

本文引用:张鑫众,孙倩倩,王锦妹,等. 赖氨酸特异性组蛋白去甲基化酶4C在食管癌中的研究进展[J]. 新乡医学院学报, 2021, 38(10): 977-981. DOI: 10.7683/xxxyxb.2021.10.016.

【综述】

赖氨酸特异性组蛋白去甲基化酶 4C 在食管癌中的研究进展

张鑫众^{1,2,3}, 孙倩倩¹, 王锦姝^{1,2,3}, 刘刚^{1,2,3}

(1. 新乡医学院, 河南 新乡 453003; 2. 河南省人民医院肿瘤内科, 河南 郑州 450003; 3. 河南省人民医院临床单细胞生物医学中心, 河南 郑州 450003)

摘要: 食管癌是最具侵袭性的恶性肿瘤之一,具有高转移潜能、强异质性和晚期治疗的耐药性等特点。赖氨酸特异性组蛋白去甲基化酶 4C(KDM4C)是组蛋白去甲基化酶家族成员之一,在多种肿瘤细胞中均表现为基因扩增和高表达,且在肿瘤进展中起重要作用,广泛参与肿瘤细胞的发生、发展、侵袭及转移等过程。本文主要对 KDM4C 在食管癌发生、发展中的作用及其靶向抑制剂的研究进展作一综述,以期对临床食管癌的早期诊断及靶向治疗药物的研发提供新思路。

关键词: 赖氨酸特异性组蛋白去甲基化酶 4C;食管癌;靶向抑制剂

中图分类号: R735.1 文献标志码: A 文章编号: 1004-7239(2021)10-0977-05

食管癌是最常见的消化道肿瘤之一,其发病率和病死率在世界上分别位于第7位和第6位^[1]。由于食管癌的发病隐匿,大多数食管癌患者确诊时已发展到中晚期,因此,治疗失败、复发和转移是食管癌患者病死率高的主要原因之一^[2]。食管癌的形成、演变和转移是一个多分子参与、相互调节的复杂生物学过程,其中表观遗传学改变起着重要作用。表观遗传学是指除调控DNA基因序列表达以外的综合因素,不涉及DNA序列的变化,主要包括:组蛋白修饰、基因启动子区CpG岛的甲基化和microRNA(miRNA)的甲基化等,其中组蛋白甲基化表观遗传学调控在恶性肿瘤的发生、发展中发挥重要作用^[3]。赖氨酸特异性组蛋白去甲基化酶4C(lysine-specific histone demethylase 4C, KDM4C)是一种重要的组蛋白去甲基化酶,可以催化去除组蛋白赖氨酸残基甲基化标记,参与调控染色质结构和稳定、基因转录沉默、维持胚胎干细胞自我更新、分化潜能等生物进程^[4]。研究显示,KDM4C在食管癌、乳腺癌、前列腺癌和肺癌等多种恶性肿瘤中呈现高频扩增或过表达,并与肿瘤的进展密切相关^[5-8]。本文针对KDM4C在食管癌发生、发展中的作用及其靶向抑制剂的相关研究进行综述,以期对食管癌的早期诊断及靶向治疗药物的研发提供参考。

1 KDM4C 的结构和生物学功能

KDM4C 又被称为食管鳞状细胞癌扩增基因 1 (gene amplified in squamous cell carcinoma 1, GASC1)。2000 年, YANG 等^[4]使用荧光原位杂交和 Southern blot 分析绘制了 9p23-24 扩增子, 通过 Northern blotting 筛选该扩增子中存在的靶基因转录本, 利用该方法成功从食管癌细胞系中克隆并扩增出新基因 GASC1, GASC1 在多种恶性肿瘤组织中过表达。KDM4C 基因位于 9p24.1, 长度约为 407 kb, 全长 3 171 个碱基, 共有 1 056 个氨基酸, 是由 1 个 N 末端十字域 (Jumonji N, JMjN) 结构域和 1 个 C 末端十字域 (Jumonji C, JMjC) 结构域、2 个植物同源结构域 (plant homeodomains, PHD) 与 Tudor 结构域组成^[9-11]。其中, JMjC 结构域作为 JMjD 家族的酶活性中心存在, 构成组蛋白去甲基化功能的催化部分, JMjN 结构域主要与 KDM4C 的转录与调节相关^[12]。

KDM4C 是一个通过调控遗传信息分布来维持组蛋白去甲基化和染色体稳定性的关键蛋白,其定位于染色体的有丝分裂过程中,与组蛋白 H3 赖氨酸 K9 三甲基化 (histone H3K9 trimethylation, H3K9me3) 的去甲基化过程密切相关。三甲基化或二甲基化的组蛋白 H3K9me3/me2 中有特异性结合位点,可与异染色质蛋白 1 (heterochromatin protein 1, HP1) 结合后形成稳定的异染色质从而激活机体的正常保卫机制,阻止正常细胞向癌细胞转变,但由于 KDM4C 具有很强的去甲基化作用, H3K9me3/me2 在其作用下转化为 H3K9me1,进而破坏 HP1 的

DOI:10.7683/xxvxyxb.2021.10.016

收稿日期:2021-05-06

基金项目:国家自然科学基金资助项目(编号:81572794);河南省自然科学基金资助项目(编号:182300410358)。

作者简介:张鑫众(1995-),男,河南周口人,硕士研究生在读,研究方向:肿瘤靶向治疗。

通信作者:刘 刚(1972-),男,上海人,博士,教授,研究方向:肿瘤
靶向治疗;E-mail:zzdxliugang@126.com。

结合位点,使异染色质难以形成与维持,导致基因不稳定,诱发肿瘤的发生、发展^[10,13-14]。KDM4C 在正常细胞和肿瘤细胞中均有表达,KDM4C 基因不仅参与肿瘤细胞的发生、发展、侵袭等过程,在正常组织中也扮演着重要角色。KDM4C 在小鼠胚胎发育的不同时期均有不同程度的表达,且在胚胎后期表达量最高,若在此细胞期沉默 KDM4C 可使胚胎发育停滞,表明 KDM4C 可以影响胚胎发育和分化^[15]。此外,在胚胎干细胞中下调 KDM4C 基因的表达和增加组蛋白 H3K9me3 的合成,可以抑制 Pou5f1/Sox2/NANOG 信号通路,这些信号通路在维持干细胞多能性和自我更新能力方面发挥重要作用,这表明敲除 KDM4C 会抑制细胞的增殖分化^[16]。与正常组织相比,KDM4C 在多种肿瘤组织中的表达明显升高,表明 KDM4C 的异常高表达与肿瘤发生、发展等过程密切相关。

2 KDM4C 与食管癌的发生和发展

食管癌的发生和发展是一个复杂连续的多基因、多步骤过程,其中包括临近组织的侵袭、淋巴组织的转移及经血液系统向远处定植等^[17-20]。食管癌的发生和发展受组蛋白甲基化表观遗传学调控,组蛋白的甲基化平衡状态由组蛋白赖氨酸甲基转移酶(histone lysine methyltransferases, HKMTs)与组蛋白赖氨酸去甲基化酶(histone lysine demethylases, HKDMs)来共同协调与维持^[21-23]。KDM4C 作为 HKDMs 的一员,在促进食管癌细胞的增殖、侵袭和迁移中发挥作用^[24]。虽然目前的研究结果支持 KDM4C 为致癌基因,但对于其过度表达究竟是肿瘤发生的原因还是结果目前还存在争议。因为 KDM4C 在肿瘤细胞中的基因组扩增和多种致癌特性,所以其主要被认为是一个致癌基因,可作为抗肿瘤表观遗传药物的潜在靶点。

KDM4C 作为食管癌细胞系 KYSE-150 细胞的主要扩增靶点,参与食管癌发生、发展中的转录调控,并在食管癌恶性转化过程中发挥重要作用^[4]。有研究将 KDM4C 表达下调的杂合子小鼠与野生型小鼠进行比较,结果显示,KDM4C 低表达的杂合子小鼠良、恶性肿瘤的发生及多样性均降低,选择性敲除 KDM4C 基因后食管癌的细胞活性受到抑制,体内转化实验显示,KDM4C 低表达的杂合子小鼠的肿瘤体积显著减小;表明 KDM4C 基因敲除可降低食管癌细胞在体内的生存和增殖能力^[25]。肿瘤起始细胞(tumor initiating cell, TIC)由于其固有的干细胞特性,被认为是肿瘤发生、发展及肿瘤复发的主要驱动力,从食管癌患者来源的肿瘤标本中可分离出具

有乙醛脱氢酶高活性亚细胞群(aldehyde dehydrogenase bright stem cells, ALDH^{bri+})亚型细胞群,同样具有干细胞特性^[26]。YUAN 等^[27]研究显示,通过下调 KDM4C 降低食管癌中 ALDH^{bri+} TIC 的表达,可使食管癌的恶性进展受到显著抑制。KDM4C 在食管癌中的表达与淋巴结转移和肿瘤分期等密切相关,在已经发生转移的食管癌患者中,KDM4C 阳性率远高于未发生转移的食管癌患者,靶向敲除 KDM4C 基因可以降低食管癌的侵袭和转移,因此,通过调控 KDM4C 的表达可以改善食管癌的病情进展^[22,28]。LIU 等^[5]为验证 KDM4C 扩增与肿瘤细胞恶性表型之间的关系,对乳腺癌良、恶性细胞系进行了全基因组分析,结果表明,KDM4C 扩增表达的细胞系均为侵袭、转移性强的细胞株。

以上研究结果证实,KDM4C 伴随着食管癌病情进展而呈现明显的高表达趋势,KDM4C 的表达与食管癌的发生、发展、侵袭密切相关。此外,肿瘤组织侵袭转移很大程度上影响癌症患者的治疗与预后,诸多研究表明,超过 90% 的癌症患者死于远处转移,而并非是肿瘤原发灶^[29-30]。

3 KDM4C 与食管癌患者的预后

食管癌的早期症状隐匿,其主要表现为吞咽不适,包括吞咽食物时的梗噎感、胸骨后方烧灼感、停滞感或异物感等,常可通过吞咽口水缓解或消失,且症状时轻时重,不易察觉,确诊时多因已进入中晚期而错过最佳的治疗时间^[31-34]。虽然食管癌的诊断及治疗已取得重大进展,但多数食管癌患者预后仍较差,主要归因于肿瘤分化程度低、恶性程度高、在确诊时多数已发生侵袭转移。因此,阻止食管癌发生邻近组织的侵袭和远处器官的转移对食管癌的治疗和延长患者生存至关重要^[35-37]。

自从 KDM4C 被从食管癌细胞株中扩增出来,其阳性表达就与肿瘤的发展进程及患者的预后表现出密切的联系^[27]。Kaplan-Meier 生存分析显示,细胞核中 KDM4C 高表达的食管癌患者 5 a 生存率为 26.5%,而 KDM4C 阴性或低表达患者的 5 a 生存率为 43.7%。多变量分析显示,KDM4C 的高表达可作为食管癌患者预后的预测因素^[38]。SUN 等^[16]研究表明,KDM4C 在食管癌细胞中可通过调控 MDM2 启动子上的组蛋白甲基化来诱导其转录,进而降低抑癌基因 p53 蛋白的表达,促进肿瘤的进展。除了 MDM2 以外,KDM4C 在食管癌细胞中也激活另外 2 个高危基因 PPARG 和 NANOG,而 MDM2、PPARG 和 NANOG 是食管癌预后不良强有力的预测因子^[27]。此外,人食管癌细胞中 TIC 群体的存在被认

为是肿瘤患者对化学治疗耐药及复发的主要驱动力。从食管癌患者来源的肿瘤标本中分离的细胞亚群带有 ALDH^{bri+} TIC 表型,KDM4C 可增强食管癌中 ALDH^{bri+} TIC 亚群的表达,提示 KDM4C 能够靶向 ALDH^{bri+} TIC,影响患者的生存率及预后^[27]。因此,针对 KDM4C 靶向治疗的研究对抑制癌细胞的转移、侵袭和延长食管癌患者的生存时间至关重要^[39-40]。

4 KDM4C 靶向抑制剂的研究

研究表明,增强 KDM4C 的催化活性和表达可促进肿瘤进展,通过调控 KDM4C 的表达可改善食管癌的病情^[41-43]。KDM4C 对组蛋白甲基化状态的影响与患者的不良预后、复发和耐药性均有关,因此,KDM4C 可以作为癌症的潜在治疗靶点^[44]。KDM4C 抑制剂根据作用机制的不同可分为 4 类:(1) α-酮戊二酸(α-ketoglutarate,α-KG)或 2-氧代戊二酸(2-oxoglutarate,2-OG)辅助因子类似物;(2) 金属辅助因子干扰剂,该类抑制剂可通过破坏铁和锌辅助因子的结合来抑制 KDM4 蛋白的催化活性;(3) 组蛋白底物竞争性抑制剂,比如赖氨酸组蛋白底物模拟物可竞争性抑制组蛋白去甲基化酶活性;(4) 环肽,环肽是最近开发出的一种新型抑制剂,可通过底物和非辅助因子相互作用而选择性抑制 KDM4C^[45]。然而,迄今为止,KDM4C 的有效靶点抑制剂的开发与发展进程仍然较慢。

大多数 KDM4C 抑制剂是属于 α-KG 或 2-OG 辅助因子类似物抑制剂,如草酸衍生物 N-草酰甘氨酸(N-Oxalylglycine,NOG),已被确定为 KDM4C 的弱抑制剂^[46]。这些抑制剂在催化位点竞争性地与 KDM4C 中的 Fe(II)分子结合并抑制该蛋白的关键区域^[47]。所有含 JMJC 的去甲基化酶的去甲基化都需要 α-KG,因此,开发 KDM4C 靶向抑制剂 α-KG/2-OG 类似物是一种可行的策略。虽然有些 2-OG 类似物已被证明是有效的抑制剂,但由于这些化合物含有较大的亲水结构,导致其细胞渗透性较差。异羟肟酸酯类的 2-OG 辅助因子类似物抑制剂 NCDM32 针对 KDM4C 的抑制活性是 NOG 的 500 倍。化合物 SAHA 针对 KDM4C 的抑制活性是 NOG 的 500 倍,其针对 KDM4C 的靶向选择性是 NOG 的 100 倍^[48]。虽然对异羟肟酸酯类 KDM4C 选择性抑制剂进行了许多研究,但对其在临床上的选择性和功效的应用研究却少有报道。通过 Chem-seq 和表型筛选方法鉴定出 8-羟基喹啉类衍生物 SD70 为 KDM4C 特异性抑制剂^[49]。此外,一些吡啶羧酸类化合物也属于 KDM4C 选择性抑制剂^[50]。非铁金属破坏铁和锌辅

助因子的结合,如镍通过占据 Fe(II)分子结合位点从而抑制 KDM4C 的催化活性。组蛋白底物竞争性抑制剂 CP2 显示出对 KDM4C 的选择性抑制作用(半抑制浓度为 39 nmol · L⁻¹)^[51]。

KDM4C 蛋白在活性位点上具有高度保守性。大多数 KDM4C 靶向抑制剂结合位点在辅助因子或底物上,易出现较低选择性和脱靶效应^[52]。为了克服这一困难,目前探索开发了新的抑制剂类型“环肽”,其通过底物和独立辅助因子的相互作用来靶向抑制 KDM4C。环肽结合在 KDM4C 表面远离活性位点的变构位点和保守程度较低的区域^[53]。这些研究结果可能有助于开发 KDM4C 选择性抑制剂的新结合位点。

5 前景与展望

食管癌细胞的增殖、侵袭和转移严重影响患者的 5 a 生存率,通过一种特定标志物或基因来有效预测及控制食管癌的病情进展极为重要。对 KDM4C 的研究有助于了解 KDM4C 蛋白与其特定基因程序之间的相互作用与机制,从而为食管癌诊断与治疗提供更有力的理论支撑。KDM4C 蛋白的表达升高,在多种肿瘤组织和细胞中可促进肿瘤细胞的增殖、转移和血管生成,提示 KDM4C 可能成为肿瘤治疗的重要靶标^[54]。组蛋白甲基化表观遗传学变化具有可逆性,因此将 KDM4C 靶向抑制剂用于抗癌药物的方案是可行的。目前多数关于 KDM4C 抑制剂的研究是以辅助因子和底物模拟物为基础,且大多数抑制剂对 KDM4C 相似的非靶蛋白也有活性,因此,这种抑制剂可以被定义为是非选择性的。开发有效且具有高选择性的 KDM4C 抑制剂是目前面临的主要任务之一。相比之下,环肽类抑制剂表现出对 KDM4C 更好的选择性,是最有可能开发为肿瘤靶向治疗的抑制剂类型。

参考文献:

[1] SUNG H,FERLAY J,SIEGEL R L,et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*,2021,71(3):209-249.

[2] 杜灵彬,魏文强. 中国人群食管鳞癌生存分析研究新进展[J]. *实用肿瘤学杂志*,2018,32(4):344-348.

[3] ZEHENDER A,LI Y N,LIN N Y,et al. TGFβ promotes fibrosis by MYST1-dependent epigenetic regulation of autophagy[J]. *Nat Commun*,2021,12(1):4404.

[4] YANG Z Q,IMOTO I,FUKUDA Y,et al. Identification of a novel gene,GASC1,within an amplicon at 9p23-24 frequently detected in esophageal cancer cell lines[J]. *Cancer Res*,2000,60(17):4735-4739.

- [5] LIU G, BOLLIG-FISCHER A, KREIKE B, *et al.* Genomic amplification and oncogenic properties of the GASC1 histone demethylase gene in breast cancer[J]. *Oncogene*, 2009, 28(50):4491-4500.
- [6] MACEDO-SILVA C, MIRANDA-GONÇALVES V, LAMEIRINHAS A, *et al.* JmjC-KDMs KDM3A and KDM6B modulate radioresistance under hypoxic conditions in esophageal squamous cell carcinoma[J]. *Cell Death Dis*, 2020, 11(12):1068.
- [7] LIN C Y, WANG B J, CHEN B C, *et al.* Histone demethylase KDM4C stimulates the proliferation of prostate cancer cells via activation of AKT and c-Myc[J]. *Cancers (Basel)*, 2019, 11(11):1785.
- [8] BAYO J, TRAN T A, WANG L, *et al.* Jumoni inhibitors overcome radioresistance in cancer through changes in H3K4 methylation at double-strand breaks[J]. *Cell Rep*, 2018, 25(4):1040-1050.
- [9] SUI Y, GU R, JANKNECHT R. Crucial functions of the JMJD1/KDM3 epigenetic regulators in cancer[J]. *Mol Cancer Res*, 2021, 19(1):3-13.
- [10] OH S, SHIN S, JANKNECHT R. The small members of the JMJD protein family: enzymatic jewels or jinxes? [J]. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*, 2019, 1871(2):406-418.
- [11] 刘冲, 黄依雪, 黄昆, 等. 组蛋白去甲基化酶 UTX 的研究进展[J]. *中国细胞生物学学报*, 2020, 42(8):1387-1394.
- [12] LEVIN M, STARK M, ASSARAF Y G. The JmjN domain as a dimerization interface and a targeted inhibitor of KDM4 demethylase activity[J]. *Oncotarget*, 2018, 9(24):16861-16882.
- [13] MALLM J P, WINDISCH P, BIRAN A, *et al.* Glioblastoma initiating cells are sensitive to histone demethylase inhibition due to epigenetic deregulation[J]. *In J Cancer*, 2020, 146(5):1281-1292.
- [14] JIE X, FONG W P, ZHOU R, *et al.* USP9X-mediated KDM4C deubiquitination promotes lung cancer radioresistance by epigenetically inducing TGF- β_2 transcription[J]. *Cell Death Differ*, 2021, 28(7):2095-2111.
- [15] PEDERSEN M T, KOOISTRA S M, RADZISHEUSKAYA A, *et al.* Continual removal of H3K9 promoter methylation by Jmjd2 demethylases is vital for ESC self-renewal and early development[J]. *EMBO J*, 2016, 35(14):1550-1564.
- [16] SUN L L, WU J Y, WU Z Y, *et al.* A three-gene signature and clinical outcome in esophageal squamous cell carcinoma[J]. *Int J Cancer*, 2015, 136(6):E569-E577.
- [17] ZHU R, LIU Y, ZHOU H, *et al.* Deubiquitinating enzyme PSMD14 promotes tumor metastasis through stabilizing SNAIL in human esophageal squamous cell carcinoma[J]. *Cancer Lett*, 2018, 418:125-134.
- [18] LAMBIES G, MICELI M, MARTÍNEZ-GUILLAMON C, *et al.* TGF β -activated USP27X deubiquitinase regulates cell migration and chemoresistance via stabilization of snail1[J]. *Cancer Res*, 2019, 79(1):33-46.
- [19] 侯思宇, 陈秀玮. JMJD2B 蛋白结构功能及在恶性肿瘤发生发展中的研究进展[J]. *实用肿瘤学杂志*, 2018, 32(3):250-253.
- [20] 陈志军, 曹克鑫, 甘绍印, 等. 胸腺肽 $\alpha 1$ 联合顺铂和氟尿嘧啶新辅助化疗治疗食管癌疗效观察[J]. *新乡医学院学报*, 2021, 38(3):268-272.
- [21] WU Z, ZHOU J, ZHANG X, *et al.* Reprogramming of the esophageal squamous carcinoma epigenome by SOX2 promotes ADAR1 dependence[J]. *Nat Genet*, 2021, 53(6):881-894.
- [22] JIANG Y Y, JIANG Y, LI C Q, *et al.* TP63, SOX2, and KLF5 establish a core regulatory circuitry that controls epigenetic and transcription patterns in esophageal squamous cell carcinoma cell lines[J]. *Gastroenterology*, 2020, 159(4):1311-1327.
- [23] 张杰, 赵伟鹏, 佟仲生. 逆转乳腺癌内分泌治疗耐药的表现遗传学机制及其药物研究进展[J]. *肿瘤*, 2018, 38(10):980-986.
- [24] FELLOUS A, LEFRANC L, JOUAUX A, *et al.* Histone methylation participates in gene expression control during the early development of the pacific oyster crassostrea gigas[J]. *Genes*, 2019, 10(9):695.
- [25] OZAKI Y, FUJIWARA K, IKEDA M, *et al.* The oncogenic role of GASC1 in chemically induced mouse skin cancer[J]. *Mamm Genome*, 2015, 26(11/12):591-597.
- [26] SALINAS-JAZMÍN N, ROSAS-CRUZ A, VELASCO-VELÁZQUEZ M. Reporter gene systems for the identification and characterization of cancer stem cells[J]. *World J Stem Cells*, 2021, 13(7):861-876.
- [27] YUAN X, KONG J, MA Z, *et al.* KDM4C, a H3K9me3 histone demethylase, is involved in the maintenance of human ESCC-initiating cells by epigenetically enhancing SOX2 expression[J]. *Neoplasia*, 2016, 18(10):594-609.
- [28] ZHU Y, YUAN T, ZHANG Y, *et al.* AR-42: A Pan-HDAC inhibitor with antitumor and antiangiogenic activities in esophageal squamous cell carcinoma[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2019, 13:4321-4330.
- [29] QU F, WANG L, WANG C, *et al.* Circular RNA circ_0006168 enhances taxol resistance in esophageal squamous cell carcinoma by regulating miR-194-5p/JMJD1C axis[J]. *Cancer Cell Int*, 2021, 21(1):273.
- [30] LI L, ZHOU H, ZHU R, *et al.* USP26 promotes esophageal squamous cell carcinoma metastasis through stabilizing snail[J]. *Cancer Lett*, 2019, 448:52-60.
- [31] SHI Y, XIANG Z, YANG H, *et al.* Pharmacological targeting of TNS3 with histone deacetylase inhibitor as a therapeutic strategy in esophageal squamous cell carcinoma[J]. *Aging*, 2021, 28(13):15336-15352.
- [32] LI Y, ZHU X, YANG M, *et al.* YAP/TEAD4-induced KIF4A contributes to the progression and worse prognosis of esophageal squamous cell carcinoma[J]. *Mol Carcinog*, 2021, 60(7):440-454.
- [33] 卡吾力·居买, 居来提·艾尼瓦尔, 张海平, 等. 食管癌精准治疗靶点筛查研究现状与展望[J]. *新乡医学院学报*, 2018, 35(9):827-834.
- [34] 刘亚男, 贾鑑. 不可手术切除的食管癌同步放化疗进展[J]. *现代肿瘤医学*, 2019, 27(13):2411-2414.
- [35] TU C C, HSU P K. The frontline of esophageal cancer treatment: questions to be asked and answered[J]. *Ann Transl Med*, 2018, 6(4):83.
- [36] 李石, 宋晓玉, 张莉, 等. 外周血红细胞宽度检测在食管癌患者临床诊断中的应用价值[J]. *肿瘤预防与治疗*, 2019, 32(5):429-433.
- [37] RUAN R, CHEN S, TAO Y, *et al.* A Nomogram for predicting

lymphovascular invasion in superficial esophageal squamous cell carcinoma[J]. *Front Oncology*,2021,11:663802.

[38] LEE D H,KIM G W,JEON Y H,*et al.* Advances in histone demethylase KDM4 as cancer therapeutic targets[J]. *Faseb J*,2020,34(3):3461-3484.

[39] SHAO N,CHENG J,HUANG H,*et al.* GASC1 promotes hepatocellular carcinoma progression by inhibiting the degradation of ROCK2[J]. *Cell Death Dis*,2021,12(3):253.

[40] 陈慧敏,彭枫. 食管鳞癌免疫治疗临床研究新进展[J]. *肿瘤学杂志*,2018,24(11):1051-1055.

[41] XIAO Z,YANG X,LIU Z,*et al.* GASC1 promotes glioma progression by enhancing NOTCH1 signaling[J]. *Mol Med Rep*,2021,23(5):310.

[42] LEE D H,KIM G W,YOO J,*et al.* Histone demethylase KDM4C controls tumorigenesis of glioblastoma by epigenetically regulating p53 and c-Myc[J]. *Cell Death Dis*,2021,12(1):89.

[43] WANG S,WANG Y,ZHU H,*et al.* Expression pattern of histone lysine-specific demethylase 6B in gastric cancer[J]. *Oncology Letters*,2021,21(6):491.

[44] WANG J,LI Y,WANG P,*et al.* Leukemogenic chromatin alterations promote AML leukemia stem cells via a KDM4C-ALKBH5-AXL signaling axis[J]. *Cell Stem Cell*,2020,27(1):81-97.

[45] ONER E,KOTMAKCI M,BAIRD A M,*et al.* Development of EphA2 siRNA-loaded lipid nanoparticles and combination with a small-molecule histone demethylase inhibitor in prostate cancer cells and tumor spheroids[J]. *J Nnanobiotechnology*,2021,19(1):71.

[46] WEN L,GAO M,HE Z,*et al.* Noggin,an inhibitor of bone morphogenetic protein signaling, antagonizes TGF- β 1 in a mouse model of osteoarthritis[J]. *Biochem Biophys Res Commun*,2021,570:199-205.

[47] ITOH Y,SUZUKI T,MIYATA N. Small-molecular modulators of cancer-associated epigenetic mechanisms[J]. *Mol Biosyst*,2013,9(5):873-896.

[48] SAHA A,MURAKAMI M,KUMAR P,*et al.* Correction for Saha *et al.* Epstein-Barr virus nuclear antigen 3C augments Mdm2-mediated p53 ubiquitination and degradation by deubiquitinating Mdm2[J]. *J Virol*,2021,95(17):e0075821.

[49] JIN C,YANG L,XIE M,*et al.* Chem-seq permits identification of genomic targets of drugs against androgen receptor regulation selected by functional phenotypic screens[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*,2014,111(25):9235-9240.

[50] GUILLADE L,SARNO F,TARHONSKAYA H,*et al.* Synthesis and biological evaluation of tripartin, a putative KDM4 natural product inhibitor, and 1-dichloromethylinden-1-ol analogues[J]. *Chem Med Chem*,2018,13(18):1949-1956.

[51] LALWANI PRAKASH D,GOSAVI S. Understanding the folding mediated assembly of the bacteriophage MS2 coat protein dimers[J]. *J Phys Chem B*,2021,125(31):8722-8732.

[52] LETFUS V,JELIĆ D,BOKULIĆ A,*et al.* Rational design, synthesis and biological profiling of new KDM4C inhibitors[J]. *Bioorg Med Chem*,2020,28(1):115128.

[53] LEURS U,LOHSE B,RAND K D,*et al.* Substrate- and cofactor-independent inhibition of histone demethylase KDM4C[J]. *ACS Chem Biol*,2014,9(9):2131-2138.

[54] WU X,DENG Y,ZU Y,*et al.* Histone demethylase KDM4C activates HIF1 α /VEGFA signaling through the costimulatory factor STAT3 in NSCLC[J]. *Am J Cancer Res*,2020,10(2):491-506.

(本文编辑:李胜利)

发表学术论文“五不准”

中国科协、教育部、科技部、卫生计生委、中科院、工程院、自然科学基金会联合印发《发表学术论文“五不准”》(科协发组字[2015]98号,2015年11月23日)

1. 不准由“第三方”代写论文。科技工作者应自己完成论文撰写,坚决抵制“第三方”提供论文代写服务。
2. 不准由“第三方”代投论文。科技工作者应学习、掌握学术期刊投稿程序,亲自完成提交论文、回应评审意见的全过程,坚决抵制“第三方”提供论文代投服务。
3. 不准由“第三方”对论文内容进行修改。论文作者委托“第三方”进行论文语言润色,应基于作者完成的论文原稿,且仅限于对语言表达方式的完善,坚决抵制以语言润色的名义修改论文的实质内容。
4. 不准提供虚假同行评审人信息。科技工作者在学术期刊发表论文如需推荐同行评审人,应确保所提供的评审人姓名、联系方式等信息真实可靠,坚决抵制同行评审环节的任何弄虚作假行为。
5. 不准违反论文署名规范。所有论文署名作者应事先审阅并同意署名发表论文,并对论文内容负有知情同意的责任;论文起草人必须事先征求署名作者对论文全文的意见并征得其署名同意。论文署名的每一位作者都必须对论文有实质性学术贡献,坚决抵制无实质性学术贡献者在论文上署名。

本“五不准”中所述“第三方”指除作者和期刊以外的任何机构和个人;“论文代写”指论文署名作者未亲自完成论文撰写而由他人代理的行为;“论文代投”指论文署名作者未亲自完成提交论文、回应评审意见等全过程而由他人代理的行为。