

## 含溴结构域和额外终端域家族蛋白—— 表观遗传领域的新型治疗靶点

陈金晶<sup>1,2</sup>, 赵晓丽<sup>2</sup>, 王真<sup>2\*</sup>, 陈琳峰<sup>1\*</sup>

(1. 美国伊利诺伊大学香槟分校生化系, 伊利诺伊州 厄巴纳 61801;  
2. 中国医学科学院、北京协和医学院医药生物技术研究所, 北京 100050)

**摘要:** BET (bromodomain and extraterminal) 是一类能解读表观遗传密码的蛋白, 通过识别和结合乙酰化的组蛋白或非组蛋白, 在调节基因转录中发挥重要的作用。BET 抑制剂在肿瘤和炎症等临床前疾病模型中表现出良好的疗效, 且已有部分抑制剂进入临床阶段, 这表明以 BET 为治疗靶点的药物研发具有可观前景。本文将对比 BET 蛋白的结构功能、BET 抑制剂与疾病治疗以及其作为治疗靶点的分子机制等方面进行阐述。

**关键词:** 含溴结构域和额外终端域家族蛋白; 溴结构域蛋白 4; 表观遗传学; 治疗靶点; 染色质调节  
中图分类号: R966 文献标识码: A 文章编号: 0513-4870 (2017) 08-1209-07

## Bromodomain and extraterminal proteins — a novel class of therapeutic targets in epigenetics

CHEN Jin-jing<sup>1,2</sup>, ZHAO Xiao-li<sup>2</sup>, WANG Zhen<sup>2\*</sup>, CHEN Lin-feng<sup>1\*</sup>

(1. University of Illinois at Urbana-Champaign, Department of Biochemistry, Urbana 61801, USA; 2. Institute of Medicinal Biotechnology, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100050, China)

**Abstract:** Bromodomain and extraterminal (BET) proteins are a class of proteins that can interpret epigenetic codes and play an important role in regulating gene transcription through identifying and binding acetylated histones or non-histones proteins. The BET inhibitors have emerged with good therapeutic effects in preclinical disease models such as cancer and inflammation. Some of them have entered clinical studies, demonstrating that there is considerable prospect for drug development with BET as a potential therapeutic target. This review briefly describes the structures and functions of the BET proteins, the BET inhibitors in various diseases, as well as molecular mechanisms involved.

**Key words:** bromodomain and extraterminal; bromodomain containing 4; epigenetics; therapeutic target; chromatin regulation

表观遗传是指在基因的 DNA 序列没有发生改变的情况下, 翻译后修饰模式发生可遗传的变化, 最终

导致新表型的出现<sup>[1]</sup>。当前研究者普遍认为, 复杂的表观遗传密码发生改变是导致疾病发展的主要机制之一。组蛋白能发生多种翻译后修饰, 其中染色质修饰酶 (包括写入器 “writer” 和抹去器 “eraser”) 能给组蛋白加上或者擦除各种修饰, 然后由充当阅读器 “reader” 角色的一类蛋白阅读这些化学修饰, 帮助执行染色质重构和转录调控功能, 其中 BET 蛋白家族就是充当染色质阅读器 “reader” 功能。

收稿日期: 2017-02-17; 修回日期: 2017-03-30.

基金项目: 中国医学科学院医学与健康科技创新工程 (2016-I2M-2-002).

\*通讯作者 Tel: 1-217 333 7764, E-mail: lfchen@life.illinois.edu;

Tel: 86-10-63165289, E-mail: wangzhen@imb.pumc.edu.cn

DOI: 10.16438/j.0513-4870.2017-0143

## 1 Bromodomain and extraterminal (BET) 蛋白的结构和功能

BET 蛋白家族是 bromodomain 蛋白超家族的一个亚类。Bromodomain 是一种高度保守的约含 110 个氨基酸的溴蛋白质功能结构域。Bromodomain 包括 4 个  $\alpha$  螺旋片层, 形成疏水腔, 识别乙酰化的赖氨酸。人类基因中有 40 余种不同的蛋白质编码 60 多种 bromodomain。根据序列的同源性, bromodomain 蛋白家族可分成 8 个亚类, 其中 BET 蛋白家族是一个特殊群体, 其特点是 N 末端包含 2 个保守的 bromodomain (BD1 和 BD2), C 末端包含一个 ET (extraterminal) 结构域。该家族包括 4 个成员, 分别是 BRD2、BRD3、BRD4 和 BRDT。BET 家族蛋白可以结合乙酰化的组蛋白或者非组蛋白, 发挥与细胞生长和周期相关的基因转录调节功能<sup>[2,3]</sup>。

## 2 BET 抑制剂在疾病中的研究进展

### 2.1 BET 抑制剂在肿瘤中的研究进展

2010 年, 2 个研究组<sup>[4,5]</sup>分别报道了 BET 中 bromodomain 的小分子抑制剂 JQ1 和 I-BET (GSK525762A), 二者具有相似的化学结构和靶点抑制模式 (图 1 和图 2)。值得注意的是, JQ1 与 I-BET 对 BET 家族 BD1 和 BD2 结构域的亲和力远远超过其他 bromodomain 超家族成员<sup>[6]</sup>。这 2 种 BET 抑制剂都能嵌入 bromodomain 口袋中, 与乙酰化的肽竞争性结合, 从而引起 BET 蛋白从染色质中游离。目前, 已发现和设计了更多的 BET 小分子抑制剂, 其在肿瘤治疗中的潜在应用价

值也得到广泛关注。在中线癌体内外模型中的研究表明, BET 抑制剂在临床前肿瘤模型中呈现良好疗效<sup>[5]</sup>。此外研究发现, BET 抑制剂在血液肿瘤小鼠模型中呈现出良好的疗效<sup>[7-9]</sup>。除了血液癌症, BET 抑制剂对一些实体瘤同样敏感。例如, JQ1 能抑制非小细胞肺癌和神经母细胞瘤细胞系增殖, 对小鼠甲状腺癌、卵巢癌和前列腺癌均有抑制作用<sup>[10-12]</sup>; OTX015 对白血病、淋巴瘤、骨髓瘤和恶性胶质瘤都有抑制活性<sup>[13-15]</sup>。BET 抑制剂的抗癌活性在特定情况下与 Myc 转录相关<sup>[7-9, 16]</sup>。而在另外一些情况下, 这些效果则不依赖于 Myc。其中, BET 抑制剂抗卵巢癌的机制依赖于 FOXM1 的下调; 而其对三阴乳腺癌的抑制与负责调控有丝分裂的极光激酶有关<sup>[11, 17]</sup>。鉴于 BET 抑制剂在临床前研究中效果良好, 一些 I 期临床试验已经启动, 进一步评估 BET 抑制剂在癌症患者中的疗效和安全性。其中化合物 OTX-015 和 GSK-525762 正在开展 II 期临床试验。

### 2.2 BET 抑制剂在炎症中的研究进展

近几年, BET 抑制剂在炎症中的研究也获得一定进展。体内实验单次注射 I-BET 即可抑制脂多糖 (LPS) 诱导的致死性感染性休克<sup>[4]</sup>。这种治疗作用已经证实与 BRD2、BRD3 和 BRD4 在炎症基因转录诱导中起重要作用相关<sup>[4, 18]</sup>。I-BET 能引起 BRD2、BRD3 和 BRD4 蛋白从 IL6 启动子脱离, 注射 I-BET 能阻滞内毒素诱导的小鼠死亡<sup>[4]</sup>。在小鼠眼部炎症疾病模型中的最新研究也证实了 JQ1 和 GSK151 可以减少实验性葡萄膜炎<sup>[19]</sup>。本课题组<sup>[20]</sup>最近的研究发现 JQ1 对幽门螺杆菌诱导的炎症也具有调节作用。这可能是 JQ1 通过抑制 BRD4 与 RelA 的相互作用, 抑制了 BRD4 与 RelA 复合物被募集到特定基因的启动子上, 从而影响了炎症基因的转录。

### 2.3 BET 抑制剂在其他疾病中的研究进展

除了影响癌症和免疫过程, 药理学方法抑制 BET 也能影响其他器官系统。如在心血管系统中, JQ1 通过改变与心肌细胞肥大相关的 BRD4 依赖的转录从而预防心脏衰竭<sup>[21, 22]</sup>。JQ1 还能抑制四氯化碳诱导的小鼠肝纤维化<sup>[23]</sup>。在生殖器官中, BET 抑制剂通过靶向睾丸特异性 BET 蛋白 BRDT 从而抑制精子发生<sup>[24]</sup>。BET 抑制剂对代谢性疾病也有一定作用, 处于临床 III 期试验的化合物 RVX-208 (apabetalone, Reserlogix 公司) 可用于治疗动脉粥样硬化<sup>[25, 26]</sup>。JQ1 还可以通过影响 STAT5 的转录活性, 抑制 PPAR $\gamma$  和 C/EBP $\alpha$  等基因的表达从而干扰祖细胞产生脂肪组织<sup>[27]</sup>。此外, BET 抑制剂也影响骨代谢平衡。一些小分子 BET 抑制剂可

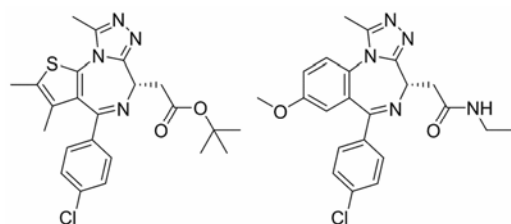


Figure 1 Chemical structures of JQ1 (left panel) and I-BET (right panel)

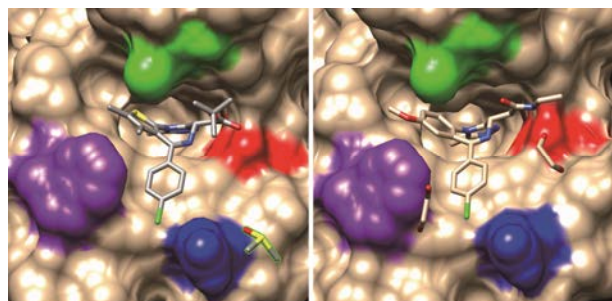


Figure 2 Mode of the binding of JQ1 (PDB: 3MXF, left panel) and I-BET (PDB: 3P5O, right panel) to human BRD4

以抑制炎症性疾病如关节炎、牙周炎、骨肿瘤和骨质疏松中的骨质破坏<sup>[28-31]</sup>。以 BET 蛋白为靶标, 可能获得治疗包括骨质疏松症在内的骨代谢平衡紊乱疾病的候选药物<sup>[32]</sup>。总之, 这些研究表明靶向 BET 蛋白对哺乳动物的生理与病理生理学呈现多种不同效应(表 1)<sup>[4, 5, 7-17, 21, 22, 25-27, 33-35]</sup>, 值得进行深入的临床评估。

### 3 BET 作为治疗靶点的分子机制研究

**3.1 BRD4 在增强子介导的基因调节中的作用** 使用染色质免疫沉淀结合 DNA 测序 (ChIP-seq) 的技术, 获得了 BRD4 在全基因组中的富集数据。在各种正常和转化的细胞中, BRD4 基本与所有活性启动子和相当一部分增强子有关<sup>[21, 36, 37]</sup>。BRD4 在全基因组上的富集模式与一些组蛋白乙酰化标记分子 (例如 H4K5、H4K8、H3K9 和 H3K27) 具有相似性, 这与 bromodomain 介导的募集机制一致<sup>[36, 37]</sup>。

对 JQ1 敏感型基因的分析发现, 这些基因在邻近的增强子区域富集有高水平的 BRD4。例如, 在多发骨髓瘤细胞系 MM1.S 中, *Myc* 基因座增强子区即有高水平的 BRD4 富集, IgH 增强子区域易位可驱动大量 *Myc* 表达, 促进疾病的发展。在这个特定的细胞系中, JQ1 能显著抑制 *Myc* 转录<sup>[8]</sup>。值得注意的是, BRD4 在 IgH 增强子上的富集水平超过其在 *Myc* 启动子上的 10 倍, 这表明增强子可能是 BRD4 依赖的转录活化的主要来源<sup>[8]</sup>。BRD4 在特定的细胞类型中富集大量增强子元件, 但据观察, 在 MM1.S 细胞只有一小部分增强子 (约 300 个) 在 IgH 区域表现出高水平的 BRD4 富集<sup>[37]</sup>, 这些元件被称为“超级增强子”。在超级增强子上, BRD4 富集水平和跨度非常明显, 可以延伸跨越上万碱基<sup>[37, 38]</sup>。由超级增强子调节的基因对 BET 抑制尤为敏感<sup>[37]</sup>。基于在 MM1.S 细胞以及 LY1 淋巴瘤细胞上全基因组的分析发现, 邻近超级增强子的基因与邻近典型增强子的基因相比, 前者经 JQ1 处理后 mRNA 下调更为明显<sup>[37, 39]</sup>。

虽然 BRD4 在启动子附近区域促进 RNA 聚合酶延伸的作用已经得到确认, 但 BRD4 在增强子区域的

调节功能尚不清楚。研究表明, BRD4 结合到增强子上时, 可以与去甲基化酶 JMJD6 发生相互作用<sup>[40]</sup>。BRD4 募集 JMJD6, 促进两种不同的底物脱甲基化: 7SK RNA 的 5' 甲基磷酸帽和组蛋白 H4R3me1、H4R3me2, 其中后者是与转录抑制有关的染色质标记<sup>[41]</sup>。因为 7SK 依赖其甲基磷酸帽逃避核酸外切降解<sup>[42]</sup>, 募集 JMJD6 会导致 7SK 的降解, 利于 BRD4 促进 P-TEFb 的局部激活<sup>[40]</sup>。远距离的染色质环型相互作用使得增强子结合 BRD4/JMJD6/P-TEFb 复合物以促进 RNA 聚合酶 II 在靶启动子近侧区被解除抑制<sup>[43]</sup>。此外, BRD4 和 JMJD6 分别敲低可引起全基因表达发生类似的变化, 这与两种蛋白在同一种复合物中发挥作用的推测一致<sup>[44]</sup>。

**3.2 BRD4 与转录因子直接作用** 增强子 DNA 元件一般是由丛集的转录因子结合位点组成, 这些转录因子结合位点形成募集转录调控复合物的平台<sup>[45]</sup>。BRD4 在增强子中存在表明其功能可能与结合这些位点的转录因子有关。

最近的一项生化筛选评估了 BRD4 是否直接与各种纯化因子相互作用<sup>[46]</sup>。除了确认已知的 BRD4 与 P-TEFb 的相互作用外, 该筛选还发现与 BRD4 相互作用的转录因子包括 p53、YY1、c-Jun、AP2、C/EBP $\alpha$ 、C/EBP $\beta$  和 *Myc/Max* 异源二聚体<sup>[46]</sup>。在这些实验中 BRD4 未能与多数被测转录因子结合, 表明 BRD4 对转录因子具有结合特异性。这些相互作用的发生可能并不依赖于乙酰化, 因为转录因子在大肠杆菌中表达并得以纯化。在后续的生化筛选中, 研究人员还发现 p53 基因的 C 端调节结构域和 BRD4 中 bromodomain 之外的两个不同区域相互作用。其中一种相互作用, 需要 BRD4 被酪氨酸激酶 II (CK2) 预先磷酸化。在没有磷酸化的情况下, BRD4 与 p53 形成的复合物并不能有效结合 DNA。一旦被 CK2 磷酸化, BRD4 的第二结合面再与 p53 结合, 所形成的复合物可以结合 DNA 并促进转录激活。BRD4 的磷酸化能被自身的第二个 bromodomain 所抑制, 从而允

**Table 1** Several bromodomain and extraterminal (BET) inhibitors

Inhibitor	Pharmacological action	Related disease	Factors involved	Reference
JQ1	Antitumor; Anti-inflammation; Antiviral; Cardioprotection; Hepatoprotection; Anti-metabolism	Leukaemia; Multiple myeloma; Lymphoma; NUT midline carcinom; Ovarian cancer; Triple negative breast cancer; Prostate cancer; Heart failure; Liver fibrosis; Osteoporosis	c-Myc, n-Myc, FoxM1; Aurora kinases, FoxM1, TNF- $\alpha$ , BCL-2, FOSL1, NF- $\kappa$ B, PPAR- $\gamma$ , C/EBP	5, 7-13, 16, 17, 21, 22, 27, 33, 34
I-BET (GSK-525762A)	Antitumor; Anti-inflammation	NUT midline carcinom; Lung cancer; Colon cancer; Neuroblastoma; Breast cancer; Septic shock	c-Myc	4, 13, 16, 35
OTX015	Antitumor	Leukaemia; Lymphoma; Myeloma; Glioblastoma;	c-Myc	13-15
RVX-208	Anti-metabolism	Atherosclerosis	ApoA1	25, 26

许其与乙酰化的染色质相互作用。这一重要研究证明了 BRD4 具有通过不依赖 bromodomain 的方式与转录因子相互作用的功能<sup>[46]</sup>。

除了识别乙酰化组蛋白, BRD4 的 bromodomain 也可以与转录因子的特定乙酰化区域相互作用。转录因子 TWIST 具有螺旋-环-螺旋结构, 在癌症发展过程中可以促进 EMT<sup>[47]</sup>。TWIST 可以被 TIP60 乙酰转移酶乙酰化, 进而特异性结合 BRD4 的 BD2 结构域<sup>[47]</sup>。研究人员提出了一个假设模型, 认为 BRD4 同时与乙酰化组蛋白 (通过 BD1) 和乙酰化 TWIST (通过 BD2) 的增强子区域相关联, 促进 P-TEFb 介导的转录激活。BRD4 与 TWIST 的相互作用揭示了 BRD4 在上皮癌生物学中的作用, 这也可能是与 BET 抑制剂在乳腺癌异种移植模型中呈现治疗效果的机制之一<sup>[47]</sup>。

转录因子 NF- $\kappa$ B 是由 p65 和 p50 形成的异源二聚体, 在免疫和癌症的病理发展中具有重要作用<sup>[48]</sup>。当配体结合到细胞表面受体 (例如, LPS 结合到 TLR4 受体或者 TNF $\alpha$  结合到 TNFR1 受体) 后, 可激活下游信号反应, 引起 NF- $\kappa$ B 转位进入细胞核内并快速激活炎症相关的基因转录<sup>[48]</sup>。利用 I-BET 处理巨噬细胞后, 发现其能减缓 LPS 诱导的炎症相关基因的表达, 表明 I-BET 对 NF- $\kappa$ B 通路具有调节作用<sup>[4]</sup>。NF- $\kappa$ B 亚基 RelA 的赖氨酸 310 位点能被 p300 乙酰转移酶乙酰化, 促进其与 BRD4 两个 bromodomain 的相互作用<sup>[49]</sup>。

本课题组<sup>[49, 50]</sup>发现, BRD4 可以与赖氨酸 310 位点乙酰化的 RelA 结合, 且这种结合有助于肿瘤中 NF- $\kappa$ B 的持续性组成型激活。BET 抑制剂对肿瘤的调节可能与抑制两者结合有关。通过靶向 NF- $\kappa$ B 和 BRD4 之间的相互作用可能是治疗 NF- $\kappa$ B 所致癌症的一种方法。JQ1 就是通过抑制 BRD4 与赖氨酸 310 位点乙酰化的 RelA 相互作用, 削弱癌蛋白 Tax 介导的 NF- $\kappa$ B 的转录激活, 从而抑制人 T 细胞白血病病毒 1 (HTLV-1) 诱发的 T 细胞白血病<sup>[34]</sup>。对 JQ1 处理的心肌细胞中基因表达分析发现, NF- $\kappa$ B 靶基因整体表达下调, 进一步表明 BET 抑制剂可抑制 NF- $\kappa$ B 功能<sup>[21]</sup>。以上研究提示 BET 抑制剂的抗肿瘤和抗炎效应可能是通过抑制 NF- $\kappa$ B 而实现的。

**3.3 BRD4 在调节病毒性基因表达中的作用** HIV 以转录沉默状态潜伏于细胞中是其耐药的主要机制, 因此通过药理学方法重新激活 HIV 的转录是永久性清除病毒库的一种策略。研究表明, BRD4 能调节 HIV 转录的多个过程<sup>[51, 52]</sup>。一系列报道指出 BET

抑制剂能在潜伏感染的细胞中激活 HIV 转录和复制<sup>[53–56]</sup>。BRD4 和病毒转录激活蛋白 Tat 分别能竞争性结合 P-TEFb<sup>[52]</sup>。BRD4 被 JQ1 抑制后, 大量的 P-TEFb 得以释放并与 Tat 相互作用以激活 HIV 基因组的转录延长<sup>[54, 56]</sup>。JQ1 抑制 HIV 转录的机制可能也涉及对 BRD2 的抑制, 因为 BRD2 能负性调节 HIV 的潜伏<sup>[53]</sup>。这些研究强调 BET 抑制剂通过改变细胞中或宿主基因中可用的 P-TEFb 含量, 从而间接产生转录效应<sup>[2]</sup>。

病毒编码的 DNA 结合蛋白也能与 BRD4 相互作用, 调节病毒生命周期<sup>[57]</sup>。例如, HPV 能编码一种 DNA 结合蛋白称为 E2, 它直接与 BRD4 相互作用, 从而调节病毒基因的表达<sup>[58, 59]</sup>。在这种特定情况下, BRD4 以乙酰化依赖的方式阻断起始前复合物的组装, 发挥共抑制因子的功能<sup>[58]</sup>。HPV 利用 E2-BRD4 的相互作用将病毒的游离基因拴到有丝分裂过程中分开的染色体上, 确保病毒在细胞分裂后持续存在<sup>[59]</sup>。基于 BRD4 是大量病毒的宿主细胞因子, 有必要在慢性和急性感染模型中进一步观察 BET 抑制剂的疗效和安全性。

#### 4 前景与展望

由于 BRD4 是疾病相关基因调控网络的重要组成部分, BET 蛋白近年来在一系列疾病模型中成为治疗靶点。但 BET 抑制剂对众多转录通路的调节使得研究者质疑其在人体中的耐受性, 毕竟药物耐受性是临床试验评估的一部分。Nature 也发表了几篇关于 BET 抑制剂的癌症耐药性机制探讨的文章<sup>[60–62]</sup>, 希望可以借此改善其临床反应。将来研究的一个重要目标是判断选择性干预 BET 蛋白功能能否改善治疗效果。从药理学角度特异性靶向 BET 蛋白的 BD1 或 BD2, 有望获得更为特异的效应。据报道, 一种 BET 抑制剂能优先结合 BD2 而非 BD1, 而该化合物与 JQ1 相比产生了最小的转录效应<sup>[63]</sup>。基于不同 BET 蛋白在基因组中的富集模式不同, 针对某个 BET 家族成员的选择性抑制剂也在预期中<sup>[64]</sup>。BRD4 作为一个新颖的案例, 体现了利用药理学方法靶向通用调节子, 进而诱导特异生物学效应的可能性。

#### References

- [1] Holliday R. The inheritance of epigenetic defects [J]. Science, 1987, 238: 163–170.
- [2] Bartholomeeusen K, Xiang Y, Fujinaga K, et al. Bromodomain and extraterminal (BET) bromodomain inhibition activate transcription *via* transient release of positive transcrip-

- tion elongation factor b (P-TEFb) from 7SK small nuclear ribonucleoprotein [J]. *J Biol Chem*, 2012, 287: 36609–36616.
- [3] Stonestrom AJ, Hsu SC, Werner MT, et al. Erythropoiesis provides a BRD's eye view of BET protein function [J]. *Drug Discov Today Technol*, 2016, 19: 23–28.
- [4] Nicodeme E, Jeffrey KL, Schaefer U, et al. Suppression of inflammation by a synthetic histone mimic [J]. *Nature*, 2010, 468: 1119–1123.
- [5] Filippakopoulos P, Qi J, Picaud S, et al. Selective inhibition of BET bromodomains [J]. *Nature*, 2010, 468: 1067–1073.
- [6] Prinjha RK, Witherington J, Lee K. Place your BETs: the therapeutic potential of bromodomains [J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2012, 33: 146–153.
- [7] Dawson MA, Prinjha RK, Dittmann A, et al. Inhibition of BET recruitment to chromatin as an effective treatment for MLL-fusion leukaemia [J]. *Nature*, 2011, 478: 529–533.
- [8] Delmore JE, Issa GC, Lemieux ME, et al. BET bromodomain inhibition as a therapeutic strategy to target c-Myc [J]. *Cell*, 2011, 146: 904–917.
- [9] Zuber J, Shi J, Wang E, et al. RNAi screen identifies Brd4 as a therapeutic target in acute myeloid leukaemia [J]. *Nature*, 2011, 478: 524–528.
- [10] Puissant A, Frumm SM, Alexe G, et al. Targeting MYCN in neuroblastoma by BET bromodomain inhibition [J]. *Cancer Discov*, 2013, 3: 308–323.
- [11] Zhang ZF, Ma PF, Jing Y, et al. BET bromodomain inhibition as a therapeutic strategy in ovarian cancer by downregulating FoxM1 [J]. *Theranostics*, 2016, 6: 219–230.
- [12] Asangani IA, Dommeti VL, Wang X, et al. Therapeutic targeting of BET bromodomain proteins in castration-resistant prostate cancer [J]. *Nature*, 2014, 510: 278–282.
- [13] Sahai V, Redig AJ, Collier KA, et al. Targeting BET bromodomain proteins in solid tumors [J]. *Oncotarget*, 2016, 7: 53997–54009.
- [14] Berenguer-Daize C, Astorgues-Xerri L, Odore E, et al. OTX015 (MK-8628), a novel BET inhibitor, displays *in vitro* and *in vivo* antitumor effects alone and in combination with conventional therapies in glioblastoma models [J]. *Int J Cancer*, 2016, 139: 2047–2055.
- [15] Amorim S, Stathis A, Gleeson M, et al. Bromodomain inhibitor OTX015 in patients with lymphoma or multiple myeloma: a dose-escalation, open-label, pharmacokinetic, phase I study [J]. *Lancet Haematol*, 2016, 3: e196–e204.
- [16] Mertz JA, Conery AR, Bryant BM, et al. Targeting MYC dependence in cancer by inhibiting BET bromodomains [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2011, 108: 16669–16674.
- [17] Sahni JM, Gayle SS, Bonk KL, et al. Bromodomain and extraterminal protein inhibition blocks growth of triple-negative breast cancers through the suppression of Aurora kinases [J]. *J Biol Chem*, 2016, 291: 23756–23768.
- [18] 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: 3670–3678.
- [19] Eskandarpour M, Alexander R, Adamson P, et al. Pharmacological inhibition of bromodomain proteins suppresses retinal inflammatory disease and downregulates retinal Th17 cells [J]. *J Immunol*, 2017, 198: 1093–1103.
- [20] Chen J, Wang Z, Hu X, et al. BET inhibition attenuates *Helicobacter pylori*-induced inflammatory response by suppressing inflammatory gene transcription and enhancer activation [J]. *J Immunol*, 2016, 196: 4132–4142.
- [21] Anand P, Brown JD, Lin CY, et al. BET bromodomains mediate transcriptional pause release in heart failure [J]. *Cell*, 2013, 154: 569–582.
- [22] Spiltoir JI, Stratton MS, Cavasin MA, et al. BET acetyllysine binding proteins control pathological cardiac hypertrophy [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2013, 63: 175–179.
- [23] Ding N, Hah N, Yu RT, et al. BRD4 is a novel therapeutic target for liver fibrosis [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2015, 112: 15713–15718.
- [24] Matzuk MM, McKeown MR, Filippakopoulos P, et al. Small-molecule inhibition of BRD4 for male contraception [J]. *Cell*, 2012, 150: 673–684.
- [25] Gilham D, Wasiak S, Tsujikawa LM, et al. RVX-208, a BET-inhibitor for treating atherosclerotic cardiovascular disease, raises ApoA-I/HDL and represses pathways that contribute to cardiovascular disease [J]. *Atherosclerosis*, 2016, 247: 48–57.
- [26] Nicholls SJ, Puri R, Wolski K, et al. Effect of the BET protein inhibitor, RVX-208, on progression of coronary atherosclerosis: results of the phase 2b, randomized, double-blind, multicenter, assure trial [J]. *Am J Cardiovasc Drugs*, 2016, 16: 55–65.
- [27] Goupille O, Penglong T, Kadri Z, et al. Inhibition of the acetyl lysine-binding pocket of bromodomain and extraterminal domain proteins interferes with adipogenesis [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2016, 472: 624–630.
- [28] Lamoureux F, Baud'huin M, Rodriguez Calleja L, et al. Selective inhibition of BET bromodomain epigenetic signalling interferes with the bone-associated tumour vicious cycle [J]. *Nat Commun*, 2014, 5: 3511.
- [29] Park-Min KH, Lim E, Lee MJ, et al. Inhibition of osteo-

- clastogenesis and inflammatory bone resorption by targeting BET proteins and epigenetic regulation [J]. *Nat Commun*, 2014, 5: 5418.
- [30] Meng S, Zhang L, Tang Y, et al. BET inhibitor JQ1 blocks inflammation and bone destruction [J]. *J Dent Res*, 2014, 93: 657–662.
- [31] Gjoksi B, Ghayor C, Siegenthaler B, et al. The epigenetically active small chemical *N*-methyl pyrrolidone (NMP) prevents estrogen depletion induced osteoporosis [J]. *Bone*, 2015, 78: 114–121.
- [32] Baud'huin M, Lamoureux F, Jacques C, et al. Inhibition of BET proteins and epigenetic signaling as a potential treatment for osteoporosis [J]. *Bone*, 2017, 94: 10–21.
- [33] Lockwood WW, Zejnullahu K, Bradner JE, et al. Sensitivity of human lung adenocarcinoma cell lines to targeted inhibition of BET epigenetic signaling proteins [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2012, 109: 19408–19413.
- [34] Wu X, Qi J, Bradner JE, et al. Bromodomain and extraterminal (BET) protein inhibition suppresses human T cell leukemia virus 1 (HTLV-1) Tax protein-mediated tumorigenesis by inhibiting nuclear factor  $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) signaling [J]. *J Biol Chem*, 2013, 288: 36094–36105.
- [35] Chung CW, Coste H, White JH, et al. Discovery and characterization of small molecule inhibitors of the BET family bromodomains [J]. *J Med Chem*, 2011, 54: 3827–3838.
- [36] Zhang W, Prakash C, Sum C, et al. Bromodomain-containing protein 4 (BRD4) regulates RNA polymerase II serine 2 phosphorylation in human CD4<sup>+</sup> T cells [J]. *J Biol Chem*, 2012, 287: 43137–43155.
- [37] Lovén J, Hoke HA, Lin CY, et al. Selective inhibition of tumor oncogenes by disruption of super-enhancers [J]. *Cell*, 2013, 153: 320–334.
- [38] Whyte WA, Orlando DA, Hnisz D, et al. Master transcription factors and mediator establish super-enhancers at key cell identity genes [J]. *Cell*, 2013, 153: 307–319.
- [39] 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: 777–790.
- [40] Liu W, Ma Q, Wong K, et al. Brd4 and JMJD6-associated anti-pause enhancers in regulation of transcriptional pause release [J]. *Cell*, 2013, 155: 1581–1595.
- [41] Zhao Q, Rank G, Tan YT, et al. PRMT5-mediated methylation of histone H4R3 recruits DNMT3A, coupling histone and DNA methylation in gene silencing [J]. *Nat Struct Mol Biol*, 2009, 16: 304–311.
- [42] Jeronimo C, Forget D, Bouchard A, et al. Systematic analysis of the protein interaction network for the human transcription machinery reveals the identity of the 7SK capping enzyme [J]. *Mol Cell*, 2007, 27: 262–274.
- [43] Hargreaves DC, Horng T, Medzhitov R. Control of inducible gene expression by signal-dependent transcriptional elongation [J]. *Cell*, 2009, 138: 129–145.
- [44] Dey A, Chitsaz F, Abbasi A, et al. The double bromodomain protein Brd4 binds to acetylated chromatin during interphase and mitosis [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2003, 100: 8758–8763.
- [45] Calo E, Wysocka J. Modification of enhancer chromatin: what, how, and why? [J]. *Mol Cell*, 2013, 49: 825–837.
- [46] Wu SY, Lee AY, Lai HT, et al. Phospho switch triggers Brd4 chromatin binding and activator recruitment for gene-specific targeting [J]. *Mol Cell*, 2013, 49: 843–857.
- [47] Shi J, Wang Y, Zeng L, et al. Disrupting the interaction of BRD4 with diacetylated Twist suppresses tumorigenesis in basal-like breast cancer [J]. *Cancer Cell*, 2014, 25: 210–225.
- [48] Hayden MS, Ghosh S. NF- $\kappa$ B, the first quarter-century: remarkable progress and outstanding questions [J]. *Genes Dev*, 2012, 26: 203–234.
- [49] Huang B, Yang XD, Zhou MM, et al. Brd4 coactivates transcriptional activation of NF- $\kappa$ B *via* specific binding to acetylated RelA [J]. *Mol Cell Biol*, 2009, 29: 1375–1387.
- [50] Zou Z, Huang B, Wu X, et al. Brd4 maintains constitutively active NF- $\kappa$ B in cancer cells by binding to acetylated RelA [J]. *Oncogene*, 2014, 33: 2395–2404.
- [51] Jang MK, Mochizuki K, Zhou M, et al. The bromodomain protein Brd4 is a positive regulatory component of P-TEFb and stimulates RNA polymerase II-dependent transcription [J]. *Mol Cell*, 2005, 19: 523–534.
- [52] Yang Z, Yik JHN, Chen R, et al. Recruitment of P-TEFb for stimulation of transcriptional elongation by the bromodomain protein Brd4 [J]. *Mol Cell*, 2005, 19: 535–545.
- [53] Boehm D, Calvanese V, Dar RD, et al. BET bromodomain-targeting compounds reactivate HIV from latency *via* a Tat-independent mechanism [J]. *Cell Cycle*, 2013, 12: 452–462.
- [54] Li Z, Guo J, Wu Y, et al. The BET bromodomain inhibitor JQ1 activates HIV latency through antagonizing Brd4 inhibition of Tat-transactivation [J]. *Nucleic Acids Res*, 2013, 41: 277–287.
- [55] Banerjee C, Archin N, Michaels D, et al. BET bromodomain inhibition as a novel strategy for reactivation of HIV-1 [J]. *J Leukoc Biol*, 2012, 92: 1147–1154.
- [56] Zhu J, Gaiha GD, John SP, et al. Reactivation of latent HIV-1

- by inhibition of BRD4 [J]. *Cell Rep*, 2012, 2: 807–816.
- [57] Weidner-Glunde M, Ottinger M, Schulz TF. What do viruses BET on? [J]. *Front Biosci*, 2010, 15: 537–549.
- [58] Wu SY, Lee AY, Hou SY, et al. Brd4 links chromatin targeting to HPV transcriptional silencing [J]. *Genes Dev*, 2006, 20: 2383–2396.
- [59] You J, Croyle JL, Nishimura A, et al. Interaction of the bovine papillomavirus E2 protein with Brd4 tethers the viral DNA to host mitotic chromosomes [J]. *Cell*, 2004, 117: 349–360.
- [60] Fong CY, Gilan O, Lam EYN, et al. BET inhibitor resistance emerges from leukaemia stem cells [J]. *Nature*, 2015, 525: 538–542.
- [61] Rathert P, Roth M, Neumann T, et al. Transcriptional plasticity promotes primary and acquired resistance to BET inhibition [J]. *Nature*, 2015, 525: 543–547.
- [62] Shu S, Lin CY, He HH, et al. Response and resistance to BET bromodomain inhibitors in triple-negative breast cancer [J]. *Nature*, 2016, 529: 413–417.
- [63] Picaud S, Wells C, Felletar I, et al. RVX-208, an inhibitor of BET transcriptional regulators with selectivity for the second bromodomain [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2013, 110: 19754–19759.
- [64] Anders L, Guenther MG, Qi J, et al. Genome-wide localization of small molecules [J]. *Nat Biotechnol*, 2014, 32: 92–96.

· 消息 ·

### 第三届《药学学报》药学前沿论坛

第三届《药学学报》药学前沿论坛拟定于2017年10月13日至15日在上海召开。会议由《药学学报》编委会、中国医学科学院药物研究所主办，中国科学院上海药物研究所、复旦大学、上海中医药大学、国家新药筛选中心和上海市浦东新区工程师协会承办。

本届论坛邀请了学界巨擘、“十三五”国家科技重大专项技术负责人、国内外著名药学专家、药监部门及新药评审中心负责人和大型药企领军人物做主旨报告。大会组委会委员、药学领域的杰青、长江学者、知名科学家和资深新药评审专家做邀请报告。同时为参会的青年科研人员提供口头报告、墙报和视频展讲机会。已确认参讲的嘉宾包括2009年诺贝尔化学奖得主 Thomas A. Steitz 教授在内的多名国内外著名专家学者。

论坛共设8个分会场：(1) 药物设计与先导物发现；(2) 药物分子靶标与作用机制；(3) 药物质量控制与体内过程；(4) 药物递送系统与新技术新方法；(5) 中药现代化与分子生药学；(6) 临床药学与药物临床研究；(7) 生物技术药物分析与研究；(8) 监管科学与新药创制。

会议地址：上海中兴和泰酒店（上海市浦东张江高科科苑路866号）

参会回执：2017年9月30日前

会议论文摘要或视频投稿：2017年8月31日前

会议网站：<http://forum2017.screen.org.cn/>

会议专用信箱：[yxxb@imm.ac.cn](mailto:yxxb@imm.ac.cn)

联系人：郑爱莲 13910721194；郭焕芳 18601223843

欢迎广大药学科研人员和相关专业人士踊跃报名参加！