

• 综 述 •

BET 家族及其抑制剂在乳腺癌中的研究进展

邹 丹, 崔 乐, 马铭玉, 肖 惠, 宋爱琳

【关键词】 乳腺癌; 溴结构域和超末端结构域; 抑制剂; 机制; 协同; 耐药

【中图分类号】 R 730. 2

【文献标识码】 A

doi: 10. 13730/j. issn. 1009-2595. 2021. 04. 015

乳腺癌是女性最常见的癌症之一,也是全球女性癌症相关死亡的主要原因之一。全世界每年有超过 130 万的乳腺癌病例,约 45 万人死于乳腺癌。据统计,2018 年中国乳腺癌病例数为 367 900, 占所有癌症的 8.6%, 其中死亡病例数为 97 972, 占所有癌症死亡病例的 9.1%^[1]。乳腺癌分为五种分子亚型,包括 Luminal A 型、Luminal B 型、人表皮生长因子受体 2 (human epidermal growth factor receptor2, Her-2) 阳性(HR 阳性)、Her-2 阳性(HR 阴性)、三阴性。其中三阴性乳腺癌占 18%~25%, 三阴性表现为雌激素受体(estrogen receptor, ER) 阴性、孕激素受体(progesterone receptor, PR) 阴性、Her-2 阴性,除了手术和化疗之外,缺乏有效的治疗手段。因此研究新的分子靶向方法治疗乳腺癌,尤其是三阴性乳腺癌(triple negative breast cancer, TN-BC) 具有重要意义。溴结构域和超末端结构域(bromodomain and extra terminal domain, BET) 蛋白家族是乙酰化组蛋白的表观遗传阅读器,在细胞周期调控、细胞增殖及细胞凋亡的基因转录中发挥重要作用,多个研究已经证实 BET 抑制剂在急性髓系白血病、前列腺癌、结肠癌、骨肉瘤及乳腺癌中显示出显著的抗肿瘤效果。因此, BET 家族抑制剂有望成为乳腺癌患者治疗的新药,为乳腺癌患者,尤其是缺乏有效治疗的 TNBC 或乳腺癌一线治疗耐药患者带来福音。

构和序列的相似性被分为 8 个家族, BET 家族是其中一个家族。 BET 家族包括 BRD2、BRD3、BRD4、BRDT, 其中 BRDT 只存在于男性生殖细胞中^[2]。 BET 家族在结构上形成 Z/A/B/C 4 个反向平行的 α 螺旋, 这 4 个螺旋又两两形成 ZA 和 BC 两个疏水环状结构, 分别称为 ZA 环和 BC 环, ZA 环、BC 环和 α Z 形成了 WPF 疏水性区域, α A 和 α Z 螺旋形成了 ZA channel 疏水区域^[3]。这两个环状结构使其能结合组蛋白和一些其他蛋白的赖氨酸乙酰化位点, 从而对基因转录进行表观遗传调控。

BET 家族中 4 个成员的基本结构相似, 但功能却不尽相同。 Hsu 等^[4]发现, BRD2 与 CTCF 在全基因组范围内共定位从而增强转录。 Cheung 等^[5]研究发现, BRD2 通过与转录因子 STAT3 结合来调控转录增强子以及 RNA 聚合酶 II (polymerase II, Pol II) 的功能增强 Th17 细胞分化的转录程序, 说明 BRD2 在转录中具有调控作用。 Gursoy-Yuzugullu 等^[6]研究发现, BRD2 被招募到 DSB 的 H4Ac, 保护 H4Ac 不受组蛋白去乙酰化酶(histone deacetylase, HDAC) 活动的影响, 从而促进 DNA 双链断裂的修复, 提示 BRD2 可能参与 DNA 的修复。 还有研究发现, 在成纤维细胞中过表达 BRD2 可通过增加细胞周期蛋白(cyclin A) 的表达及其相关的细胞周期蛋白依赖性激酶活性来加速细胞周期, 推断 BRD2 参与调控细胞周期^[7]。 Zang 等^[8]通过体外实验证实 BRD2 抑制 3T3-L1 脂肪细胞的脂肪生成。 还有研究发现, HDAC11 可以通过 BRD2 抑制脂肪产热, 说明 BRD2 在脂肪代谢中起调控作用^[9]。 BRD2 还是巨噬细胞产生促炎细胞因子的关键, 也促进脂多糖(lipopolysaccharides, LPS) 诱导的炎症反应^[10-11]。 因此, BRD2 与基因转录、DNA 修复、细胞周期、细胞凋亡、炎症反应、脂肪代谢等有关。

1 BET 家族及其抑制剂

1.1 BET 家族的结构和功能

在人体细胞内有 46 种蛋白含有溴结构域, 根据结

【基金项目】 甘肃省自然科学基金项目(20JR5RA342)

【作者单位】 730030 甘肃兰州, 兰州大学第二临床医学院(邹丹、崔乐、马铭玉、肖惠); 兰州大学第二医院普外科(宋爱琳)

【通信作者】 宋爱琳, E-mail: songal@lzu.edu.cn

有关 BRD3 的研究相对较少,与 BRD2 相同, BRD3 也被证明与炎症反应有关, LPS 处理后小鼠腹腔巨噬细胞 BRD3 表达明显下调,同时在敲除 BRD3 的巨噬细胞中 LPS 诱导的 IL-6 的产生被显著抑制,说明 BRD3 促进了 LPS 诱导的 IL-6 参与的炎症反应^[12]。其次 BRD3 被发现在多种生物学过程中有调控作用,例如有研究发现 BRD3 可识别乙酰化的 GATA1,将 GATA1 靶向到染色质,从而在造血过程中起调控作用^[13-14]。Roberts 等^[15]发现, BRD3 下调可导致肌源性分化增强,在骨骼肌发生调控中的重要作用。BRD3 除了在炎症反应、造血、骨骼肌发生中的作用之外,还被发现在基质降解酶、细胞周期蛋白 D1(cyclin D1)的转录中起重要作用^[16-17]。因此, BRD3 参与了人体多种重要的生物学过程。

基因组研究表明, BRD4 在基因组中广泛分布。BRD4 被证实是一种转录和表观遗传调控因子,在胚胎发生和癌症发生过程中起着关键作用。BRD4 在转录过程中不仅有调控作用,同时与转录的激活和转录延长有关^[18]。多个研究表明, BRD4 与 DNA 损伤有关。Li 等^[19]证实 DNA 断裂与组蛋白 H4 的乙酰化增强相关,导致 BRD4 的募集,并稳定建立 DNA 修复复合物,促进 DNA 修复。Pongas 等^[20]发现, BRD4 通过阻止 H3K9 甲基化来支持 DNA 修复。此外, BRD4 还被证实参与细胞增殖、细胞周期、细胞凋亡、线粒体功能调节、信号转导、免疫调控、炎症反应、氧化应激反应、脂肪和肌细胞形成等多种生物学过程中有着重要作用。虽然 BRD2、BRD3、BRD4 的功能难以严格区分,但 BRD4 在的生物学功能更为广泛。因此, BRD4 在血液系统恶性肿瘤及包括乳腺癌、前列腺癌、肝癌、卵巢癌等多种实体肿瘤的发生发展中具有重要作用。

BRDT 的表达仅限于雄性生殖系,特别是粗线二倍体精母细胞和早期精子细胞。BRDT 蛋白通过与乙酰化组蛋白和正性转录延长因子 b(positive transcription elongation factor b, P-TEFb)结合并激活,在精子形成过程中充当基因表达的转录调控因子^[21]。多个研究表明, BRDT 在男性生殖细胞的分化、精子生成过程中有重要作用。

1.2 BET 家族抑制剂

家族抑制剂主要包括二氮杂及其衍生物(JQ1、IBET762、OTX015)、喹啉酮及其衍生物(PFI-1、RVX-208)、异噁唑类(IBET151)、四氢喹啉类(IBET726)、茶啉类等,其中研究较多的是 JQ1 和 OTX015。目前关于 BET 抑制剂在血液系统恶性肿

瘤、乳腺癌、前列腺癌中已在进行 I 期或 II 期临床试验。

2 BET 家族抑制剂在乳腺癌中的抗肿瘤作用及可能机制

2.1 BET 抑制剂在乳腺癌中的抗增殖作用

多个研究发现, BET 抑制剂可有效抑制乳腺癌细胞的增殖能力,并且诱导细胞周期阻滞。Park 等^[22]发现, BET 抑制剂 JQ1 通过阻滞 TNBC 细胞株 G0/G1 期抑制其增殖能力。多个研究通过 MTT 实验证实了 BET 抑制剂的抗增殖能力,如 Zhang 等^[23]用四甲基偶氮唑盐[3(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide, MTT]实验证实, BET 家族抑制剂 I-BET 762 抑制了 TNBC 细胞株的增殖能力,并且在小鼠移植瘤分离出的原代细胞中, I-BET 762 的使用使得 p27 表达增加且 cyclin D1 表达降低,说明其诱导了癌细胞的 G1 期停滞。Maggisano 等^[24]通过 MTT 试验发现,使用了 JQ1 的 TNBC 细胞的活力及增殖能力较对照组明显下降,且呈剂量依赖性,且对小鼠移植瘤组织进行免疫组织化学分析发现使用了 JQ1 的瘤组织 Ki67 明显下降,均说明 JQ1 抑制了 TNBC 的增殖能力。Pérez-Peña 等^[25]进行 MTT 试验发现,在多种 TNBC 细胞株中使用了 BET 家族抑制剂 JQ1 和 OTX015 后均能抑制其增殖能力,并且呈时间和剂量依赖性。其主要机制是诱导 TNBC 细胞的 G1 期停滞; Pérez-Salvia 等^[26]发现, BET 家族抑制可以通过下调癌基因 c-Myc 的表达抑制腔内型乳腺癌细胞株的增殖能力。此外, Pérez-Peña 等^[27]还通过生物信息学分析发现, FOXM1 在不同分子类型的乳腺癌中包括 luminal A、luminal B、Her-2 型、TNBC 基底样亚型中均有高表达,并用实验证实 BET 家族抑制剂 JQ1 可以通过抑制 FOXM1 在乳腺癌中的表达抑制其增殖能力。多个研究证实了 BET 抑制剂在乳腺癌中具有抗增殖作用,且常与细胞周期阻滞有关。

2.2 BET 抑制剂在乳腺癌中的抗迁移和侵袭能力

迁移和侵袭能力是癌细胞的恶性行为之一。因此,明确 BET 抑制剂对乳腺癌迁移、侵袭能力的影响,对 BET 抑制剂进一步在乳腺癌中的临床试验具有重要作用。Andrieu 等^[28]用 Transwell 和划痕试验发现,在 TNBC 细胞株中使用了 JQ1 后,细胞的迁移和侵袭能力较对照组降低,在敲除 BRD4 后通过基因表达分析发现 BRD4 的靶基因是 JAG1,它编码 Jagged 1 蛋白, Jagged 1 蛋白是 Notch 受体家族的典型配体之一。因此推测 JQ1 抑制 BRD4 通过 Jagged 1/Notch 1

信号通路降低 TNBC 细胞的迁移和侵袭能力。有研究发现,使用 JQ1 后 TNBC 细胞株的迁移和粘附能力较对照组明显下降^[24]。研究表明 BET 抑制剂能有效抑制乳腺癌细胞的迁移、侵袭能力,但需进一步探讨其机制。

2.3 BET 抑制剂在乳腺癌中的促凋亡作用

凋亡是基因控制的细胞自主有序的死亡,其具有不同的生化和遗传途径,在正常组织的发育和动态平衡中起着关键作用。研究发现,BET 抑制剂与凋亡途径中上游的抗凋亡家族如 BCL-XL 和 Bcl2,也与下游凋亡途径中的 caspase 家族有关。BET 家族抑制剂 BETd-246 通过促进三阴性乳腺癌细胞株中裂解的 caspase-3 和 PARP 的产生^[29]。在雄激素受体(androgen receptor, AR)阳性的 TNBC 细胞系中,JQ1 以剂量依赖诱导 caspase-3、caspase-9 和 PARP 的裂解形式升高^[22]。此外,暴露于 JQ1 的 TNBC 细胞株中对 JQ1 反应为存活或者衰老的细胞株中促凋亡蛋白 BCL-XL 表达升高,对 JQ1 反应为凋亡的细胞株中 BCL-XL 表达明显下降,表明 BET 抑制剂在促进 TNBC 细胞凋亡中与 BCL-XL 有关^[30]。以上研究均表明了 BET 抑制剂在乳腺癌细胞中内在及外在,上游及下游凋亡途径中均有作用,并且通过 BCL-XL 的水平预测乳腺癌对 JQ1 的反应性。Sahni 等^[31]还发现,BET 抑制剂通过调节其下游靶标 LIN9 及大量有丝分裂调节基因,包括 KIF20A、AURKA、AURKB 和 FOXM1,导致有丝分裂灾难,从而使得 TNBC 细胞的衰老和凋亡。因此,BET 家族抑制剂可以通过调节凋亡相关基因的表达从而促进乳腺癌细胞的凋亡。

3 BET 抑制剂在乳腺癌中与其他抗肿瘤药物具有协同作用

乳腺癌的主要治疗方法之一是化疗,但恶心、呕吐、骨髓抑制、肝功能损害等化疗副作用可能导致患者的依从性降低,从而影响患者预后。Pérez-Peña 等^[25]发现,BET 抑制剂与多个治疗乳腺癌的化疗药物具有协同作用,包括紫杉醇或长春瑞滨,以及顺铂和卡铂等 DNA 损伤药物。Nieto-Jiménez 等^[32]发现,在 TNBC 细胞株联合使用 JQ1 和 Polo-like 激酶 1(polo-like kinase1, PLK1)抑制剂 BI-6272 比两者单独使用时抗增殖能力强,说明两者具有协同作用。也有研究发现,BET 抑制剂与 MEK 抑制剂和 mTOR 抑制剂有协同作用,例如:在 TNBC 细胞株中 JQ1 与 MEK 或 PI3K/mTOR 抑制剂联合使用时的死亡细胞比例明显升高,增殖能力明显下降^[33]。在表达 MYCN 的 TN-

BC 细胞株中,BET 抑制剂 JQ1 和 MEK 抑制剂曲美替尼联合应用导致癌基因 MYCN 的下降从而抑制细胞生长,且程度远远大于两药单独使用^[34]。此外,在 TNBC 细胞株 HCC1937、MDA-MB-231 中,BET 抑制剂 OTX015 和哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)抑制剂依维莫司同时处理 72 h 产生累加效应,说明两药在这两种 TNBC 细胞株中具有协同效用^[35]。还有研究发现,维生素 C 在乳腺癌中具有抗肿瘤活性,且和 BET 抑制剂协同阻断 BRD4 和组蛋白之间的相互作用从而抑制 TNBC 细胞的增殖,促进其凋亡^[36]。BET 抑制剂的主要作用是阻止 BET 家族识别组蛋白 H3 和 H4 的赖氨酸乙酰化位点,而 HDAC 的主要作用是去组蛋白乙酰化,因此两者在乳腺癌细胞株体外实验中表现出协同作用^[37-38]。由此可见,BET 抑制剂与多种化疗药,以及一些靶向药物,如 MEK 抑制剂、mTOR 抑制剂、PLK1 抑制剂、HDAC 抑制剂等表现出协同作用。进一步研究其机制,从而开拓新的用药思路,为开发新的用药组合提供可靠的理论基础。

4 BET 抑制剂增加其他药物在乳腺癌治疗中的疗效

耐药是乳腺癌患者面临的巨大挑战之一。研究发现,BET 家族抑制剂可以提高乳腺癌对某些药物的敏感性或克服其他药物在乳腺癌治疗中的抗性。Lai 等^[39]发现,耐紫杉醇的 TNBC 细胞株中 LIN9 表达较对照组高,在耐紫杉醇细胞株中联合使用 JQ1 后 LIN9 表达明显降低,并且在耐紫杉醇细胞中联合使用 JQ1 和紫杉醇后,癌细胞活力较两药单用明显下降,凋亡细胞数明显增减。说明 BET 抑制剂 JQ1 通过下调 LIN9 逆转 TNBC 细胞对紫杉醇的耐药。BET 抑制剂 JQ1 能诱导他莫昔芬耐药的人乳腺癌细胞系(michigan cancer foundation-7, MCF-7)细胞株凋亡,表明 JQ1 逆转雌激素受体阳性的乳腺癌细胞株对他莫昔芬的耐药^[40]。靶向药拉帕替尼和 JQ1 的联合抑制了拉帕替尼耐药乳腺癌细胞的生长,并且从培养基中去除拉帕替尼,同时在培养中保持 JQ1,细胞再次开始生长,说明 JQ1 逆转了乳腺癌细胞对拉帕替尼的耐药^[41]。此外 BET 抑制剂被证明增加了乳腺癌细胞株对铂类、多聚 ADP 核糖聚合酶 1 (poly-ADP-ribose polymerase, PARP)抑制剂、磷脂酰肌醇 3-激酶(phosphatidylinositol-3-kinase, PI3K)抑制的敏感性^[42-43]。BET 抑制剂在乳腺癌耐药方面的研究可能进一步为乳腺癌患者化疗、内分泌治疗、靶向治疗的耐药提供有效的改善方法,并改善乳腺癌患者预后。

5 结语

乳腺癌是女性癌症死亡的主要原因之一,虽然雌激素受体阳性和 Her-2 阳性的乳腺癌生存率因内分泌治疗和靶向治疗得到一定的改善,但 TNBC 因缺乏有效的治疗,仍具有较差预后。BET 家族通过调控细胞周期、增殖分化、凋亡自噬等生物学过程,在肿瘤的发生、发展中起重要作用。以 BET 家族为靶点的单独治疗或联合治疗在多种恶性肿瘤中显示出良好的效果,包括乳腺癌。美国临床试验中心显示,目前有 20 余项关于 BET 抑制剂在血液系统恶性肿瘤、TNBC、去势抵抗的前列腺癌、重组 ALK 基因/融合蛋白或 KRAS 突变的非小细胞肺癌等恶性肿瘤的临床试验正在进行。因 BET 抑制剂的特异性较差,在临床试验中表现出一定的副作用。研究还发现,BET 抑制剂易产生耐药,例如 VDAC1 或抑癌基因蛋白质磷酸酶-2A (protein phosphatase 2A, PP2A) 的活性降低都会导致乳腺癌细胞对 JQ1 产生耐药^[44-45]。因此,BET 抑制剂的副作用及其耐药性是其应用于临床的限制因素。

BET 在多种恶性肿瘤包括乳腺癌的应用价值同样不可忽视。BET 抑制剂可以抑制乳腺癌细胞的增殖、侵袭和迁移,促进凋亡等,其机制可能与抑制某些癌基因表达有关。多个研究均提示,MYC 家族可能是 BET 抑制剂的靶基因^[26,36,45-48]。最新一项关于 BET 抑制剂的体内外实验研究发现,与对照组相比,JQ1 处理组 TNBC 细胞膜上的程序性死亡受体配体 1 (programmed cell death-ligand 1, PD-L1) 明显减少,且三阴性乳腺癌小鼠模型中,脾脏切片免疫荧光双染色显示 JQ1 组脾脏 CD8/CD4 比值较高,即 JQ1 调控 PD-L1 的表达,可能为阻断三阴性乳腺癌中 PD-1/PD-L1 免疫检查点提供了一种潜在的方法^[49]。在乳腺癌中,BET 抑制剂影响驱动多种癌症标志的基因表达,由于 BET 抑制剂副作用较大,且有获得性耐药的可能性,单药治疗具有风险。因此,确定单药 BET 抑制剂治疗的替代策略以提高其临床效用非常重要。许多临床前研究表明,BET 抑制剂可以与靶向各种致癌途径的药剂组合,以诱导比单药治疗更持久的反应并克服获得性耐药。BET 抑制剂在乳腺癌临床前试验中的作用是有希望的,对其作用机制的进一步研究应有助于鉴定最有效的用药组合以加速其在乳腺癌中的应用。

参 考 文 献

[1] Feng RM, Zong YN, Cao SM, *et al.* Current cancer situation in

- China: good or bad news from the 2018 Global Cancer Statistics? [J]. *Cancer Commun (Lond)*, 2019, 39(1): 22
- [2] Hu Y, Zhou J, Ye F, *et al.* BRD4 inhibitor inhibits colorectal cancer growth and metastasis [J]. *Int J Mol Sci*, 2015, 16(1): 1928-1948
- [3] Ferri E, Petosa C, McKenna CE. Bromodomains: Structure, function and pharmacology of inhibition [J]. *Biochem Pharmacol*, 2016, 106: 1-18
- [4] Hsu SC, Gilgenast TG, Bartman CR, *et al.* The BET Protein BRD2 Cooperates with CTCF to Enforce Transcriptional and Architectural Boundaries [J]. *Mol Cell*, 2017, 66(1): 102-116. e7
- [5] Cheung KL, Zhang F, Jaganathan A, *et al.* Distinct Roles of Brd2 and Brd4 in Potentiating the Transcriptional Program for Th17 Cell Differentiation [J]. *Mol Cell*, 2017, 65(6): 1068-1080. e5
- [6] Gursoy-Yuzugullu O, Carman C, Price BD. Spatially restricted loading of BRD₂ at DNA double-strand breaks protects H4 acetylation domains and promotes DNA repair [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 12921
- [7] Sinha A, Faller DV, Denis GV. Bromodomain analysis of Brd2-dependent transcriptional activation of cyclin A [J]. *Biochem J*, 2005, 387(Pt 1): 257-269
- [8] Zang K, Wang J, Dong M, *et al.* Brd2 inhibits adipogenesis via the ERK1/2 signaling pathway in 3T3-L1 adipocytes [J]. *PLoS One*, 2013, 8(10): e78536
- [9] Bagchi RA, Ferguson BS, Stratton MS, *et al.* HDAC11 suppresses the thermogenic program of adipose tissue via BRD₂ [J]. *JCI Insight*, 2018, 3(15): e120159
- [10] Belkina AC, Nikolajczyk BS, Denis GV. BET protein function is required for inflammation; Brd2 genetic disruption and BET inhibitor JQ1 impair mouse macrophage inflammatory responses [J]. *J Immunol*, 2013, 190(7): 3670-3678
- [11] Choi CS, Hong SH, Sim S, *et al.* The Epigenetic Reader BRD2 as a Specific Modulator of PAI-1 Expression in Lipopolysaccharide-Stimulated Mouse Primary Astrocytes [J]. *Neurochem Res*, 2015, 40(11): 2211-2219
- [12] 任文汇, 孙东豪, 王春梅, 等. Brd3 通过促进 IL6 基因启动子区乙酰基转移酶 CBP 的募集和组蛋白乙酰化修饰促进 IL-6 产生 [J]. *细胞与分子免疫学杂志*, 2016, 32(10): 1301-1305
- [13] Gamsjaeger R, Webb SR, Lamonica JM, *et al.* Structural basis and specificity of acetylated transcription factor GATA1 recognition by BET family bromodomain protein Brd3 [J]. *Mol Cell Biol*, 2011, 31(13): 2632-2640
- [14] Lamonica JM, Deng W, Kadauke S, *et al.* Bromodomain protein Brd3 associates with acetylated GATA1 to promote its chromatin occupancy at erythroid target genes [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2011, 108(22): E159-E168
- [15] Roberts TC, Etxaniz U, Dall'agnese A, *et al.* BRD3 and BRD4 BET Bromodomain Proteins Differentially Regulate Skeletal Myogenesis [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 6153
- [16] Dai J, Zhou S, Ge Q, *et al.* Recruitment of Brd3 and Brd4 to acetylated chromatin is essential for proinflammatory cytokine-induced matrix-degrading enzyme expression [J]. *J Orthop Surg Res*, 2019, 14(1): 59
- [17] Leroy G, Rickards B, Flint SJ. The double bromodomain proteins Brd2 and Brd3 couple histone acetylation to transcription [J]. *Mol Cell*, 2008, 30(1): 51-60
- [18] Donati B, Lorenzini E, Ciarrocchi A. BRD4 and Cancer: going beyond transcriptional regulation [J]. *Mol Cancer*, 2018, 17(1): 164
- [19] Li X, Baek G, Ramanand SG, *et al.* BRD4 Promotes DNA Repair

- and Mediates the Formation of TMPRSS2-ERG Gene Rearrangements in Prostate Cancer[J]. *Cell Rep*, 2018, 22(3):796-808
- [20] Pongas G, Kim MK, Min DJ, *et al.* BRD4 facilitates DNA damage response and represses CBX5/Heterochromatin protein 1 (HP1) [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(31):51402-51415
- [21] Gaucher J, Boussouar F, Montellier E, *et al.* Bromodomain-dependent stage-specific male genome programming by Brdt [J]. *Embo j*, 2012, 31(19):3809-3820
- [22] Park IH, Yang HN, Jeon SY, *et al.* Anti-tumor activity of BET inhibitors in androgen-receptor-expressing triple-negative breast cancer [J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1):13305
- [23] Zhang D, Leal AS, Carapellucci S, *et al.* Chemoprevention of Pre-clinical Breast and Lung Cancer with the Bromodomain Inhibitor I-BET 762 [J]. *Cancer Prev Res (Phila)*, 2018, 11(3):143-156
- [24] Maggiasano V, Celano M, Malivindi R, *et al.* Nanoparticles Loaded with the BET Inhibitor JQ1 Block the Growth of Triple Negative Breast Cancer Cells In Vitro and In Vivo [J]. *Cancers (Basel)*, 2019, 12(1):91
- [25] Pérez-Peña J, Serrano-Heras G, Montero JC, *et al.* In Silico Analysis Guides Selection of BET Inhibitors for Triple-Negative Breast Cancer Treatment [J]. *Mol Cancer Ther*, 2016, 15(8):1823-1833
- [26] Pérez-Salvia M, Simó-Riudalbas L, Llinás-Arias P, *et al.* Bromodomain inhibition shows antitumoral activity in mice and human luminal breast cancer [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(31):51621-51629
- [27] Pérez-Peña J, Györfy B, Amir E, *et al.* Epigenetic modulation of FOXM1-gene interacting network by BET inhibitors in breast cancer [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2018, 172(3):725-732
- [28] Andrieu G, Tran AH, Strissel KJ, *et al.* BRD4 Regulates Breast Cancer Dissemination through Jagged1/Notch1 Signaling [J]. *Cancer Res*, 2016, 76(22):6555-6567
- [29] Bai L, Zhou B, Yang CY, *et al.* Targeted Degradation of BET Proteins in Triple-Negative Breast Cancer [J]. *Cancer Res*, 2017, 77(9):2476-2487
- [30] Gayle SS, Sahni JM, Webb BM, *et al.* Targeting BCL-xL improves the efficacy of bromodomain and extra-terminal protein inhibitors in triple-negative breast cancer by eliciting the death of senescent cells [J]. *J Biol Chem*, 2019, 294(3):875-886
- [31] Sahni JM, Gayle SS, Webb BM, *et al.* Mitotic Vulnerability in Triple-Negative Breast Cancer Associated with LIN9 Is Targetable with BET Inhibitors [J]. *Cancer Res*, 2017, 77(19):5395-5408
- [32] Nieto-Jiménez C, Alcaraz-Sanabria A, Pérez-Peña J, *et al.* Targeting basal-like breast tumors with bromodomain and extraterminal domain (BET) and polo-like kinase inhibitors [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(12):19478-19490
- [33] Risom T, Langer EM, Chapman MP, *et al.* Differentiation-state plasticity is a targetable resistance mechanism in basal-like breast cancer [J]. *Nat Commun*, 2018, 9(1):3815
- [34] Schafer JM, Lehmann BD, Gonzalez-Ericsson PI, *et al.* Targeting MYCN-expressing triple-negative breast cancer with BET and MEK inhibitors [J]. *Sci Transl Med*, 2020, 12(534):eaaw8275
- [35] Vázquez R, Riveiro ME, Astorgues-Xerri L, *et al.* The bromo-
- domain inhibitor OTX015 (MK-8628) exerts anti-tumor activity in triple-negative breast cancer models as single agent and in combination with everolimus [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(5):7598-7613
- [36] Mustafi S, Camarena V, Qureshi R, *et al.* Vitamin C supplementation expands the therapeutic window of BETi for triple negative breast cancer [J]. *EBioMedicine*, 2019, 43:201-210
- [37] Zhang B, Lyu J, Yang EJ, *et al.* Class I histone deacetylase inhibition is synthetic lethal with BRCA1 deficiency in breast cancer cell [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2020, 10(4):615-627
- [38] Borbely G, Haldosen LA, Dahlman-Wright K, *et al.* Induction of USP17 by combining BET and HDAC inhibitors in breast cancer cells [J]. *Oncotarget*, 2015, 6(32):33623-33635
- [39] Lai H, Wang R, Li S, *et al.* LIN9 confers paclitaxel resistance in triple negative breast cancer cells by upregulating CCSAP [J]. *Sci China Life Sci*, 2020, 63(3):419-428
- [40] Feng Q, Zhang Z, Shea MJ, *et al.* An epigenomic approach to therapy for tamoxifen-resistant breast cancer [J]. *Cell Res*, 2014, 24(7):809-819
- [41] Stuhlmiller TJ, Miller SM, Zawistowski JS, *et al.* Inhibition of Lapatinib-Induced Kinome Reprogramming in ERBB2-Positive Breast Cancer by Targeting BET Family Bromodomains [J]. *Cell Rep*, 2015, 11(3):390-404
- [42] Mio C, Gerrata L, Bolis M, *et al.* BET proteins regulate homologous recombination-mediated DNA repair; BRCAness and implications for cancer therapy [J]. *Int J Cancer*, 2019, 144(4):755-766
- [43] Stratikopoulos EE, Dendy M, Szabolcs M, *et al.* Kinase and BET Inhibitors Together Clamp Inhibition of PI3K Signaling and Overcome Resistance to Therapy [J]. *Cancer Cell*, 2015, 27(6):837-851
- [44] Yang G, Zhou D, Li J, *et al.* VDAC1 is regulated by BRD4 and contributes to JQ1 resistance in breast cancer [J]. *Oncol Lett*, 2019, 18(3):2340-2347
- [45] Shu S, Lin CY, He HH, *et al.* Response and resistance to BET bromodomain inhibitors in triple-negative breast cancer [J]. *Nature*, 2016, 529(7586):413-417
- [46] Bauer K, Berger D, Zielinski CC, *et al.* Hitting two oncogenic machineries in cancer cells; cooperative effects of the multi-kinase inhibitor ponatinib and the BET bromodomain blockers JQ1 or dBET1 on human carcinoma cells [J]. *Oncotarget*, 2018, 9(41):26491-26506
- [47] Chakraborty D, Benham V, Jdanov V, *et al.* A BET Bromodomain Inhibitor Suppresses Adiposity-Associated Malignant Transformation [J]. *Cancer Prev Res (Phila)*, 2018, 11(3):129-142
- [48] Li N, Yang L, Qi XK, *et al.* BET bromodomain inhibitor JQ1 preferentially suppresses EBV-positive nasopharyngeal carcinoma cells partially through repressing c-Myc [J]. *Cell Death Dis*, 2018, 9(7):761
- [49] Jing X, Shao S, Zhang Y, *et al.* BRD4 inhibition suppresses PD-L1 expression in triple-negative breast cancer [J]. *Exp Cell Res*, 2020, 392(2):112034

(2020-05-29 收稿)