

EP300作为癌症潜在治疗靶标的研究进展

罗玉春, 唐婉容*

川北医学院附属医院口腔科, 四川 南充

收稿日期: 2022年9月19日; 录用日期: 2022年10月11日; 发布日期: 2022年10月19日

摘要

癌症的发生发展是一个长期的、多种因素参与的过程。EP300是组蛋白乙酰转移酶, 越来越多的研究表明, EP300的表达和突变与癌症的发生发展密切相关, 它能够通过乙酰化组蛋白、非组蛋白, 或者作为转录辅助因子, 将转录因子募集到目标基因的启动子区域促基因转录, 来发挥其对癌症的双重作用。本文就EP300对癌症发生发展影响机制的研究进展进行综述。

关键词

癌症, 表观遗传, 组蛋白乙酰转移酶, EP300, 抑制剂

Research Progress of EP300 as a Potential Therapeutic Target for Cancer

Yuchun Luo, Wanrong Tang*

Department of Stomatology, Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College, Nanchong Sichuan

Received: Sep. 19th, 2022; accepted: Oct. 11th, 2022; published: Oct. 19th, 2022

Abstract

The occurrence and development of cancer is a long-term process involving many factors. EP300 is a histone acetyltransferase. More and more studies have shown that the expression and mutation of EP300 are closely related to the occurrence and development of tumors. It can play its dual role in tumor by acetylation of histones, non-histones, or as a transcription co-factor, recruiting transcription factors to the promoter region of the target gene to promote gene transcription. The development of EP300 highly selective small molecule inhibitors is also a hot spot in drug research and development. In this paper, the mechanism of EP300 on tumor development and its inhibitors were reviewed.

*通讯作者。

Keywords

Cancer, Epigenetic Inheritance, Histone Acetyltransferase, EP300, Inhibitors

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 前言

染色质结构能够调控细胞周期、DNA 修复和细胞凋亡等功能。染色质功能的调节主要基于蛋白质翻译后修饰(post-translational modifications, PTMs), 由特定组蛋白残基的酶介导的化学修饰影响基因表达, 而不依赖于 DNA 序列的改变, 被称为表观遗传修饰, 也是表观遗传学研究内容之一。表观遗传学代表了遗传学和外部风险因素之间复杂相互作用的潜在联系, 目前正受到密切关注。越来越多的研究表明异常表观遗传因素如组蛋白修饰、DNA 甲基化、RNA 结合蛋白和转录因子与癌症发生相关, 并且操纵着癌细胞的多种生物学行为, 包括增殖、迁移、凋亡和分化[1]。目前研究发现有不同类型的 PTM(磷酸化、糖基化、甲基化、乙酰化、泛素化和 sumo 化等), 是真核细胞中蛋白质功能及内稳态的重要调控因子, 其中进化上更保守的组蛋白乙酰化修饰被认为是细胞反应的关键调节因子[2]。

组蛋白乙酰化修饰由组蛋白乙酰化酶(Histone acetyltransferase, HAT)和组蛋白去乙酰化酶(Histone deacetyltransferase, HDAC)来调控[3]。EP300(腺病毒 E1A 结合蛋白, 又称为 P300 或者 KAT3B)是组蛋白乙酰转移酶家族中的一员, 其通过调控靶基因的表达, 参与调整细胞生长、分裂、增殖、成熟和分化、细胞周期、凋亡等, 与人类多种疾病的发病机制有关。越来越多的研究表明, EP300 的表达改变或突变与癌症的发生发展密切相关[4], 并且存在双重作用, 即不同的癌症类型或者在癌症的不同阶段表现为抑癌或者促癌作用, 其对癌症影响的结果也大相径庭, 但具体作用机制是多样化的, 目前研究较为零散。本文就 EP300 对癌症发生发展的影响机制的研究进展进行综述。

2. EP300 的结构和功能

EP300 属于 KAT3 家族的组蛋白乙酰转移酶, 分子量约为 300 KD, 是一种多功能多效蛋白。EP300 蛋白分为结构化与非结构化的区域, 其中非结构化区域包括核受体相互作用域(nuclear receptor interacting domain, NRID)和核辅激活子结合结构域(nucleon-coactivator binding domain, NCBD), 约占整体的 50% 以上。结构化区域包括: 转录适配器锌指结构域 1 (transcriptional adapter zinc finger domain 1, TAZ1)、激酶诱导的 CREB 相互作用结构域(kinase inducible domain of CREB interacting domain, KIX)、溴结构域(bromodomain, BRD)、植物同源结构域(plant homeodomain, PHD)、HAT 结构域(histoneacetyltransferase, HAT)、ZZ 型锌指结构域(ZZ-type zinc finger domain, ZZ)和转录适配器锌指结构域 2 (transcriptional adapter zinc finger domain 2, TAZ2) [5]。

多数已知的 EP300 功能结构域位于高度保守的反式激活区域(transactivation domain, TAD), EP300 通过 TAD 与许多 DNA 结合转录激活因子以及一般转录因子相互作用, 从而介导基础转录机制向启动子的募集以促进转录[6]。以往的研究认为溴结构的缺失会破坏 HAT 的活性, 但 Manuela [7]等人研究发现溴结构的缺失只是会干扰底物的靶向性和转录活性, 而并不会破坏 HAT 活性。在溴结构域与 PHD 结构域之间检测到一个不连续的 RING 结构域, 它对 HAT 结构域具有抑制功能, RING 结构域的突变能导致 HAT 自乙酰化和上调 P53 底物乙酰化。这些结构域在一定条件下可相互作用, 保证组蛋白乙酰化酶 HAT 活性。

例如 ZZ 结构域与 H3 的相互作用促进组蛋白 H3K27 和 H3K18 位点的选择性乙酰化[8]。EP300 Taz2 的 1723-1818 残基和 C/EBP 的 37-61 残基组成的嵌合蛋白的晶体结构暗示了 C/EBP TADs 结构域与 EP300 Taz2 结构域之间可能的相互作用模式等[9]。

EP300 是主要作为转录调节因子发挥作用, 在细胞核内桥接转录因子与基础转录装置, 调节转录; 还可通过其非转录作用影响细胞核内外的酶活性、蛋白作用等[10]。因而 EP300 作用范围广泛, 是一种多功能多效蛋白, 可以调节许多基本的生物学过程, 包括细胞增殖、细胞周期、分化和 DNA 损伤反应等。但这种多功能性也为我们辨别它在不同生物过程以及病理生理状态中的具体参与情况, 为人们对其作用的理解和认知增加了障碍。

3. EP300 对癌症的影响

许多文献证实, 尽管 EP300 与癌症发生发展有关, 但其对癌症表型的特异性贡献尚未明确, 主要是由于 EP300 参与了多种多样的细胞途径, 从而表现出双重作用——抑癌作用和促癌作用, 导致其在不同癌症中发挥的作用不尽相同。

3.1. EP300 作为抑癌因子

在膀胱癌中发现 EP300 突变能引起浸润性免疫细胞的变异并上调免疫系统的信号通路, 有助于膀胱癌患者的抗肿瘤免疫[11]。Bi 等人[12]发现 EP300 下调会导致食管鳞癌细胞增殖、集落形成、迁移和侵袭的抑制, 还会导致与血管生成、缺氧和上皮间质转化相关的基因表达发生显著变化。对包括结直肠癌、胃癌、卵巢癌和肝细胞癌在内的实体瘤的研究发现, EP300 的杂合性丧失的频率为 1% 至 50%, 部分 EP300 杂合性缺失的同时伴有第二等位基因的体细胞突变[13]。以上研究表明, EP300 缺失/表达下调能够促进癌症的形成和进展, 也间接表明了 EP300 对癌细胞的抑制作用。提示 EP300 具有抑癌功能的其他证据来自口腔和宫颈癌细胞系, 这些细胞系中 EP300 存在纯合突变或杂合性截短, 如在 HOC313 (口腔鳞状细胞癌细胞系) 中, 在核苷酸 6540 和 6822 上检测到了 EP300 的突变, 而在引入 EP300 的正常拷贝后其增殖减少[14]。

EP300 也是其他肿瘤抑制蛋白正常运作的关键辅助因子。关键途径(例如 TGF- β , P53 和 Rb-E2F 途径)需要 EP300 辅助因子激活才能介导靶基因的转录。Smads 和 RUNX 与 EP300 合作, 响应 TGF- β 的激活和信号传导触发靶基因的转录, 该信号通路的失控可能是 EP300 介导其抑癌能力的机制[15]。

3.2. EP300 作为促癌因子

Kim 等人[16]在小鼠的小细胞肺癌模型中发现 EP300 的 KIX 结构域能与包括 MYB 在内的转录因子相互作用, 作为促肿瘤活性的决定因素, 而阻断 KIX 介导的相互作用可抑制小鼠小细胞肺癌的发展和细胞生长。在 AR+ 肿瘤中包括顶泌素/LAR 乳腺癌和前列腺癌, EP300 溴域抑制剂会干扰 AR 驱动转录并抑制癌细胞的增殖[17]。在黑色素瘤、子宫内膜癌和结直肠癌发现了 EP300 的 RING 结构域的突变, 而 RING 结构域可在体外阻断底物结合并降低 HAT 活性, 突变后 HAT 活性增强[18]。这些发现表明, EP300 的某些点突变反而会使 EP300 获得功能性从而促进癌症发生和恶性进展。

EP300 乙酰转移酶功能获得的另一种模式涉及血液系统恶性肿瘤中的易位事件, 例如骨髓增生异常综合症和急性髓细胞性白血病。这种易位将编码单核细胞白血病锌指蛋白的基因与 EP300 的氨基末端融合, 导致融合蛋白中的 HAT 结构域激活, 融合蛋白获得的新功能可以促进这些易位的致癌性[19]。

4. EP300 对癌症发生发展的影响机制

EP300 与多种恶性肿瘤的发生发展密切相关, 其背后的作用机制主要包括: ① 乙酰化组蛋白促进转

录; ② 乙酰化非组蛋白; ③ 作为转录辅助因子, 将转录因子募集到目标基因的启动子区域促转录。

4.1. 组蛋白乙酰化修饰

真核生物的染色体由染色质丝组成, 而染色质的基本单位是核小体, 由 147 对 DNA 碱基对包裹在一个组蛋白八聚体核周围所组成。八聚体包括核心组蛋白 H2A、H2B、H3 和 H4 的四种异源二聚体, 以及一种组蛋白 H1 与核小体间 DNA 结合(称为“接头 DNA”)。EP300 作为组蛋白乙酰化转移酶, 能够将乙酰辅酶 A 的乙酰基转移到组蛋白 N 端游离的赖氨酸残基上, 从而中和赖氨酸残基上的正电荷, 减少组蛋白和 DNA 之间的亲和力, 使染色质结构松散, 有利于转录因子结合到 DNA 上, 促进基因转录[20]。

Zhibin Wang 等[21]通过 ChIP-Seq 方法对乙酰转移酶的全基因组分布研究表明, EP300 高度富含活动基因的启动子和增强子, 与 EP300 的 HAT 活性调节基因转录一致。具体而言, EP300 在启动子区域可以乙酰化组蛋白 H3 (H3K14、H3K18、H3K23 等)及 H4 (H4K5、H4K8、H4K12 和 H4K16) [22]。对宫颈癌细胞的蛋白质印迹分析证实了 H3K56 乙酰化的存在, 并且证明 EP300 是其主要的乙酰化酶, 能在体外直接乙酰化 H3K56, 但在体内则需要组蛋白伴侣 ASF1A 的辅助[23]。EP300 溴结构域能调节 STAT 相关基因的 H3K27 乙酰化从而调控瘤内髓源性抑制细胞, 在临床前研究模型中, 抑制溴结构域能减缓肿瘤生长[24]。在 B 淋巴瘤细胞中, EP300 的突变或下调可抑制 H3K27 乙酰化, 下调 FBXW7 表达, 激活 NOTCH 途径和下游 CCL2/CSF1 表达, 从而导致肿瘤相关的巨噬细胞极化至 M2 表型和肿瘤细胞增殖[25]。刘一昊等人[26]在胰腺导管腺癌中发现, 表观遗传调节因子(CCCTC-binding factor, CTCF)转录的 lnc RNA-PACERR 直接与 CTCF 相互作用, 而 CTCF/PACERR 复合物募集 EP300 诱导组蛋白乙酰化以增加 PTGS2 位点的可及性, 导致前列腺素内过氧化物合酶 2 (prostaglandin-endoperoxide synthase 2, PTGS2)表达上调, 从而促进肿瘤相关巨噬细胞(Tumour-associated macrophages, TAMs)的 M2 极化和促癌作用。这些研究揭示了 EP300 可以通过组蛋白乙酰化修饰, 选择性的使某些染色质区域的结构从紧密变得松散, 开放某些基因的转录, 或者形成转录复合物, 调节基因的表达, 涉及多种癌症基因的过表达, 甚至有学者认为 EP300 属于富含超级增强子的蛋白质, 在癌症发生期间会发生超级增强子的异常形成, 这是致癌基因表达的关键驱动力[27]。

4.2. 非组蛋白乙酰化修饰

EP300 的 HAT 域具有许多非组蛋白底物。非组蛋白 N ϵ -乙酰化于 1985 年首次在赖氨酸残基上被发现[28], 而后发现 N-末端乙酰化也是一种常见的酰化。乙酰化非组蛋白占乙酰化总蛋白的 60%~70%, 也就是绝大部分发生乙酰化的是非组蛋白, 是重要的翻译后修饰, 类似于磷酸化, 蛋白质的乙酰化会影响许多不同的途径。序列特异性 DNA 结合核蛋白(如 p53, p73, Rb 和 E2F)的乙酰化增强启动子结合, 从而激活转录活性。相反, HMG(I)Y 在 DNA 结合域内的赖氨酸残基上的乙酰化会降低转录活性。EP300 还可以通过非组蛋白乙酰化介导信号传导, 进而影响蛋白质-蛋白质相互作用, 并可能参与核输入和微管组装等, 也可对基因转录产生抑制或刺激作用。

研究发现, EP300 可以通过促进其他肿瘤抑制因子的功能来发挥抑癌作用, 如 P53、 β -连环蛋白、Smad 蛋白、TGF- β 、FOXO3 等[29] [30] [31]。经典示例就是 EP300 参与到了 P53 介导的功能中, 并在多个层面上被广泛研究。Feng [32]等研究发现 P53 的 C-末端结构域中的多个赖氨酸残基可以被 EP300 乙酰化, 这些残基的乙酰化通过抑制 P53 C 端结合和封闭 DNA 结合域的能力, 促进 P53 的开放构象, 从而增强 P53 的转录活性。为了响应 DNA 损伤, EP300 增强了细胞周期停止和 DNA 修复所需基因的 P53 依赖性转录激活。Choi 等[29]通过体内和体外实验证明 EP300 促进了 p53 的乙酰化以及 EP300 介导的 HIPK2 乙酰化增加了其蛋白质的稳定性和肿瘤抑制功能。有研究发现葡萄糖通过增加 ROS 的产生, 诱导 AMPK

和 EP300 驱动 β -连环蛋白的乙酰化, 而 β -连环蛋白的乙酰化是结肠癌细胞中核积累所必需的, 最终特异性促进胃肠道癌细胞生长[31]。有多篇研究发现 EP300 可以通过乙酰化调节 Smad 蛋白的转录活性[33][34], 如 EP300 能够乙酰化 Smad3 的 MH2 结构域上的 Lys-378 位点并调节 TGF- β 的表达[35]。在乳腺癌细胞中 HAT 缺失的 EP300 不会引起其相关肿瘤抑制因子 FOXO3 的乙酰化, 而在保证 EP300 乙酰转移酶活性的情况下则能导致 FOXO3 的乙酰化和下游抗增殖靶基因的表达, 证明 EP300 介导的 FOXO3 乙酰化在调节 HER2+乳腺癌细胞生存中具有重要作用[30]。

EP300 靶向大量非组蛋白进行乙酰化, 包括参与基本代谢过程的胞质蛋白。这可能潜在地协调 EP300 的细胞质和染色质相关功能。EP300 通过靶向丙酮酸激酶 PKM2 参与调节代谢, 大多数癌症都表达 PKM2, 表现出较低的活性, PKM2 的较低酶促速率被认为基本上是一种道路阻塞, 导致上游糖酵解反应陷入僵局, 迫使糖酵解中间体进入分支途径, 而其产物(如核苷酸前体)是一般细胞生物合成所必需的。在细胞核中, PKM2 将苏氨酸 11 处的组蛋白 H3 磷酸化, 这种修饰被证明是细胞周期进程和肿瘤发生所必需的[36]。这些发现表明, EP300 在通过将代谢酶转换为核激酶以产生有助于细胞复制的染色质状态而介导癌细胞增殖程序中的作用。

4.3. 转录辅助因子

大量研究发现 EP300 除了通过乙酰化组蛋白或非组蛋白直接参与基因的转录调控外, EP300 还可作为转录辅助因子成为连接 DNA 结合转录因子和基础转录机制的桥梁; 也能在各种复杂的细胞反应中, 为众多转录因子成核提供支架。从而参与癌症中多种信号通路, 进而影响癌症发展进程。

EP300 作为支架的经典模型是基于对 β -干扰素(interferon β , IFN- β)基因启动子响应病毒感染的实验[37]。在 COS 细胞中病毒诱导野生型 IFN- β 启动子导致过氧化物酶活性增加了 24 倍, 但当 EP300/CBP 表达载体与 IFN- β 启动子共感染时, 病毒诱导的水平从 24 倍增加到了 85 倍, 然而启动子的基础活性并不受影响。通过刺激后, IFN- β 增强体组装在 EP300 分子的表面, 将转录因子(例如 NF- κ B, IRF1, ATF2/c-Jun 等)聚集到 IFN- β 基因上启动子。可以看出, EP300 在此过程中作用十分重要, 它引起特定核因子和 RNA 聚合酶全酶的组装, 以执行 IFN- β 基因的快速但短暂的转录激活。在肝癌中, EP300 通过增加非典型蛋白激酶 C- ι (aPKC- ι)的转录激活因子 Elk1 的转录、稳定 Elk1 蛋白及其磷酸化来上调 aPKC- ι 的表达, 表明 EP300 激活 Elk1-aPKC- ι 信号介导的 EMT, 并且可用作肝细胞癌患者预后的生物标志物和治疗靶点[38]。在上皮卵巢癌细胞中发现 EP300 可作为 miR-539 的转录辅助因子, 促进其表达, 从而抑制上皮性卵巢癌的生长[39]。在结肠癌细胞中发现 EP300 作为转录辅助因子既能与结肠癌抑制因子 GPR109A 启动子结合, 并诱导 H3K18 高度乙酰化, 又能与活化 T 细胞分泌的细胞因子 IFN γ 结合, 以快速激活 pSTAT1 转录, 而由 IFN γ 激活的 pSTAT1 能直接与高度乙酰化的 GPR109 启动子结合以激活其转录[40], 该实验表明 EP300 对基因的调控途径可以通过多重途径实现, 同时这些途径之间可以同时发挥作用, 且相互影响。

5. 展望

靶向翻译后修饰相关蛋白进行药物研发已成为最热门的药物研究领域。目前靶向 HDAC 抑制剂类药物研究最多也最深入, 且已有多个 HDAC 抑制剂上市, 如 Panbinostat [41]、Romidepsin [42]等; 但是靶向乙酰化转移酶的药物研发较为落后。EP300 在调节细胞增殖中的核心作用, 促使人们开发了 EP300 的酶活性以及蛋白质与蛋白质相互作用的特异性抑制剂。开发了针对其溴域及 HAT 结构域的特异性抑制, 另外还通过化学合成研发了抑制 EP300 与其他蛋白质相互作用的小分子抑制剂。但目前研究较为零散, 且大部分处于临床前研究阶段。

组蛋白乙酰化转移酶 EP300 拥有多种细胞功能, 在不同的肿瘤环境、细胞特性等条件下, 在其他致癌因素影响下, 通过多种途径影响癌症的发生。因此, 调节 EP300 的活性是治疗癌症的潜在途径, 尤其是对于具有多种癌症异源性驱动因素的患者具有有效的治疗潜力。目前我们对于 EP300 调节机制影响下游蛋白相互作用和信号传导途径所知甚少, 抑制剂的研究也处于早期阶段, 进一步研究 EP300 组蛋白修饰的机制, 及其对细胞核和细胞器中的非组蛋白、细胞转录因子的调节机制, 研发新的针对肿瘤表观遗传的靶向药物, 我们还需知任重而道远。

基金项目

南充市校企合作课题(项目编号: 19SXHZ0350)。

参考文献

- [1] Banaudha, K., Kumar, V. and Verma, M. (2018) Challenges and Opportunities in Social Epigenomics and Cancer. *Methods in Molecular Biology*, **1856**, 233-243. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-8751-1_13
- [2] Holstein, E., Dittmann, A., Kääriäinen, A., et al. (2021) The Burden of Post-Translational Modification (PTM)-Disrupting Mutations in the Tumor Matrisome. *Cancers (Basel)*, **13**, Article No. 1081. <https://doi.org/10.3390/cancers13051081>
- [3] Guo, P., Chen, W., Li, H., et al. (2018) The Histone Acetylation Modifications of Breast Cancer and Their Therapeutic Implications. *Pathology and Oncology Research*, **24**, 807-813. <https://doi.org/10.1007/s12253-018-0433-5>
- [4] Attar, N. and Kurdistani, S.K. (2017) Exploitation of EP300 and CREBBP Lysine Acetyltransferases by Cancer. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, **7**, a026534. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a026534>
- [5] Kraus, W.L., Manning, E.T. and Kadonaga, J.T. (2000) Biochemical Analysis of Distinct Activation Functions in p300 That Enhance Transcription Initiation with Chromatin Templates. *Molecular and Cellular Biology*, **19**, 8123-8135. <https://doi.org/10.1128/MCB.19.12.8123>
- [6] Wang, F., Marshall, C.B. and Ikura, M. (2013) Transcriptional/Epigenetic Regulator CBP/p300 in Tumorigenesis: Structural and Functional Versatility in Target Recognition. *Cellular and Molecular Life Sciences*, **70**, 3989-4008. <https://doi.org/10.1007/s00018-012-1254-4>
- [7] Delvecchio, M., Gaucher, J., Aguilar-Gurrieri, C., et al. (2013) Structure of the p300 Catalytic Core and Implications for Chromatin Targeting and HAT Regulation. *Nature Structural & Molecular Biology*, **20**, 1040-1046. <https://doi.org/10.1038/nsmb.2642>
- [8] Zhang, Y., Xue, Y., Shi, J., et al. (2018) The ZZ Domain of p300 Mediates Specificity of the Adjacent HAT Domain for Histone H3. *Nature Structural & Molecular Biology*, **25**, 841-849. <https://doi.org/10.1038/s41594-018-0114-9>
- [9] Bhaumik, P., Davis, J., Tropea, J.E., Cherry, S., Johnson, P.F. and Miller, M. (2014) Structural Insights into Interactions of C/EBP Transcriptional Activators with the Taz2 Domain of p300. *Acta Crystallographica. Section D, Biological Crystallography*, **70**, 1914-1921. <https://doi.org/10.1107/S1399004714009262>
- [10] Dancy, B.M. and Cole, P.A. (2015) Protein Lysine Acetylation by p300/CBP. *Chemical Reviews*, **115**, 2419-2452. <https://doi.org/10.1021/cr500452k>
- [11] Zhu, G., Pei, L., Li, Y. and Gou, X. (2020) EP300 Mutation Is Associated with Tumor Mutation Burden and Promotes Antitumor Immunity in Bladder Cancer Patients. *Aging (Albany NY)*, **12**, 2132-2141. <https://doi.org/10.18632/aging.102728>
- [12] Bi, Y., Kong, P., Zhang, L., et al. (2019) EP300 as an Oncogene Correlates with Poor Prognosis in Esophageal Squamous Carcinoma. *Journal of Cancer*, **10**, 5413-5426. <https://doi.org/10.7150/jca.34261>
- [13] Vannam, R., Sayilgan, J., Ojeda, S., et al. (2021) Targeted Degradation of the Enhancer Lysine Acetyltransferases CBP and p300. *Cell Chemical Biology*, **28**, 503-514. <https://doi.org/10.1016/j.chembiol.2020.12.004>
- [14] Sukanuma, T., Kawabata, M., Ohshima, T., et al. (2002) Growth Suppression of Human Carcinoma Cells by Reintroduction of the p300 Coactivator. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **99**, 13073-13078. <https://doi.org/10.1073/pnas.192586699>
- [15] Seo, G.-Y., Park, S.-R. and Kim, P.-H. (2009) Analyses of TGF-beta1-Inducible Ig Germ-Line Gamma2b Promoter Activity: Involvement of Smads and NF-kappaB. *European Journal of Immunology*, **39**, 1157-1166. <https://doi.org/10.1002/eji.200838732>
- [16] Kim, K.B., Kabra, A., Kim, D.W., et al. (2022) KIX Domain Determines a Selective Tumor-Promoting Role for EP300 and Its Vulnerability in Small Cell Lung cancer. *Science Advances*, **8**, eabl4618.

- <https://doi.org/10.1126/sciadv.abl4618>
- [17] Garcia-Carpizo, V., Ruiz-Llorente, S., Sarmentero, J., *et al.* (2019) CREBBP/EP300 Bromodomain Inhibition Affects the Proliferation of AR-Positive Breast Cancer Cell Lines. *Molecular Cancer Research*, **17**, 720-730. <https://doi.org/10.1158/1541-7786.MCR-18-0719>
- [18] Bryan, E.J., Jokubaitis, V.J., Chamberlain, N.L., *et al.* (2002) Mutation Analysis of EP300 in Colon, Breast and Ovarian Carcinomas. *International Journal of Cancer*, **102**, 137-141. <https://doi.org/10.1002/ijc.10682>
- [19] Qian, M., Zhang, H., Kham, S.K., Liu, S., *et al.* (2017) Whole-Transcriptome Sequencing Identifies a Distinct Subtype of Acute Lymphoblastic Leukemia with Predominant Genomic Abnormalities of EP300 and CREBBP. *Genome Research*, **27**, 185-195. <https://doi.org/10.1101/gr.209163.116>
- [20] Henikoff, S. and Shilatifard, A. (2011) Histone Modification: Cause or Cog? *Trend in Genetics*, **27**, 389-396. <https://doi.org/10.1016/j.tig.2011.06.006>
- [21] Wang, Z., Zang, C., Cui, K., Schones, D.E., *et al.* (2009) Genome-Wide Mapping of HATs and HDACs Reveals Distinct Functions in Active and Inactive Genes. *Cell*, **138**, 1019-1031. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2009.06.049>
- [22] Henry, R.A., Kuo, Y.M. and Andrews, A.J. (2013) Differences in Specificity and Selectivity between CBP and p300 Acetylation of Histone H3 and H3/H4. *Biochemistry*, **52**, 5746-5759. <https://doi.org/10.1021/bi400684q>
- [23] Das, C., Lucia, M.S., Hansen, K.C., *et al.* (2009) CBP/p300-Mediated Acetylation of Histone H3 on Lysine 56. *Nature*, **459**, 113-117. <https://doi.org/10.1038/nature07861>
- [24] de Almeida Nagata, D.E., Chiang, E.Y., Jhunjhunwala, S., *et al.* (2019) Regulation of Tumor-Associated Myeloid Cell Activity by CBP/EP300 Bromodomain Modulation of H3K27 Acetylation. *Cell Reports*, **27**, 269-281.e4. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2019.03.008>
- [25] Huang, Y.H., Cai, K., Xu, P.P., *et al.* (2021) CREBBP/EP300 Mutations Promoted Tumor Progression in Diffuse Large B-Cell Lymphoma through Altering Tumor-Associated Macrophage Polarization via FBXW7-NOTCH-CCL2/CSF1 Axis. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, **6**, Article No. 10. <https://doi.org/10.1038/s41392-020-00437-8>
- [26] Liu, Y., Wang, X., Zhu, Y., Cao, Y., *et al.* (2022) The CTCF/LncRNA-PACERR Complex Recruits E1A Binding Protein p300 to Induce Pro-Tumour Macrophages in Pancreatic Ductal Adenocarcinoma via Directly Regulating PTGS2 Expression. *Clinical and Translational Medicine*, **12**, e654. <https://doi.org/10.1002/ctm2.654>
- [27] Narita, T., Ito, S., Higashijima, Y., *et al.* (2021) Enhancers Are Activated by p300/CBP Activity-Dependent PIC Assembly, RNAPII Recruitment, and Pause Release. *Molecular Cell*, **81**, 2166-2182. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2021.03.008>
- [28] Kouzarides, T. (2000) Acetylation: A Regulatory Modification to Rival Phosphorylation? *EMBO Journal*, **19**, 1176-1179. <https://doi.org/10.1093/emboj/19.6.1176>
- [29] Choi, J.-R., *et al.* (2017) p300-Mediated Acetylation Increased the Protein Stability of HIPK2 and Enhanced Its Tumor Suppressor Function. *Scientific Reports*, **7**, Article No. 16136. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-16489-w>
- [30] Mahmud, Z., Gomes, A.R., Lee, H.J., *et al.* (2019) EP300 and SIRT1/6 Co-Regulate Lapatinib Sensitivity via Modulating FOXO3-Acetylation and Activity in Breast Cancer. *Cancers (Basel)*, **11**, Article No. 1067. <https://doi.org/10.3390/cancers11081067>
- [31] Chocarro-Calvo, A., García-Martínez, J.M., Ardila-González, S., *et al.* (2013) Glucose-Induced \hat{A} -Catenin Acetylation Enhances Wnt Signaling in Cancer. *Molecular Cell*, **49**, 474-486. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2012.11.022>
- [32] Feng, L.J., Lin, T.X., Uranishi, H., *et al.* (2005) Functional Analysis of the Roles of Posttranslational Modifications at the p53 C Terminus in Regulating p53 Stability and Activity. *Molecular and Cellular Biology*, **25**, 5389-5395. <https://doi.org/10.1128/MCB.25.13.5389-5395.2005>
- [33] Pouponnot, C., Jayaraman, L. and Massagué, J. (1998) Physical and Functional Interaction of SMADs and p300/CBP. *Biological Chemistry*, **273**, 22865-22868. <https://doi.org/10.1074/jbc.273.36.22865>
- [34] Inoue, Y., Itoh, Y., Abe, K., Okamoto, T., Daitoku, H., Fukamizu, A., Onozaki, K. and Hayashi, H. (2007) Smad3 Is Acetylated by p300/CBP to Regulate Its Transactivation Activity. *Oncogene*, **26**, 500-508. <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1209826>
- [35] Yuan, H., Reddy, M.A., Sun, G., *et al.* (2013) Involvement of p300/CBP and Epigenetic Histone Acetylation in TGF- β 1-Mediated Gene Transcription in Mesangial Cells. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*, **304**, F601-F613. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00523.2012>
- [36] Yang, Y., Meng, Q., Wang, C., Li, X., Lu, Y., Xin, X., Zheng, Q. and Lu, D. (2018) MicroRNA 675 Cooperates PKM2 to Aggravate Progression of Human Liver Cancer Stem Cells Induced from Embryonic Stem Cells. *Journal of Molecular Medicine (Berlin)*, **96**, 1119-1130. <https://doi.org/10.1007/s00109-018-1687-9>
- [37] Merika, M., Williams, A.J., Chen, G., Collins, T. and Thanos, D. (1998) Recruitment of CBP/p300 by the IFN beta Enhanceosome Is Required for Synergistic Activation of Transcription. *Molecular Cell*, **1**, 277-287.

- [https://doi.org/10.1016/S1097-2765\(00\)80028-3](https://doi.org/10.1016/S1097-2765(00)80028-3)
- [38] Ma, C.Q., Huang, S.H., Xu, L., *et al.* (2020) Transcription Co-Activator P300 Activates Elk1-aPKC-t Signaling Mediated Epithelial-to-Mesenchymal Transition and Malignancy in Hepatocellular Carcinoma. *Oncogenesis*, **9**, Article No. 32. <https://doi.org/10.1038/s41389-020-0212-5>
- [39] Wang, D., Cui, Y., Xu, A., Zhao, L. and Li, P. (2020) MiR-596 Activated by EP300 Controls the Tumorigenesis in Epithelial Ovarian Cancer by Declining BRD4 and KPNA4. *Cancer Cell International*, **20**, Article No. 447. <https://doi.org/10.1186/s12935-020-01497-0>
- [40] Bardhan, K., Paschall, A.V., Yang, D., *et al.* (2015) IFN γ Induces DNA Methylation-Silenced GPR109A Expression via pSTAT1/p300 and H3K18 Acetylation in Colon Cancer. *Cancer Immunology Research*, **3**, 795-805. <https://doi.org/10.1158/2326-6066.CIR-14-0164>
- [41] Li, Y., Wang, F., Chen, X., Wang, J., Zhao, Y., Li, Y. and He, B. (2019) Zinc-Dependent Deacetylase (HDAC) Inhibitors with Different Zinc Binding Groups. *Current Topics in Medicinal Chemistry*, **19**, 223-241. <https://doi.org/10.2174/1568026619666190122144949>
- [42] Coiffier, B., Pro, B., Prince, H.M., Foss, F., *et al.* (2012) Results from a Pivotal, Open-Label, Phase II Study of Romidepsin in Relapsed or Refractory Peripheral T-Cell Lymphoma after Prior Systemic Therapy. *Journal of Clinical Oncology*, **30**, 631-636. <https://doi.org/10.1200/JCO.2011.37.4223>