



DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2023.06.05  
文章编号: 2095-1264(2023)06-0686-07

## 表观遗传修饰在肿瘤代谢重编程中的作用和机制<sup>\*</sup>

许雪萌<sup>1,2</sup>, 崔适文<sup>1,2</sup>, 张文龙<sup>1,2</sup>, 李世臻<sup>1,2</sup>, 欧阳琳达<sup>2</sup>, 蒋贤杰<sup>2</sup>, 廖前进<sup>1,2</sup>, 彭球<sup>2\*</sup>, 周钰娟<sup>1,2\*</sup>  
(<sup>1</sup>南华大学衡阳医学院 湖南省肿瘤医院协作培养基地, 湖南 衡阳, 421001; <sup>2</sup>湖南省肿瘤医院/中南大学湘雅医学院附属肿瘤医院, 湖南 长沙, 410013)

**摘要:** 代谢重编程和表观遗传修饰是肿瘤的重要特征。在肿瘤发生发展过程中, 肿瘤细胞改变其新陈代谢途径, 表现出可调控的代谢可塑性。肿瘤代谢的改变在很大程度上受到表观遗传修饰的调控, 比如, 表观遗传修饰酶的表达或活性改变可能对肿瘤代谢产生直接或间接的影响。因此, 探讨表观遗传修饰在肿瘤代谢重编程过程中的调控作用, 对于深入理解肿瘤的致病机制具有重要意义。本文主要探讨了表观遗传修饰调控肿瘤代谢重编程的最新研究发现, 包括 DNA 甲基化、组蛋白修饰、染色质重塑和非编码 RNA 对肿瘤代谢重编程的调控, 并展望了基于表观遗传修饰调控的肿瘤代谢重编程的治疗前景。

**关键词:** 代谢重编程; 表观遗传; DNA 甲基化; 组蛋白修饰; 染色质重塑

**中图分类号:** R730 **文献标识码:** A

## Role and mechanism of epigenetic modifications in metabolic reprogramming of tumors<sup>\*</sup>

XU Xuemeng<sup>1,2</sup>, CUI Shiwen<sup>1,2</sup>, ZHANG Wenlong<sup>1,2</sup>, LI Shizhen<sup>1,2</sup>, OUYANG Linda<sup>2</sup>, JIANG Xianjie<sup>2</sup>, LIAO Qianjin<sup>1,2</sup>, PENG Qiu<sup>2\*</sup>, ZHOU Yujuan<sup>1,2\*</sup>

(<sup>1</sup>Graduate Collaborative Training Base of Hunan Cancer Hospital, Hengyang Medical School, University of South China, Hengyang, 421001, Hunan, China; <sup>2</sup>Hunan Cancer Hospital/The Affiliated Cancer Hospital of Xiangya School of Medicine, Central South University, Changsha, 410013, Hunan, China)

**Abstract:** Metabolic reprogramming and epigenetic modifications are important features of cancers. Cancer cells alter their metabolic pathways during tumorigenesis and progression, exhibiting modifiable metabolic plasticity. Alterations in tumor metabolism are largely regulated by epigenetic modifications, e.g., alterations in the expression or activity of epigenetically modified enzymes can have direct and indirect effects on tumor metabolism. Therefore, it is of great significance to explore the regulatory role of epigenetic modifications in tumor metabolic reprogramming, to further understand the pathogenic mechanism of tumors. In this review, we focus on the latest findings of epigenetic modifications regulating tumor metabolic reprogramming, including the regulation of tumor metabolic reprogramming by DNA methylation, histone modification, chromatin remodeling, and non-coding RNAs, and look forward to the therapeutic prospects of tumor metabolic reprogramming based on the regulation of epigenetic modifications.

**Keywords:** Metabolic reprogramming; Epigenetic; DNA methylation; Histone modification; Chromatin remodeling

<sup>\*</sup>基金项目: 国家自然科学基金(82203233、82202966、82173142、81972636、81872281); 湖南省自然科学基金(2022JJ80078、2021JJ70098、2020JJ5336); 湖南省卫生健康委员会项目(202302067467、202203034978、202203231032、202109031837、20201020); 长沙市科技局项目(kh2201054、kq2004136); 湖南省肿瘤医院攀登基金(ZX2020001-3、YF2020002)。

作者简介: 许雪萌, 女, 硕士研究生, 研究方向: 肿瘤学。

<sup>\*</sup>通信作者: 周钰娟, 女, 研究员, 副主任医师, 研究方向: 肿瘤学; 彭球, 男, 博士, 助理研究员, 研究方向: 肿瘤学。

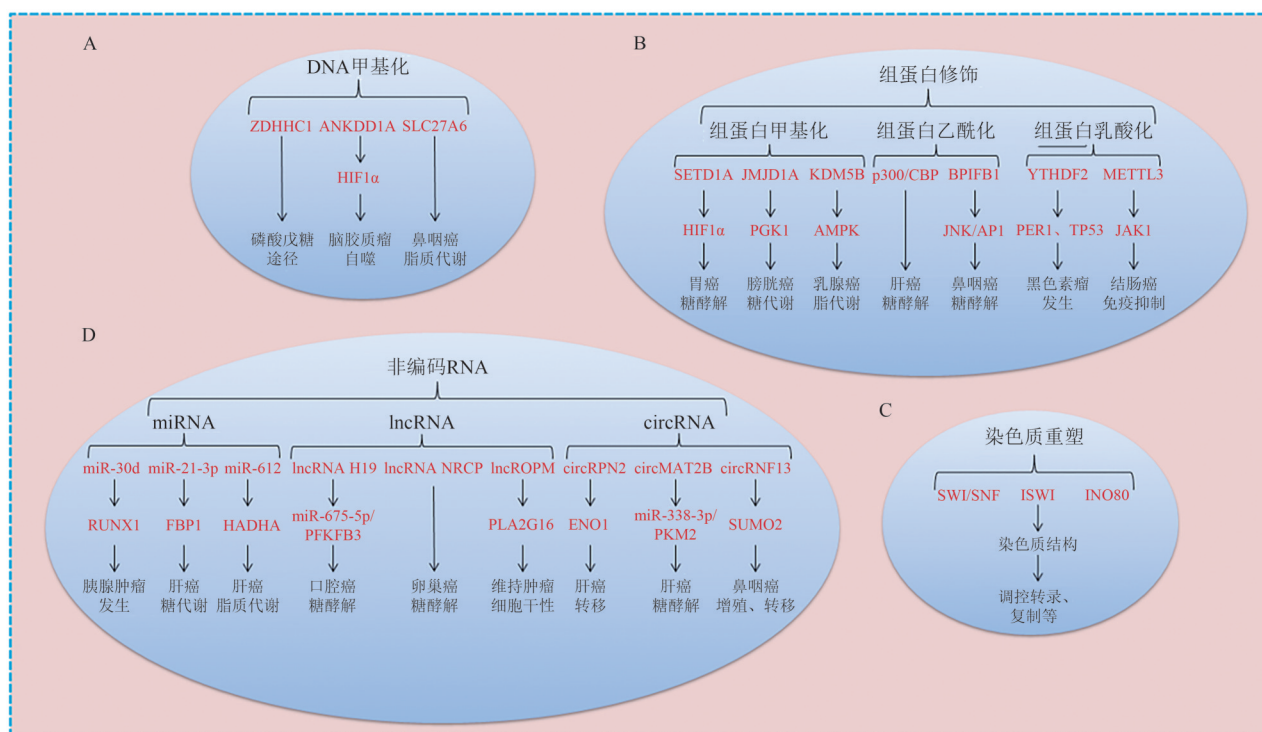
## 前言

细胞代谢可维持人体正常生命活动并提供能量和原料支持,以保持细胞氧化还原代谢平衡。在癌症发生发展过程中,为满足癌细胞无限增殖所需能量和生物合成需要,细胞代谢也发生相应的变化<sup>[1-3]</sup>,比如癌细胞中有氧糖酵解增加<sup>[4-5]</sup>。尽管不同类型的癌症表现出不同的组织异质性,但一些相同的代谢变化普遍存在于癌细胞中,这种代谢重编程被认为是癌症的标志<sup>[6-10]</sup>。然而,目前我们对肿瘤代谢重编程的了解还远远不够。因此,阐明肿瘤代谢重编程的分子机制具有重要意义。

表观遗传修饰的调控方式主要有以下四种: DNA 中的碱基共价修饰,如 DNA 甲基化;组蛋白末端的氨基酸翻译后修饰,包括组蛋白甲基化、乙酰化、乳酸化等;染色质重塑;非编码 RNA 修饰调控。表观遗传修饰对维持机体正常功能具有重要作用

用<sup>[11-12]</sup>。同时,表观遗传修饰异常已被发现参与多种疾病的发生发展<sup>[13]</sup>,它对癌症的影响更是不容忽视。已有大量研究发现表观遗传修饰异常可以通过调控肿瘤代谢重编程影响癌症的发生发展<sup>[14]</sup>。

近年来,随着肿瘤高通量测序项目的开展以及癌症研究的不断深入,人们进一步认识到表观遗传学在癌症发生发展中的作用<sup>[14-18]</sup>。越来越多的研究表明,肿瘤是环境、遗传等多因素综合影响的结果<sup>[19]</sup>。表观遗传修饰对肿瘤代谢重编程的调控为某些肿瘤 DNA 序列保持不变而表型发生改变的情况提供了合理解释,有助于人们更好地理解患者基因组与环境暴露、生活方式及其他因素之间的关系,以便更有效地预防和治疗癌症。在这篇综述中,我们主要讨论了肿瘤细胞中不同表观遗传修饰方式对肿瘤代谢重编程的调控作用及其潜在的治疗应用(图 1)。



注:(A) DNA 甲基化调控代谢重编程;(B)组蛋白修饰调控代谢重编程;(C)染色质重塑调控代谢重编程;(D)非编码 RNA 调控代谢重编程。

Note: (A) DNA methylation regulated metabolic reprogramming; (B) Histone modifications regulated metabolic reprogramming; (C) Chromatin remodeling regulated metabolic reprogramming; (D) Non-coding RNAs regulated metabolic reprogramming.

图 1 表观遗传修饰调控肿瘤代谢重编程

Fig. 1 The epigenetic modifications regulating metabolic reprogramming in tumors

## 1 DNA 甲基化调控肿瘤代谢重编程

DNA 甲基化是最早被发现、可能也是研究最深

入的表观遗传修饰方式。DNA 甲基化包括 5-甲基胞嘧啶 (5-methylcytosine, 5mC)、5-羟甲基胞嘧啶 (5-hydroxymethylcytosine, 5hmC)、N<sup>6</sup>-甲基腺嘌呤

( $N^6$ -methyladenosine,  $m^6A$ ) 和 7-甲基鸟嘌呤(7-methylguanine, 7mG)等形式。其中 5mC 最为常见,主要是指发生在胞嘧啶-鸟嘌呤二核苷酸 CpG 中胞嘧啶第 5 位碳原子的甲基化。机体甲基化水平保持动态平衡以维持正常生理功能,细胞中 DNA 甲基化异常可能导致癌症等多种疾病的发生<sup>[20-22]</sup>。肿瘤细胞异常甲基化主要包括基因组整体甲基化水平降低或某些特定基因 CpG 岛区域甲基化水平异常升高。异常的甲基化会导致原癌基因活化,某些重要基因如抑癌基因、细胞周期调节基因、凋亡基因等基因转录沉默,基因组不稳定,染色质改变,等等。这些因素可通过改变肿瘤代谢途径促进肿瘤的发生<sup>[22]</sup>。

研究发现,锌指 DHHC 结构域蛋白 1(zinc finger DHHC domain-containing protein 1, ZDHHC1)可以负向调控肿瘤的葡萄糖代谢途径和磷酸戊糖途径,从而发挥显著抗肿瘤作用,是一种新的潜在的肿瘤抑制因子。然而,ZDHHC1 在多种癌症中经常由于启动子甲基化而被沉默,其代谢调节作用也受到抑制<sup>[23]</sup>。在胶质瘤中,ANKDD1A 表达水平降低也是其启动子 CpG 甲基化修饰异常所致。ANKDD1A 可直接与 FIH1 相互作用,通过上调 FIH1 表达来抑制缺氧诱导因子 1 $\alpha$ (hypoxia-inducible factor 1 $\alpha$ , HIF-1 $\alpha$ )的转录活性,从而减少细胞的葡萄糖摄取和乳酸产生,抑制多形性胶质母细胞瘤自噬,并诱导缺氧条件下多形性胶质母细胞瘤细胞凋亡。但在多形性胶质脑细胞瘤中,ANKDD1A 甲基化频率很高,使癌细胞代谢发生改变,从而抑制 ANKDD1A 的抗肿瘤作用<sup>[24]</sup>。DNA 甲基化也可通过调控肿瘤的脂质代谢途径影响其发生发展,如 DNA 高甲基化可下调 SLC27A6 表达,通过调节脂质代谢促进肿瘤细胞增殖,抑制鼻咽癌转移<sup>[25]</sup>。

## 2 组蛋白修饰调控肿瘤代谢重编程

**2.1 组蛋白甲基化调控肿瘤代谢重编程** 组蛋白甲基化主要发生在 H3 和 H4 中的赖氨酸或精氨酸残基上,通过激活或抑制基因的表达调控细胞代谢过程<sup>[26-27]</sup>。SETD1A 是一种组蛋白赖氨酸甲基转移酶,可以特异性地甲基化 H3K4,在胃癌组织中通过与 HIF-1 $\alpha$  相互作用上调 HIF-1 $\alpha$  表达,促进胃癌细胞的糖酵解<sup>[28]</sup>。组蛋白去甲基化酶也参与了肿瘤代谢重编程。JMJD1A 可通过调节 PGK1 启动子区域的 H3K9me2 水平促进 PGK1 的转录,从而影响膀胱癌细胞的糖代谢途径,最终调控膀胱癌细胞的生

长和增殖<sup>[29]</sup>。组蛋白去甲基化酶 KDM5B 可通过调控乳腺癌脂代谢重编程,在肿瘤细胞生长、迁移中发挥重要作用。在乳腺癌细胞中敲低 KDM5B 可以激活腺苷酸活化蛋白激酶(AMP-activated protein kinase, AMPK),降低乳腺癌细胞脂代谢水平,抑制乳腺癌细胞发生上皮间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT),并抑制其生长、迁移<sup>[30]</sup>。

**2.2 组蛋白乙酰化调控肿瘤代谢重编程** 组蛋白乙酰化酶和组蛋白去乙酰化酶(histone deacetylase, HDAC)共同维持组蛋白乙酰化修饰的平衡,组蛋白乙酰化修饰失衡会导致正常功能基因的异常转录,诱发恶性肿瘤。例如,HDAC3 参与调控胃癌脂代谢,在体内具有重要的生物功能,可与胆固醇合成关键调控因子 SREBP2、胆固醇合成限速酶 HMGCR 相互作用下调其自身表达,激活胃癌细胞的胆固醇合成,从而诱导细胞凋亡。HDAC 抑制剂曲古抑菌素 A(trichostatin A, TSA)可促进组蛋白 H3K27 乙酰化,并抑制 PI3K/AKT 通路的激活,从而抑制胃癌细胞增殖和诱导其凋亡<sup>[31]</sup>。p300/CBP 通过调节组蛋白 H3K18/K27 乙酰化,在表观遗传学上调节糖酵解相关代谢酶的表达,从而调节肿瘤代谢酶的转录。抑制 p300/CBP 在肝癌细胞中的表达可显著降低肝癌细胞的增殖和转移能力<sup>[32]</sup>。组蛋白乙酰化还可通过调节糖代谢重编程参与肿瘤血管拟态的生成,进而影响肿瘤发生。杀菌/渗透增强折叠家族蛋白 B1(bactericidal/permeability-increasing fold-containing family B member 1, BPIFB1)是一种在鼻咽上皮细胞中相对特异且高表达的蛋白质。研究表明,BPIFB1 可通过下调 JNK/AP1 信号通路降低葡萄糖转运蛋白 1(glucose transporter type 1, GLUT1)转录。糖酵解的改变可降低组蛋白乙酰化水平,进而下调血管生成拟态相关基因 VEGFA 和 MMP2 的表达,最终抑制血管拟态的生成<sup>[33]</sup>。

**2.3 组蛋白乳酸化调控肿瘤代谢重编程** 机体内的乳酸主要来源于糖酵解代谢产物。作为一种代谢物质,乳酸在能量代谢、传递细胞信号、调节免疫等方面都发挥着重要作用<sup>[34-38]</sup>。近年来,研究发现乳酸也可作为底物对组蛋白的赖氨酸残基进行翻译后修饰,这种新的表观遗传修饰被称为组蛋白乳酸化。组蛋白乳酸化修饰失调会破坏基因转录的平衡,并导致癌症等疾病的发生。例如,组蛋白乳酸化水平升高与眼部黑色素瘤的不良预后有关:组蛋白乳酸化可以促进 YTH 结构域  $m^6A$  RNA 结合蛋

白 2 (YTH N<sup>6</sup>-methyladenosine RNA-binding protein 2, YTHDF2) 的表达, 而 YTHDF2 可识别 PER1 和 TP53 两个抑癌基因 RNA 上的 m<sup>6</sup>A 修饰位点, 并促进其降解, 从而加速眼部黑色素瘤的发生<sup>[39]</sup>。肿瘤微环境中蓄积的乳酸可通过促进 H3K18 乳酸化诱导结肠癌浸润性髓系细胞中甲基转移酶样蛋白 3 (methyltransferase-like 3, METTL3) 表达上调, 而 METTL3 可介导 JAK1 RNA 的 m<sup>6</sup>A 修饰, 促进肿瘤浸润性髓系细胞的免疫抑制<sup>[40]</sup>。这些新的发现将有助于了解肿瘤免疫逃逸的分子机制。

### 3 染色质重塑修饰调控肿瘤代谢重编程

染色质重塑通常由一些腺苷三磷酸 (adenosine triphosphate, ATP) 依赖的多亚单位复合物催化, 称为染色质复合物。它们利用 ATP 水解的能量来重新定位或改变核小体的组成, 影响染色质结构, 进而调控转录、复制、DNA 损伤修复等生物学行为, 在细胞生长、组织发育等过程中发挥重要作用<sup>[41]</sup>。近些年, SWI/SNF、ISWI、INO80 等染色质复合物, 尤其是 SWI/SNF, 被发现与多种癌症相关。染色质重塑复合物 SWI/SNF 家族是核小体定位的关键调节因子, 与肿瘤细胞脂质代谢相关。SWI/SNF 亚单位的基因突变发生率非常高, 近 25% 的癌症存在一个或多个这些基因的异常<sup>[42]</sup>。BRG1 是 SWI/SNF 染色质重塑复合物的催化 ATP 酶, 在一些癌症中经常过度表达, 影响癌细胞代谢途径。如在乳腺癌中, BRG1 表达上调可促进脂肪生成, 从而促进癌细胞增殖<sup>[43]</sup>。敲除 BRG1 基因可以通过破坏催化脂肪酸和脂质合成的酶的转录减少脂质合成, 靶向 BRG1 可以抑制脂质代谢, 从而抑制肿瘤细胞增殖。

### 4 非编码 RNA 调控肿瘤代谢重编程

非编码 RNA 指基因组中不编码蛋白质的基因, 主要包括微小 RNA (microRNA, miRNA)、长链非编码 RNA (long non-coding RNA, lncRNA)、环状 RNA (circular RNA, circRNA) 等, 占人类基因组的 80% 左右, 人类基因组中含有数百万个非编码调控区域。近些年, 越来越多的研究报道非编码 RNA 参与了肿瘤代谢重编程的调控。

**4.1 miRNA 调控肿瘤代谢重编程** miRNA 是一类长约 19~22 个核苷酸的转录本, 是众多非编码 RNA 中研究较早也较深入的一类。研究人员发现, miRNA 可以通过多种机制参与调控肿瘤代谢重编程,

从而调控癌症的发展。miR-30d 是 YTHDC1 m<sup>6</sup>A 修饰的新靶点, YTHDC1 通过 m<sup>6</sup>A 介导的 mRNA 稳定性调节促进成熟 miR-30d 的表达, 而 miR-30d 通过直接靶向转录因子 RUNX1 调节 SLC2A1 和 HK1 的表达, 抑制 Warburg 效应, 从而抑制胰腺癌的发生<sup>[44]</sup>。LIX1 样蛋白可以上调 miR-21-3p 的表达, 进而通过抑制 miR-21-3p 介导的果糖-1,6-双磷酸酶 (fructose-1,6-bisphosphatase, FBP1) 的表达促进肝癌的生长和转移<sup>[45]</sup>。过表达的 miR-612 可以部分逆转羟酰基辅酶 A 脱氢酶  $\alpha$  亚基 (hydroxyacyl-CoA dehydrogenase alpha subunit, HADHA) 的水平, 通过 HADHA 介导的细胞膜胆固醇改变减少侵袭性伪足的形成, 并通过调控脂质代谢重编程降低肝癌的转移和侵袭潜力<sup>[46]</sup>。

**4.2 lncRNA 调控肿瘤代谢重编程** lncRNA 是含有超过 200 个核苷酸的 RNA 转录本。近年来, 多项研究发现, lncRNA 可以通过多种机制参与调控肿瘤代谢重编程。lncRNA H19 可通过调控 miR-675-5p/PFKFB3 信号轴参与肿瘤相关成纤维细胞的糖酵解, 从而促进口腔癌细胞生长<sup>[47]</sup>。lncRNA NRCP 能通过改变癌细胞的糖酵解水平促进其生长。NRCP 在卵巢癌中表达上调, 沉默 NRCP 可以显著降低癌细胞的糖酵解, 促进线粒体的呼吸, 最终导致癌细胞凋亡增强, 增殖减弱<sup>[48]</sup>。lncRNA 也参与肿瘤的脂质和氨基酸代谢。lnc00842 在胰腺导管腺癌中表达上调, 其过表达导致癌细胞代谢从线粒体氧化分解代谢切换到脂肪酸合成, 增强了细胞的恶性表型<sup>[49]</sup>。磷脂代谢调节因子 (regulator of phospholipid metabolism, ROPM) 是一种代谢相关 lncRNA, 可通过介导脂质代谢调控乳腺癌干细胞的特性。lncROPM 可以与 PLA2G16 的 3' 端非编码区结合调节 PLA2G16 的表达, 从而增加其 mRNA 的稳定性。PLA2G16 进而促进肿瘤细胞的磷脂代谢和游离脂肪酸产生, 特别是花生四烯酸, 从而激活 PI3K/AKT、WNT/ $\beta$ -Catenin 和 HIPPO/YAP 信号通路, 最终促进肿瘤细胞干性的维持<sup>[50]</sup>。

**4.3 circRNA 调控肿瘤代谢重编程** circRNA 是近几年研究比较火热的一类非编码 RNA, 它来自于 mRNA 前体 (pre-mRNA) 的反向剪接, 具有闭合环状结构, 是不具有 5' 端帽子和 3' 端 polyA 尾巴的非编码 RNA。由于这种共价封闭环的特殊结构, circRNA 可以避免核酸外切酶的降解, 并且有更长的半衰期<sup>[51-54]</sup>。circRNA 已被报道可通过多种方式调节肿

瘤代谢重编程<sup>[55]</sup>。circRNA 可通过竞争性内源 RNA (competing endogenous RNA, ceRNA) 机制调控代谢重编程, circRNA 竞争性吸附 miRNA, 使 miRNA 不能与靶基因结合, 进而协同调控靶基因的表达。如 circRPN2 与烯醇化酶 1(enolase-1, ENO1) 结合并加速其降解, 通过 AKT/mTOR 途径促进糖酵解, 从而抑制肝癌细胞转移。circMAT2B 在肝癌组织中表达上调, 在缺氧条件下可以通过激活 miR-338-3p/PKM2 轴促进糖酵解。机制上, circMAT2B 通过“海绵”miR-338-3p 上调 miR-338-3p 下游靶基因 PKM2 的表达水平, 从而促进糖酵解和肝癌进展<sup>[56]</sup>。circRNA 也可通过调节转录因子影响代谢重编程。circECE1 在骨肉瘤组织和细胞中高表达, 与 c-Myc 相互作用阻止 POZ 介导的 c-Myc 泛素化和降解, c-Myc 进而抑制硫氧还蛋白结合蛋白(thioredoxin binding protein, TXNIP) 的转录, 激活 Warburg 效应<sup>[57]</sup>。circRNA 还可通过调节转运蛋白和酶在肿瘤代谢中发挥重要作用。在鼻咽癌中, circRNF13 通过与小泛素样修饰蛋白 2 (small ubiquitin-like modifier 2, SUMO2) 基因的 3'-UTR 结合, 延长 SUMO2 基因的半衰期, 从而激活 SUMO2 蛋白, 促进 GLUT1 降解, 进而通过抑制糖酵解调节 AMPK-mTOR 通路, 促进鼻咽癌细胞的增殖和转移<sup>[58]</sup>。

## 5 总结

在过去二十年中, 表观遗传学在癌症中的研究得到了极大发展。大量研究表明, 表观遗传修饰确实参与了肿瘤代谢的改变, 在肿瘤代谢重编程中发挥重要调控作用; 同时, 表观遗传修饰的可逆性和易调控性为纠正其异常修饰提供了机会。因此, 利用表观遗传药物促使肿瘤代谢重编程正常化, 将是癌症治疗的重要思路。尽管该领域在最近几年取得了很大进展, 但同时也面临一些新的问题, 如药物特异性差、高剂量诱发肿瘤转移等, 限制了其使用。因此, 开发针对特定基因的靶向策略和方法具有重要的科学意义和临床意义。2020 年, 经 FDA 加速批准上市的 Zeste 基因增强子同源物基因 2 (enhancer of zeste homolog 2, EZH2) 抑制剂 Tazemetostat 先后被批准应用于 EZH2 突变淋巴瘤和整合酶相互作用分子 1 (integrase interactor 1, INI1) 基因缺失的软组织肉瘤, 是表观遗传药物的一次重大突破。此外, 不同表观遗传修饰如何在同一细胞中共同作用也引起我们的思考。已有研究表明, 不同修

饰之间存在相互作用<sup>[59]</sup>, 例如 m<sup>6</sup>A RNA 甲基化修饰和其他表观遗传修饰之间的相互作用共同促进了癌症的进展<sup>[60]</sup>。因此, 直接聚焦于不同表观遗传修饰之间的相互作用, 而不是表观遗传修饰本身的改变, 可能会有更大的发现, 具有更高的临床价值。在未来, 我们仍然需要通过大量研究来揭示这些表观遗传学修饰因子与肿瘤代谢重编程之间的相互作用, 探索针对这些相互作用的潜在补救措施, 以逆转错误的表观遗传修饰, 恢复癌细胞所在组织原有的代谢平衡, 为癌症治疗提供更多的潜在方法。

## 参考文献

- [1] MARTÍNEZ-REYES I, CHANDEL N S. Cancer metabolism: looking forward [J]. Nat Rev Cancer, 2021, 21(10): 669-680. DOI: 10.1038/s41568-021-00378-6.
- [2] XU X M, PENG Q, JIANG X J, et al. Metabolic reprogramming and epigenetic modifications in cancer: from the impacts and mechanisms to the treatment potential [J]. Exp Mol Med, 2023, 55(7): 1357-1370. DOI: 10.1038/s12276-023-01020-1.
- [3] LIANG J X, LIU Q, XIA L Z, et al. Rac1 promotes the reprogramming of glucose metabolism and the growth of colon cancer cells through upregulating SOX9 [J]. Cancer Sci, 2023, 114(3): 822-836. DOI: 10.1111/cas.15652.
- [4] CALLAO V, MONTOYA E. Toxohormone-like factor from microorganisms with impaired respiration [J]. Science, 1961, 134(3495): 2041-2042. DOI: 10.1126/science.134.3495.2041.
- [5] LIN J G, XIA L Z, OYANG L, et al. The POU2F1-ALDOA axis promotes the proliferation and chemoresistance of colon cancer cells by enhancing glycolysis and the pentose phosphate pathway activity [J]. Oncogene, 2022, 41(7): 1024-1039. DOI: 10.1038/s41388-021-02148-y.
- [6] PAVLOVA N N, THOMPSON C B. The emerging hallmarks of cancer metabolism [J]. Cell Metab, 2016, 23(1): 27-47. DOI: 10.1016/j.cmet.2015.12.006.
- [7] HANAHAHAN D. Hallmarks of cancer: new dimensions [J]. Cancer Discov, 2022, 12(1): 31-46. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-21-1059.
- [8] XIA L Z, OYANG L, LIN J G, et al. The cancer metabolic reprogramming and immune response [J]. Mol Cancer, 2021, 20(1): 28. DOI: 10.1186/s12943-021-01316-8.
- [9] TAN S M, YANG Y Q, YANG W J, et al. Exosomal cargo-mediated metabolic reprogramming in tumor microenvironment [J]. J Exp Clin Cancer Res, 2023, 42(1): 59. DOI: 10.1186/s13046-023-02634-z.
- [10] OYANG L, OUYANG L, YANG L X, et al. LPLUNC1 reduces glycolysis in nasopharyngeal carcinoma cells through the PHB1-p53/c-Myc axis [J]. Cancer Sci, 2023, 114(3): 870-884. DOI: 10.1111/cas.15662.
- [11] ZHANG L, LU Q J, CHANG C. Epigenetics in health and disease [J]. Adv Exp Med Biol, 2020, 1253: 3-55. DOI: 10.1007/978-981-15-3449-2\_1.
- [12] KALIMAN P. Epigenetics and meditation [J]. Curr Opin Psychol, 2019, 28: 76-80. DOI: 10.1016/j.copsyc.2018.11.010.
- [13] PAPAÏT R, SERIO S, CONDORELLI G. Role of the epig-

- enome in heart failure [J]. *Physiol Rev*, 2020, 100(4): 1753–1777. DOI: 10.1152/physrev.00037.2019.
- [14] BAYLIN S B, JONES P A. Epigenetic determinants of cancer [J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2016, 8(9): a019505. DOI: 10.1101/cshperspect.a019505.
- [15] BISWAS S, RAO C M. Epigenetics in cancer: fundamentals and beyond [J]. *Pharmacol Ther*, 2017, 173: 118–134. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2017.02.011.
- [16] FLAVAHAN W A, GASKELL E, BERNSTEIN B E. Epigenetic plasticity and the hallmarks of cancer [J]. *Science*, 2017, 357(6348): eaal2380. DOI: 10.1126/science.aal2380.
- [17] JONES P A, ISSA J P J, BAYLIN S. Targeting the cancer epigenome for therapy [J]. *Nat Rev Genet*, 2016, 17(10): 630–641. DOI: 10.1038/nrg.2016.93.
- [18] NEPALI K, LIOU J P. Recent developments in epigenetic cancer therapeutics: clinical advancement and emerging trends [J]. *J Biomed Sci*, 2021, 28(1): 27. DOI: 10.1186/s12929–021–00721–x.
- [19] CHEN W Q, XIA C F, ZHENG R S, et al. Disparities by Province, age, and sex in site-specific cancer burden attributable to 23 potentially modifiable risk factors in China: a comparative risk assessment [J]. *Lancet Glob Health*, 2019, 7(2): e257–e269. DOI: 10.1016/S2214–109X(18)30488–1.
- [20] BALLESTAR E, SAWALHA A H, LU Q J. Clinical value of DNA methylation markers in autoimmune rheumatic diseases [J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2020, 16(9): 514–524. DOI: 10.1038/s41584–020–0470–9.
- [21] NAVAS-ACIEN A, DOMINGO-RELLOSO A, SUBEDI P, et al. Blood DNA methylation and incident coronary heart disease: evidence from the strong heart study [J]. *JAMA Cardiol*, 2021, 6(11): 1237–1246. DOI: 10.1001/jamacardio.2021.2704.
- [22] NISHIYAMA A, NAKANISHI M. Navigating the DNA methylation landscape of cancer [J]. *Trends Genet*, 2021, 37(11): 1012–1027. DOI: 10.1016/j.tig.2021.05.002.
- [23] 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]. *Theranostics*, 2020, 10(21): 9495–9511. DOI: 10.7150/thno.45631.
- [24] FENG J B, ZHANG Y, SHE X L, et al. Hypermethylated gene *ANKDD1A* is a candidate tumor suppressor that interacts with FIH1 and decreases HIF1 $\alpha$  stability to inhibit cell autophagy in the glioblastoma multiforme hypoxia microenvironment [J]. *Oncogene*, 2019, 38(1): 103–119. DOI: 10.1038/s41388–018–0423–9.
- [25] ZHONG X M, YANG Y P, LI B, et al. Downregulation of SLC27A6 by DNA hypermethylation promotes proliferation but suppresses metastasis of nasopharyngeal carcinoma through modulating lipid metabolism [J]. *Front Oncol*, 2022, 11: 780410. DOI: 10.3389/fonc.2021.780410.
- [26] CHEN Y, REN B, YANG J S, et al. The role of histone methylation in the development of digestive cancers: a potential direction for cancer management [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2020, 5(1): 143. DOI: 10.1038/s41392–020–00252–1.
- [27] TRAN T Q, LOWMAN X H, KONG M. Molecular pathways: metabolic control of histone methylation and gene expression in cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2017, 23(15): 4004–4009. DOI: 10.1158/1078–0432.CCR–16–2506.
- [28] WU J G, CHAI H J, XU X, et al. Histone methyltransferase SETD1A interacts with HIF1 $\alpha$  to enhance glycolysis and promote cancer progression in gastric cancer [J]. *Mol Oncol*, 2020, 14(6): 1397–1409. DOI: 10.1002/1878–0261.12689.
- [29] WAN W, PENG K, LI M, et al. Histone demethylase JMJD1A promotes urinary bladder cancer progression by enhancing glycolysis through coactivation of hypoxia inducible factor 1 $\alpha$  [J]. *Oncogene*, 2017, 36(27): 3868–3877. DOI: 10.1038/onc.2017.13.
- [30] ZHANG Z G, ZHANG H S, SUN H L, et al. KDM5B promotes breast cancer cell proliferation and migration via AMPK-mediated lipid metabolism reprogramming [J]. *Exp Cell Res*, 2019, 379(2): 182–190. DOI: 10.1016/j.yexcr.2019.04.006.
- [31] AN X L, WEI Z K, RAN B T, et al. Histone deacetylase inhibitor trichostatin A suppresses cell proliferation and induces apoptosis by regulating the PI3K/AKT signalling pathway in gastric cancer cells [J]. *Anticancer Agents Med Chem*, 2020, 20(17): 2114–2124. DOI: 10.2174/1871520620666200627204857.
- [32] CAI L Y, CHEN S J, XIAO S H, et al. Targeting p300/CBP attenuates hepatocellular carcinoma progression through epigenetic regulation of metabolism [J]. *Cancer Res*, 2021, 81(4): 860–872. DOI: 10.1158/0008–5472.CAN–20–1323.
- [33] JIANG X J, DENG X Y, WANG J, et al. BPIFB1 inhibits vasculogenic mimicry via downregulation of GLUT1-mediated H3K27 acetylation in nasopharyngeal carcinoma [J]. *Oncogene*, 2022, 41(2): 233–245. DOI: 10.1038/s41388–021–02079–8.
- [34] RABINOWITZ J D, ENERBÄCK S. Lactate: the ugly duckling of energy metabolism [J]. *Nat Metab*, 2020, 2(7): 566–571. DOI: 10.1038/s42255–020–0243–4.
- [35] BROWN T P, GANAPATHY V. Lactate/GPR81 signaling and proton motive force in cancer: role in angiogenesis, immune escape, nutrition, and Warburg phenomenon [J]. *Pharmacol Ther*, 2020, 206: 107451. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2019.107451.
- [36] DAW C C, RAMACHANDRAN K, ENSLOW B T, et al. Lactate elicits ER-mitochondrial Mg<sup>2+</sup> dynamics to integrate cellular metabolism [J]. *Cell*, 2020, 183(2): 474–489. e17. DOI: 10.1016/j.cell.2020.08.049.
- [37] LUNDØ K, TRAUENSEN M, PEDERSEN S F, et al. Why Warburg works: lactate controls immune evasion through GPR81 [J]. *Cell Metab*, 2020, 31(4): 666–668. DOI: 10.1016/j.cmet.2020.03.001.
- [38] CERTO M, TSAI C H, PUCINO V, et al. Lactate modulation of immune responses in inflammatory versus tumour microenvironments [J]. *Nat Rev Immunol*, 2021, 21(3): 151–161. DOI: 10.1038/s41577–020–0406–2.
- [39] YU J, CHAI P W, XIE M Y, et al. Histone lactylation drives oncogenesis by facilitating m<sup>6</sup>A reader protein YTHDF2 expression in ocular melanoma [J]. *Genome Biol*, 2021, 22(1): 85. DOI: 10.1186/s13059–021–02308–z.
- [40] XIONG J, HE J, ZHU J, et al. Lactylation-driven METTL3-mediated RNA m<sup>6</sup>A modification promotes immunosuppression of tumor-infiltrating myeloid cells [J]. *Mol Cell*, 2022, 82(9): 1660–1677. e10. DOI: 10.1016/j.molcel.2022.02.033.
- [41] CLAPIER C R, CAIRNS B R. The biology of chromatin remodeling complexes [J]. *Annu Rev Biochem*, 2009, 78: 273–304. DOI: 10.1146/annurev.biochem.77.062706.153223.
- [42] MITTAL P, ROBERTS C W M. The SWI/SNF complex in cancer – biology, biomarkers and therapy [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2020, 17(7): 435–448. DOI: 10.1038/s41571–020–0357–3.

- [43] WU Q, MADANY P, DOBSON J R, et al. The BRG1 chromatin remodeling enzyme links cancer cell metabolism and proliferation [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(25): 38270–38281. DOI: 10.18632/oncotarget.9505.
- [44] HOU Y C, ZHANG Q W, PANG W J, et al. YTHDC1-mediated augmentation of miR-30d in repressing pancreatic tumorigenesis via attenuation of RUNX1-induced transcriptional activation of Warburg effect [J]. *Cell Death Differ*, 2021, 28(11): 3105–3124. DOI: 10.1038/s41418-021-00804-0.
- [45] ZOU J, ZHU X Y, XIANG D J, et al. LIX1-like protein promotes liver cancer progression *via* miR-21-3p-mediated inhibition of fructose-1, 6-bisphosphatase [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2021, 11(6): 1578–1591. DOI: 10.1016/j.apsb.2021.02.005.
- [46] LIU Y, LU L L, WEN D, et al. miR-612 regulates invadopodia of hepatocellular carcinoma by HADHA-mediated lipid reprogramming [J]. *J Hematol Oncol*, 2020, 13(1): 12. DOI: 10.1186/s13045-019-0841-3.
- [47] YANG J, SHI X K, YANG M, et al. Glycolysis reprogramming in cancer-associated fibroblasts promotes the growth of oral cancer through the lncRNA H19/miR-675-5p/PFKFB3 signaling pathway [J]. *Int J Oral Sci*, 2021, 13(1): 12. DOI: 10.1038/s41368-021-00115-7.
- [48] RUPAIMOOLE R, LEE J, HAEMMERLE M, et al. Long non-coding RNA ceruloplasmin promotes cancer growth by altering glycolysis [J]. *Cell Rep*, 2015, 13(11): 2395–2402. DOI: 10.1016/j.celrep.2015.11.047.
- [49] HUANG X D, PAN L, ZUO Z X, et al. LINC00842 inactivates transcription co-regulator PGC-1 $\alpha$  to promote pancreatic cancer malignancy through metabolic remodeling [J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 3830. DOI: 10.1038/s41467-021-23904-4.
- [50] LIU S Q, SUN Y, HOU Y X, et al. A novel lncRNA ROPM-mediated lipid metabolism governs breast cancer stem cell properties [J]. *J Hematol Oncol*, 2021, 14(1): 178. DOI: 10.1186/s13045-021-01194-z.
- [51] KRISTENSEN L S, ANDERSEN M S, STAGSTED L V W, et al. The biogenesis, biology and characterization of circular RNAs [J]. *Nat Rev Genet*, 2019, 20(11): 675–691. DOI: 10.1038/s41576-019-0158-7.
- [52] ZENG Y, ZOU Y T, GAO G F, et al. The biogenesis, function and clinical significance of circular RNAs in breast cancer [J]. *Cancer Biol Med*, 2021, 19(1): 14–29. DOI: 10.20892/j.issn.2095-3941.2020.0485.
- [53] WANG Z H, YANG L, WU P, et al. The circROBO1/KLF5/FUS feedback loop regulates the liver metastasis of breast cancer by inhibiting the selective autophagy of afadin [J]. *Mol Cancer*, 2022, 21(1): 29. DOI: 10.1186/s12943-022-01498-9.
- [54] LIU P, WANG Z H, OU X Q, et al. The FUS/circEZH2/KLF5/feedback loop contributes to CXCR4-induced liver metastasis of breast cancer by enhancing epithelial-mesenchymal transition [J]. *Mol Cancer*, 2022, 21(1): 198. DOI: 10.1186/s12943-022-01653-2.
- [55] YU T, WANG Y F, FAN Y, et al. CircRNAs in cancer metabolism: a review [J]. *J Hematol Oncol*, 2019, 12(1): 90. DOI: 10.1186/s13045-019-0776-8.
- [56] LI Q, PAN X X, ZHU D M, et al. Circular RNA MAT2B promotes glycolysis and malignancy of hepatocellular carcinoma through the miR-338-3p/PKM2 axis under hypoxic stress [J]. *Hepatology*, 2019, 70(4): 1298–1316. DOI: 10.1002/hep.30671.
- [57] SHEN S Y, YAO T, XU Y N, et al. CircECE1 activates energy metabolism in osteosarcoma by stabilizing c-Myc [J]. *Mol Cancer*, 2020, 19(1): 151. DOI: 10.1186/s12943-020-01269-4.
- [58] MO Y Z, WANG Y M, ZHANG S, et al. Circular RNA circRNF13 inhibits proliferation and metastasis of nasopharyngeal carcinoma via SUMO2 [J]. *Mol Cancer*, 2021, 20(1): 112. DOI: 10.1186/s12943-021-01409-4.
- [59] ZHANG Y, REINBERG D. Transcription regulation by histone methylation: interplay between different covalent modifications of the core histone tails [J]. *Genes Dev*, 2001, 15(18): 2343–2360. DOI: 10.1101/gad.927301.
- [60] ZHAO Y C, CHEN Y H, JIN M, et al. The crosstalk between m<sup>6</sup>A RNA methylation and other epigenetic regulators: a novel perspective in epigenetic remodeling [J]. *Theranostics*, 2021, 11(9): 4549–4566. DOI: 10.7150/thno.54967.

校稿: 王娟 李征

**本文引用格式:** 许雪萌, 崔适文, 张文龙, 等. 表观遗传修饰在肿瘤代谢重编程中的作用和机制[J]. *肿瘤药 学*, 2023, 13(6): 686–692. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2023.06.05.

**Cite this article as:** XU Xuemeng, CUI Shiwen, ZHANG Wenlong, et al. Role and mechanism of epigenetic modifications in metabolic reprogramming of tumors [J]. *Anti-tumor Pharmacy*, 2023, 13(6): 686–692. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2023.06.05.