

综述

## 超级增强子驱动致癌转录机制的研究进展

顾 鹏, 孙 星

上海交通大学附属第一人民医院普外科, 上海 201620

**[摘要]** 转录失调是肿瘤发生的核心机制之一。近年来“超级增强子 (super-enhancers, SEs)”一词被用来描述基因组中一个极度活跃的转录调节区域。SEs 包含一系列复杂的序列成分, 对于维持肿瘤细胞功能并促进致癌转录至关重要。SEs 富含高密度的转录因子、辅因子及组蛋白修饰标志等。SEs 这些组分可协同作用, 使其具有比普通增强子更高的转录活性。该文阐述 SEs 的基本结构与功能、相分离凝集体的形成, 探讨 SEs 驱动致癌转录的机制及拓扑相关结构域的形成及意义。

**[关键词]** 超级增强子; 转录调控; 癌症; 相分离凝集体; 拓扑相关结构域

**[DOI]** 10.3969/j.issn.1674-8115.2021.10.017 **[中图分类号]** R394.3 **[文献标志码]** A

### Research advances in mechanisms of super-enhancers-driven oncogenesis

GU Peng, SUN Xing

Department of General Surgery, Shanghai General Hospital, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 201620, China

**[Abstract]** Transcriptional dysregulation is one of the core mechanisms of tumorigenesis. Recently, the term "super-enhancer" has been introduced to describe a hyperactive regulatory domain which comprises a complex array of sequence elements that are critical to maintain the identity of tumor cells and promote oncogenic transcription. Super-enhancers are highly occupied by transcriptional factors, co-activators and histone modifications. Cooperative interactions amongst these components make super-enhancers have higher transcriptional activity than typical enhancers. This article reviews basic structural and functional characteristics of super-enhancers, formation of the phase-separated condensates, the mechanisms of super-enhancer-driven oncogenesis, and the formation and significance of topologically associating domains.

**[Key words]** super-enhancers (SEs); transcriptional regulation; cancer; phase-separated condensate; topologically associating domain

基因表达程序异常会导致癌细胞持续增殖、复制永生、逃避凋亡及转移等<sup>[1]</sup>, 由遗传学和表观遗传学改变驱动的转录失调是癌症的重要发生机制<sup>[2-3]</sup>。决定癌细胞状态的转录激活程序受细胞类型特异的近端调控元件启动子和远端调控元件增强子的控制。

1981年, Benoist等<sup>[4]</sup>在猿猴空泡病毒早期基因的5'端上游发现了首个增强子, 由72 bp的重复序列构成, 插入该序列的载体能使HeLa细胞中兔 $\beta$ 球蛋白基因的表达量增加200多倍<sup>[5]</sup>。与启动子不同, 增强子调控基因转录的模式不具有方向性, 且不受距离限制<sup>[6]</sup>。增强子区域通过与启动子区域的直接相互作用形成三维环状结构<sup>[7]</sup>, 激活远处的基因转录。有研究<sup>[8]</sup>发现, 单个增强子甚至能调控多个基因的表达。

除普通增强子 (typical enhancers, TEs) 外, 基因组上还存在大段紧密相连的增强子, 即超级增强子 (super-

enhancers, SEs)。2013年, 研究<sup>[9]</sup>发现小鼠胚胎干细胞的关键转录因子, 如OCT4、SOX2和NANOG结合在一些特殊的增强子上, 后者对于维持胚胎干细胞的干性十分重要, 由此将其定义为SEs。同年, Whyte等<sup>[9]</sup>用关键转录因子PU.1、MyoD等进行染色质免疫共沉淀测序 (chromatin immunoprecipitation sequence, ChIP-Seq) 分析, 在多种小鼠细胞中鉴定出了SEs。本文阐述SEs的基本结构与功能特征、相分离凝集体的形成, 重点分析SEs驱动致癌转录的机制及拓扑相关结构域的形成及意义。

### 1 SEs的基本结构与功能

SEs是具有转录活性的增强子的一个大簇。在长度上, SEs横跨DNA的长度比TEs高一个数量级<sup>[9]</sup>。

**[基金项目]** 国家自然科学基金 (81270556); 上海市自然科学基金 (19ZR1441300)。

**[作者简介]** 顾 鹏 (1997—), 男, 硕士生; 电子信箱: tracypan@sjtu.edu.cn。

**[通信作者]** 孙 星, 电子信箱: xingsun@hotmail.com。

**[Funding Information]** National Natural Science Foundation of China (81270556); Natural Science Foundation of Shanghai (19ZR1441300)。

**[Corresponding Author]** SUN Xing, E-mail: xingsun@hotmail.com。

**[网络首发]** <https://kns.cnki.net/kcms/detail/31.2045.R.20210918.1710.018.html> (2021/9/22 15:18:35)

ENCODE (encyclopedia of DNA elements) 数据库<sup>[10]</sup>中, SEs长度的中位数一般介于10~60 kb, 而TEs为1~4 kb。在数量上, SEs却比TEs少1~2数量级。

### 1.1 SEs结合转录因子

增强子和SEs的核心特征是两者所含有的结合位点簇能结合多个转录因子, 包括关键转录因子、信号通路转录因子。此特征令SEs作为一个“平台”, 汇集与发育相关的内外环境信号通路来控制基因的时空表达<sup>[11]</sup>。与TEs相比, SEs以组织特异性转录因子的差异结合为特征<sup>[12]</sup>。

增强子及SEs激活的第一步均是结合先锋转录因子, 随后招募共激活因子(coactivator)如组蛋白修饰蛋白、ATP依赖的染色质重塑因子和中介体复合物(mediator complex)<sup>[11]</sup>。上述组分在SEs中的结合密度平均比TEs高10倍<sup>[9]</sup>。研究<sup>[13]</sup>发现, 在每个细胞周期中, DNA完成复制后, 核小体立即重新定位到启动子和增强子上, 然后在数小时内迅速建立由转录因子和染色质重塑剂介导的DNA可接近性(DNA accessibility)。这种可接近性由DNA对DNA核酶如DNase I的高敏感性界定<sup>[14]</sup>, 包含上述转录因子结合位点的核小体具有特殊的染色质标志——H3K4me1、H3K27ac<sup>[10]</sup>。Hnisz等<sup>[15]</sup>进一步分析发现H3K27ac最适于鉴定SEs, 以此特征在人乳腺癌细胞MCF-7中鉴定出了位于*ESR1*基因座(编码雌激素受体 $\alpha$ )的SEs, 且雌激素受体 $\alpha$ 可结合此SEs区域的多个位点从而传递雌激素信号<sup>[16]</sup>。研究<sup>[17]</sup>发现, 转录因子RUNX3能够增加乳腺癌细胞抑癌基因*RCAN1.4*相关SEs的H3K27ac修饰水平, RUNX3低表达与较差的总生存期(overall survival, OS)、无复发生存期(relapse-free survival, RFS)、远处无转移生存期(distant metastasis-free survival, DMFS)相关, 这也提示了关键癌基因相关SEs的染色质修饰水平可用来评估癌症的预后。根据基础的生物化学和遗传特征, 成神经管细胞瘤分为4个主要亚型。有研究发现肿瘤中受SEs调控的转录因子促进了细胞类型特异的核心调控环路的重建, 鉴定出LMX1A为4型成神经管细胞瘤的关键转录因子<sup>[18]</sup>。

### 1.2 SEs募集转录中介体

转录中介体(Mediator)是一种多蛋白共激活因子, 其头部和中部模块形成核心中介体(core Mediator, cMed), 结合核心转录前起始复合物(core transcription pre-initiation complex, cPIC), 而尾部和激酶模块起主要的调控作用。增强子/SEs与转录因子的结合募集高密度

的Mediator, 后者结合转录前起始复合物, 促进了增强子/SEs-启动子形成三维环状结构<sup>[19]</sup>, 以基因特异的方式与基础转录元件和启动子上的RNA聚合酶II发生作用<sup>[20]</sup>。研究<sup>[21]</sup>表明, 在形成上述结构的增强子和启动子上均有黏连蛋白(cohesin)的富集, 免疫沉淀分析显示此三维环由黏连蛋白与Mediator构成, Mediator还与相分离凝集体(phase separated condensates)的形成相关, 这些特性对于Mediator调控转录的功能至关重要。

关键转录因子通过结合位于增强子的结合位点, 进一步招募Mediator、黏连蛋白及RNA聚合酶II等蛋白转录复合体组分调控靶基因的表达, 这些组分在SEs的结合密度平均比TEs高10倍。

## 2 相分离凝集体

除了在SEs的组装和激活过程中有序地招募转录因子和共激活因子这一经典模式外, Hnisz等<sup>[22]</sup>还提出了一种相分离的模型, 将SEs特异的基因调控设立在无膜细胞器的范围内。流体的相分离是一种物理化学过程, 可将分子分离为密相和稀相。相分离的生物分子凝集体包含核仁、核小点、应激颗粒等, 能划分和集中细胞内的生物化学反应<sup>[23]</sup>。由液-液相分离产生的生物分子凝集体可以让其组成部分快速移入或移出密相, 并且具有液滴的融合或裂变等特性<sup>[24]</sup>。

### 2.1 相分离凝集体的形成

共激活因子BRD4、MED1的固有无序区(intrinsically disordered region, IDR)介导相分离凝集体的形成<sup>[25]</sup>, 在某些条件下MED1-IDR能形成液滴而BRD4-IDR不能, 且MED1-IDR形成的液滴能通过分子的相互吸引作用招募BRD4-IDR以及RNA聚合酶II。类似地, 关键转录因子OCT4、GCN4的转录激活域<sup>[26]</sup>、RNA聚合酶II的C端结构域IDR<sup>[27]</sup>都能介导相分离凝集体的形成。

### 2.2 相分离凝集体对SEs活性的影响

在Hnisz等<sup>[22]</sup>提出的转录调控动力学模型中, “N”表示相互作用的大分子数, 如增强子及其相关因子, 设定SEs N为50而TEs N为10; 用“f”来表示“价态”, 即每个分子中能被修饰并与其他链发生交联的残基数; 转录活性由最大交联链簇的大小来表示。SEs在达到一定转录活性时, 所需“价态”水平比TEs更低, 提示在相同条件下SEs更容易形成相分离凝集体, 这即是SEs调控转

录的作用大于组成性TEs作用之和的一种解释。另一种解释是Mediator及关键转录因子与SEs的结合过程增加了相应的启动子紧靠活性聚合酶簇的时间<sup>[28]</sup>。

### 2.3 SEs对微扰(perturbation)高度敏感

横跨数万碱基对的SEs会因某个辅因子受干扰而导致整体的破坏,组成性增强子基因片段的缺失也可能导致其余部分的功能丧失<sup>[16]</sup>。Whyte等<sup>[9]</sup>发现,敲除小鼠胚胎干细胞特异的转录因子*OCT4*和Mediator亚单位*Med12*会导致与SEs关联的基因表达量急剧下降。此外,JQ1(BRD4的竞争抑制剂)选择性地结合BRD4的乙酰赖氨酸识别区域,即干扰了BRD4与SEs H3K27ac位点的结合,抑制启动子和增强子的相互作用<sup>[29]</sup>。类似地,针对细胞周期素依赖性激酶7(cyclin-dependent kinase 7, CDK7)的高度特异的共价抑制剂THZ1也能干扰SEs,有效抑制相应癌基因的转录<sup>[30]</sup>。利用ChIP-seq技术还发现1,6-己二醇能同时减少与增强子结合的BRD4、MED1及RNA聚合酶II的量。值得注意的是,SEs比TEs对此类抑制剂更敏感<sup>[26]</sup>。上述抑制剂JQ1、THZ1的作用已分别在弥漫大B细胞淋巴瘤、急性髓系白血病、成神经细胞瘤、三阴性乳腺癌等多种肿瘤类型中得以验证<sup>[31-34]</sup>。除此之外,ABBV-774<sup>[35]</sup>、ABBV-705<sup>[36]</sup>、cortistatin A(CA)<sup>[37]</sup>等抑制剂抗肿瘤效应的发现也展现出针对SEs治疗策略的强大潜力。总之,SEs对微扰高度敏感的特性为深入探讨SEs的组成、功能及肿瘤靶向治疗等提供了新的切入点,未来的研究应进一步深入分析SEs的各个组成部分如何分别调控SEs的功能。

## 3 SEs驱动致癌转录的机制

多数肿瘤细胞依赖SEs驱动的正常转录调控。目前研究发现,SEs与肿瘤的上皮间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)<sup>[38]</sup>、代谢重编程<sup>[39]</sup>、免疫逃逸<sup>[40]</sup>、凋亡抵抗<sup>[41]</sup>等过程密切相关,此外,SEs还可通过促进miRNA加工从而产生细胞类型特异的miRNA来控制细胞“身份”<sup>[42]</sup>。SEs在很多肿瘤中标志着谱系特异的转录因子和癌基因<sup>[12]</sup>。有研究发现,在未发生癌变的细胞中明显缺乏与关键癌基因关联的SEs,提示SEs是在肿瘤发生过程中形成的,并发挥着维持肿瘤特性的作用<sup>[15]</sup>,且与较高的肿瘤临床分期和病理分级相关<sup>[43]</sup>。目前,SEs驱动致癌转录的机制主要涉及2个方面<sup>[44]</sup>:影响SEs核心成分的基因突变;基因组3D结构的改变“劫持”SEs。

### 3.1 影响SEs核心成分的基因突变

**3.1.1 插入突变** 位点在SEs内的生殖细胞或体细胞突变为关键转录因子创造了新的结合位点,结合后通过招募共激活因子激活SEs,从而导致相邻原癌基因的转录上调。Mansour等<sup>[45]</sup>发现,急性T淋巴细胞白血病Jurkat细胞中高表达转录因子TAL1,并在TAL1启动子附近观察到了一个活化的SEs区域。对这个区域进行基因测序,显示这个致癌变化仅仅是由一段12 bp长的插入突变导致的,从而形成了新的MYB结合位点。进一步研究发现MYB的结合募集了CBP/p300乙酰转移酶、TAL1以及其他转录因子如RUNX1、GATA-3,驱动与白血病相关的关键基因的异常表达。

**3.1.2 单核苷酸多态性** 除了插入突变外,一些特定肿瘤相关的单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)与致癌SEs活性的调控也有直接关系。在成神经细胞瘤中,G>T的SNP突变发生于*LMO1*癌基因第一个内含子的SEs区域,致癌等位基因位点“G”落在保守的GATA3(GATA binding protein 3)结合位点上,与SEs的活化状态有关;而保护性的等位基因位点“T”阻碍GATA3的结合,减少H3K27ac的募集,SEs活性以及*LMO1*表达量明显下降<sup>[46]</sup>。另一方面,SNP还可以通过破坏抑癌基因相关的SEs而促进肿瘤发生<sup>[47]</sup>。在慢性淋巴细胞白血病中,一种SNP抑制了转录因子RELA与促凋亡蛋白即BH3-only蛋白——BMF(Bcl2 modifying factor)相关的SEs的结合(此蛋白通过与抗凋亡蛋白Bcl-2/Bcl-xL结合,释放beclin-1,促进自噬/凋亡<sup>[1]</sup>)。上述过程导致了BMF表达量的下降,Bcl-2/Bcl-xL抗凋亡功能增强,从而促进肿瘤发生。

**3.1.3 局部扩增** 拷贝数量突变如SEs的扩增是致癌激活的一种常见机制。在12种不同肿瘤中,Zhang等<sup>[48]</sup>利用体细胞拷贝数分析联合组织特异性表观遗传分析鉴定出了SEs在癌基因*KLF5*、*USP12*、*PARD6B*和*MYC*附近的扩增。在某些情况下,这些扩增的致癌SEs表现出细胞类型特异的定位。例如,在*MYC*基因座的3'端,SEs的局部扩增在急性T淋巴细胞白血病、急性髓系白血病、肺腺癌和宫颈癌中表现出独特的定位,从而可能通过种系特异的染色体环来调控*MYC*基因表达<sup>[48-49]</sup>。类似地,在成神经细胞瘤中,一段长350~2 000 kb的基因组区域包含*MYCN*癌基因和其同源扩增的SEs,因而导致*MYCN*高表达并驱动致癌过程<sup>[33]</sup>。

**3.1.4 染色体重排** 染色体重排能够将癌基因与原来不相关的SEs并列起来,促使癌基因高表达,这种现象也被称为“增强子劫持(enhancer hijacking)”。在腺样囊性



癌中,染色体易位产生了一段融合基因,即在 *MYB* 癌基因附近形成了新的嵌合的 SEs,进一步通过染色质构象捕获分析证实了此 SEs 与 *MYB* 基因启动子之间能够相互作用,而且这个异常易位的 SEs 包含 *MYB* 结合位点,构成一种正反馈来维持自身表达<sup>[50]</sup>。又如研究<sup>[51]</sup>在3型和4型髓母细胞瘤中发现了一系列导致癌基因异常激活的高度变化的基因组重排。一段原先相距400 kb的DNA序列被放置到癌基因 *GFI1/GFI1B* 附近,在断点处检测出了 SEs 活性,证明 *GFI1/GFI1B* 基因的过表达与此重排密切相关。目前研究显示,导致 *GFI1/GFI1B* 激活的染色体结构变异大多不包括此基因本身,因此凸显了重新分析现有测序数据中基因组非编码区的重要性,且据此可推测此种“增强子劫持”现象在其他实体肿瘤中也同样普遍存在。

### 3.2 基因组3D结构的改变“劫持”SEs

染色质在分裂间期的细胞核中组成一系列有层次的三维结构域,包括能发生自身相互作用的区域,称为拓扑相关结构域(topologically associating domains, TADs)<sup>[52]</sup>。TADs的结构在不同的细胞类型中大致保持稳定且在相关物种中进化高度保守<sup>[53]</sup>,是更高级别染色体结构的基础。该结构能使增强子与原来与之相距数百碱基的靶基因在位置上更接近,这可能也是TADs内DNA之间相互作用频率更高的原因<sup>[54]</sup>。TADs的边界由与结构蛋白如转录阻抑物CTCF(CCCTC binding factor)、黏连蛋白结合的区域划定,通常包含成对的CTCF结合位点,其基序方向相反,呈汇聚趋势<sup>[53]</sup>。Downen等<sup>[55]</sup>在鼠胚胎干细胞内发现细胞身份基因不仅出现在“基因沙漠”(gene desert),而且还被限制在由黏连蛋白介导的CTCF-CTCF环所包围的“绝缘区域”内,并定义为SEs域(SE domains, SDs)。此“绝缘区域”中位长度约为200 kb,包含一段平均长度约为30 kb的基因,并被认为是组成约1Mb大小的TADs基本单位,限定了增强子、SEs、转录阻抑物的有效作用范围。上述结构印证了2种猜想:细胞身份基因需要精准地表达,因此不能受到除相关SEs以外的信号干扰;SEs调控转录的功能强大,需要防止其激活不相关的邻近基因。近年来,一些研究表明TADs边界的破坏能够导致细胞内癌基因的过表达从而诱发肿瘤<sup>[56]</sup>。

**3.2.1 体细胞结构变异** Hnisz等<sup>[57]</sup>发现,与急性T淋巴细胞白血病发病机制相关的复发性微缺失(recurrent microdeletions)能够消除包含关键癌基因的绝缘区域的边界。该团队利用CRISPR/Cas9技术在人胚肾成纤维细胞中敲除部分上述TADs边界,发现此变化足以激活原癌

基因 *TAL1* 和 *LMO2*。Weischenfeldt等<sup>[58]</sup>利用顺式表达结构变化映射(cis expression structural alteration mapping, CESAM)的计算框架进行了泛癌分析,在肉瘤和鳞癌中识别出了与 *IRS4* 基因过表达相关的TADs边界缺失;在结肠癌细胞11号染色体上进一步研究发现, *IGF2* 基因的串联复制让拷贝后的 *IGF2* 基因和SEs片段头尾相接,延伸到下一个TAD的边界,在原先存在的TADs结构之间形成了新的3D染色体区域,将SEs包含其中,造成癌基因的转录调节异常。Dixon等<sup>[59]</sup>用一个整合了光学图谱、高通量染色质构象捕获技术(high-throughput chromosome conformation capture, Hi-C)和全基因组测序的框架,系统地检测了多种正常或癌症样本及细胞系中基因的结构变异,发现PANC1细胞9号和18号染色体的融合导致了新TADs的形成,又在成神经细胞瘤中证实了新TADs包含关键癌基因 *MYC*,促使其高表达。此外,还有研究发现很多种由结构变异诱导的新TADs都包含已知的癌症驱动基因,如 *TERT*、*ETV1*、*ETV4* 和 *ERBB2*。在前列腺癌细胞中,基因结构变异使一个包含 *TP53* 抑癌基因的TAD裂解成2个小的TAD,导致多个基因的表达失调<sup>[60]</sup>。综上所述,相邻TADs的融合可以让邻近TADs内的增强子激活癌基因,即出现“增强子劫持”现象;反之,一个TAD裂解成多个子域也可隔离启动子和增强子,阻碍两者的相互作用。

**3.2.2 表观遗传学改变** 组蛋白赖氨酸的甲基化修饰能够调节染色质结构,表观遗传学改变驱动的转录失调是癌症发生的一个重要机制。胶质瘤可由 *IDH* 基因功能获得型突变引起,突变的细胞积聚2-羟基戊二酸,抑制TET蛋白,导致突变细胞的CpG甲基化程度升高<sup>[61]</sup>,从而可能引起抑癌基因的转录失活。突变细胞中CTCF与黏连蛋白的结合位点的超甲基化会减少甲基化敏感的绝缘蛋白的结合,从而破坏TADs边界,使得常规情况下定位在包含 *PDGFRA* 基因的TADs外的增强子驱动 *PDGFRA* 的异常转录。该研究还指出TADs边界的失活是DNA甲基化依赖的。关于在更多肿瘤类型中表观遗传学的改变如何影响TADs结构从而导致转录调控异常,仍有待进一步研究阐明。

## 4 结语

近年来,随着Hi-C等技术的飞速发展,人们对SEs的功能、内在特性、生物物理学结构及其在3D基因组结构下对靶基因的调控机制有了新的认识。多个不同种类的突变包括重复、缺失、倒位和易位等可共同导致单个

靶基因的激活,且通常不伴有该基因的拷贝数变化<sup>[51]</sup>。因此,利用CRISPR基因编辑技术、单细胞测序技术结合ChIP-seq、转座酶探究可接近性染色质高通量测序技术(assay for transposase-accessible chromatin with high-throughput sequencing, ATAC-Seq)<sup>[62]</sup>和靶向剪切及转座酶技术(cleavage under targets and tagmentation, CUT&Tag)<sup>[63]</sup>等综合新技术,深入研究转录调控元件增强子尤其是SEs意义十分重大,并将为研究SEs调控转录和肿瘤发生的作用以及针对SEs的药物研发提供新的见解。

SEs为具有转录活性增强子的一个大簇,促进致癌转录的同时使癌细胞高度依赖此过程,在多种癌症类型中起到维持癌细胞“身份”的作用,可用以鉴定细胞类型

特异的关键转录因子,寻找关键致癌基因,以此区分癌症的不同亚型。近年来,对SEs的研究不仅涉及线性结构的基因组,而且逐渐聚焦于基因组3D结构的形成及意义。液-液相分离凝集体的形成是SEs基因座最显著的特征之一,能够将SEs结构与其他染色质区域分隔开,解释了SEs调控转录的作用大于组成性普通增强子作用之和。此外,真核基因组内还存在TADs结构,其边界的破坏与SEs的激活、肿瘤的发生密切相关;但关于致癌信号通路如何通过终端转录因子影响染色质从而影响SEs的装配和功能,还有待进一步探究。总之,对SEs功能进行深入研究对于发现新的生物标志物,以及提出针对这种强大的基因组调控结构的治疗新策略至关重要。

### 参·考·文·献

- [1] Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation[J]. Cell, 2011, 144(5): 646-674.
- [2] Bradner JE, Hnisz D, Young RA. Transcriptional addiction in cancer[J]. Cell, 2017, 168(4): 629-643.
- [3] Lee TI, Young RA. Transcriptional regulation and its misregulation in disease[J]. Cell, 2013, 152(6): 1237-1251.
- [4] Benoist C, Chambon P. *In vivo* sequence requirements of the SV40 early promoter region[J]. Nature, 1981, 290(5804): 304-310.
- [5] 孙长斌, 张曦. 超级增强子研究进展[J]. 遗传, 2016, 38(12): 1056-1068.
- [6] Bulger M, Groudine M. Functional and mechanistic diversity of distal transcription enhancers[J]. Cell, 2011, 144(3): 327-339.
- [7] Sur I, Taipale J. The role of enhancers in cancer[J]. Nat Rev Cancer, 2016, 16(8): 483-493.
- [8] Fukaya T, Lim B, Levine M. Enhancer control of transcriptional bursting[J]. Cell, 2016, 166(2): 358-368.
- [9] Whyte WA, Orlando David A, Hnisz D, et al. Master transcription factors and mediator establish super-enhancers at key cell identity genes[J]. Cell, 2013, 153(2): 307-319.
- [10] ENCODE Project Consortium. An integrated encyclopedia of DNA elements in the human genome[J]. Nature, 2012, 489(7414): 57-74.
- [11] Calo E, Wysocka J. Modification of enhancer chromatin: what, how, and why?[J]. Mol Cell, 2013, 49(5): 825-837.
- [12] Sengupta S, George RE. Super-enhancer-driven transcriptional dependencies in cancer[J]. Trends Cancer, 2017, 3(4): 269-281.
- [13] Ramachandran S, Henikoff S. Transcriptional regulators compete with nucleosomes post-replication[J]. Cell, 2016, 165(3): 580-592.
- [14] Gross DS, Garrard WT. Nuclease hypersensitive sites in chromatin[J]. Annu Rev Biochem, 1988, 57: 159-197.
- [15] Hnisz D, Abraham BJ, Lee TI, et al. Super-enhancers in the control of cell identity and disease[J]. Cell, 2013, 155(4): 934-947.
- [16] Hnisz D, Schuijers J, Lin CY, et al. Convergence of developmental and oncogenic signaling pathways at transcriptional super-enhancers[J]. Mol Cell, 2015, 58(2): 362-370.
- [17] Deng R, Huang JH, Wang Y, et al. Disruption of super-enhancer-driven tumor suppressor gene RCAN1.4 expression promotes the malignancy of breast carcinoma[J]. Mol Cancer, 2020, 19(1): 122.
- [18] Lin CY, Erkek S, Tong Y, et al. Active medulloblastoma enhancers reveal subgroup-specific cellular origins[J]. Nature, 2016, 530(7588): 57-62.
- [19] Levine M, Cattoglio C, Tjian R. Looping back to leap forward: transcription enters a new era[J]. Cell, 2014, 157(1): 13-25.
- [20] Nozawa K, Schneider TR, Cramer P. Core Mediator structure at 3.4 Å extends model of transcription initiation complex[J]. Nature, 2017, 545(7653): 248-251.
- [21] Kagey MH, Newman JJ, Bilodeau S, et al. Mediator and cohesin connect gene expression and chromatin architecture[J]. Nature, 2010, 467(7314): 430-435.
- [22] Hnisz D, Shrinivas K, Young RA, et al. A phase separation model for transcriptional control[J]. Cell, 2017, 169(1): 13-23.
- [23] Shin Y, Brangwynne CP. Liquid phase condensation in cell physiology and disease[J]. Science, 2017, 357(6357): eaaf4382.
- [24] Brangwynne CP, Eckmann CR, Courson DS, et al. Germline P granules are liquid droplets that localize by controlled dissolution/condensation[J]. Science, 2009, 324(5935): 1729-1732.
- [25] Sabari BR, Dall'Agnese A, Boija A, et al. Coactivator condensation at super-enhancers links phase separation and gene control[J]. Science, 2018, 361(6400): eaar3958.
- [26] Boija A, Klein IA, Sabari BR, et al. Transcription factors activate genes through the phase-separation capacity of their activation domains[J]. Cell, 2018, 175(7): 1842-1855. e16.
- [27] Lu H, Yu D, Hansen AS, et al. Phase-separation mechanism for C-terminal hyperphosphorylation of RNA polymerase II[J]. Nature, 2018, 558(7709): 318-323.
- [28] Cook PR, Marenduzzo D. Transcription-driven genome organization: a model for chromosome structure and the regulation of gene expression tested through simulations[J]. Nucleic Acids Res, 2018, 46(19): 9895-9906.
- [29] Filippakopoulos P, Qi J, Picaud S, et al. Selective inhibition of BET bromodomains[J]. Nature, 2010, 468(7327): 1067-1073.
- [30] Kwiatkowski N, Zhang T, Rahl PB, et al. Targeting transcription regulation in cancer with a covalent CDK7 inhibitor[J]. Nature, 2014, 511(7511): 616-620.
- [31] Chapuy B, McKeown MR, Lin CY, et al. Discovery and characterization of super-enhancer-associated dependencies in diffuse large B cell lymphoma[J]. Cancer Cell, 2013, 24(6): 777-790.
- [32] Bhagwat AS, Roe JS, Mok BYL, et al. BET bromodomain inhibition releases the mediator complex from select Cis-regulatory elements[J]. Cell Rep, 2016, 15(3): 519-530.
- [33] Chipumuro E, Marco E, Christensen CL, et al. CDK7 inhibition suppresses super-enhancer-linked oncogenic transcription in MYCN-driven cancer[J]. Cell, 2014, 159(5): 1126-1139.
- [34] Wang Y, Zhang T, Kwiatkowski N, et al. CDK7-dependent transcriptional addiction in triple-negative breast cancer[J]. Cell, 2015, 163(1): 174-186.
- [35] Faivre EJ, McDaniel KF, Albert DH, et al. Selective inhibition of the BD2 bromodomain of BET proteins in prostate cancer[J]. Nature, 2020, 578(7794): 306-310.
- [36] McDaniel KF, Wang L, Soltwedel T, et al. Discovery of N-(4-(2,4-Difluorophenoxy)-3-(6-methyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-4-yl)phenyl)ethanesulfonamide (ABBV-075/Mivebresib), a potent and orally available bromodomain and extraterminal domain (BET) family bromodomain inhibitor[J]. J Med Chem, 2017, 60(20): 8369-8384.
- [37] Pelish HE, Liao BB, Nitulescu II, et al. Mediator kinase inhibition further activates super-enhancer-associated genes in AML[J]. Nature, 2015, 526(7572): 273-276.
- [38] 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[J]. *Theranostics*, 2020, 10(20): 9066-9082.
- [39] Nguyen TTT, Zhang Y, Shang E, et al. HDAC inhibitors elicit metabolic reprogramming by targeting super-enhancers in glioblastoma models[J]. *J Clin Invest*, 2020, 130(7): 3699-3716.
- [40] Betancur PA, Abraham BJ, Yiu YY, et al. A CD47-associated super-enhancer links pro-inflammatory signalling to CD47 upregulation in breast cancer[J]. *Nat Commun*, 2017, 8:14802.
- [41] Shang E, Nguyen TTT, Shu C, et al. Epigenetic targeting of Mcl-1 is synthetically lethal with Bcl-xL/Bcl-2 inhibition in model systems of glioblastoma[J]. *Cancers (Basel)*, 2020, 12(8): 2137.
- [42] Suzuki HI, Young RA, Sharp PA. Super-enhancer-mediated RNA processing revealed by integrative MicroRNA network analysis[J]. *Cell*, 2017, 168(6): 1000-1014. e15.
- [43] Han J, Meng J, Chen S, et al. YY1 Complex promotes quaking expression via super-enhancer binding during EMT of hepatocellular carcinoma[J]. *Cancer Res*, 2019, 79(7): 1451-1464.
- [44] Thandapani P. Super-enhancers in cancer[J]. *Pharmacol Ther*, 2019, 199: 129-138.
- [45] Mansour MR, Abraham BJ, Anders L, et al. Oncogene regulation. An oncogenic super-enhancer formed through somatic mutation of a noncoding intergenic element[J]. *Science*, 2014, 346(6215): 1373-1377.
- [46] Oldridge DA, Wood AC, Weichert-Leahey N, et al. Genetic predisposition to neuroblastoma mediated by a LMO1 super-enhancer polymorphism[J]. *Nature*, 2015, 528(7582): 418-421.
- [47] Kandaswamy R, Sava GP, Speedy HE, et al. Genetic predisposition to chronic lymphocytic leukemia is mediated by a BMF super-enhancer polymorphism[J]. *Cell Rep*, 2016, 16(8): 2061-2067.
- [48] Zhang X, Choi PS, Francis JM, et al. Identification of focally amplified lineage-specific super-enhancers in human epithelial cancers[J]. *Nat Genet*, 2016, 48(2): 176-182.
- [49] Herranz D, Ambesi-Impiombato A, Palomero T, et al. A NOTCH1-driven MYC enhancer promotes T cell development, transformation and acute lymphoblastic leukemia[J]. *Nat Med*, 2014, 20(10): 1130-1137.
- [50] Drier Y, Cotton MJ, Williamson KE, et al. An oncogenic MYB feedback loop drives alternate cell fates in adenoid cystic carcinoma[J]. *Nat Genet*, 2016, 48(3): 265-272.
- [51] Northcott PA, Lee C, Zichner T, et al. Enhancer hijacking activates GFII family oncogenes in medulloblastoma[J]. *Nature*, 2014, 511(7510): 428-434.
- [52] Kaiser VB, Sempé CA. When TADs go bad: chromatin structure and nuclear organisation in human disease[J]. *F1000Res*, 2017, 6: 314.
- [53] Dixon JR, Gorkin DU, Ren B. Chromatin domains: the unit of chromosome organization[J]. *Mol Cell*, 2016, 62(5): 668-680.
- [54] Dixon JR, Selvaraj S, Yue F, et al. Topological domains in mammalian genomes identified by analysis of chromatin interactions[J]. *Nature*, 2012, 485(7398): 376-380.
- [55] Downen JM, Fan ZP, Hnisz D, et al. Control of cell identity genes occurs in insulated neighborhoods in mammalian chromosomes[J]. *Cell*, 2014, 159(2): 374-387.
- [56] Katainen R, Dave K, Pitkanen E, et al. CTCF/cohesin-binding sites are frequently mutated in cancer[J]. *Nat Genet*, 2015, 47(7): 818-821.
- [57] Hnisz D, Day DS, Young RA. Insulated neighborhoods: structural and functional units of mammalian gene control[J]. *Cell*, 2016, 167(5): 1188-1200.
- [58] Weischenfeldt J, Dubash T, Drainas AP, et al. Pan-cancer analysis of somatic copy-number alterations implicates IRS4 and IGF2 in enhancer hijacking[J]. *Nat Genet*, 2017, 49(1): 65-74.
- [59] Dixon JR, Xu J, Dileep V, et al. Integrative detection and analysis of structural variation in cancer genomes[J]. *Nat Genet*, 2018, 50(10): 1388-1398.
- [60] Taberlay PC, Achinger-Kawecka J, Lun AT, et al. Three-dimensional disorganization of the cancer genome occurs coincident with long-range genetic and epigenetic alterations[J]. *Genome Res*, 2016, 26(6): 719-731.
- [61] Flavahan WA, Drier Y, Liao BB, et al. Insulator dysfunction and oncogene activation in IDH mutant gliomas[J]. *Nature*, 2016, 529(7584):110-114.
- [62] Buenrostro JD, Giresi PG, Zaba LC, et al. Transposition of native chromatin for fast and sensitive epigenomic profiling of open chromatin, DNA-binding proteins and nucleosome position[J]. *Nat Methods*, 2013, 10(12): 1213-1218.
- [63] Kaya-Okur HS, Wu SJ, Codomo CA, et al. CUT&Tag for efficient epigenomic profiling of small samples and single cells[J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 1930.

[收稿日期] 2020-08-24

[本文编辑] 吴 洋

## 学术快讯

### 上海交通大学医学院附属新华医院张力团队在 *Circulation Research* 发表解析 CD34<sup>+</sup>干/祖细胞在血管损伤中作用的研究

2021年9月,上海交通大学医学院附属新华医院心血管二科、心血管发育与再生医学研究所张力教授团队和浙江大学医学院附属第一医院徐清波教授团队在 *Circulation Research* 上发表了题为“Nonbone marrow CD34<sup>+</sup> cells are crucial for endothelial repair of injured artery”的研究论文,以单细胞转录组测序结合遗传谱系示踪发现非骨髓来源血管原位CD34<sup>+</sup>细胞的内皮修复作用。该研究着眼于心血管干细胞治疗瓶颈,通过解析CD34<sup>+</sup>细胞异质性和探寻血管损伤后的内皮修复来源,创新性地发现非骨髓来源CD34<sup>+</sup>细胞修复损伤后的血管内皮,指出既往干细胞治疗,不论是干细胞移植或是细胞捕获支架,其招募的骨髓循环来源CD34<sup>+</sup>细胞反而加重局部炎症反应,是临床试验失败的重要原因。后续靶向非骨髓来源CD34<sup>+</sup>细胞促进内皮修复是优化CD34<sup>+</sup>干细胞治疗临床转化的合理方向。