

肿瘤表观基因型在临床中的应用

樊红

樊红, 东南大学“发育与疾病相关基因”教育部重点实验室、东南大学医学院遗传与发育生物学系 江苏省南京市 210009

樊红, 医学博士, 副教授, 硕士研究生导师, 主要从事肿瘤遗传学和表观遗传学机制的研究。

通讯作者: 樊红, 210009, 江苏省南京市丁家桥87号, 东南大学“发育与疾病相关基因”教育部重点实验室、东南大学医学院遗传与发育生物学系。fanhong66@yahoo.com.cn

电话: 025-83272314 传真: 025-83272340

收稿日期: 2006-05-29 接受日期: 2006-06-16

摘要

肿瘤不仅是遗传性疾病, 同时也是由基因转录沉默所引起的表观遗传学性疾病。表观遗传学(epigenetics)是研究不涉及DNA序列变化的、可遗传的基因表达调控方式的一门科学。肿瘤中表观遗传学的改变包括影响基因差异表达的DNA甲基化、组蛋白乙酰化/组蛋白去乙酰化和染色质重塑等几个方面, 表观基因型(epigenotype)是描述有共同基因型的不同类型细胞的基因表达模式和基因失活模式, 表观遗传学机制决定了表观基因型的形成。肿瘤表观遗传学机制贯穿肿瘤发生、发展的整个过程, 并具有一定的广泛性和组织特异性, 因此认识肿瘤中表观基因型将对肿瘤的临床诊断、治疗和预防有着重要的指导意义。

关键词: 表观遗传学; 表观基因型; DNA甲基化; 染色质重塑; 肿瘤

樊红. 肿瘤表观基因型在临床中的应用. 世界华人消化杂志 2006;14(20):1951-1955

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/14/1951.asp>

0 引言

生物基因组储存着遗传学和表观遗传学两种信息, 遗传学的信息决定着生物体细胞基因型并为其生命活动所需蛋白质的制造提供蓝图, 而表观遗传学的信息决定着表观基因型, 并为蛋白质制造者提供何时、何地、以何种方式行使遗传信息的指令, 因此同一有机体不同体细胞的基因虽来自于同一受精卵, 但每一种细胞都有其专一的功能和独特的表型。表观基因型(epigenotype)一词是Waddington于1939年提出,

认为贯穿有机体整个发育过程的全套发育体系即为表观基因型, 他首次以有机体整体的观念解释整个生命过程中遗传物质的表达方式。Holliday^[1]认为, 当发育成熟的有机体形成时, 他的各种细胞、组织和器官中就拥有了全套的可遗传的来自母源和父源的基因型, 同时也拥有了全套的决定了基因在需要时及时激活表达和在不需要时及时关闭的表观基因型, 而不同的表观基因型的细胞可能拥有一个相同的基因型。表观基因型是用作描述有共同基因型的不同类型细胞中的基因表达模式和基因失活模式, 他在有机体生命周期中是稳定的可遗传的。肿瘤是正常细胞表型或特征丧失的疾病, 是一个多步骤、多因素参与的过程, 因此表观遗传学机制决定的表观基因型在肿瘤发生过程中渐进形成, 并随着细胞的分裂而传递。肿瘤中表观基因型可以表现为表观遗传学异常, 包括DNA异常甲基化^[2-5]、组蛋白异常乙酰化^[6-11]等, 这些变化往往具有肿瘤的特异性, 并对肿瘤细胞的生物学行为和肿瘤患者的临床表现具有重要的影响。目前越来越多的人参与表观遗传学这项研究, 所获得的大量实验证据表明, 异常的表观遗传学机制影响了许多基因的转录, 包括细胞生长、分化、凋亡、转化和肿瘤进程^[12-15]等功能中起作用的基因。肿瘤中表观遗传学的改变包括影响基因差异表达的DNA甲基化^[16-20]、组蛋白异常乙酰化作用^[21-25]及染色质重塑^[26-30]等诸多方面, 他存在于人类多种肿瘤中, 并伴随着肿瘤的进程。认识肿瘤中表观基因型将对肿瘤的临床诊断、治疗和预防有重要的指导意义。肿瘤表观遗传学机制研究的最清楚的就是DNA甲基化作用, 他是启动基因活性、维持稳定的表型的基础。肿瘤中的甲基化是高度异质性的。在一些DNA序列中是低甲基化, 而在一些CpG岛(CpG island, CGI)出现重新甲基化。肿瘤细胞DNA甲基化水平大约可降至相应的正常细胞的1/3至1/4^[31]。肿瘤中全基因组去甲基化会导致重复序列的转录/转座活化和基因组的高度失稳^[19,32-33], 在多种肿瘤中

■背景资料

肿瘤的表观遗传学改变及作用机制逐渐受到关注, 他不仅表现为全基因组低甲基化, 个别基因高甲基化以及异常的染色质重塑等方面, 同时也表现出一定的组织特异性, 在不同的肿瘤中表现为特定的表观基因型。大量的研究表明, 异常的表观遗传机制影响基因的转录, 这些基因涉及细胞生长、分化、凋亡、转化和肿瘤进程。甲基化抑制剂和组蛋白去乙酰化酶抑制剂的应用具有能有效地抑制肿瘤细胞的增殖, 促进肿瘤细胞的分化, 这为表观遗传学在肿瘤的诊断、治疗和预防方面提供了新的干预点和应用前景。

■ 研发前沿

肿瘤中表观遗传学改变常常发生于肿瘤的遗传学改变之前,并有些改变在肿瘤癌前病变时即可检测出来,并可以通过药物治疗得以逆转,因此近年备受肿瘤研究专家的关注,但不同肿瘤中特异性的表观基因型及相应的治疗方案尚需进一步探讨。

都发现由组蛋白修饰所引起的染色质重塑现象。

1 肿瘤的早期诊断

各种肿瘤的标志物可以应用于肿瘤的分类和早期诊断,预测肿瘤的转移复发。基因沉默相关的分子改变也可以作为肿瘤分类、早期发现和预测肿瘤转移复发的标记。首先基因启动子区域的甲基化在所有肿瘤中都比较普遍,通过检测几个基因的甲基化标记就能覆盖到70%-80%的肿瘤标本^[34]。表观遗传学将基因组DNA, RNA, 蛋白质及其各种层面的相互作用能够完整地结合在一起,认识发生在癌前病变中的表观遗传学改变将可能发现癌症早期诊断、高发风险估计的标志物。现已确定许多种肿瘤特异性的表观遗传学改变并已被试用作肿瘤标志物而应用于临床,应用的最多应属肿瘤中异常的DNA甲基化现象。DNA甲基化状态改变作为肿瘤标志物用于临床诊断,其特点和操作优于突变的检测^[35]。首先,特异性CGI异常甲基化现象出现的频率往往高于突变,并可以通过全基因组的扫描被检测出来。其次, DNA分子的异常甲基化检测敏感性高,当癌前组织中异常甲基化的程度超过正常组织水平时,就可以通过甲基化特异性PCR (methylation specific PCR, MSP)或定量的MSP方法检测出来。再次,有些异常甲基化可以在肿瘤的早期甚至非肿瘤组织中就可以被检测出来,所以更有力于用作肿瘤早期诊断的标志物,但应用时要集中在以下3种检测方式:(1)只有某些CGI异常DNA甲基化特异性的发生在肿瘤细胞,他才可以用作检测活检标本或血清中游离的肿瘤来源的DNA;(2)只有某些CGI异常DNA甲基化与疾病的表型,如预后、化疗反应或不同治疗效果的出现有关,他才可以用作预测表型的标志物;(3)只有癌旁组织中某些CGI异常DNA甲基化与肿瘤的发展有关,他才可以作为肿瘤发病风险的标志物。

2 指导临床治疗

DNA甲基化和染色质的调节因子在基因表达、细胞增殖、分化和凋亡中起到重要的作用,以抑癌基因为代表的CpG岛异常甲基化所致基因转录失活已经成为肿瘤表观基因组学(cancer epigenomics)研究的重点内容^[36-39]。CpG岛高甲基化导致抑癌基因转录失活是一个可以逆转的表观遗传学基因修饰过程,且该逆转(CpG岛去甲基化)可直接恢复抑癌基因功能,因此DNA去

甲基化作用恢复抑癌基因功能的研究也成为肿瘤基因治疗的新型手段之一^[40-43],而表观遗传学调控的分子途径已经作为肿瘤治疗的新的靶点。已有大量的临床试验表明, DNA甲基化作用和组蛋白去乙酰化作用的阻抑剂对肿瘤有明显的治疗作用。

2.1 以DNA甲基化作用为治疗靶点 肿瘤发生中常伴有正常组织中很少观察到的由CpG岛高甲基化而引起的基因转录沉默^[44],根据这一点研究者不断探索是否存在肿瘤中所特有的甲基化CpG岛模式,且可能不同的肿瘤中所持有的模式有所不同,这样通过抑制肿瘤中DNA甲基化作用即可对肿瘤组织细胞进行特异性治疗。例如,5-杂氮胞苷和5-脱氧杂氮胞苷能够抑制DNA甲基化作用^[45-50],而Ara-C能够提高DNA甲基化作用^[51]。5-杂氮胞苷和5-脱氧杂氮胞苷不仅能够提高DNA甲基化沉默的基因表达,并且能够诱导细胞分化、凋亡和生长抑制,且5-脱氧杂氮胞苷效果比5-杂氮胞苷效果要好,能增强许多化疗药物包括apirubicin, carboplatin和temozolamidede敏感性^[52]。尽管在实验研究和临床应用中5-aza及其衍生物均显示其具有激活沉默基因表达的作用,但其作用机制尚不完全清楚。

2.2 以组蛋白去乙酰化作用的治疗靶点 组蛋白乙酰化酶HATs^[53]和组蛋白去乙酰化酶HDACs^[54-59]在组蛋白乙酰化作用和染色质结构维持^[60]和调控基因转录中起关键性的作用。依据催化区域的结构HDACs的抑制剂可以分成4类:(1)以丁酸盐为代表的短的脂肪酸;(2)羟胺酸类,例如TSA, SAHA pryoxamide和oxamflatin;(3)四肽环类,例如trapoxin A, apicidin;(4)苯甲酰胺类。研究发现即使最简单的HDACs抑制剂butyric,也可以通过诱导p21的表达^[61]而抑制多种肿瘤的生长并诱导分化和凋亡。如果联合应用DNA甲基化抑制剂和组蛋白去乙酰化酶抑制剂能够比单独使用任何一种抑制剂更能有效的抑制肿瘤的生长,乳腺癌细胞中联合应用以上两种抑制剂能够使雌激素受体表达量提高300%-400%^[62],改善了内分泌治疗的反应。甲基化抑制剂和组蛋白去乙酰化抑制剂能诱导多种甲基化沉默基因如p15, p16和TIMP3等的再表达, (DNMTs)抑制剂和HDAC抑制剂将成为新的肿瘤治疗方案。尽管如此,尚需注意无论DNMTs抑制剂还是HDACs抑制剂,对于不同的基因并没有特异性,而是全基因组的效果。

3 肿瘤的预防

表观遗传学事件是肿瘤发展中的关键性驱动力,这种改变经常贯穿于肿瘤发生、发展的各个时期,被认为是沉默肿瘤抑制基因的主要机制,由于这种改变可以通过小分子的化学物质逆转^[63],因此有可能成为肿瘤化学预防药物研制的作用靶点,这一策略对于那些有遗传性或获得性炎症个体或伴有异常沉默DNA的浸润前损害个体,或那些伴有病毒感染病改变了表遗传组的个体将非常有用,但不同类型的肿瘤细胞会表现出不同模式的基因组广泛的低甲基化以及个别基因启动子区的高甲基化,且这种模式经常发生于癌前病变,这为特异性预防肿瘤提供了前提。人类表观基因组计划^[64-69](human epigenome project, HEP)就是要绘制出不同组织类型和疾病状态下的人类基因组甲基化可变位点(methylation variable position, MVP)图谱, MVP也就是指在不同组织类型或疾病状态下基因组序列中甲基化胞嘧啶的分布和发生概率^[70],这一计划将进一步加深人们对于人类基因组表达调控的认识,同时也为进一步探寻与人类发育和疾病相关的表观遗传变异提供蓝图。理想的是,如果每一个患者自身特有的表遗传基因型都被确认,将为肿瘤特异性治疗与预防提供重要的指导。

尽管如此,应用表遗传药物预防肿瘤还需探索其长期疗效,并且要观察其是否有慢性的副作用。应用DNA甲基化抑制和HDACs抑制剂可以激活沉默的基因的表达,但同时也有可能使一些重复序列甲基化状态丧失,从而造成整个基因组的不稳定。到底应用多少剂量和多长时间为最佳治疗异常甲基化状态,尚需进一步探讨和研究。但去甲基化制剂和组蛋白去乙酰化制剂的联合应用可以降低单独使用该类药物有关的副作用,进一步寻找肿瘤预防的新的表观遗传学靶点将是非常重要的,尤其是同一种肿瘤的不同表型。例如,遗传性和散发的大肠癌之间存在不同表遗传改变,这些不同将指导去寻找两种不同形式的大肠癌不同的肿瘤预防及发病风险估计的肿瘤表观遗传学标记。

总之,表观遗传学补充了中心法则所忽视“哪些因素决定了基因的正常转录和翻译”以及“核酸并不是存储遗传信息的惟一载体”的两个问题,他指导人们能够更全面地解释遗传信息的传递及调控方式。肿瘤表观遗传学让我

们更全面的理解肿瘤中基因调控机制,肿瘤中表观基因型的认识将有助于更好的理解肿瘤的发生、发展机制,从而指导肿瘤的诊断、治疗和预防。但考虑肿瘤中表观遗传学改变的同时仍然不容忽视的是遗传改变所起的重要作用,同时表观基因型在肿瘤中的认识和进一步应用尚需一个完善的过程。

致谢:感谢北京大学医学部朱卫国教授对本文中“epigenotype”一词翻译为“表观基因型”所给予的建议。

4 参考文献

- 1 Holliday R. DNA methylation and epigenotypes. *Biochemistry (Mosc)* 2005; 70: 500-504
- 2 Ballestar E, Esteller M. The epigenetic breakdown of cancer cells: from DNA methylation to histone modifications. *Prog Mol Subcell Biol* 2005; 38: 169-181
- 3 Ushijima T, Okochi-Takada E. Aberrant methylations in cancer cells: where do they come from? *Cancer Sci* 2005; 96: 206-211
- 4 Laird PW. Cancer epigenetics. *Hum Mol Genet* 2005; 1: R65-R76
- 5 Yu J, Zhang H, Gu J, Lin S, Li J, Lu W, Wang Y, Zhu J. Methylation profiles of thirty four promoter-CpG islands and concordant methylation behaviours of sixteen genes that may contribute to carcinogenesis of astrocytoma. *BMC Cancer* 2004; 4: 65
- 6 Esteller M. The necessity of a human epigenome project. *Carcinogenesis* 2006; 27: 1121-1125
- 7 Villar-Garea A, Esteller M. Histone deacetylase inhibitors: understanding a new wave of anticancer agents. *Int J Cancer* 2004; 112: 171-178
- 8 Mai A, Massa S, Rotili D, Cerbara I, Valente S, Pezzi R, Simeoni S, Ragno R. Histone deacetylation in epigenetics: an attractive target for anticancer therapy. *Med Res Rev* 2005; 25: 261-309
- 9 Esteller M. CpG island methylation and histone modifications: biology and clinical significance. *Ernst Schering Res Found Workshop* 2006; 57: 115-126
- 10 Sansam CG, Roberts CW. Epigenetics and cancer: altered chromatin remodeling via Snf5 loss leads to aberrant cell cycle regulation. *Cell Cycle* 2006; 5: 621-624
- 11 Esteller M. Epigenetics provides a new generation of oncogenes and tumour-suppressor genes. *Br J Cancer* 2006; 94: 179-183
- 12 Sato F, Harpaz N, Shibata D, Xu Y, Yin J, Mori Y, Zou TT, Wang S, Desai K, Leytin A, Selaru FM, Abraham JM, Meltzer SJ. Hypermethylation of the p14(ARF) gene in ulcerative colitis-associated colorectal carcinogenesis. *Cancer Res* 2002; 62: 1148-1151
- 13 Karpf AR, Jones DA. Reactivating the expression of methylation silenced genes in human cancer. *Oncogene* 2002; 21: 5496-5503
- 14 Schulz WA, Hatina J. Epigenetics of prostate cancer: beyond DNA methylation. *J Cell Mol Med* 2006; 10: 100-125
- 15 Lam WW, Hatada I, Ohishi S, Mukai T, Joyce JA, Cole TR, Donnai D, Reik W, Schofield PN, Maher ER. Analysis of germline CDKN1C (p57KIP2) mutations in familial and sporadic Beckwith-

■创新盘点

本文不仅介绍了广泛存在于肿瘤中的表观遗传学改变,同时着重肿瘤中表观基因型的认识及在临床中的应用,对近几年表观遗传学改变在肿瘤的诊断、治疗和预防中的研究结果加以归纳总结,并提示他的应用范围、注意的关键问题和应用前景。

■应用要点

本文对肿瘤发生、发展中所涉及的一致性的表观遗传学改变及表观基因型进行了述评,使读者对肿瘤中表观遗传学现象不仅有了进一步的认识,而且同时了解其在肿瘤临床诊断、治疗及预防中的应用现状及前景。

■名词解释

1 表观遗传学 (epigenetics): 指不涉及DNA序列改变的, 可以通过细胞分裂进行传递的基因组及组蛋白的修饰作用, 他参与基因的表达调控。

2 表观基因组学 (epigenomics): 是在基因组水平上对表观遗传学改变的研究。

3 人类表观基因组计划 (HEP): 人类表观基因组协会 (HEC) 于 2003-10 正式宣布开始投资和实施人类表观基因组计划, 他的目标是确认、分类和解释人类主要组织中所有基因在基因组水平的DNA甲基化模式, 研究内容则是在基因组水平绘制不同组织类型和疾病状态的MVP图谱。

- Wiedemann syndrome (BWS) provides a novel genotype-phenotype correlation. *J Med Genet* 1999; 36: 518-523
- 16 Xu XL, Yu J, Zhang HY, Sun MH, Gu J, Du X, Shi DR, Wang P, Yang ZH, Zhu JD. Methylation profile of the promoter CpG islands of 31 genes that may contribute to colorectal carcinogenesis. *World J Gastroenterol* 2004; 10: 3441-3454
- 17 Wang S, Ding YB, Chen GY, Xia JG, Wu ZY. Hypermethylation of Syk gene in promoter region associated with oncogenesis and metastasis of gastric carcinoma. *World J Gastroenterol* 2004; 10: 1815-1818
- 18 Liu ZM, Ding F, Guo MZ, Zhang LY, Wu M, Liu ZH. Downregulation of retinoic acid receptor-beta(2) expression is linked to aberrant methylation in esophageal squamous cell carcinoma cell lines. *World J Gastroenterol* 2004; 10: 771-775
- 19 Cheng L, Lai MD. Aberrant crypt foci as microscopic precursors of colorectal cancer. *World J Gastroenterol* 2003; 9: 2642-2649
- 20 Fang JY, Lu J, Chen YX, Yang L. Effects of DNA methylation on expression of tumor suppressor genes and proto-oncogene in human colon cancer cell lines. *World J Gastroenterol* 2003; 9: 1976-1980
- 21 Myzak MC, Dashwood RH. Histone deacetylases as targets for dietary cancer preventive agents: lessons learned with butyrate, diallyl disulfide, and sulforaphane. *Curr Drug Targets* 2006; 7: 443-452
- 22 Matsushita H, Scaglioni PP, Bhaumik M, Rego EM, Cai LF, Majid SM, Miyachi H, Kakizuka A, Miller WH Jr, Pandolfi PP. *In vivo* analysis of the role of aberrant histone deacetylase recruitment and RAR alpha blockade in the pathogenesis of acute promyelocytic leukemia. *J Exp Med* 2006; 203: 821-828
- 23 Martirosyan A, Leonard S, Shi X, Griffith B, Gannett P, Strobl J. Actions of a histone deacetylase inhibitor NSC3852 (5-nitroso-8-quinolinol) link reactive oxygen species to cell differentiation and apoptosis in MCF-7 human mammary tumor cells. *J Pharmacol Exp Ther* 2006; 317: 546-552
- 24 Okada T, Uchibori R, Iwata-Okada M, Takahashi M, Nomoto T, Nonaka-Sarukawa M, Ito T, Liu Y, Mizukami H, Kume A, Kobayashi E, Ozawa K. A histone deacetylase inhibitor enhances recombinant adeno-associated virus-mediated gene expression in tumor cells. *Mol Ther* 2006; 13: 738-746
- 25 Kouraklis G, Theocharis S. Histone deacetylase inhibitors: a novel target of anticancer therapy (review). *Oncol Rep* 2006; 15: 489-494
- 26 Inche AG, La Thangue NB. Chromatin control and cancer-drug discovery: realizing the promise. *Drug Discov Today* 2006; 11: 97-109
- 27 Owen-Hughes T. The role of Snf2-related proteins in cancer. *Ernst Schering Res Found Workshop* 2006; 47-59
- 28 Watanabe H, Mizutani T, Haraguchi T, Yamamichi N, Minoguchi S, Yamamichi-Nishina M, Mori N, Kameda T, Sugiyama T, Iba H. SWI/SNF complex is essential for NRSF-mediated suppression of neuronal genes in human non-small cell lung carcinoma cell lines. *Oncogene* 2006; 25: 470-479
- 29 Gong W, Suzuki K, Russell M, Riabowol K. Function of the ING family of PHD proteins in cancer. *Int J Biochem Cell Biol* 2005; 37: 1054-1065
- 30 Shiseki M, Nagashima M, Pedoux RM, Kitahama Shiseki M, Miura K, Okamura S, Onogi H, Higashimoto Y, Appella E, Yokota J, Harris CC. p29ING4 and p28ING5 bind to p53 and p300, and enhance p53 activity. *Cancer Res* 2003; 63: 2373-2378
- 31 Novik KL, Nimmrich I, Genc B, Maier S, Piepenbrock C, Olek A, Beck S. Epigenomics: genome-wide study of methylation phenomena. *Curr Issues Mol Biol* 2002; 4: 111-128
- 32 Kawasaki H, Taira K. Induction of DNA methylation and gene silencing by short interfering RNAs in human cells. *Nature* 2004; 431: 211-217
- 33 Nan HM, Song YJ, Yun HY, Park JS, Kim H. Effects of dietary intake and genetic factors on hypermethylation of the hMLH1 gene promoter in gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 3834-3841
- 34 Esteller M, Corn PG, Baylin SB, Herman JG. A gene hypermethylation profile of human cancer. *Cancer Res* 2001; 61: 3225-3229
- 35 Miyamoto K, Ushijima T. Diagnostic and therapeutic applications of epigenetics. *Jpn J Clin Oncol* 2005; 35: 293-301
- 36 Plass C. Cancer epigenomics. *Hum Mol Genet* 2002; 11: 2479-2488
- 37 Wilson IM, Davies JJ, Weber M, Brown CJ, Alvarez CE, MacAulay C, Schubeler D, Lam WL. Epigenomics: mapping the methylome. *Cell Cycle* 2006; 5: 155-158
- 38 Callinan PA, Feinberg AP. The emerging science of epigenomics. *Hum Mol Genet* 2006; R95-R101
- 39 Gallou-Kabani C, Junien C. Nutritional epigenomics of metabolic syndrome: new perspective against the epidemic. *Diabetes* 2005; 54: 1899-1906
- 40 Szyf M. The DNA methylation machinery as a therapeutic target. *Curr Drug Targets* 2000; 1: 101-118
- 41 Worm J, Guldborg P. DNA methylation: an epigenetic pathway to cancer and a promising target for anticancer therapy. *J Oral Pathol Med* 2002; 31: 443-449
- 42 Verma M, Srivastava S. Epigenetics in cancer: implications for early detection and prevention. *Lancet Oncol* 2002; 3: 755-763
- 43 Laird PW. Oncogenic mechanisms mediated by DNA methylation. *Mol Med Today* 1997; 3: 223-229
- 44 Pfeifer GP, Steigerwald SD, Grunwald S. The DNA methylation system in proliferating and differentiated cells. *Cell Biophys* 1989; 15: 79-86
- 45 Guo ZS, Hong JA, Irvine KR, Chen GA, Spiess PJ, Liu Y, Zeng G, Wunderlich JR, Nguyen DM, Restifo NP, Schrupp DS. De novo induction of a cancer/testis antigen by 5-aza-2'-deoxycytidine augments adoptive immunotherapy in a murine tumor model. *Cancer Res* 2006; 66: 1105-1113
- 46 Liu Z, Zhang L, Ding F, Li J, Guo M, Li W, Wang Y, Yu Z, Zhan Q, Wu M, Liu Z. 5-Aza-2'-deoxycytidine induces retinoic acid receptor-beta(2) demethylation and growth inhibition in esophageal squamous carcinoma cells. *Cancer Lett* 2005; 230: 271-283
- 47 Hsi LC, Xi X, Wu Y, Lippman SM. The methyltransferase inhibitor 5-aza-2-deoxycytidine induces apoptosis via induction of 15-lipoxygenase-1 in colorectal cancer cells. *Mol Cancer Ther* 2005; 4: 1740-1746
- 48 Momparler RL. Epigenetic therapy of cancer with 5-aza-2'-deoxycytidine (decitabine). *Semin Oncol* 2005; 32: 443-451
- 49 de Vos D. Epigenetic drugs: a longstanding story.

- Semin Oncol* 2005; 32: 437-442
- 50 Glover AB, Leyland-Jones B. Biochemistry of azacitidine: a review. *Cancer Treat Rep* 1987; 71: 959-964
- 51 Grunwald S, Driever PH, Hoelzer D, Drahovsky D. Reduced methyl group acceptance of 1-beta-D-arabinofuranosylcytosine-containing DNA polymers. *Biochim Biophys Acta* 1988; 950: 366-373
- 52 Costello JF, Plass C. Methylation matters. *J Med Genet* 2001; 38: 285-303
- 53 Marmorstein R, Roth SY. Histone acetyltransferases: function, structure, and catalysis. *Curr Opin Genet Dev* 2001; 11: 155-161
- 54 Nakayama T, Takami Y. Participation of histones and histone-modifying enzymes in cell functions through alterations in chromatin structure. *J Biochem (Tokyo)* 2001; 129: 491-499
- 55 Kim HM, Lee K, Park BW, Ryu DK, Kim K, Lee CW, Park SK, Han JW, Lee HY, Lee HY, Han G. Synthesis, enzymatic inhibition, and cancer cell growth inhibition of novel delta-lactam-based histone deacetylase (HDAC) inhibitors. *Bioorg Med Chem Lett* 2006; 16: 4068-4070
- 56 Abramova MV, Pospelova TV, Nikulenkov FP, Hollander CM, Fornace AJ, Pospelov VA. G1/S arrest induced by HDAC inhibitor sodium butyrate in E1A+Ras transformed cells is mediated through down-regulation of E2F activity and stabilization of beta-catenin. *J Biol Chem* 2006
- 57 Joung KE, Min KN, An JY, Kim DK, Kong G, Sheen YY. Potent *in vivo* anti-breast cancer activity of IN-2001, a novel inhibitor of histone deacetylase, in MMTV/c-Neu mice. *Cancer Res* 2006; 66: 5394-5402
- 58 Myzak MC, Dashwood RH. Histone deacetylases as targets for dietary cancer preventive agents: lessons learned with butyrate, diallyl disulfide, and sulforaphane. *Curr Drug Targets* 2006; 7: 443-452
- 59 Pathil A, Armeanu S, Venturelli S, Mascagni P, Weiss TS, Gregor M, Lauer UM, Bitzer M. HDAC inhibitor treatment of hepatoma cells induces both TRAIL-independent apoptosis and restoration of sensitivity to TRAIL. *Hepatology* 2006; 43: 425-434
- 60 Burkhart BA, Hebbar PB, Trotter KW, Archer TK. Chromatin-dependent E1A activity modulates NF-kappaB RelA-mediated repression of glucocorticoid receptor-dependent transcription. *J Biol Chem* 2005; 280: 6349-6358
- 61 Wilson AJ, Byun DS, Popova N, Murray LB, L'Italien K, Sowa Y, Arango D, Velcich A, Augenlicht LH, Mariadason JM. Histone deacetylase 3 (HDAC3) and other class I HDACs regulate colon cell maturation and p21 expression and are deregulated in human colon cancer. *J Biol Chem* 2006; 281: 13548-13558
- 62 Yang X, Phillips DL, Ferguson AT, Nelson WG, Herman JG, Davidson NE. Synergistic activation of functional estrogen receptor (ER)-alpha by DNA methyltransferase and histone deacetylase inhibition in human ER-alpha-negative breast cancer cells. *Cancer Res* 2001; 61: 7025-7029
- 63 Kopelovich L, Crowell JA, Fay JR. The epigenome as a target for cancer chemoprevention. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95: 1747-1757
- 64 Jones PA, Martienssen R. A blueprint for a Human Epigenome Project: the AACR Human Epigenome Workshop. *Cancer Res* 2005; 65: 11241-11246
- 65 Gius D, Bradbury CM, Sun L, Awwad RT, Huang L, Smart DD, Bisht KS, Ho AS, Nguyen P. The epigenome as a molecular marker and target. *Cancer* 2005; 104: 1789-1793
- 66 Akhtar A, Cavalli G. The epigenome network of excellence. *PLoS Biol* 2005; 3: e177
- 67 Murrell A, Rakyan VK, Beck S. From genome to epigenome. *Hum Mol Genet* 2005; 1: R3-R10
- 68 Novik KL, Nimmrich I, Genc B, Maier S, Piepenbrock C, Olek A, Beck S. Epigenomics: genome-wide study of methylation phenomena. *Curr Issues Mol Biol* 2002; 4: 111-128
- 69 Paluszczak J, Baer-Dubowska W. Epigenome and cancer: new possibilities of cancer prevention and therapy? *Postepy Biochem* 2005; 51: 244-250
- 70 Bradbury J. Human epigenome project-up and running. *PLoS Biol* 2003; 1: E82

电编 张敏 编辑 潘伯荣