

· 综述 ·

DOI: 10.12464/j.issn.0253-9802.2024-0008

腺瘤性息肉病大肠杆菌基因 APC 在早期子宫内膜癌变及治疗中的作用

乌强¹, 李文乐²✉

(1. 广东医科大学第一临床医学院, 广东 湛江 524000; 2. 广东医科大学附属医院妇产科, 广东 湛江 524000)

【摘要】 子宫内膜癌 (EC) 是一种常见的妇科恶性肿瘤, 预后相对较好, 但其表观遗传致癌机制和治疗方案的进展仍有待探索。近年来越来越多的研究显示, 腺瘤性息肉病大肠杆菌 (APC) 基因可作为有前景的诊断和治疗生物标志物。APC 是典型的染色质重塑相关抑癌基因, 其突变和功能异常已被报道与多种 EC 的发生与治疗耐药性有关。EC 的发病机制可能涉及 Wnt 通路 (生物体内一种调节器官发生、胚胎发育、组织稳态和肿瘤发生的细胞信号通路) 异常、环境因素、遗传异常、高雌激素水平、异常错配修复以及 DNA 和微 RNA 的异常表达, 基于其致癌机制选择相应的治疗策略可能有助于提高 EC 治疗的效果, 文章主要综述了 APC 在早期 EC 癌变中的作用, 并总结了其在 EC 治疗中的意义, 为相关研究提供新的视角。

【关键词】 APC 基因; 子宫内膜癌; Wnt 通路; 癌变机制

The role of adenomatous polyposis coli gene in carcinogenesis and treatment of early-stage endometrial cancer

WU Qiang¹, LI Wenle²✉

(1. The First Clinical School of Guangdong Medical University, Zhanjiang 524000, China; 2. Department of Obstetrics and Gynecology, Guangdong Medical University Affiliated Hospital, Zhanjiang 524000, China)

Corresponding author: LI Wenle, E-mail: safety11@foxmail.com

【Abstract】 Endometrial cancer (EC) is a common gynecological malignant tumor with relatively good prognosis. However, the progress in its epigenetic carcinogenic mechanisms and treatment regimens remains to be explored. In recent years, more and more studies have shown that the adenomatous polyposis coli (APC) gene can serve as a promising diagnostic and therapeutic biomarker. APC is a typical tumor-suppressor gene related to chromatin remodeling. Its mutations and functional abnormalities have been reported to be associated with the occurrence and therapeutic drug resistance of various types of EC. The carcinogenic mechanisms of EC may involve abnormalities in the Wnt pathway (a cell signaling pathway in organisms that regulates organogenesis, embryonic development, tissue homeostasis, and tumorigenesis), environmental factors, genetic abnormalities, high estrogen levels, abnormal mismatch repair, and abnormal expression of DNA and microRNAs. Selecting corresponding treatment strategies based on its carcinogenic mechanisms may help improve the efficacy of EC treatment. In this article, the role of APC in the carcinogenesis of early-stage EC was mainly reviewed and its significance in EC treatment was summarized, providing novel perspective for relevant research.

【Key words】 APC gene; Endometrial cancer; Wnt pathway; Carcinogenic mechanism

子宫内膜癌 (endometrial cancer, EC) 是女性生殖系统最常见的恶性癌, 近年来发病率已超过宫颈癌及卵巢癌, 居女性三大妇科恶性肿瘤的首位。随着生活水平的提高, 肥胖患病率不断增

加, 与肥胖相关的 EC 发病率也随之上升^[1]。其治疗一直是妇科肿瘤学的重大挑战, 虽然大多数患者表现为分化良好的低级别早期病变, 但意外复发或转移的案例仍时有发生, 研究者对于预测

收稿日期: 2024-01-15

基金项目: 广东省自然科学基金 (2017A030313559); 广东医科大学博士科研启动项目 (2022BSQD002)

作者简介: 乌强, 硕士研究生, 研究方向: 妇科肿瘤, E-mail: 2236471720@qq.com; 李文乐, 副主任医师, 研究方向: 妇科肿瘤, E-mail: safety11@foxmail.com

复发以及治疗敏感性的 EC 分子特征和相关基因改变的致癌机制仍知之甚少。因此, 识别新的分子生物标志物和治疗靶点势在必行。EC 分为子宫内膜样癌和非子宫内膜样癌, 后者以浆液性癌为代表, 已有研究显示, p53 突变发生在 90% 的病例中, 并可能参与早期癌变^[2,3]; 相比之下, 子宫内膜样癌异质性更强, 腺瘤性息肉肉病大肠杆菌 (adenomatous polyposis coli, APC) / β -catenin 信号通路被激活在特定情况下可以导致其发生, 但还需要其他途径参与, 现仍缺乏足够一致的分子改变来解释大多数病例^[4]。然而, 一些遗传缺陷和表观遗传变化已被发现在早期 EC 癌变中发挥着关键作用, 尤其是抑癌基因 APC, 作为 Wnt 信号通路的组成部分, 其失活在 EC 的发生、发展和治疗中具有显著影响。本文介绍 APC 在 EC 的发生、发展和治疗中的作用, 旨在为 EC 靶向治疗开发更有效的治疗策略提供理论基础。

1 APC 与 Wnt 信号通路

1991 年 Groden 等^[5]首次报道 APC 基因与家族性腺瘤性息肉病相关, 并确定了其位于染色体 5q21, 后续研究显示 APC 基因可能是结直肠癌的驱动突变基因^[6], 其突变往往导致截短蛋白产生和剩余蛋白重要区域丢失, 与各种恶性癌、神经系统疾病以及智力障碍有关^[2]。APC 基因由跨越 21 个外显子的 8 535 个碱基对组成, 内含 5 个启动子区域: 1A 和 1B。启动子 1A 高甲基化存在于人体正常胃黏膜及多种恶性肿瘤中, 启动子 1B 甲基化的研究报道较少^[3, 7-8]。APC 基因产物是一种相对分子量为 312 kDa 的多结构域蛋白质, 根据 N 端区域重复序列位置的不同, APC 蛋白可以分为 2 种: APC 和 APC2^[9]。前者在大多数胎儿组织和成人上皮细胞中表达较多, 参与 Wnt 信号通路等多种细胞生理过程, 与包括 β -catenin、Axin、C 端结合蛋白 (C-terminal binding protein, CtBP)、Asefs、含 IQ 标记的 GTPase 激活蛋白 1 (IQ-motif-containing GTPase activation protein 1, IQGAP1)、EB1 和微管中的各种蛋白质结合进行复杂的相互作用^[9-10]。同时, 通过与微管、肌动蛋白丝和中间丝 3 者相互作用实现对细胞骨架的调节, 在细胞迁移、黏附、极性、mRNA 和细胞器运输、分裂和形态发生等各个方面发挥重要作用^[11-12]。此外, 在细胞核的非细胞骨架活动中, APC 也能与 DNA 相互作用, 对有

丝分裂和核糖体 RNA 的合成进行调节^[13]; APC 失活会导致有丝分裂中纺锤体功能的丧失以及基因组和染色体的不稳定, 降低细胞周期蛋白 (cyclin-dependent kinase, CDK) 复合物的活性, 阻止细胞周期从 G0/G1 到 S 期^[14]。APC2 主要在大脑中高水平表达, 通过促进微管动力学来控制树突发育, 在神经系统发育中发挥重要作用, 其异常表达与各种神经系统疾病和智力障碍有关^[4, 15-16]。两者在 Wnt 信号传导中的作用相似, 但 EC 中的基因改变仅在前者常见^[17]。目前, APC 基因突变已在多种恶性肿瘤中被发现, 与 EC 相关的 APC 突变约 60% 发生在突变簇区域, 并导致蛋白质 C 末端截短, 与 β -catenin 和微管结合所需的结构域丢失, 从而导致不受控制的细胞迁移、染色体不稳定和细胞黏附丧失^[9, 18]。由此可见, APC 基因可通过包括 Wnt 信号通路等多种多样的途径调节细胞的增殖和相互作用, 并影响早期 EC 的发生、发展。

Wnt 基因于 1992 年由 Nusse 等^[19]首次证实在肿瘤发生和胚胎发育中发挥关键作用; Wnt 家族由至少 19 种分泌型糖蛋白组成, 具有保守的 22~24 个半胱氨酸残基, 其中包括 Wnt10a 和 Wnt10b 蛋白, 它们与特异性 Wnt 受体结合调节器官发生、胚胎发育、组织稳态和癌发生, 在肠道、皮肤、免疫系统、骨骼中均较活跃^[20-22]。在经典 Wnt 信号通路中, APC 可与支架蛋白 Axin、丝氨酸 / 苏氨酸激酶 GSK3b 和 CK1 以及 β -catenin 一起形成轴蛋白复合物, 磷酸化 β -catenin, 并促进其泛素化和降解^[2]; 当 APC 失活导致该通路过度激活时, 水解 β -catenin 的轴蛋白复合物无法形成, 导致其核积累并与转录因子相互作用, 激活 Wnt 靶基因的 TCF 依赖性转录, 包括细胞周期蛋白 D1 和 MYC 等基因的转录, 使其他细胞功能异常化, 如细胞迁移、黏附、增殖和凋亡等, 从而导致细胞的异常增殖与癌变^[23-24]。除此之外, 在正常 Wnt 通路中, APC 还可通过 3 种机制抑制 β -catenin 的核转移: 第一, APC 促使 β -catenin 从细胞核输出, 并降低 β -catenin 转录活性^[25]; 第二, APC 通过与 β -catenin 结合阻断与 TCF 的相互作用^[26]; 第三, APC 可与 MYC 增强子处的 TrCP 结合促进转录抑制子 CtBP 介导的 Wnt 靶基因抑制^[27-28]。除了对 Wnt 通路的影响, APC 功能缺陷还会加速 EC 相关基因 PTEN 的丧失, 后者与 Wnt 信号传导之间存在协同效应^[29]。总之, APC 基因作为抑癌因子在多种细胞通路中发挥着不可或缺的作用, 对组织稳态的维持非常

重要,是EC发生的理想突变靶点。

2 EC与Wnt信号通路

迄今为止,尚无报告表明Wnt信号失调会导致EC,但Wnt信号通路通过多种途径参与了EC细胞的增殖,其在组织稳态调节中的核心作用已在EC中得到广泛研究。研究者发现Wnt通路异常主要与子宫内膜样癌相关,如Palacios等^[30]研究了40例EC中 β -和 γ -catenin的免疫组织化学表达模式,发现 β -catenin核积聚占25%, γ -catenin核积聚占7%,均与子宫内膜样癌表型相关,但未观察到其与微卫星不稳定性(microsatellite instability, MSI)之间的相关性。Fukuchi等^[31]报道76例EC中有38%存在 β -catenin核积聚,也与子宫内膜样表型相关。Chen等^[32]对EC组织中Wnt10a和Wnt10b基因的检测发现EC组织特别是子宫内膜样癌中Wnt10b的表达高于增生和正常样本,且Wnt10b过表达增强了 β -catenin和c-myc的表达,并降低了APC的表达,从而导致细胞增殖。Ismail等^[33]分析了13例多囊卵巢综合征患者卵母细胞样本中Wnt通路基因,发现APC和 β -catenin在患者和对照组的卵母细胞中的表达水平相似,但Wnt1和GSK3 β 基因在PCOS患者的卵母细胞中的表达均升高,因此,Wnt信号传导通路控制着女性生殖系统及卵巢颗粒细胞中的激素活性,EC与多囊卵巢综合征等卵巢功能失调有关,Wnt通路也可能通过影响卵巢的功能从而间接导致EC的癌变。

研究者发现,雌激素通过激活Wnt信号通路促进子宫内膜增殖,黄体酮则相反,这可能是EC癌变的理论机制之一^[34]。研究发现,雌激素可上调CyclinD3表达并参与EC发生、发展^[35],但王茂彩等^[36]的研究发现,CyclinD3的阳性表达与ER、PR表达无关。因此,雌激素可能通过Wnt信号通路引起的非受体改变来促进子宫内膜的增殖。Nei等^[37]观察到在人子宫内膜中, β -catenin的核积累在月经周期增殖期明显增强,而在分泌期主要分布在细胞质和细胞膜上;当使用腺病毒SFRP2抑制Wnt信号通路后,雌二醇诱导的增殖被抑制^[38]。在另外2项研究中,通过在小鼠饮用水中施用锂会导致GSK3b活性抑制,从而激活Wnt信号传导, β -catenin表达减少,子宫内膜明显增殖^[39-40]。但单纯Wnt信号通路的激活可能在早期子宫内膜增生中发挥重要作用,但不一定导致恶性转化,而

雌激素持续刺激产生的下游效应协同Wnt通路成员体细胞突变导致的联合作用,可能是引发子宫内膜全面恶性转化所必需的^[41]。约85%分化良好的I型EC病例检测出经典Wnt通路成员的体细胞突变及核 β -catenin染色,且这些突变有可能以剂量和环境依赖的方式引发EC^[42]。Jeong等^[43]利用Pgr-Cre驱动子宫内膜及肌层中 β -catenin和典型Wnt信号传导的致癌激活,观察到腺上皮细胞增殖增强、6周龄子宫内膜增生以及雌激素信号传导缺陷,但不会导致EC。因此,单一因素可能并不足以致癌,来自体内外的过量雌激素也只有在特定条件下才可能会导致EC的发生,这也与细胞内Wnt信号通路的异常激活密切相关,两者共同作用导致子宫内膜过度增生并向恶性转化。

3 APC基因与早期EC癌变

APC基因在Wnt信号通路的功能丧失和获得突变已在EC中得以证实,其中APC基因突变、杂合性缺失或启动子甲基化最可能导致Wnt通路的异常激活、靶基因转录异常和癌变发生。DNA甲基化中表观突变的积累是生物衰老和恶性肿瘤发展中共有的分子现象,APC基因异常甲基化已在约22%~77.4%的EC中得到证实,与MSI相关,而在正常的子宫内膜中暂未发现^[44-45]。Nimura等^[46]对10例早期无症状EC进行遗传分析,1例检测到WNT信号通路的APC调节因子存在致病变异。为了进一步研究其在EC发生中的作用,Ignatov等^[47]对43例正常子宫内膜、21例单纯性增生、17例非典型增生和86例EC的研究进行检测,发现APC基因甲基化发生在非典型增生和EC中,发生率从非典型增生到EC逐渐增加,在早期EC(FIGO I和II)中达到最高水平(77.4%),且早期EC中APC甲基化水平与Ki-67表达之间存在显著正相关,在晚期EC(FIGO III和IV)则逐步下降至24.2%。这说明APC甲基化主要出现在EC癌变早期,可能有利于增强细胞的潜在增殖活性,在子宫内膜从不典型增生到癌变的转变期间赋予其生长优势;而在子宫内膜不典型增生和癌中未检测到APC蛋白表达水平的降低,提示APC异常甲基化不一定导致APC基因失活,可能通过独立的机制促进EC的发生,还需要未来的研究进一步证实。综上所述,目前的研究支持APC基因在早期EC癌变中具有重要意义,其异常甲基化导致的功能改变可能并不依赖

APC 基因的表达产物 APC 蛋白, 但可引起子宫内膜细胞增殖活性过强, 从而促进恶性肿瘤的激活增殖和无限复制。

微 RNA (microRNA, miRNA) 失调所导致的抑癌基因失活正在成为 EC 发展中一种新型表观遗传沉默模式, 据报道, 在 EC 中过度表达的转录因子 YinYang1 (YY1) 可通过与 Eeste 同源增强子 2 相互作用, 介导组蛋白 H3K27me3 的甲基化, 随后募集于 APC 启动子 1A 区导致其基因沉默, 从而激活 Wnt 通路导致细胞增殖和癌变^[48]。此外, miR-191 也可通过下调异位蛋白 TET1 的表达引起 APC 的启动子区域过度甲基化而失活^[49]。APC 基因杂合性丢失仅存在于少数 EC 中, Fujino 等^[50]在 22 例 EC 中只观察到 1 例 APC 位点的杂合性缺失, 而 Jones 等^[51]在 7 种癌中未发现杂合性缺失。综上所述, 越来越多的转录因子被发现在 EC 中过度表达, 并通过影响 APC 启动子区域导致基因失活, 从而激活 Wnt 信号通路引发细胞过度增殖, APC 基因杂合性丢失也可能影响 APC 蛋白表达或功能改变, 但在 EC 中的研究仍较少, 未来还需要足够样本量的高质量研究。

目前仍尚不明确 APC 基因突变如何促进 EC 的发展。Moreno-Bueno 等^[45]报道了 95 例子宫内膜样 EC 的 APC 突变分析数据, 未发现 APC 基因突变; Song 等^[52]对 99 例 EC 中 520 个 EC 相关基因和来自 TCGA 的 DNA 序列数据进行了综合分析, 在 99 例标本中仅检测出 APC 突变 18 例, 其中错义突变 9 例, 截短突变 4 例, 错义突变和混合突变 5 例, 在 TCGA 队列的 526 个样本中检测到 APC 突变, 其中包含 42 例错义突变、13 例截短突变、22 例两种突变混合、9 例其他突变类型, 免疫组化进一步证实了 EC 组织中 APC 表达降低。研究者发现, 对于癌肉瘤, 早发性 EC 患者出现 APC 非沉默突变的概率增加, 尤其是非西班牙裔白人中, 早发性 EC 患者出现非沉默 APC 突变的概率增加了 2.68 倍^[53]。为了进一步了解 APC 突变对 EC 的作用, Arango 等^[54]通过在小鼠子宫肌层中诱导 APC 突变, 观察到明显的子宫肌纤维损失。同样, 使用 Pgr-Cre 来驱动子宫内膜和肌层细胞中 APC 失活后, 肌层缺陷也很明显, 还观察到了子宫内膜增生和早期 EC^[55]。Tanwar 等^[56]在小鼠子宫内膜基质细胞中条件表达了 APC 的突变体等位基因 (APCcKO), 使其表达一种缺失 β -catenin 结合域的截断形式 APC, APC 活性的缺失导致基质细胞转分化为肌成纤维

细胞表型, 雌激素受体 α 表达的减少, 最终显示出内膜非典型增生和腺癌, 这提示基质和上皮细胞的相互作用也在 EC 变中发挥着重要作用, 仅内膜基质细胞中的 APC 缺失就足以导致 EC 发生; 而在小鼠子宫间充质干细胞中表达 β -catenin 却未观察到癌变。APC 突变与 PTEN 等位基因高突变率相关, PTEN 等位基因突变在良性、无活性子宫内膜腺体中最低 (0.7%), 在腺癌中最高 (36.9%), 在黄体酮治疗后显著降低^[57]。在 APC 表达缺失的 EC 中, β -catenin 表达因此在细胞核中积累, 而在 APC 染色呈阳性的 EC 中, β -catenin 染色为膜阳性或细胞核阳性, 这也表明 APC 截短突变可能并非调节 EC 中 β -catenin 核表达的唯一因素^[58]。事实上, β -catenin 的核表达与 APC 基因突变、杂合性缺失和启动子甲基化均无明显相关性^[59]。关于 APC 在各种细胞系统中的亚细胞定位提示细胞顶膜中不成比例的 APC 以及 APC 的 60S 部分可能并不参与 Wnt 通路中 β -catenin 的降解, 即使是剩余的 20S 部分也与 Disheveled 蛋白没有显著混合^[60]。因此, APC 导致 EC 癌变的机制可能还涉及非 β -catenin 相关功能的丧失, APC 基因突变, 尤其是错义突变, 在早期 EC 中更为常见, 通过影响表达产物或其他基因突变在早期 EC 的发生发展中起着一定作用, 早期 EC 的致癌过程除了涉及 Wnt 信号介导的子宫上皮-间质相互作用, 可能还有其他未知机制参与, APC 在各种细胞系统中的作用错综复杂, 这需要未来更进一步的研究证实。

4 APC 与 EC 治疗

APC 通过影响 EC 的免疫微环境, 在增强 EC 治疗反应方面发挥重要作用。研究表明, APC 作为新的治疗标志物可以辅助识别可能受益于免疫治疗的 MSI 型 EC 患者, APC 突变与 MSI 引起的细胞内突变均可通过提高癌细胞突变负荷、程序性死亡配体 1 (programmed cell death-ligand 1, PD-L1) 的表达和淋巴细胞的浸润介导了患者对 PD1/PD-L1 等免疫治疗的敏感性, 携带 APC 突变尤其是错义突变的患者可能对免疫治疗更敏感, 预后生存期也更长^[52, 61-62]。因此, APC 在 EC 各类新型免疫治疗方式的选择中起着重要作用, EC 术后应进一步检测病理标本中 APC 基因突变情况, 为更有效的免疫治疗奠定基础。

Wnt 信号通路被激活可能导致 EC, 但目前关

于 Wnt 通路抑制剂在 EC 中的研究较少。由于表观遗传变化可能破坏癌细胞的免疫原性和免疫识别机制,影响抗原的加工和呈递,因此有助于找出治疗的重要分子靶点,在预测抗癌药物反应性及提高化学治疗效果等方面意义重大^[63-66]。目前,许多甲基化抑制剂已被用作 EC 抗癌药物尝试,例如, Yanokura 等^[67] 在 50 例 EC 标本中检测到 12.0% CHFR 异常高甲基化,并表明异常高甲基化在低分化(G3)腺癌中更为常见,这些异常的高甲基化和 CHFR 表达减少的 EC 细胞对紫杉烷类药物具有高度敏感性,但在去甲基化后变得耐药。近年 Yang 等^[68] 发现,使用 DNA 甲基化抑制剂和 PD-L1 免疫检查点抑制剂的联合疗法比单独阻断任一途径更有效地提高结直肠癌小鼠的生存率。因此,APC 甲基化抑制剂可能是未来靶向治疗的潜在研究方向。DNA 低甲基化以组织特异性的方式影响肿瘤的发生,在特定情况下既可以促进肿瘤的发生,也可以抑制肿瘤的发生,适度的 DNA 低甲基化并不影响 Apc 基因杂合性缺失或 Wnt 通路,而通过与激活的 Wnt 通路协同作用促进细胞凋亡,这为基于 DNA 甲基化抑制剂的恶性肿瘤治疗提供了新的思路^[69]。Liu 等^[70] 通过甲基化特异性 PCR 法检测 APC 的甲基化状态,并证明 APC 的启动子甲基化状态与 DNA 甲基化抑制剂 5-aza-2c-脱氧胞苷治疗后细胞生长下降有关,肿瘤明显缩小。Li 等^[71] 的研究也表明,5-aza-2c-脱氧胞苷可被用作 APC 基因甲基化的抑制剂,APC 的甲基化促进了结肠癌细胞的增殖和侵袭能力,应用去甲基化药物抑制 APC 基因的甲基化有助于结肠癌的治疗。然而,甲基化抑制剂的缺点是它不具有序列特异性,可能会导致正常基因去甲基化和甲基化沉默的癌基因重新激活,因此,利用转录因子开发序列特异性去甲基化剂是未来重要的研究方向^[72]。基于成簇规律间隔短回文重复(clustered regulatory interspaced short palindromic repeat, CRISPR)的表观基因组修饰剂可有效使靶向 DNA 去甲基化,并通过多次细胞分裂维持表观遗传记忆^[73]。使用 CRISPR-dCas9 对印记基因进行靶向去甲基化,可导致稳定、长期的母体小核核糖核蛋白多肽 N (small nuclear ribonucleoprotein polypeptide N, SNRPN) 基因表达,从而有利于治疗基因相关疾病。Yang 等^[68] 利用 dCas9-SunTagTET1 (一种靶向去甲基化融合蛋白) 进行靶向 p16 启动子去甲基化。Sun 等^[74] 利用 TRED-I (一种基于 CRISPR/Cas9 的基因特异性系

统) 靶向 NLRC5 启动子的去甲基化,成功驱动主要组织相容性复合体(major histocompatibility complex, MHC) I 类抗原呈递增加并加速 CD8⁺ T 细胞激活,提高了抗 PD1 抗体检查点阻断的疗效。Albrecht 等^[75] 使用 dCas9-SunTag 和 TET1 的催化结构域成功对拟南芥 ROP 蛋白结合活性因子(interactor of constitutive active ROPs 1, ICR1) 基因进行靶向去甲基化,并观察到了特异且稳定的效果。dCas9-TET1CD 可以使人卵巢腺癌 BG1 细胞中的肝细胞核因子(hepatocyte nuclear factor, HNF) 1A 和 β -1, 4-甘露糖基糖蛋白 4- β -N-乙酰葡萄糖氨基转移酶[mannosyl (β -1, 4)-glycoprotein β -1, 4-N-acetylglucosaminyltransferase 3, MGAT3] 基因去甲基化,并使人宫颈癌 HeLa 和人胶质母细胞瘤 T98G 细胞系中含端粒重复序列的 RNA (telomeric repeat-containing RNA, TERRA) 去甲基化^[76-77]。此外,使用 dCas9TET1CD 靶向 R-脊椎蛋白 3 (R-spondin 3, RSPO3) 启动子 DNA 去甲基化被证实可抑制胆管癌的致瘤性^[78]; 使用 dCas13b-FTO 对转化生长因子- β 1 (transforming growth factor- β 1, TGF- β 1) m⁶A 进行靶向特异性去甲基化,可增强 Smad2 信号通路活性,并促进骨骼肌细胞增殖^[79]; 体外和体内研究均证明, dCas9-multiGCN4/scFv-TET1CD-sgZNF334 载体系统对 ZNF334 靶向去甲基化是一种对结直肠癌的精确有效治疗^[80]。总之,表观遗传数据有助于找出治疗的重要分子靶点,在预测抗癌药物反应性及提高化学治疗效果等方面意义重大,靶向去甲基化在多种恶性肿瘤治疗中效果良好,但目前仍缺少在 EC 的报道。

生活方式的调节也是一种防治 EC 的重要方法,研究发现终身和近期体力活动均与非恶性乳腺组织中 APC 基因启动子高甲基化呈负相关,表明体力活动对子宫内膜的保护作用可能与包括 APC 甲基化在内的表观遗传变化有关^[77]。因此,高危 EC 患者进行适当的运动对预防和治疗可能是有益的。

5 结语和展望

EC 癌变绝非单一因素作用的简单过程,而是众多复杂因素交织、共同驱动的结果。在这一复杂进程里,APC 正逐渐展现出其关键价值,全方位参与 EC 的病因解析与治疗实践中。

从核心机制看,APC 在经典的 Wnt 信号通路

中扮演“刹车”角色，可有效抑制通路过度激活，维持细胞增殖与分化的平衡；在细胞层面，它深度参与细胞间黏附，助力细胞维持有序排列与正常组织形态，同时对细胞骨架稳定起着重要作用，保障细胞生理活动的结构基础。不仅如此，其在细胞周期调控与细胞凋亡诱导方面的潜在功能，也在被逐步挖掘——精准调控细胞周期进程，及时清除异常细胞，从源头遏制癌变。

这些不断涌现的新认知，为EC诊疗预防打开全新视野。在诊断上，监测APC相关分子标志物，能更早捕捉癌变信号；治疗中，依据APC功能状态，可针对性选择干预策略，比如恢复APC正常功能以重塑抗癌免疫微环境，或结合其对细胞周期的影响设计靶向疗法；预防领域，理解APC与生活方式、环境因素的交互作用，有望制定更精准的防癌方案。

不过，当前对APC的认知仍有诸多空白。比如，APC失活的表观遗传学（表观遗传）调控网络如何精准运作，不同EC亚型中APC作用是否存在差异，以及APC与其他致癌通路的协同或拮抗关系怎样，这些都亟待深入探索。只有持续解码APC在EC癌变与治疗中的奥秘，才能真正将其潜力转化为临床获益，推动EC诊疗迈向精准化、个体化新高度，为患者带来更多生存希望。

利益冲突声明：本研究未受到企业、公司等第三方资助，不存在潜在利益冲突。

参 考 文 献

- [1] SIEGEL R L, MILLER K D, WAGLE N S, et al. Cancer statistics, 2023 [J]. *CA A Cancer J Clin*, 2023, 73 (1): 17-48. DOI: 10.3322/caac.21763.
- [2] FANG X, SVITKINA T M. Adenomatous polyposis coli (APC) in cell migration [J]. *Eur J Cell Biol*, 2022, 101 (3): 151228. DOI: 10.1016/j.ejcb.2022.151228.
- [3] LAMBERTZ S, BALLHAUSEN W G. Identification of an alternative 5' untranslated region of the adenomatous polyposis coli gene [J]. *Hum Genet*, 1993, 90 (6): 650-652. DOI: 10.1007/BF00202484.
- [4] GONZALEZ L, ALVAREZ J, WEINSTEIN E, et al. Familial adenomatous polyposis in an adolescent with coexisting schizophrenia: treatment strategies and implications [J]. *Mol Genet Genomic Med*, 2015, 3 (5): 391-395. DOI: 10.1002/mgg3.114.
- [5] GRODEN J, THLIVERIS A, SAMOWITZ W, et al. Identification and characterization of the familial adenomatous polyposis coli gene [J]. *Cell*, 1991, 66 (3): 589-600. DOI: 10.1016/0092-8674 (81) 90021-0.
- [6] BANNO K, YANOKURA M, SUSUMU N, et al. Relationship of the aberrant DNA hypermethylation of cancer-related genes with carcinogenesis of endometrial cancer [J]. *Oncol Rep*, 2006, 16 (6): 1189-1196.
- [7] THLIVERIS A, ALBERTSEN H, TUOHY T, et al. Long-range physical map and deletion characterization of the 1100-kb NotI restriction fragment harboring the APC gene [J]. *Genomics*, 1996, 34 (2): 268-270. DOI: 10.1006/geno.1996.0285.
- [8] TSUCHIYA T, TAMURA G, SATO K, et al. Distinct methylation patterns of two APC gene promoters in normal and cancerous gastric epithelia [J]. *Oncogene*, 2000, 19 (32): 3642-3646. DOI: 10.1038/sj.onc.1203704.
- [9] AOKI K, TAKETO M M. Adenomatous polyposis coli (APC): a multi-functional tumor suppressor gene [J]. *J Cell Sci*, 2007, 120 (Pt 19): 3327-3335. DOI: 10.1242/jcs.03485.
- [10] MIDGLEY C A, WHITE S, HOWITT R, et al. APC expression in normal human tissues [J]. *J Pathol*, 1997, 181 (4): 426-433. DOI: 10.1002/(SICI)1096-9896(199704)181:4<426::AID-PATH768>3.0.CO;2-T.
- [11] DOCTEROM M, KOENDERINK G H. Actin-microtubule crosstalk in cell biology [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2019, 20 (1): 38-54. DOI: 10.1038/s41580-018-0067-1.
- [12] NELSON S, NÄTHKE I S. Interactions and functions of the adenomatous polyposis coli (APC) protein at a glance [J]. *J Cell Sci*, 2013, 126 (Pt 4): 873-877. DOI: 10.1242/jcs.100479.
- [13] NEUFELD K L, WHITE R L. Nuclear and cytoplasmic localizations of the adenomatous polyposis coli protein [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1997, 94 (7): 3034-3039. DOI: 10.1073/pnas.94.7.3034.
- [14] BAEG G H, MATSUMINE A, KURODA T, et al. The tumour suppressor gene product APC blocks cell cycle progression from G0/G1 to S phase [J]. *EMBO J*, 1995, 14 (22): 5618-5625. DOI: 10.1002/j.1460-2075.1995.tb00249.x.
- [15] VAN ES J H, KIRKPATRICK C, VAN DE WETERING M, et al. Identification of APC2, a homologue of the adenomatous polyposis coli tumour suppressor [J]. *Curr Biol*, 1999, 9 (2): 105-108. DOI: 10.1016/S0960-9822 (99) 80024-4.
- [16] KAHN O I, SCHÄTZLE P, VAN DE WILLIGE D, et al. APC2 controls dendrite development by promoting microtubule dynamics [J]. *Nat Commun*, 2018, 9 (1): 2773. DOI: 10.1038/s41467-018-05124-5.
- [17] ABBOTT J, NÄTHKE I S. The adenomatous polyposis coli protein 30 years on [J]. *Semin Cell Dev Biol*, 2023, 150/151: 28-34. DOI: 10.1016/j.semcdb.2023.04.004.
- [18] BÉROUD C, SOUSSI T. APC gene: database of germline and somatic mutations in human tumors and cell lines [J]. *Nucleic Acids Res*, 1996, 24 (1): 121-124. DOI: 10.1093/nar/24.1.121.
- [19] NUSSE R. The Wnt gene family in tumorigenesis and in normal development [J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 1992, 43 (1/2/3):

- 9-12. DOI: 10.1016/0960-0760 (92) 90181-h.
- [20] KATO M. WNT and FGF gene clusters (review) [J]. *Int J Oncol*, 2002, 21 (6) : 1269-1273.
- [21] WEND P, WEND K, KRUM S A, et al. The role of WNT10B in physiology and disease [J]. *Acta Physiol (Oxf)*, 2012, 204 (1) : 34-51. DOI: 10.1111/j.1748-1716.2011.02296.x.
- [22] SCHAEFER K N, PEIFER M. Wnt/beta-catenin signaling regulation and a role for biomolecular condensates [J]. *Dev Cell*, 2019, 48 (4) : 429-444. DOI: 10.1016/j.devcel.2019.01.025.
- [23] TETSU O, MCCORMICK F. Beta-catenin regulates expression of cyclin D1 in colon carcinoma cells [J]. *Nature*, 1999, 398 (6726) : 422-426. DOI: 10.1038/18884.
- [24] HE T C, SPARKS A B, RAGO C, et al. Identification of c-MYC as a target of the APC pathway [J]. *Science*, 1998, 281 (5382) : 1509-1512. DOI: 10.1126/science.281.5382.1509.
- [25] ROSIN-ARBESFELD R, CLIFFE A, BRABLETZ T, et al. Nuclear export of the APC tumour suppressor controls beta-catenin function in transcription [J]. *EMBO J*, 2003, 22 (5) : 1101-1113. DOI: 10.1093/emboj/cdgl05.
- [26] NEUFELD K L, ZHANG F, CULLEN B R, et al. APC-mediated downregulation of beta-catenin activity involves nuclear sequestration and nuclear export [J]. *EMBO Rep*, 2000, 1 (6) : 519-523. DOI: 10.1093/embo-reports/kvd117.
- [27] BIENZ M, HAMADA F. Adenomatous polyposis coli proteins and cell adhesion [J]. *Curr Opin Cell Biol*, 2004, 16 (5) : 528-535. DOI: 10.1016/j.ccb.2004.08.001.
- [28] MARKOWSKA A, PAWAŁOWSKA M, LUBIN J, et al. Signalling pathways in endometrial cancer [J]. *Contemp Oncol (Pozn)*, 2014, 18 (3) : 143-148. DOI: 10.5114/wo.2014.43154.
- [29] VAN DER ZEE M, JIA Y, WANG Y, et al. Alterations in Wnt-β-catenin and Pten signalling play distinct roles in endometrial cancer initiation and progression [J]. *J Pathol*, 2013, 230 (1) : 48-58. DOI: 10.1002/path.4160.
- [30] PALACIOS J, CATASÚS L, MORENO-BUENO G, et al. β- And γ-catenin expression in endometrial carcinoma. Relationship with clinicopathological features and microsatellite instability [J]. *Virchows Arch*, 2001, 438 (5) : 464-469. DOI: 10.1007/s004280000371.
- [31] FUKUCHI T, SAKAMOTO M, TSUDA H, et al. Beta-catenin mutation in carcinoma of the uterine endometrium [J]. *Cancer Res*, 1998, 58 (16) : 3526-3528.
- [32] CHEN H, WANG Y, XUE F. Expression and the clinical significance of Wnt10a and Wnt10b in endometrial cancer are associated with the Wnt/β-catenin pathway [J]. *Oncol Rep*, 2013, 29 (2) : 507-514. DOI: 10.3892/or.2012.2126.
- [33] ISMAIL A B, NAJI M'S, NEBIH I, et al. The expression profile of WNT/β-catenin signalling genes in human oocytes obtained from polycystic ovarian syndrome (PCOS) patients [J]. *Zygote*, 2022, 30 (4) : 536-542. DOI: 10.1017/S0967199422000028.
- [34] WANG Y, VAN DER ZEE M, FODDE R, et al. Wnt/B-catenin and sex hormone signaling in endometrial homeostasis and cancer [J]. *Oncotarget*, 2010, 1 (7) : 674-684. DOI: 10.18632/oncotarget.201.
- [35] 袁丹, 刘蒙蒙, 周正平, 等. 雌激素对人子宫内膜样癌 Ishikawa 细胞中 p57kip2、Cyclin D1、CDK4 表达及形态变化影响的研究 [J]. *现代妇产科进展*, 2018, 27 (4) : 249-254. DOI: 10.13283/j.cnki.xdfckjz.2018.04.002.
- YUAN D, LIU M M, ZHOU Z P, et al. Effects of estrogen on the expressions of p57kip2, Cyclin D1, CDK4 and morphological changes in Ishikawa cells in human endometrial carcinoma [J]. *Prog Obstet Gynecol*, 2018, 27 (4) : 249-254. DOI: 10.13283/j.cnki.xdfckjz.2018.04.002.
- [36] 王茂彩, 李骁, 王敏仪, 等. Cyclin D3 在子宫内膜癌组织中的表达及其意义 [J]. *新医学*, 2020, 51 (11) : 877-880. DOI: 10.3969/j.issn.0253-9802.2020.11.014.
- WANG M C, LI X, WANG M Y, et al. Expression and significance of cyclin D3 in the endometrial carcinoma [J]. *J New Med*, 2020, 51 (11) : 877-880. DOI: 10.3969/j.issn.0253-9802.2020.11.014.
- [37] NEI H, SAITO T, YAMASAKI H, et al. Nuclear localization of beta-catenin in normal and carcinogenic endometrium [J]. *Mol Carcinog*, 1999, 25 (3) : 207-218.
- [38] HOU Y F, YUAN S T, LI H C, et al. ERbeta exerts multiple stimulative effects on human breast carcinoma cells [J]. *Oncogene*, 2004, 23 (34) : 5799-5806. DOI: 10.1038/sj.onc.1207765.
- [39] GUNIN A G, EMELIANOV V U, MIRONKIN I U, et al. Lithium treatment enhances estradiol-induced proliferation and hyperplasia formation in the uterus of mice [J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2004, 114 (1) : 83-91. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2003.09.023.
- [40] POLOTSKY A J, ZHU L, SANTORO N, et al. Lithium chloride treatment induces epithelial cell proliferation in xenografted human endometrium [J]. *Hum Reprod*, 2009, 24 (8) : 1960-1967. DOI: 10.1093/humrep/dep115.
- [41] SCHLOSSHAUER P W, PIROG E C, LEVINE R L, et al. Mutational analysis of the CTNNB1 and APC genes in uterine endometrioid carcinoma [J]. *Mod Pathol*, 2000, 13 (10) : 1066-1071. DOI: 10.1038/modpathol.3880196.
- [42] SAEGUSA M, OKAYASU I. Frequent nuclear beta-catenin accumulation and associated mutations in endometrioid-type endometrial and ovarian carcinomas with squamous differentiation [J]. *J Pathol*, 2001, 194 (1) : 59-67. DOI: 10.1002/path.856.
- [43] JEONG J W, LEE H S, FRANCO H L, et al. Beta-catenin mediates glandular formation and dysregulation of beta-catenin induces hyperplasia formation in the murine uterus [J]. *Oncogene*, 2009, 28 (1) : 31-40. DOI: 10.1038/onc.2008.363.
- [44] ZYSMAN M, SAKA A, MILLAR A, et al. Methylation of adenomatous polyposis coli in endometrial cancer occurs more frequently in tumors with microsatellite instability phenotype [J]. *Cancer Res*, 2002, 62 (13) : 3663-3666.
- [45] MORENO-BUENO G, HARDISSON D, SÁNCHEZ C, et al. Abnormalities of the APC/beta-catenin pathway in endometrial cancer [J]. *Oncogene*, 2002, 21 (52) : 7981-7990. DOI:

- 10.1038/sj.onc.1205924.
- [46] NIMURA R, KONDO E, YOSHIDA K, et al. Cancer-associated gene analysis of cervical cytology samples and liquid-based cytology significantly improve endometrial cancer diagnosis sensitivity [J]. *Oncol Lett*, 2022, 24 (4): 376. DOI: 10.3892/ol.2022.13496.
- [47] IGNATOV A, BISCHOFF J, IGNATOV T, et al. APC promoter hypermethylation is an early event in endometrial tumorigenesis [J]. *Cancer Sci*, 2010, 101 (2): 321-327. DOI: 10.1111/j.1349-7006.2009.01397.x.
- [48] YANG Y, ZHOU L, LU L, et al. A novel miR-193a-5p-YY1-APC regulatory axis in human endometrioid endometrial adenocarcinoma [J]. *Oncogene*, 2013, 32 (29): 3432-3442. DOI: 10.1038/ncr.2012.360.
- [49] YANG C, OTA-KUROGI N, IKEDA K, et al. microRNA-191 regulates endometrial cancer cell growth via TET1-mediated epigenetic modulation of APC [J]. *J Biochem*, 2020, 168 (1): 7-14. DOI: 10.1093/jb/mvaa014.
- [50] FUJINO T, RISINGER J I, COLLINS N K, et al. Allelotype of endometrial carcinoma [J]. *Cancer Res*, 1994, 54 (16): 4294-4298.
- [51] JONES M H, NAKAMURA Y, KOI S, et al. Allelotype of uterine cancer by analysis of RFLP and microsatellite polymorphisms: frequent loss of heterozygosity on chromosome arms 3p, 9q, 10q, and 17p [J]. *Genes Chromosom Cancer*, 1994, 9 (2): 119-123. DOI: 10.1002/gcc.2870090207.
- [52] SONG Y, HUANG J, WANG K, et al. To identify adenomatous polyposis coli gene mutation as a predictive marker of endometrial cancer immunotherapy [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2022, 10: 935650. DOI: 10.3389/fcell.2022.935650.
- [53] CHOI J, HOLOWATYJ A N, DU M, et al. Distinct genomic landscapes in early-onset and late-onset endometrial cancer [J]. *JCO Precis Oncol*, 2022, 6: e2100401. DOI: 10.1200/PO.21.00401.
- [54] ARANGO N A, KOBAYASHI A, WANG Y, et al. A mesenchymal perspective of Müllerian duct differentiation and regression in *Amhr2-lacZ* mice [J]. *Mol Reprod Dev*, 2008, 75 (7): 1154-1162. DOI: 10.1002/mrd.20858.
- [55] BHOWMICK N A, NEILSON E G, MOSES H L. Stromal fibroblasts in cancer initiation and progression [J]. *Nature*, 2004, 432 (7015): 332-337. DOI: 10.1038/nature03096.
- [56] TANWAR P S, LEE H J, ZHANG L, et al. Constitutive activation of Beta-catenin in uterine stroma and smooth muscle leads to the development of mesenchymal tumors in mice [J]. *Biol Reprod*, 2009, 81 (3): 545-552. DOI: 10.1095/biolreprod.108.075648.
- [57] REID K, CAMACHO-VANEGAS O, PANDYA D, et al. Deep molecular tracking over the 12-yr development of endometrial cancer from hyperplasia in a single patient [J]. *Cold Spring Harb Mol Case Stud*, 2023, 9 (4): a006311. DOI: 10.1101/mcs.a006311.
- [58] KARIOLA R, ABDEL-RAHMAN W M, OLLIKAINEN M, et al. APC and beta-catenin protein expression patterns in HNPCC-related endometrial and colorectal cancers [J]. *Fam Cancer*, 2005, 4 (2): 187-190. DOI: 10.1007/s10689-004-6130-4.
- [59] PIJNENBORG J A, KISTERS N, VAN ENGELAND M, et al. APC, beta-catenin, and E-cadherin and the development of recurrent endometrial carcinoma [J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2004, 14 (5): 947-956. DOI: 10.1111/j.1048-891X.2004.014534.x.
- [60] REINACHER-SCHICK A, GUMBINER B M. Apical membrane localization of the adenomatous polyposis coli tumor suppressor protein and subcellular distribution of the beta-catenin destruction complex in polarized epithelial cells [J]. *J Cell Biol*, 2001, 152 (3): 491-502. DOI: 10.1083/jcb.152.3.491.
- [61] LEFOL C, SOHIER E, BAUDET C, et al. Acquired somatic MMR deficiency is a major cause of MSI tumor in patients suspected for "Lynch-like syndrome" including young patients [J]. *Eur J Hum Genet*, 2021, 29 (3): 482-488. DOI: 10.1038/s41431-020-00778-6.
- [62] ARORA E, MASAB M, MITTAR P, et al. Role of immune checkpoint inhibitors in advanced or recurrent endometrial cancer [J]. *Cureus*, 2018, 10 (4): e2521. DOI: 10.7759/cureus.2521.
- [63] MCDERMOTT D, LEBBÉ C, HODI F S, et al. Durable benefit and the potential for long-term survival with immunotherapy in advanced melanoma [J]. *Cancer Treat Rev*, 2014, 40 (9): 1056-1064. DOI: 10.1016/j.ctrv.2014.06.012.
- [64] MAIO M, GROB J J, AAMDAL S, et al. Five-year survival rates for treatment-naive patients with advanced melanoma who received ipilimumab plus dacarbazine in a phase III trial [J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33 (10): 1191-1196. DOI: 10.1200/JCO.2014.56.6018.
- [65] WU X, CHEN H, XU H. The genomic landscape of human immune-mediated diseases [J]. *J Hum Genet*, 2015, 60 (11): 675-681. DOI: 10.1038/jhg.2015.99.
- [66] SIGALOTTI L, FRATTA E, CORAL S, et al. Epigenetic drugs as immunomodulators for combination therapies in solid tumors [J]. *Pharmacol Ther*, 2014, 142 (3): 339-350. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2013.12.015.
- [67] YANOKURA M, BANNO K, KAWAGUCHI M, et al. Relationship of aberrant DNA hypermethylation of CHFR with sensitivity to taxanes in endometrial cancer [J]. *Oncol Rep*, 2007, 17 (1): 41-48.
- [68] YANG L, CHEN X, LEE C, et al. Functional characterization of age-dependent p16 epimutation reveals biological drivers and therapeutic targets for colorectal cancer [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2023, 42 (1): 113. DOI: 10.1186/s13046-023-02689-y.
- [69] DUAN X, HUANG Y, CHEN X, et al. Moderate DNA hypomethylation suppresses intestinal tumorigenesis by promoting caspase-3 expression and apoptosis [J]. *Oncogenesis*, 2021, 10 (5): 38. DOI: 10.1038/s41389-021-00328-9.
- [70] LIU B, SONG J, LUAN J, et al. Promoter methylation status of tumor suppressor genes and inhibition of expression of DNA methyltransferase 1 in non-small cell lung cancer [J]. *Exp Biol Med (Maywood)*, 2016, 241 (14): 1531-1539. DOI:

- 10.1177/1535370216645211.
- [71] LI B Q, LIU P P, ZHANG C H. Correlation between the methylation of APC gene promoter and colon cancer [J]. *Oncol Lett*, 2017, 14 (2): 2315-2319. DOI: 10.3892/ol.2017.6455.
- [72] MURAKI Y, BANNO K, YANOKURA M, et al. Epigenetic DNA hypermethylation: clinical applications in endometrial cancer (review) [J]. *Oncol Rep*, 2009, 22 (5): 967-972. DOI: 10.3892/or_00000523.
- [73] YAHSI B, PALAZ F, DINCER P. Applications of CRISPR epigenome editors in tumor immunology and autoimmunity [J]. *ACS Synth Biol*, 2024, 13 (2): 413-427. DOI: 10.1021/acssynbio.3c00524.
- [74] SUN X, WATANABE T, ODA Y, et al. Targeted demethylation and activation of NLR5 augment cancer immunogenicity through MHC class I [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2024, 121 (6): e2310821121. DOI: 10.1073/pnas.2310821121.
- [75] ALBRECHT C, RAJARAM N, BROCHE J, et al. Locus-specific and stable DNA demethylation at the H19/IGF2 ICR1 by epigenome editing using a dCas9-SunTag system and the catalytic domain of TET1 [J]. *Genes (Basel)*, 2024, 15 (1): 80. DOI: 10.3390/genes15010080.
- [76] JOSIPOVIĆ G, TADIĆ V, KLASIĆ M, et al. Antagonistic and synergistic epigenetic modulation using orthologous CRISPR/dCas9-based modular system [J]. *Nucleic Acids Res*, 2019, 47 (18): 9637-9657. DOI: 10.1093/nar/gkz709.
- [77] LE BERRE G, HOSSARD V, RIOU J F, et al. Repression of TERRA expression by subtelomeric DNA methylation is dependent on NRF1 binding [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20 (11): 2791. DOI: 10.3390/ijms20112791.
- [78] WU G, WANG D, XIONG F, et al. Upregulation of RSPO3 via targeted promoter DNA demethylation inhibits the progression of cholangiocarcinoma [J]. *Clin Epigenetics*, 2023, 15 (1): 177. DOI: 10.1186/s13148-023-01592-9.
- [79] DENG K, LIU Z, LI X, et al. Targeted demethylation of the TGF β 1 mRNA promotes myoblast proliferation *via* activating the SMAD2 signaling pathway [J]. *Cells*, 2023, 12 (7): 1005. DOI: 10.3390/cells12071005.
- [80] YANG B, TANG H, WANG N, et al. Targeted DNA demethylation of the ZNF334 promoter inhibits colorectal cancer growth [J]. *Cell Death Dis*, 2023, 14 (3): 210. DOI: 10.1038/s41419-023-05743-x.

(责任编辑: 林燕薇)

