑制 MYC 表达诱导的 G₁ 细胞周期停滞, 还能够抑制促凋亡 BCL2L1 基因 (BIM) 的表达^[62]。研究发现, JQ1 的使用降低了靶基因 mRNA 和蛋白质水平的表达, 显著消除了 BRD4 在 SEs 区域的占有率^[39]。此外, JQ1 的使用降低了 SIRT7 基因的 mRNA 水平, 引起 SEs 活性丧失^[47], 并且还能够破坏 SEs 特异性表达 ETV4 的能力^[41]。相似地, 使用 JQ1 处理 HCC 细胞也能够降低 CCND1 基因的 mRNA 水平, 从而抑制癌细胞的生长^[43]。令人惊讶的是, JQ1 可以优先抑制 HCC 中 SEs 相关致癌性 lncRNA 的转录^[57]。然而, JQ1 尚未进入 HCC 的临床试验, 目前主要作为工具化合物用于机制研究。况且考虑到实验小鼠的死亡与高剂量 JQ1 的使用有关, 因此 JQ1 的临床广泛应用仍然存在巨大的挑战。AZD5153 是一种比 JQ1 效果更好的二价 BRD4 抑制剂。使用 AZD5153 治疗显著抑制了 HCC 细胞增殖、克隆形成, 并且诱导细胞凋亡^[63]。但是, AZD5153 的临床试验主要针对部分血液肿瘤和实体瘤, HCC 尚未作为重点适应症。总之, BETs 相关抑制剂具有广泛的应用前景, 未来的研究更要着力于解决现有问题。

靶向 CDK7 的抑制剂在 CDKs 家族中研究最为广泛。既往研究表明, CDK7 在多种肿瘤中高表达, 并与这些肿瘤的进展和预后密切相关。CDK7 已成为治疗肿瘤和炎症性疾病的重要靶点^[64]。作为 SEs 复合物的一个组成部分, CDK7 在 HCC 患者中经常扩增^[39], 并且其表达水平和患者生存率呈负相关^[65]。抑制 CDK7 的表达能够引起 G₀/G₁ 细胞周期的停滞, 进而抑制 HCC 细胞生长, 发挥抗肿瘤作用^[66, 67]。目前针对 HCC 的 CDK7 抑制剂以 THZ1 为主。THZ1 能够显著抑制 CDK7 的活性, 明显削弱 HCC 细胞的增殖、集落形成、细胞迁移, 并诱

导细胞凋亡^[39], 最终显著缩小肝脏肿瘤体积。然而 CDK7 的其他抑制剂, 如 SY-5609 和 CT7001 仅在实体瘤中有所研究, 在 HCC 中的应用仍待探索。此外, CDK9 已被证明是 SEs 的重要组成部分, CDK9 抑制剂的应用已经在血液系统肿瘤中取得了进展, 但是 CDK9 如何通过影响 HCC 细胞中的 SEs 来调控 HCC 的发展值得进一步探索。

作为表观遗传学的中心调节因子, CBP/P300 在多种 SEs 调节的癌细胞中表达升高, 引起癌基因的激活, 促进癌细胞的生长、增殖、侵袭和转移^[45, 58]。CBP/p300 蛋白的催化核心由组蛋白乙酰转移酶 (HAT)、溴结构域和 ZZ 型锌指结构域组成。在 HCC 中, 针对 CBP/P300 的抑制剂能够作用于 HAT 和溴结构域。例如, CBP30 是一种选择性靶向 CBP/P300 溴结构域的抑制剂, 能够调节 HCC 细胞的增殖和集落形成, 还可以抑制 13 个 SEs 相关基因的表达^[39], 并且和 JQ1 相比, CBP30 的副作用更少^[68]。除此之外, B029-2 是一种靶向 HAT 的抑制剂, 使用 B029-2 处理能够特异性降低 HCC 组织中 H3K18 和 H3K27 的乙酰化, 表现出强大的抗肿瘤作用。机制上, B029-2 通过降低氨基酸代谢启动子区和核苷酸合成酶基因 (包括 PSPH、PSAT1、ALDH18A1、TALDO1、ATIC 和 DTYMK) 的 H3K18ac 和 H3K27ac 水平来降低细胞的糖酵解功能和核苷酸合成^[69], 从而抑制 HCC 细胞的增殖、迁移和侵袭。当前, 靶向 CBP/p300 抑制剂的研发多集中于临床早期试验阶段, 但其在 HCC 治疗领域已展现出显著的转化医学价值。随着研究推进, 这些新型治疗剂有望从基础研究向临床应用转化。

综上所述, 在 HCC 的治疗研究领域, SEs 是一个极具潜力的治疗靶点。使用小分子抑制剂对 BETs、CDKs 以及 CBP/P300 进行靶向作用, 展现出了广阔的应用前景。使用 JQ1 靶向 BRD4 或者使用 THZ1 靶向 CDK7 能抑制 HCC 细胞的增殖。令人惊讶的是, JQ1 与 THZ1 的联合应用在 HCC 细胞模型中表现出更强的协同抗肿瘤效应, 二者的联合使用能够抑制癌基因 ETV4、MYC 和 NFE2L2 的转录活性^[70]。这一联合治疗策略为 HCC 患者带来了新的希望, 值得在基础研究和临床开发中进一步探索。此外, 已有多组研究团队基于 SEs 相关基因 (super-enhancer-related genes, SERGs) 构建预后模型。其中, 4-SERGs 预后模型在预测患者五年总生存率 (overall survival, OS) 方面具有良好的性能^[71]。5-SERGs 预后分析模型的开发有望为临床患者制定

个性化治疗策略^[72]。并且,有研究团队构建了由6个与异常增强子相关的差异表达基因(differentially expressed genes, DEGs)组成的预后模型,以识别HCC患者的预后特征^[36]。因此,SEs不仅可以作为HCC的治疗靶点,还能够作为预测HCC预后的潜在生物标志物。

4 总结与展望

SEs作为基因组中调控基因表达的关键元件,通过其独特的结构特点和功能,在HCC的发生、发展中扮演了重要角色。SEs不仅能够调节蛋白质编码基因的表达,还能够通过激活ncRNA的表达,间接调控多种致癌信号通路,推动HCC的进展。这些发现为理解HCC发生发展的分子机制提供了新的视角。然而,目前的研究仅表明,HCC中的SEs能够通过表观遗传修饰来间接沉默肿瘤抑制基因,至于SEs能否通过占据大量的TFs以资源竞争的方式抑制邻近的肿瘤抑制基因活性,又或者通过染色质结构重塑,隔离肿瘤抑制基因的调控区域,甚至是直接沉默肿瘤抑制基因,尚且需要更多的证据来证明。另外,针对SEs的靶向治疗策略也显示出巨大的潜力,BRD4、CDK7和CBP/p300等相关抑制剂在临床前的研究中表现出显著的抗肿瘤效果。未来,一方面要深入研究SEs在HCC中的具体调控机制,特别是其在肿瘤微环境中的作用,致力于发现新的治疗靶点;另一方面,虽然SEs抑制剂在动物和细胞实验等临床前期中展现了显著的疗效,但临床试验进程滞后,实际的临床应用仍有多重瓶颈尚待突破。除此之外,进一步研发更加特异性和高效的SEs抑制剂,以及探索联合治疗策略,可能会成为未来研究的关键着力点。综上所述,尽管靶向SEs治疗HCC仍然面临表观遗传调控复杂性和靶向特异性不足等科学难题,但通过重塑肿瘤表观基因组实现精准干预的独特机制,已然成为肿瘤治疗领域极具吸引力的探索方向。

[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. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71: 209-49
- [2] Banerji J, Rusconi S, Schaffner W. Expression of a β -globin gene is enhanced by remote SV40 DNA sequences. *Cell*, 1981, 27: 299-308
- [3] Gillies SD, Morrison SL, Oi VT, et al. A tissue-specific transcription enhancer element is located in the major intron of a rearranged immunoglobulin heavy chain gene. *Cell*, 1983, 33: 717-28
- [4] Wamstad JA, Wang X, Demuren OO, et al. Distal enhancers: new insights into heart development and disease. *Trends Cell Biol*, 2014, 24: 294-302
- [5] Hnisz D, Abraham BJ, Lee TI, et al. Super-enhancers in the control of cell identity and disease. *Cell*, 2013, 155: 934-47
- [6] Honnell V, Sweeney S, Norrie J, et al. Evolutionary conservation of VSX2 super-enhancer modules in retinal development. *Development*, 2024, 151: dev202435
- [7] Lei S, Li C, She Y, et al. Roles of super enhancers and enhancer RNAs in skeletal muscle development and disease. *Cell Cycle*, 2023, 22: 495-505
- [8] Zhang B, Zhu Y, Zhang Z, et al. SMC3 contributes to heart development by regulating super-enhancer associated genes. *Exp Mol Med*, 2024, 56: 1826-42
- [9] Kessler S, Minoux M, Joshi O, et al. A multiple super-enhancer region establishes inter-TAD interactions and controls Hoxa function in cranial neural crest. *Nat Commun*, 2023, 14: 3242
- [10] Kim M, Adu-Gyamfi EA, Kim J, et al. Super-enhancer-associated transcription factors collaboratively regulate trophoblast-active gene expression programs in human trophoblast stem cells. *Nucleic Acids Res*, 2023, 51: 3806-19
- [11] Lakhia R, Mishra A, Biggers L, et al. Enhancer and super-enhancer landscape in polycystic kidney disease. *Kidney Int*, 2023, 103: 87-99
- [12] Tao Y, Wang QH, Li XT, et al. Spinal-specific super enhancer in neuropathic pain. *J Neurosci*, 2023, 43: 8547-61
- [13] Zhang Y, Day K, Absher DM. STAT3-mediated allelic imbalance of novel genetic variant Rs1047643 and B-cell-specific super-enhancer in association with systemic lupus erythematosus. *Elife*, 2022, 11: e72837
- [14] Li J, Zhu J, Gray O, et al. Mechanosensitive super-enhancers regulate genes linked to atherosclerosis in endothelial cells. *J Cell Biol*, 2024, 223: e202211125
- [15] Liu M, Cao S, He L, et al. Super enhancer regulation of cytokine-induced chemokine production in alcoholic hepatitis. *Nat Commun*, 2021, 12: 4560
- [16] Li R, Zhao H, Huang X, et al. Super-enhancer RNA m⁶A promotes local chromatin accessibility and oncogene transcription in pancreatic ductal adenocarcinoma. *Nat Genet*, 2023, 55: 2224-34
- [17] Li M, Liu M, Han W, et al. LSD1 Inhibition disrupts super-enhancer-driven oncogenic transcriptional programs in castration-resistant prostate cancer. *Cancer Res*, 2023, 83: 1684-98
- [18] Chen Y, Zhuo R, Sun L, et al. Super-enhancer-driven IRF2BP2 enhances ALK activity and promotes neuroblastoma cell proliferation. *Neuro Oncol*, 2024, 26: 1878-94
- [19] Bacabac M, Xu W. Oncogenic super-enhancers in cancer: mechanisms and therapeutic targets. *Cancer Metastasis*

- Rev, 2023, 42: 471-80
- [20] Cao Z, Shu Y, Wang J, et al. Super enhancers: pathogenic roles and potential therapeutic targets for acute myeloid leukemia (AML). *Genes Dis*, 2022, 9: 1466-77
- [21] Liu Q, Guo L, Lou Z, et al. Super-enhancers and novel therapeutic targets in colorectal cancer. *Cell Death Dis*, 2022, 13: 228
- [22] Huang J, Li K, Cai W, et al. Dissecting super-enhancer hierarchy based on chromatin interactions. *Nat Commun*, 2018, 9: 943
- [23] Kang Y, Kang J, Kim A. Histone H3K4me1 strongly activates the DNase I hypersensitive sites in super-enhancers than those in typical enhancers. *Biosci Rep*, 2021, 41: BSR20210691
- [24] Adam RC, Yang H, Ge Y, et al. NFI transcription factors provide chromatin access to maintain stem cell identity while preventing unintended lineage fate choices. *Nat Cell Biol*, 2020, 22: 640-50
- [25] Chen X, Yin X, Li J, et al. Structures of the human Mediator and Mediator-bound preinitiation complex. *Science*, 2021, 372: eabg0635
- [26] Paculová H, Kohoutek J. The emerging roles of CDK12 in tumorigenesis. *Cell Div*, 2017, 12: 7
- [27] Borek PC, Guo LW, Plutzky J. BET epigenetic reader proteins in cardiovascular transcriptional programs. *Circ Res*, 2020, 126: 1190-208
- [28] Lovén J, Hoke HA, Lin CY, et al. Selective inhibition of tumor oncogenes by disruption of super-enhancers. *Cell*, 2013, 153: 320-34
- [29] Dong J, Li J, Li Y, et al. Transcriptional super-enhancers control cancer stemness and metastasis genes in squamous cell carcinoma. *Nat Commun*, 2021, 12: 3974
- [30] Djebali S, Davis CA, Merkel A, et al. Landscape of transcription in human cells. *Nature*, 2012, 489: 101-8
- [31] Lewis MW, King CM, Wisniewska K, et al. CRISPR screening of transcribed super-enhancers identifies drivers of triple-negative breast cancer progression. *Cancer Res*, 2024, 84: 3684-700
- [32] Yang F, Liang G, Shi H, et al. The clinical diagnostic value of the super-enhancer-associated long noncoding RNA RP11-803D5.4 and AC005592.2 in colorectal cancer. *Curr Med Chem*, 2025, doi: 10.2174/0109298673346788250108080648
- [33] Suzuki HI, Young RA, Sharp PA. Super-enhancer-mediated RNA processing revealed by integrative microRNA network analysis. *Cell*, 2017, 168: 1000-14. e15
- [34] Guan H, Tao H, Luo J, et al. Upregulation of YY1 in M2 macrophages promotes secretion of exosomes containing hsa-circ-0000326 via super-enhancers to facilitate prostate cancer progression. *Mol Cell Biochem*, 2025, 480: 3873-88
- [35] Xiong L, Wu F, Wu Q, et al. Aberrant enhancer hypomethylation contributes to hepatic carcinogenesis through global transcriptional reprogramming. *Nat Commun*, 2019, 10: 335
- [36] Huang P, Zhang B, Zhao J, et al. Integrating the epigenome and transcriptome of hepatocellular carcinoma to identify systematic enhancer aberrations and establish an aberrant enhancer-related prognostic signature. *Front Cell Dev Biol*, 2022, 10: 827657
- [37] Liu Y, Shi Q, Su Y, et al. Heat shock transcription factor 1 facilitates liver cancer progression by driving super-enhancer-mediated transcription of MYCN. *Cancer Med*, 2024, 13: e70157
- [38] Shida D, Takabe K, Kapitonov D, et al. Targeting SphK1 as a new strategy against cancer. *Curr Drug Targets*, 2008, 9: 662-73
- [39] Tsang FH, Law CT, Tang TC, et al. Aberrant super-enhancer landscape in human hepatocellular carcinoma. *Hepatology*, 2019, 69: 2502-17
- [40] Liu B, Dou J, Cao J. Nuclear respiratory factor 1 regulates super enhancer-controlled SPIDR to protect hepatocellular carcinoma cells from oxidative stress. *BMC Gastroenterol*, 2024, 24: 97
- [41] Zheng C, Liu M, Ge Y, et al. HBx increases chromatin accessibility and ETV4 expression to regulate dishevelled-2 and promote HCC progression. *Cell Death Dis*, 2022, 13: 116
- [42] Li X, Hu Z, Shi Q, et al. Elevated choline drives KLF5-dominated transcriptional reprogramming to facilitate liver cancer progression. *Oncogene*, 2024, 43: 3121-36
- [43] Liu Z, Ye Y, Liu Y, et al. RNA helicase DHX37 facilitates liver cancer progression by cooperating with PLRG1 to drive superenhancer-mediated transcription of cyclin D1. *Cancer Res*, 2022, 82: 1937-52
- [44] Wang A, Yan S, Liu J, et al. Endoplasmic reticulum stress-related super enhancer promotes epithelial-mesenchymal transformation in hepatocellular carcinoma through CREB5 mediated activation of TNC. *Cell Death Dis*, 2025, 16: 73
- [45] Han J, Meng J, Chen S, et al. YY1 complex promotes quaking expression via super-enhancer binding during EMT of hepatocellular carcinoma. *Cancer Res*, 2019, 79: 1451-64
- [46] Zhang C, Wei S, Sun WP, et al. Super-enhancer-driven AJUBA is activated by TCF4 and involved in epithelial-mesenchymal transition in the progression of hepatocellular carcinoma. *Theranostics*, 2020, 10: 9066-82
- [47] Wu F, Xu L, Tu Y, et al. Sirtuin 7 super-enhancer drives epigenomic reprogramming in hepatocarcinogenesis. *Cancer Lett*, 2022, 525: 115-30
- [48] Chen J, Xu Z, Huang H, et al. SETD1A drives stemness by reprogramming the epigenetic landscape in hepatocellular carcinoma stem cells. *JCI Insight*, 2023, 8: e168375
- [49] 孙佳珺, 董美辰, 张树冰, 等. 非编码RNA通过调控Notch通路影响非小细胞肺癌的生物学行为. *生命科学*, 2024, 36: 649-57
- [50] 郝冉, 王翼鹏, 王永剑, 等. 非编码RNA在抑郁症中的研究进展. *生命科学*, 2022, 34: 1493-505
- [51] 陈梦圆, 蒋晓欣, 任静宜, 等. LncRNA在炎症性肠病中的作用及植物化学物干预的研究进展. *生命科学*, 2024, 36: 807-17

- [52] Li J, Wang J, Wang Y, et al. E2F1 combined with LINC01004 super-enhancer to promote hepatocellular carcinoma cell proliferation and metastasis. *Clin Epigenetics*, 2023, 15: 17
- [53] Liang W, Shi C, Hong W, et al. Super-enhancer-driven lncRNA-DAW promotes liver cancer cell proliferation through activation of Wnt/ β -catenin pathway. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2021, 26: 1351-63
- [54] Su T, Zhang N, Wang T, et al. Super enhancer-regulated lncRNA LINC01089 induces alternative splicing of DIAPH3 to drive hepatocellular carcinoma metastasis. *Cancer Res*, 2023, 83: 4080-94
- [55] Peng L, Jiang B, Yuan X, et al. Super-enhancer-associated long noncoding RNA HCCL5 is activated by ZEB1 and promotes the malignancy of hepatocellular carcinoma. *Cancer Res*, 2019, 79: 572-84
- [56] Peng JY, Cai DK, Zeng RL, et al. Upregulation of superenhancer-driven lncRNA FASRL by USF1 promotes *de novo* fatty acid biosynthesis to exacerbate hepatocellular carcinoma. *Adv Sci (Weinh)*, 2022, 10: e2204711
- [57] Yuan XQ, Zhou N, Wang JP, et al. Anchoring super-enhancer-driven oncogenic lncRNAs for anti-tumor therapy in hepatocellular carcinoma. *Mol Ther*, 2023, 31: 1756-74
- [58] Meng J, Han J, Wang X, et al. Twist1-YY1-p300 complex promotes the malignant progression of HCC through activation of miR-9 by forming phase-separated condensates at super-enhancers and relieved by metformin. *Pharmacol Res*, 2023, 188: 106661
- [59] Zhang Y, Tan YY, Chen PP, et al. Genome-wide identification of microRNA targets reveals positive regulation of the Hippo pathway by miR-122 during liver development. *Cell Death Dis*, 2021, 12: 1161
- [60] Chen Y, Du C, Tang J, et al. Super-enhancer-associated circPVT1 promotes malignancy of hepatocellular carcinoma via YBX1-mediated RRM2 activation. *Cancer Lett*, 2024, 611: 217395
- [61] Yang Y, Deng X, Chen X, et al. Landscape of active enhancers developed *de novo* in cirrhosis and conserved in hepatocellular carcinoma. *Am J Cancer Res*, 2020, 10: 3157-78
- [62] Li GQ, Guo WZ, Zhang Y, et al. Suppression of BRD4 inhibits human hepatocellular carcinoma by repressing MYC and enhancing BIM expression. *Oncotarget*, 2016, 7: 2462-74
- [63] Lin CH, Kuo JC, Li D, et al. AZD5153, a bivalent BRD4 inhibitor, suppresses hepatocarcinogenesis by altering BRD4 chromosomal landscape and modulating the transcriptome of HCC cells. *Front Cell Dev Biol*, 2022, 10: 853652
- [64] Fisher RP. Cdk7: a kinase at the core of transcription and in the crosshairs of cancer drug discovery. *Transcription*, 2019, 10: 47-56
- [65] Duan J, He Y, Fu X, et al. CDK7 activated beta-catenin/TCF signaling in hepatocellular carcinoma. *Exp Cell Res*, 2018, 370: 461-7
- [66] Bi W, Xiao JC, Liu RJ, et al. Identification of a 3,3-difluorinated tetrahydropyridinol compound as a novel antitumor agent for hepatocellular carcinoma acting via cell cycle arrest through disturbing CDK7-mediated phosphorylation of Cdc2. *Invest New Drugs*, 2020, 38: 287-98
- [67] Shen S, Dean DC, Yu Z, et al. Role of cyclin-dependent kinases (CDKs) in hepatocellular carcinoma: therapeutic potential of targeting the CDK signaling pathway. *Hepatol Res*, 2019, 49: 1097-108
- [68] Hammitzsch A, Tallant C, Fedorov O, et al. CBP30, a selective CBP/p300 bromodomain inhibitor, suppresses human Th17 responses. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2015, 112: 10768-73
- [69] Cai LY, Chen SJ, Xiao SH, et al. Targeting p300/CBP attenuates hepatocellular carcinoma progression through epigenetic regulation of metabolism. *Cancer Res*, 2021, 81: 860-72
- [70] Li X, Zheng C, Liu Y, et al. Co-overexpression of BRD4 and CDK7 promotes cell proliferation and predicts poor prognosis in HCC. *Heliyon*, 2024, 10: e24389
- [71] Wei X, Zhou Z, Long M, et al. A novel signature constructed by super-enhancer-related genes for the prediction of prognosis in hepatocellular carcinoma and associated with immune infiltration. *Front Oncol*, 2023, 13: 1043203
- [72] Wu Q, Li P, Tao X, et al. A novel super-enhancer-related risk model for predicting prognosis and guiding personalized treatment in hepatocellular carcinoma. *BMC Cancer*, 2024, 24: 1087