

hTERT表达的表观遗传调控研究进展

李伟, 陶凯雄

■背景资料

端粒酶通过合成DNA末端重复序列以弥补细胞分裂过程中的DNA丢失, 对维持染色体完整性具有重要作用, 其不仅与细胞老化密切相关, 在肿瘤细胞永生中也扮演重要角色, 而hTERT为端粒酶的催化亚单位, 具有高度肿瘤特异性, 表观遗传通过DNA甲基化, 组蛋白修饰和非编码RNA影响hTERT表达。

李伟, 陶凯雄, 华中科技大学同济医学院附属协和医院普外科 湖北省武汉市 430022

作者贡献分布: 本综述由李伟写作; 陶凯雄审校。

通讯作者: 陶凯雄, 主任医师, 博士生导师, 430022, 湖北省武汉市, 华中科技大学同济医学院附属协和医院普外科。

kaixgtao@public.wh.hb.cn

电话: 027-85351619

收稿日期: 2010-01-04 修回日期: 2010-03-09

接受日期: 2010-03-15 在线出版日期: 2010-04-08

Advances in research of the epigenetic regulation of hTERT expression

Wei Li, Kai-Xiong Tao

Wei Li, Kai-Xiong Tao, Department of General Surgery, Wuhan Union Hospital, Tongji Medical College of Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430022, Hubei Province, China

Correspondence to: Kai-Xiong Tao, Department of General Surgery, Wuhan Union Hospital, Tongji Medical College of Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430022, Hubei Province, China. kaixgtao@public.wh.hb.cn

Received: 2010-01-04 Revised: 2010-03-09

Accepted: 2010-03-15 Published online: 2010-04-08

Abstract

Human telomerase reverse transcriptase (hTERT), the catalytic subunit of the telomerase, is the rate-limiting component for telomerase activity. Epigenetic regulation of gene transcription does not change DNA sequences but depends on chemical modification of either DNA or histones or non-coding RNAs. Epigenetic regulation is inheritable and plays an important role in controlling gene expression. The expression of hTERT may also be subjected to epigenetic regulation, such as DNA methylation, histone acetylation and methylation, and non-coding RNAs.

Key Words: Telomerase reverse transcriptase; Epigenetics; Methylation; Acetylation; Non-coding RNA

Li W, Tao KX. Advances in research of the epigenetic regulation of hTERT expression. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2010; 18(10): 1026-1031

摘要

端粒酶逆转录酶(hTERT)是端粒酶的限速成

分, hTERT基因的表达调控对端粒酶表达活性调节起决定性作用。表观遗传学是在不改变DNA序列情况下, 通过DNA和组蛋白修饰或者非编码RNA影响基因表达, 这种改变具有可遗传性, 其在基因表达调控中具有重要作用。同样, 表观遗传学可通过DNA甲基化, 组蛋白乙酰化与甲基化和非编码RNA来调节hTERT基因表达, 是端粒酶活性调节的重要机制。

关键词: 端粒酶逆转录酶; 表观遗传学; 甲基化; 乙酰化; 非编码RNA

李伟, 陶凯雄. hTERT表达的表观遗传调控研究进展. *世界华人消化杂志* 2010; 18(10): 1026-1031

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/18/1026.asp>

0 引言

端粒酶以自身的RNA为模板逆转录合成端粒DNA重复序列并添加到端粒末端, 以补偿因细胞每次分裂而丢失的末端碱基, 从而保证染色体结构的稳定性和完整性, 其由端粒酶RNA组份(hTER)、催化亚单位(端粒酶逆转录酶, human telomerase reverse transcriptase, hTERT)和相关蛋白(TP1)组成。在大多数正常细胞中, 由于缺乏端粒维持机制, 随着细胞分裂次数的增多, 端粒逐渐缩短, 最终触发细胞凋亡信号, 使细胞发生衰老和凋亡。端粒酶活性在约90%的肿瘤细胞内呈阳性, 而正常组织细胞端粒酶为阴性^[1]。hTERT是端粒酶催化亚单位, 在DNA末端, 由TP1的协助, 以hTER的RNA为模板逆转录合成六核苷酸(TTAGGG)DNA末端重复序列, 弥补DNA因细胞分裂而丢失的片段, 从而保持DNA完整性^[2]。端粒酶活性的肿瘤特异性正是由于hTERT在90%的肿瘤细胞中表达, 而在绝大多数正常细胞不表达。与hTERT不同的是hTER和TP1为组成性表达, 即在正常细胞和肿瘤细胞中均有表达^[3-5]。因此, hTERT的表达调控成为端粒酶研究的焦点。表观遗传学是不改变DNA序列而使基因表达发生可遗传性变化, 使带有相同的DNA序列的各种组织细胞具有不同的基因表达模式和生物学功能。表观遗传学调控主要包

■同行评议者

颜宏利, 教授, 中国人民解放军第二军医大学遗传学教研室

括DNA甲基化、组蛋白乙酰化、组蛋白甲基化和非编码RNA等,他们不仅在组织发生和个体发育起着重要作用,在疾病的发生发展过程中同样扮演重要角色,特别是在肿瘤疾病中,可通过表观遗传学沉默抑癌基因、上调癌基因或改变其他效应基因而促进肿瘤的发生和进展。由于hTERT在肿瘤细胞的增殖中具有决定性作用,本文就表观遗传学对hTERT表达调控作一综述。

1 hTERT表达与DNA甲基化

DNA甲基化是一种表观遗传学修饰,在DNA甲基转移酶催化下,DNA的CpG二核苷酸中胞嘧啶的5位碳原子加上一个甲基基团,形成5甲基胞嘧啶。成簇分布的CpG二核苷酸G和C含量大于50%,碱基数大于200则构成CpG岛,常位于基因上游调控区,通过其甲基化状态影响着基因表达活性。甲基化的DNA与转录因子的亲和力下降,转录因子不能有效结合调控序列,从而抑制基因转录^[6]。另外,甲基化结合蛋白(MeCP)可与甲基化的DNA结合,募集蛋白复合体使局部染色体由开放状态转变成聚缩构象,间接阻碍转录因子的亲近^[7,8]。目前认为DNA甲基化主要通过上述两种机制来沉默基因表达,然而在端粒酶阳性细胞中hTERT启动子和第一、第二外显子成高甲基化状态,hTERT调控区高甲基化并没有沉默hTERT的表达。Cong等^[9]通过启动子删除分析表明hTERT基因启动子核心序列为ATG上游330 bp,同时第一和第二外显子对hTERT的表达也有重要作用,该调控区的GC含量高达78%。研究者对膀胱、脑、心、乳腺、结肠和肾等组织样本的hTERT启动子序列作了大规模分析表明,在端粒酶阳性细胞中,hTERT启动子核心区(-500 bp)呈现高度甲基化^[10,11]。Nomoto等^[12]对多个肿瘤细胞系和24例结直肠癌标本经亚硫酸氢盐处理后PCR和单链构象多态分析,他们发现11个细胞系hTERT启动子序列呈高甲基化状态;在肿瘤标本中,6例hTERT启动子序列完全甲基化,17例呈部分甲基化。Widschwendter等^[13]实验表明hTERT启动子甲基化在宫颈癌中明显高于正常宫颈组织,并且hTERT启动子甲基化程度越高预后越差。Moulin等^[14]在研究眼色素层黑色素瘤肿瘤相关基因启动子CpG岛甲基化状态时发现,hTERT启动子甲基化比例最高达52%,而RASSF1、RARβ和TIMP3启动子甲基化比例为10%左右,p16更低。Guilleret等^[15]用甲基化敏感的单链构象多态分析和亚硫酸氢盐修饰的测

序法对56个肿瘤细胞系和来自不同器官的肿瘤组织与正常组织的hTERT启动子核心序列中27个CpG位点分析,显示hTERT启动子甲基化与hTERT mRNA和端粒酶活性呈正相关。此后,他们用5-氮杂-2-脱氧胞苷(5-Aza-CdR)处理的端粒酶阳性细胞系Lan-1、Hela和Col15细胞,hTERT表达下降,并且在这些细胞中c-Myc没有发生明显改变,即5-Aza-CdR不是通过上调P16来降低c-Myc表达从而间接抑制hTERT表达^[16]。这些似乎表明高甲基化与hTERT表达有正向关系,即hTERT启动子高甲基化可促进hTERT表达,然而,这与目前认为的DNA甲基化沉默基因表达这一观点相反,可能是DNA甲基化对hTERT表达没有影响,hTERT启动子的高甲基化仅为肿瘤细胞中抑癌基因高甲基化时旁观者效应的结果,或者是hTERT启动子非必须区域普遍高甲基化掩盖局部低甲基化状态。Zinn等^[17]研究似乎证实这一点,他们发现hTERT启动子转录起始位点附近区域(-150 bp至+150 bp)的DNA低甲基化对hTERT表达具有决定性作用,此段非甲基化可富集乙酰化-H3K9和二甲基-H3K4,使染色体变为开放状态,促进转录因子的结合和hTERT转录,而甲基化DNA富集三甲基-H3K9和三甲基-H3K27,阻碍转录因子与hTERT启动子结合,抑制hTERT表达。Renaud等^[18]和Choi等^[19]也证实hTERT启动子完全甲基化使hTERT转录明显下降,局部低甲基化对hTERT的表达是必须的。同时他们发现CTCF(一种转录抑制因子)在hTERT第一外显子非甲基化状态下与之结合并抑制hTERT的转录起始,当第一外显子发生甲基化时,CTCF不能与此结合位点结合从而解除CTCF对hTERT表达的抑制作用,这部分解释甲基化可以促进hTERT表达的现象。但是,hTERT启动子其他区域高甲基化与hTERT表达的关系还不明确,其他区域高甲基化是否也能促进hTERT表达?这些都有待于进一步研究。

2 hTERT表达与组蛋白修饰

组蛋白修饰包括丝氨酸和苏氨酸残基的磷酸化、赖氨酸残基的乙酰化、赖氨酸和精氨酸残基的甲基化、谷氨酸残基的核糖苷化、赖氨酸残基的泛素化和小泛素样蛋白修饰。在表观遗传学中通常指组蛋白乙酰化和甲基化,乙酰化或甲基化的组蛋白直接改变染色体构象或者募集染色体质量塑复合体间接改变染色体构象,影响转录因子的亲近。Cong等^[20]研究表

■研究前沿

基因表达改变既有DNA序列改变,也有转录因子调控,还有蛋白质产物修饰,而表观遗传对基因表达调控同样具有重要作用,是近几年的研究热点,特别是microRNA,因此,hTERT表达的表观遗传调控也成为研究前沿。

■相关报道

Rebekah等认为hTERT基因转录起始点周围150 bp的DNA甲基化状态对hTERT基因转录具有决定作用, 尽管启动子其他区域高甲基化, 此区域的低甲基化仍可活化hTERT基因转录, 这似乎解释了肿瘤细胞中hTERT启动子区处于高甲基化状态这一现象。

明端粒酶阴性细胞可被组蛋白去乙酰化抑制剂(TSA)诱导表达hTERT mRNA和端粒酶活性, 在此过程中, Mad与hTERT启动子上E-box结合募集HDAC, 使组蛋白去乙酰化, 染色体转变为聚缩状态, 阻碍转录因子亲近和结合, 从而抑制转录。然而, 当E-box点突变时, TSA仍对hTERT启动子有诱导活性, 表明TSA的诱导同时也是Mad非依赖性的。Xu等^[21]也证实这个观点, 同时他们发现HL60细胞分化时, 由Myc/Max二聚体转变为Mad1/Max二聚体结合于hTERT启动子区的E-box, Mad募集HDAC抑制hTERT表达。Takakura等^[22]和Hou等^[23]则认为TSA诱导正常细胞表达hTERT是Sp1依赖的, 因为他们外源性过表达Sp1可以增强正常细胞对TSA的反应性, hTERT启动子区Sp1结合位点突变可减弱TSA的效应, 但是E-box位点突变没有使TSA的作用发生明显改变。SP1在正常细胞中可募集HDAC1抑制转录活性, 同时, Sp1又可与具有HAT活性的p300结合激活转录。可见Sp1对hTERT表达调控具有双重功能, 在不同的细胞环境中发挥着不同的功能。Sp3为Sp1的同簇分子, Sp3在神经酰胺抑制hTERT表达机制中起着关键作用^[24], 内源性神经酰胺使SP3发生去乙酰化, 去乙酰化的SP3与hTERT启动子具有更强结合力, 与DNA结合的SP3可募集HDAC1和抑制RNA-pol II与启动子结合从而抑制hTERT基因的转录活性^[25]。Xu等^[26]发现人乳头瘤病毒(HPV16)的E6可通过影响组蛋白修饰来上调hTERT表达, 在正常细胞中NFX1-91与共抑制复合体mSin3A/HDAC共同作用抑制hTERT启动子活性, 泛素连接酶E6/E6AP通过降解NFX1-91促进组蛋白H3和H4乙酰化, 同时促进H3K4二甲基化进而活化hTERT基因表达。通常认为正常体细胞不表达hTERT, 但成纤维细胞在特定的细胞周期表达hTERT^[27], Won等^[28]对其深入研究表明, 细胞周期依赖的E2F-pocket protein-HDAC复合体的动态改变在其过程起重要作用, 当成纤维细胞进入S期时, CGK1026抑制HDAC与E2F-pocket protein复合体组装, 从而阻止HDAC对基因表达的抑制效应。

组蛋白甲基化是组蛋白修饰的另一种重要形式, 通常发生于组蛋白的赖氨酸和精氨酸残基上。具体包括组蛋白H3上赖氨酸残基: H3K4 K3K9 H3K27 H3K36 H3K79, 精氨酸残基H3R2、H3R8、H3R17和H3R26, 组蛋白H4和H1分别为H4K20、H4R3和H1K26。近年来有文献报道组蛋白甲基化也参与hTERT表达

调控, Liu等^[29]研究证明在肿瘤细胞中, 组蛋白甲基转移酶SMYD3可结合于hTERT启动子, 使H3K4发生三甲基化和染色体构象改变, 利于c-Myc和SP1的结合, 沉默SMYD3不仅使H3K4甲基化减弱, 也导致H3乙酰化减弱, 最终下调hTERT mRNA的转录和端粒酶活性。Zhu等^[30]用ChIP证实精氨酸特异性去甲基化酶1(LSD1)可与hTERT启动子特定序列结合, 并且抑制肿瘤细胞中LSD1可增加hTERT启动子的H3K4二甲基化和H3乙酰化, 提高hTERT mRNA水平和端粒酶活性, 在分化的白血病细胞HL60中hTERT表达下调与hTERT启动子区LSD1富集正相关。他们认为LSD1和HDAC共同参与维持正常细胞的hTERT抑制状态。

3 hTERT表达与非编码RNA

非编码RNA是一些不编码蛋白质但对蛋白质合成有调控作用的RNA, 包括核糖体RNA(rRNA)、转运RNA(tRNA)、小核RNA(snRNA)、小干扰RNA(siRNA)、重复相关小干扰RNA(rasiRNA)和微小RNA(miRNA)等。近年来, RNA干扰和微小RNA成为基因表达调控的研究热点, 特别是miRNA。生物信息学预测约三分之一的蛋白质编码基因受miRNA调控。越来越多的实验证实非编码RNA与DNA甲基化、组蛋白修饰和染色体质量塑存在密切联系。大量实验证实内源性双链RNA可与相应的启动子序列结合, 促使结合处特定的CG发生从头甲基化甚至Cs也出现甲基化^[31-34]。Ziberman等^[35]发现长siRNAs与AGO4蛋白共同作用, 不仅可影响DNA甲基化还可抑制组蛋白甲基化。近年来, 不同的实验室报道用不同的方法构建siRNA表达载体并能成功阻断hTERT的表达, 促进肿瘤细胞衰老凋亡^[36-40]。新近的研究显示miRNA的表达也受到表观遗传学直接的调控, Lujambio等^[41]实验发现在结肠癌细胞系HCT-116中, microRNA124a基因转录起始点上游高度甲基化, 甲基化后募集MeCP2和MBD2, 抑制H3和H4乙酰化和H3K4甲基化, 最终下调microRNA124a表达。miRNA124a的靶基因是CDK6, miRNA124a表达下降减弱对CDK6的抑制作用, 从而促进肿瘤的进展。Kozaki等^[42]对18种口腔鳞状细胞癌细胞系研究发现148个miRNA中有54个表达下降, 其中miR-34b、miR-137、miR-193a和miR-203表达与启动子甲基化状态呈负相关, 可被5-Aza-CdR诱导上调, miR-137和miR-193a的改变最为显著。miR-137

和miR-193a的靶基因分别为周期素依赖激酶6(CDK6)和E2F, 肿瘤细胞可通过DNA甲基化抑制miR-137和miR-193a表达, 上调CDK6和E2F表达, 从而促进自身的进展。Grady等^[43]发现在结肠癌细胞中DNA甲基化可调控hsa-miR-342的表达, 并且hsa-miR-342调控区的甲基化改变可能是结肠癌进展的早期事件。可见, 非编码RNA特别是microRNA与DNA甲基化和组蛋白修饰在调控基因表达方面是相关的。随着miRNA成为基因表达调控中研究热点, miRNA在端粒酶表达调控中的作用也逐渐被认识, Mitomo等^[44]在对低分化甲状腺癌细胞研究发现miR-138表达与hTERT的表达呈显著性负相关, 外源性过表达miR-138可明显下调hTERT表达, 并且转染miR-138前体分子可抑制连接有hTERT 3'非翻译区的报告载体的荧光素酶表达活性, 他们推测miR-138与hTERT的mRNA 3'UTR靶点结合阻碍mRNA有效翻译, 从而下调hTERT表达, 抑制低分化甲状腺癌细胞端粒酶活性。Miura等^[45]研究发现在胶质母细胞瘤A172细胞、中度分化干细胞癌细胞(HMc-Li7)和低分化肝癌细胞系(HLF)中RGM249(编码miRNA前体基因)的表达可抑制hTERT基因转录, 降低hTERT mRNA水平。miRNA虽有广泛的基因调控功能, 可对细胞增殖、分化、凋亡和应激反应等多方面进行调控, 但由于其为近几年才被重视的分子, 对其具体调控功能知之甚少。因此, miRNA的靶基因定位、miRNA对hTERT表达调控的具体机制、DNA甲基化和组蛋白修饰是否可以与miRNA相互作用来调控hTERT表达等尚需进一步研究。

4 结论

研究hTERT的表达调控不仅对生物的老化和死亡有更深入的了解, 更重要的是对疾病特别是肿瘤的发生发展有更清晰的认识, 从而为肿瘤的诊断和治疗提供新途径。已有研究表明hTERT siRNA不仅单独可抑制乳腺癌细胞的增殖, 与多柔比星联合使用, 还能明显增强后者的杀乳腺癌细胞效应^[46]。Nakamura等^[36]在体外实验证实hTERT siRNA可增加HeLa和SiHah细胞对电离辐射和博来霉素的敏感性; 而Guo等^[47]在小鼠体内实验显示, 表达hTERT siRNA的腺病毒可明显增强顺铂抑制种植瘤细胞SMMC-7721和HepG2生长效应。这些研究为表观遗传调控hTERT表达在肿瘤治疗的应用方面奠定理论基础。hTERT的表观遗传学调控从另一角度揭示了端粒酶的

调控机制, 表观遗传学主要通过DNA甲基化、组蛋白修饰和非编码RNA调节hTERT表达水平。在很多肿瘤细胞中hTERT启动子高甲基化状态与hTERT表达水平正相关, 但高甲基化在hTERT表达调控中的具体生物效应还不是很明确, 这还有待于深入研究。组蛋白修饰本身及与甲基化的相互作用对hTERT表达的影响也需进一步探索。非编码RNA特别是miRNAs对基因表达有如此广泛的调控功能, 其生物学效应逐渐被重视, miRNAs对hTERT的表达调控也将成为研究热点。

5 参考文献

- 1 Kim NW, Piatyszek MA, Prowse KR, Harley CB, West MD, Ho PL, Coviello GM, Wright WE, Weinrich SL, Shay JW. Specific association of human telomerase activity with immortal cells and cancer. *Science* 1994; 266: 2011-2015
- 2 Harrington L, McPhail T, Mar V, Zhou W, Oulton R, Bass MB, Arruda I, Robinson MO. A mammalian telomerase-associated protein. *Science* 1997; 275: 973-977
- 3 Takakura M, Kyo S, Kanaya T, Tanaka M, Inoue M. Expression of human telomerase subunits and correlation with telomerase activity in cervical cancer. *Cancer Res* 1998; 58: 1558-1561
- 4 Kanaya T, Kyo S, Takakura M, Ito H, Namiki M, Inoue M. hTERT is a critical determinant of telomerase activity in renal-cell carcinoma. *Int J Cancer* 1998; 78: 539-543
- 5 Kyo S, Kanaya T, Takakura M, Tanaka M, Inoue M. Human telomerase reverse transcriptase as a critical determinant of telomerase activity in normal and malignant endometrial tissues. *Int J Cancer* 1999; 80: 60-63
- 6 Clark SJ, Harrison J, Molloy PL. Sp1 binding is inhibited by (m)Cp(m)CpG methylation. *Gene* 1997; 195: 67-71
- 7 Meehan RR, Lewis JD, McKay S, Kleiner EL, Bird AP. Identification of a mammalian protein that binds specifically to DNA containing methylated CpGs. *Cell* 1989; 58: 499-507
- 8 Lewis JD, Meehan RR, Henzel WJ, Maurer-Fogy I, Jeppesen P, Klein F, Bird A. Purification, sequence, and cellular localization of a novel chromosomal protein that binds to methylated DNA. *Cell* 1992; 69: 905-914
- 9 Cong YS, Wen J, Bacchetti S. The human telomerase catalytic subunit hTERT: organization of the gene and characterization of the promoter. *Hum Mol Genet* 1999; 8: 137-142
- 10 Guilleret I, Benhattar J. Unusual distribution of DNA methylation within the hTERT CpG island in tissues and cell lines. *Biochem Biophys Res Commun* 2004; 325: 1037-1043
- 11 Choi JH, Park SH, Park J, Park BG, Cha SJ, Kong KH, Lee KH, Park AJ. Site-specific methylation of CpG nucleotides in the hTERT promoter region can control the expression of hTERT during malignant progression of colorectal carcinoma. *Biochem Biophys Res Commun* 2007; 361: 615-620
- 12 Nomoto K, Maekawa M, Sugano K, Ushiana M,

■创新盘点

本文从基因表达调控的另一方式, 即表观遗传学角度比较全面地阐述了DNA甲基化、组蛋白修饰和非编码RNA对hTERT表达的调控。

■应用要点

端粒酶几乎是大多肿瘤细胞永生化的必须“工具”，研究hTERT表达调控机制可为阻断肿瘤细胞增殖提供新的途径，为肿瘤治疗提供新的靶点。

- Fukayama N, Fujita S, Kakizoe T. Methylation status and expression of human telomerase reverse transcriptase mRNA in relation to hypermethylation of the p16 gene in colorectal cancers as analyzed by bisulfite PCR-SSCP. *Jpn J Clin Oncol* 2002; 32: 3-8
- 13 Widschwendter A, Müller HM, Hubalek MM, Wiedemair A, Fiegl H, Goebel G, Mueller-Holzner E, Marth C, Widschwendter M. Methylation status and expression of human telomerase reverse transcriptase in ovarian and cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2004; 93: 407-416
- 14 Moulin AP, Clément G, Bosman FT, Zografos L, Benhattar J. Methylation of CpG island promoters in uveal melanoma. *Br J Ophthalmol* 2008; 92: 281-285
- 15 Guilleret I, Yan P, Grange F, Braunschweig R, Bosman FT, Benhattar J. Hypermethylation of the human telomerase catalytic subunit (hTERT) gene correlates with telomerase activity. *Int J Cancer* 2002; 101: 335-341
- 16 Guilleret I, Benhattar J. Demethylation of the human telomerase catalytic subunit (hTERT) gene promoter reduced hTERT expression and telomerase activity and shortened telomeres. *Exp Cell Res* 2003; 289: 326-334
- 17 Zinn RL, Pruitt K, Eguchi S, Baylin SB, Herman JG. hTERT is expressed in cancer cell lines despite promoter DNA methylation by preservation of unmethylated DNA and active chromatin around the transcription start site. *Cancer Res* 2007; 67: 194-201
- 18 Renaud S, Loukinov D, Abdullaev Z, Guilleret I, Bosman FT, Lobanenko V, Benhattar J. Dual role of DNA methylation inside and outside of CTCF-binding regions in the transcriptional regulation of the telomerase hTERT gene. *Nucleic Acids Res* 2007; 35: 1245-1256
- 19 Choi JH, Min NY, Park J, Kim JH, Park SH, Ko YJ, Kang Y, Moon YJ, Rhee S, Ham SW, Park AJ, Lee KH. TSA-induced DNMT1 down-regulation represses hTERT expression via recruiting CTCF into demethylated core promoter region of hTERT in HCT116. *Biochem Biophys Res Commun* 2010; 391: 449-454
- 20 Cong YS, Bacchetti S. Histone deacetylation is involved in the transcriptional repression of hTERT in normal human cells. *J Biol Chem* 2000; 275: 35665-35668
- 21 Xu D, Popov N, Hou M, Wang Q, Björkholm M, Gruber A, Menkel AR, Henriksson M. Switch from Myc/Max to Mad1/Max binding and decrease in histone acetylation at the telomerase reverse transcriptase promoter during differentiation of HL60 cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001; 98: 3826-3831
- 22 Takakura M, Kyo S, Sowa Y, Wang Z, Yatabe N, Maida Y, Tanaka M, Inoue M. Telomerase activation by histone deacetylase inhibitor in normal cells. *Nucleic Acids Res* 2001; 29: 3006-3011
- 23 Hou M, Wang X, Popov N, Zhang A, Zhao X, Zhou R, Zetterberg A, Björkholm M, Henriksson M, Gruber A, Xu D. The histone deacetylase inhibitor trichostatin A derepresses the telomerase reverse transcriptase (hTERT) gene in human cells. *Exp Cell Res* 2002; 274: 25-34
- 24 Wooten LG, Ogretmen B. Sp1/Sp3-dependent regulation of human telomerase reverse transcriptase promoter activity by the bioactive sphingolipid ceramide. *J Biol Chem* 2005; 280: 28867-28876
- 25 Wooten-Blanks LG, Song P, Senkal CE, Ogretmen B. Mechanisms of ceramide-mediated repression of the human telomerase reverse transcriptase promoter via deacetylation of Sp3 by histone deacetylase 1. *FASEB J* 2007; 21: 3386-3397
- 26 Xu M, Luo W, Elzi DJ, Grandori C, Galloway DA. NFX1 interacts with mSin3A/histone deacetylase to repress hTERT transcription in keratinocytes. *Mol Cell Biol* 2008; 28: 4819-4828
- 27 Masutomi K, Yu EY, Khurts S, Ben-Porath I, Currier JL, Metz GB, Brooks MW, Kaneko S, Murakami S, DeCaprio JA, Weinberg RA, Stewart SA, Hahn WC. Telomerase maintains telomere structure in normal human cells. *Cell* 2003; 114: 241-253
- 28 Won J, Chang S, Oh S, Kim TK. Small-molecule-based identification of dynamic assembly of E2F-pocket protein-histone deacetylase complex for telomerase regulation in human cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004; 101: 11328-11333
- 29 Liu C, Fang X, Ge Z, Jalink M, Kyo S, Björkholm M, Gruber A, Sjöberg J, Xu D. The telomerase reverse transcriptase (hTERT) gene is a direct target of the histone methyltransferase SMYD3. *Cancer Res* 2007; 67: 2626-2631
- 30 Zhu Q, Liu C, Ge Z, Fang X, Zhang X, Strååt K, Björkholm M, Xu D. Lysine-specific demethylase 1 (LSD1) is required for the transcriptional repression of the telomerase reverse transcriptase (hTERT) gene. *PLoS One* 2008; 3: e1446
- 31 Mette MF, Aufsatz W, van der Winden J, Matzke MA, Matzke AJ. Transcriptional silencing and promoter methylation triggered by double-stranded RNA. *EMBO J* 2000; 19: 5194-5201
- 32 Wassenegger M. RNA-directed DNA methylation. *Plant Mol Biol* 2000; 43: 203-220
- 33 Aufsatz W, Mette MF, van der Winden J, Matzke AJ, Matzke M. RNA-directed DNA methylation in Arabidopsis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002; 99 Suppl 4: 16499-16506
- 34 Verdel A, Vavasseur A, Le Gorrec M, Touat-Todeschini L. Common themes in siRNA-mediated epigenetic silencing pathways. *Int J Dev Biol* 2009; 53: 245-257
- 35 Zilberman D, Cao X, Jacobsen SE. ARGONAUTE4 control of locus-specific siRNA accumulation and DNA and histone methylation. *Science* 2003; 299: 716-719
- 36 Nakamura M, Masutomi K, Kyo S, Hashimoto M, Maida Y, Kanaya T, Tanaka M, Hahn WC, Inoue M. Efficient inhibition of human telomerase reverse transcriptase expression by RNA interference sensitizes cancer cells to ionizing radiation and chemotherapy. *Hum Gene Ther* 2005; 16: 859-868
- 37 Li S, Rosenberg JE, Donjacour AA, Botchkina IL, Hom YK, Cunha GR, Blackburn EH. Rapid inhibition of cancer cell growth induced by lentiviral delivery and expression of mutant-template telomerase RNA and anti-telomerase short-interfering RNA. *Cancer Res* 2004; 64: 4833-4840
- 38 Sciamanna I, Landriscina M, Pittoggi C, Quirino M, Mearelli C, Beraldi R, Mattei E, Serafino A, Cassano A, Sinibaldi-Vallebona P, Garaci E, Barone C, Spadafora C. Inhibition of endogenous reverse transcriptase antagonizes human tumor growth.

- Oncogene* 2005; 24: 3923-3931
- 39 de Souza Nascimento P, Alves G, Fiedler W. Telomerase inhibition by an siRNA directed against hTERT leads to telomere attrition in HT29 cells. *Oncol Rep* 2006; 16: 423-428
- 40 Miri-Moghaddam E, Deezagi A, Soheili ZS. Downregulation of telomerase activity in human promyelocytic cell line using RNA interference. *Ann Hematol* 2009; 88: 1169-1176
- 41 Lujambio A, Ropero S, Ballestar E, Fraga MF, Cerrato C, Setién F, Casado S, Suarez-Gauthier A, Sanchez-Cespedes M, Git A, Spiteri I, Das PP, Caldas C, Miska E, Esteller M. Genetic unmasking of an epigenetically silenced microRNA in human cancer cells. *Cancer Res* 2007; 67: 1424-1429
- 42 Kozaki K, Imoto I, Mogi S, Omura K, Inazawa J. Exploration of tumor-suppressive microRNAs silenced by DNA hypermethylation in oral cancer. *Cancer Res* 2008; 68: 2094-2105
- 43 Grady WM, Parkin RK, Mitchell PS, Lee JH, Kim YH, Tsuchiya KD, Washington MK, Paraskeva C, Willson JK, Kaz AM, Kroh EM, Allen A, Fritz BR, Markowitz SD, Tewari M. Epigenetic silencing of the intronic microRNA hsa-miR-342 and its host gene EVL in colorectal cancer. *Oncogene* 2008; 27: 3880-3888
- 44 Mitomo S, Maesawa C, Ogasawara S, Iwaya T, Shibazaki M, Yashima-Abo A, Kotani K, Oikawa H, Sakurai E, Izutsu N, Kato K, Komatsu H, Ikeda K, Wakabayashi G, Masuda T. Downregulation of miR-138 is associated with overexpression of human telomerase reverse transcriptase protein in human anaplastic thyroid carcinoma cell lines. *Cancer Sci* 2008; 99: 280-286
- 45 Miura N, Sato R, Tsukamoto T, Shimizu M, Kabashima H, Takeda M, Takahashi S, Harada T, West JE, Drabkin H, Mejia JE, Shiota G, Murawaki Y, Virmani A, Gazdar AF, Oshimura M, Hasegawa J. A noncoding RNA gene on chromosome 10p15.3 may function upstream of hTERT. *BMC Mol Biol* 2009; 10: 5
- 46 Dong X, Liu A, Zer C, Feng J, Zhen Z, Yang M, Zhong L. siRNA inhibition of telomerase enhances the anti-cancer effect of doxorubicin in breast cancer cells. *BMC Cancer* 2009; 9: 133
- 47 Guo X, Wang W, Zhou F, Lu Z, Fang R, Jia F, Bu X, Li R, Zhang B, Wu M, Wei L. siRNA-mediated inhibition of hTERT enhances chemosensitivity of hepatocellular carcinoma. *Cancer Biol Ther* 2008; 7: 1555-1560

■同行评价

本文选题为当前热点问题, 内容丰富, 参考文献引用合理, 具有较好的可读性。

编辑 李军亮 电编 何基才

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2010年版权归世界华人消化杂志

• 消息 •

《中国期刊引证报告(扩刊版)》发布《世界华人消化杂志》 2008年影响因子0.729

本刊讯 《中国期刊引证报告(扩刊版)》是依托中国科学技术信息研究所国家工程技术数字图书馆“知识服务”系统, 在“万方数据-数字化期刊群”基础上, 结合中国科技论文与引文数据库(CSTPCD), 以我国正式出版的各学科6108种中英文期刊为统计源期刊。对全部期刊的引文数据, 严格按题名、作者、刊名、年、卷、期、页等进行分项切分后, 进行规范化处理和有效链接, 经统计分析, 编制而成。2008年《世界华人消化杂志》总被引频次3683次, 影响因子0.729, 即年指标0.142, 引用期刊数732, 学科扩散指标0.533, 被引半衰期4.303, H指数8。(编辑部主任: 李军亮 2010-01-08)