

胰腺癌中表观遗传修饰研究进展

王霞, 王晖, 张啸

王霞, 王晖, 张啸, 杭州市第一人民医院消化内科 浙江省杭州市 310006

杭州市科技发展计划项目基金资助项目, No. 20080333Q02

作者贡献分布: 本文综述由王霞与王晖完成; 张啸审校。

通讯作者: 王霞, 主治医师, 310006, 浙江省杭州市, 杭州市第一人民医院消化内科. wang78xia@hotmail.com

电话: 0571-87065701

收稿日期: 2010-01-02 修回日期: 2010-03-12

接受日期: 2010-03-23 在线出版日期: 2010-04-18

Epigenetics: a new frontier in pancreatic cancer research

Xia Wang, Hui Wang, Xiao Zhang

Xia Wang, Hui Wang, Xiao Zhang, Department of Gastroenterology, Hangzhou First People's Hospital, Hangzhou 310006, Zhejiang Province, China

Supported by: the Science and Technology Development Program of Hangzhou City, No. 20080333Q02

Correspondence to: Xia Wang, Department of Gastroenterology, Hangzhou First People's Hospital, Hangzhou 310006, Zhejiang Province, China. wang78xia@hotmail.com

Received: 2010-01-02 Revised: 2010-03-12

Accepted: 2010-03-23 Published online: 2010-04-18

Abstract

Pancreatic cancer is an epigenetic disease, as it is a genetic disease. Both genetic (at both the chromosomal and nucleotide levels) and epigenetic alterations (DNA methylation, histone acetylation and RNA interference) are involved in the pathogenesis of pancreatic cancer. The detection and quantification of DNA methylation alterations in pancreatic juice is likely a promising tool for the diagnosis of pancreatic cancer. Epigenetic alterations constitute attractive therapeutic targets for pancreatic cancer. In this review, we briefly summarize recent research findings on epigenetic alterations in pancreatic cancer and discuss their biological and clinical implications.

Key Words: Pancreatic cancer; Epigenetics; DNA methylation; Histone modification

Wang X, Wang H, Zhang X. Epigenetics: a new frontier in pancreatic cancer research. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2010; 18(11): 1141-1146

摘要

胰腺癌的形成受遗传学和表观遗传修饰的影响。基因突变或缺失(遗传学)参与肿瘤的形成, DNA甲基化、组蛋白修饰和RNA干扰等(表观遗传修饰)调节基因表达。随着基因组筛选技术的发展, 胰液中DNA甲基化定量检测是诊断胰腺癌的潜在工具, 以DNA甲基化和组蛋白乙酰化为基础的表观遗传学是胰腺癌治疗领域中的新靶点。本文对胰腺癌发生发展过程中出现的表遗传修饰异常, 以及其生物学和临床意义前景作一介绍。

关键词: 胰腺癌; 表观遗传修饰; DNA甲基化; 组蛋白修饰

王霞, 王晖, 张啸. 胰腺癌中表观遗传修饰研究进展. 世界华人消化杂志 2010; 18(11): 1141-1146

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/18/1141.asp>

0 引言

胰腺癌恶性程度较高、不易早期发现, 且预后较差, 其发病分子机制尚不是十分清楚。在過去几十年的研究中, 认为基因突变或缺失对肿瘤的形成非常重要, 发现了许多癌基因和抑制基因, 然而基因治疗并未取得满意效果, 攻克癌症还任重道远^[1]。自Waddington提出“表观遗传学(epigenetics)”, 人们逐渐认识到生长发育、肿瘤形成过程涉及各种基因如何适应内外环境的变化, 从而实现在时间和空间上表达的调控^[2]。随着DNA甲基化检测技术的发展, 以表观遗传修饰为靶点药物的研发为胰腺癌的诊断和治疗带来了新的思路。本文对胰腺癌表观遗传修饰的特点及其生物学和临床意义作一介绍。

1 表观遗传修饰特点

基因表达的调控通常有两种形式: 其一, 是传统意义上遗传信息, 即DNA序列所提供的遗传信息(如基因突变和缺失); 其二, 是表观遗传水平修饰(epigenetic modification), 影响基因转录活性而不涉及DNA序列的改变, 他提供何时、何地、以何种方式去应用遗传信息的指令。对肿

■背景资料

胰腺癌是临床上常见的消化系统肿瘤之一, 其发生发展是个多因素、多阶段和多基因改变的过程, 随着人类基因组计划的完成, 表观遗传修饰逐渐成为探索人类肿瘤发生发展的热点。DNA甲基化和组蛋白修饰异常与胰腺癌的临床病理特征和预后相关。

■同行评议者

黄恒青, 主任医师, 福建省第二人民医院消化内科

■研发前沿

DNA甲基化异常,是当前胰腺癌表观遗传研究中的热点,而参与胰腺癌发生发展过程中癌基因或抑癌基因甲基化状态变化复杂多样,这就为随后的验证工作设置了较大障碍,如何在大量的候选标志物中找到真正有效的诊断标志物,还需研究者们进一步深入探究.

表 1 胰腺癌常见基因甲基化异常高表达及其染色体位点和功能

基因名称	基因位点	功能(明确或待定)	甲基化率(
			胰腺癌细胞系中	胰腺癌组织或种植后
TFPI-2	7q22	丝氨酸蛋白酶抑制因子	82	73
SPARC	5q31.3-q32	细胞基质相互作用, 细胞生长抑制因子	94	88
BNIP3	10q26.3	低氧诱导细胞死亡	90	80
TSLC1/IGSF4	11q23.2	细胞间/细胞基质间相互作用	24	27
CDKN1A/p16	9p21	细胞周期依赖性蛋白激酶抑制因子	33	14
CDKN1C/p57KIP2	11p15.5	细胞周期依赖性蛋白激酶抑制因子	78	未测
ppENK	8q23-q24	阿片样生长因子	100	91
SOCS-1	16p13.13	JAK/STAT通路抑制因子	32	22
WWOX	16q23.3-q24.1	甾体类固醇代谢物, 细胞凋亡因子	22	13
DUSP6	12q21-q22	MAPK负调控因子	13	42
Reprimo	2q23.3	p53诱导的G2/M 细胞周期抑制因子	91	80
HHIP	4q28-q32	Hedgehog通路负调控因子	50	47
MLH1	3p21.3	DNA错配修复因子	0	6
RARB	3p24	细胞生长调控因子	56	11
Cyclin D2	12p13	细胞周期调控因子	86	65
FOXE1	9q22	甲状腺激素转录因子	64	75
NPTX2	7q21.3-q22.1	神经因子转运蛋白	95	100

瘤形成过程中基因表达调控来说,有时后者更为重要.表观遗传修饰的分子机制主要有: DNA甲基化的修饰,组蛋白的修饰和染色质重塑,非编码RNA的调控(如RNA干扰和微小RNA)等^[3,4].

2 胰腺癌中DNA甲基化修饰异常及其机制

胰腺癌中基因组整体甲基化水平降低,导致遗传不稳定性增加;组织特异性基因的启动子区域出现从头甲基化,抑癌基因过度甲基化而失活,癌基因多为甲基化不足或去甲基化,导致重新开放或异常表达,细胞发生转化并向恶变发展.

2.1 DNA高甲基化与胰腺癌 高甲基化介导的基因失活是胰腺癌发生发展中的普遍现象,如APC, TSLC1/IGSF4, SOCS-1, cyclin D2, RASSF1A, WWOX, RUNX3, CDH13, DUSP6和HHIP(Hedgehog interacting protein)的异常与胰腺癌的关系已得到广泛认可^[5-7].胰腺癌中发生突变的p16^{INK4a}中未检出甲基化,而保持野生型序列的p16^{INK4a}其启动子CpG岛则被甲基化,基因突变和启动子甲基化均可使p16^{INK4a}失活,但两者不会同时存在^[8].pp ENK和p16^{INK4a}高甲基化的发生率在胰腺癌前病变-胰上皮内瘤和胰腺癌病变过程中逐渐增加,一般认为pp ENK和p16^{INK4a}甲基化是胰腺癌发生发展过程中的中晚期事件,抑癌基因高甲基化可促进胰腺癌发展^[9,10].采用高通流量寡核苷酸微阵列技术研究胰腺癌的甲基化位点,发现4种胰腺癌细胞系中有475个候选基因可由

DNA甲基转移酶(DNA methyltransferase, Dnmt)抑制剂5-aza-dC诱导再表达,有11个基因存在高甲基化,如UCHL1/PGP9.5、Reprimo在80%的胰腺癌中呈高甲基化^[6,11].甲基化差异分析研究胰腺癌发现27个CpG岛存在甲基化异常,其中13个基因高甲基化失活,SPARC和TFPI-2在正常的胰腺上皮细胞中表达,在多数胰腺癌细胞系中不表达. DNA高甲基化与胰腺癌的肿瘤生长、侵袭、转移和化疗药物耐药性有关,SPARC基因表达有助于增加胰腺癌对化疗和放疗的敏感性^[12],WWOX是一抑癌基因,转染WWOX可抑制胰腺癌细胞凋亡和集落形成^[13],TFPI-2是新近发现的组织因子通路抑制2,维持细胞外基质完整性,抑制胰腺癌细胞增殖、转移和侵袭力^[2,14].BNIP3是低氧诱导的凋亡前基因,BNIP3的丢失可增加细胞对低氧诱导凋亡和化疗药物吉西他滨的耐受性^[15,16].目前通过基因筛查胰腺癌DNA甲基化状态,其中常见基因甲基化异常高表达及其染色体位点和功能见表1.

2.2 DNA低甲基化与胰腺癌 DNA低甲基化包括全基因的低甲基化和局部位点低甲基化,这与叶酸代谢异常有关,参与甲基化形成的维生素B12和叶酸的缺乏可增加胰腺癌等肿瘤的发病风险^[17].研究表明亚甲基四氢叶酸还原酶的缺乏可导致DNA低甲基化和染色体的丢失,进一步证实了全基因的低甲基化可增加基因的不稳定性^[18].胰腺癌甲基化筛查表明有7个基因clau-

表 2 胰腺癌常见基因甲基化异常低表达及其染色体位点和功能

基因名称	基因位点	功能(明确或待定)	甲基化率	
			胰腺癌细胞系中	胰腺癌组织或种植后
14-3-3sigma/stratifin	1p36.11	p53诱导的G ₂ /M细胞周期抑制因子	85	97
Maspin/SERPINB5	18q21.3	调节细胞有丝分裂和细胞死亡	87	94
S100P	4p16	细胞周期和细胞分化	57	88
trefoil factor 2	21q22.3	分泌性多肽, 上皮细胞修复	65	84
Claudin 4	7q11.23	细胞黏附和侵袭	85	89
Mesothelin	16p13.3	细胞表面抗原和细胞黏附	40	92
PSCA	8q24.2	细胞表面抗原和细胞分化	30	54
S100A4	1q21	有丝分裂、侵袭和微管蛋白聚合作用	50	76
Lipocalin2	9q34	上皮细胞分化	80	92

din4, lipocalin2, 14-3-3sigma/stratifin, trefoil factor2, S100A4, mesothelin和前列腺干细胞抗原在胰腺癌上皮细胞内高表达, 而在正常胰腺细胞内不表达, 高通量DNA芯片分析S100P和maspin也呈低甲基化状态^[19,20], S100A4基因在胰腺癌中过度表达, 这与第1内含子特定CpG位点低甲基化有关^[16]. 常见基因甲基化异常低表达及其染色体位点和功能见表2.

2.3 DNA甲基化异常的分子机制 DNA甲基化是在Dnmt的作用下, 以S-腺苷甲硫氨酸为甲基供体, 将甲基基团转移到胞嘧啶和鸟嘌呤(CpG)的二核苷酸的胞嘧啶中5位碳原子上. Dnmt1主要起维持甲基化作用, Dnmt3a和Dnmt3b则以从头甲基化为主. 生理情况下, CpG岛多为非甲基化, 大部分散在的CpG二核苷酸则为甲基化状态. DNA甲基化也可能是基因序列改变、转录因子的丢失或启动子转录活性改变之后的继发事件, 阻断肿瘤细胞系中DNA甲基化酶基因, 发现组蛋白修饰(组蛋白H3-9甲基化)可导致p16基因静默^[21]. 最近一项研究采用RNA干扰阻断雌激素受体表达, 可导致雌激素下游基因的失活, 主要机制是通过招募多梳抑制子和组蛋白去乙酰化酶结合在启动子上, 导致启动子CpG岛甲基化聚集, RNA干扰是小片段双链RNA(20-30 bp)分子阻断或降低同源基因表达的现象, 可诱导靶向基因DNA甲基化^[22]. 微小RNA在基因转录后调控中作用可能与DNA甲基化和组蛋白乙酰化密切相关^[3,23].

3 胰腺癌组蛋白修饰及染色质重塑

组蛋白修饰、多梳单位和异染色质蛋白1可引起核小体结构发生变化, 导致染色质重塑, 影响各类转录因子与DNA的结合, 从而影响基因的

转录.

3.1 组蛋白修饰 在真核细胞中, DNA以染色质的形式存在. 核小体是染色质的基本组成单位, 其核心主要由4种组蛋白(H2A, H2B, H3和H4)构成. 组蛋白尾部可受多种共价修饰, 包括乙酰化、甲基化、磷酸化、泛素化及ADP核糖基化. 其中组蛋白赖氨酸甲基化与基因转录调节、基因组整合密切相关. 组蛋白赖氨酸甲基化依据其甲基化位点的不同呈现不同的生物学效应^[35]. 一般认为, H3K9(组蛋白H3第9位赖氨酸残基)和H3K27甲基化与基因转录抑制相关. 组蛋白修饰(乙酰化、磷酸化等)是可逆的动态过程, 组蛋白乙酰基转移酶(histone acetyltransferases, HATs)将乙酰辅酶A的乙酰基部分转移到核心组蛋白氨基末端上特定Lys残基的ε-氨基基团. 组蛋白去乙酰化酶(histone deacetylases, HDACs), 则移去组蛋白Lys残基上的乙酰基, 抑制转录. HATs(例如p300/CBP、pCAF、ACTR等)或HDACs可与一些癌基因和抑癌基因产物相互作用, 从而修饰或介导这些产物与细胞分化和细胞增殖有关的基因. 组蛋白磷酸化主要影响信号传导通路相关激酶的活性, c-fos基因的活化与H3的磷酸化有关^[24]. EGF受体抑制剂和MAPK抑制剂联合可有效抑制胰腺癌细胞生长, MEK抑制剂可增加胰腺癌细胞对化疗药物的敏感性^[25]. 胰腺导管内乳头状黏液性肿瘤和正常胰腺导管上皮对比研究发现, CDKN1C/p57KIP2在肿瘤组织内低表达与CDKN1C启动子高甲基化和组蛋白乙酰化有关, LIT1基因低甲基化时CDKN1C等位基因的缺失也可导致CDKN1C低表达^[24].

3.2 多梳 多梳(Polycomb)是指兆道尔顿的大分子复合物, 维持胚胎干细胞生物学和个体器官生长发育, 一些基因在胚胎发育期静默可持续到

■相关报道

Mastubayashi等发现慢性胰腺炎患者胰液中基因甲基化发生率低于胰腺癌患者, 采用DNA甲基化异常标志物代替基因突变是今后筛查胰腺癌的研究方向, 具有重要的诊断价值.

■创新盘点

本文对胰腺癌发生发展过程中出现的表遗传修饰异常作一综述,重点介绍DNA甲基化、组蛋白修饰和RNA干扰等调节基因表达,胰液中DNA甲基化定量检测是诊断胰腺癌的潜在工具,以DNA甲基化和组蛋白乙酰化为基础的表观遗传学是胰腺癌诊治领域中的新靶点。

整个生命过程,具有持久静默作用。这种现象称为转录后记忆,多梳导入早期胰腺癌细胞,可降低对化疗药物的耐药性,静默癌基因的表达^[26]。异染色质(heterochromatin)是指细胞在整个细胞周期内都处于凝聚状态的染色质,如着丝粒、端粒等,异染色质没有转录活性。异染色质蛋白1(HP1)是组成异染色质的重要的结构蛋白,最初从果蝇多线染色体异染色质中被分离出,包含chromo结构域与chromo阴影结构域两个高度保守的结构区域。HP1与花斑位置效应现象有关,可引起稳定的转录沉默,在基因调控、保护端粒、组装染色质上具有重要作用。HP1也需要与HDACs共同作用使组蛋白去乙酰化,HP1的染色区可特异性地与甲基化的H3K9相互作用,在基因调控中发挥重要作用^[27]。

4 表观遗传修饰异常标志物对胰腺癌的诊断价值

微阵列技术先后应用于乳腺癌、肺癌和胰腺癌等肿瘤CpG岛甲基化研究,获得的CpG岛甲基化谱不仅可作为早期诊断指标,还与肿瘤的病理分型、药物治疗敏感性和预后判断相关,也是胰腺癌家族史的高危人群的筛查标志物。微阵列检测胰液中NPTX2, SARP2和CLDN5基因甲基化异常发生频率,发现75%(18/24)的胰腺癌患者存在DNA甲基化异常,而良性对照组均无甲基化异常,62%(26/42)存在p16高甲基化,良性胆道疾病组为13%(3/24),胰腺炎组为8%(2/26)^[19]。定量PCR检测胰液中6个候选基因(cyclin D2、FOXE1、NPTX2、ppENK、p16和TFPI2)的甲基化,11例胰腺癌患者中有9例胰液中至少2个基因甲基化>1%,而64例非肿瘤患者的基因甲基化<1%(敏感性82%,特异性100%; $P<0.0001$),慢性胰腺炎患者胰液中基因甲基化发生率低于胰腺癌患者^[28]。正常十二指肠液中也存在部分基因高甲基化,采用基因甲基化检测来诊断胰腺癌,必须通过选择性胰管插管收集纯胰液^[29],目前仍需进一步的大样本研究以明确最佳甲基化标志物以指导临床对胰腺癌早期诊断、癌变风险评估、最佳检测方法(经济-效益比)及其敏感性和特异性。

甲基化CpG岛扩增技术联合差异性分析方法分离出一系列甲基化的异常CpG岛,其中>90%的胰腺癌患者存在pp ENK基因高甲基化^[30],胰腺癌存在特异性基因高甲基化表达,14%胰腺癌存在CpG岛甲基化表型(CIMP),老年胰腺癌患者甲基化CpG岛片段长且多^[29]。然而CIMP与胰腺

癌的病理类型、临床分期和生物学关系尚有待进一步研究。

有学者研究采用分析胰腺癌血浆中异常的分子标志物,如突变型K-RAS,然而此基因一般在胰腺癌中晚期才能检查出,血液循环中肿瘤源性DNA异常的浓度非常低($<0.2^{[31]}$),由于突变存在基因存在个体差异,因此,如采用DNA甲基化异常标志物代替基因突变是今后筛查胰腺癌的研究方向。

5 表观遗传修饰与胰腺癌治疗

主要从两个方面进行治疗:抑制DNA甲基化和抑制组蛋白的脱乙酰基。特异性地抑制Dnmt活性,如竞争性底物(发夹式半甲基化寡核苷酸)、核苷类似物(5-aza、5-aza-dC)、小分子抑制物(SAH)、反义寡核苷酸等。5-aza-dC可抑制胰腺癌细胞株生长,该效应与干扰素相关性基因的活化有关,并可增加TNF、顺铂和吉西他滨的化疗敏感性^[32],同时可诱导多种雄激素抗原,如G抗原(GAGE),这对免疫调节的药物的研发具有可利用价值。但有研究发现Dnmt抑制剂治疗可导致癌基因表达上调,增强肿瘤细胞的侵袭力,具有毒性作用和致突变性^[11]。最近,一种化学稳定性好、可口服的胞苷类似物Zebularine,可抑制DNA甲基化,具有细胞低毒性特点。Zebularine可全部消除Dnmt1的效应,部分消除Dnmt3a和Dnmt3b的作用,有效持久地抑制胰腺导管细胞癌Cf-Pac-1中p16的表达^[21,33]。

除此之外,一些HDAC抑制剂(TSA和FR901228)已被证实具有抑制肿瘤生长和诱导细胞凋亡的作用。丁酸盐、TSA、SAHA、MS-275、CI-994等多种HDAC抑制剂已进入I期和II期临床试验。MUC2基因5'端转录结合位点富含甲基化的H3K9、乙酰化的H3K9和H3K27, MUC4受DNMT、HDAC的调控,用HDACs抑制剂对胰腺癌等进行治疗,疗效良好,不良反应较少^[34]。HDACs抑制剂和其他抗肿瘤药物的联合使用具有广阔的前景,如联合应用Dnmt抑制剂和HDACs抑制剂可以重新激活抑癌基因,促进肿瘤细胞凋亡, TSA和5-aza-dC联用可减少5-aza-dC的不良反应,并达到协同增效作用^[21]。

6 结论

随着人类表观基因组计划(human epigenome project, HEP)的实施,2003年人类表观基因组协会(human epigenome consortium, HEC)宣布开始

投资和实施人类表观基因组计划(HEP), 其主要任务是大规模检测人类基因组中的甲基化位点, 绘制人类基因组中甲基化可变位点(methylation variable positions, MVP)图谱^[36], 从此胰腺癌表观遗传学的研究进入了新的里程, 胰腺癌DNA甲基化和乙酰化的研究为探索胰腺癌发生发展的分子机制, 早期诊断及治疗靶点提供了新思路。尽管取得了可喜的成绩, 有关DNA甲基化筛选的技术方法和临床实用性仍需大样本的研究, 以进一步明确与胰腺癌的病理类型、临床分期和生物学关系, 为DNA甲基化和HDAC抑制剂应用到临床治疗胰腺癌提供理论基础。

7 参考文献

- 1 Lomberg G, Mathison AJ, Grzenda A, Urrutia R. The sunset of somatic genetics and the dawn of epigenetics: a new frontier in pancreatic cancer research. *Curr Opin Gastroenterol* 2008; 24: 597-602
- 2 Brune K, Hong SM, Li A, Yachida S, Abe T, Griffith M, Yang D, Omura N, Eshleman J, Canto M, Schulick R, Klein AP, Hruban RH, Iacobuzio-Donahue C, Goggins M. Genetic and epigenetic alterations of familial pancreatic cancers. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008; 17: 3536-3542
- 3 Lee KH, Lotterman C, Karikari C, Omura N, Feldmann G, Habbe N, Goggins MG, Mendell JT, Maitra A. Epigenetic silencing of MicroRNA miR-107 regulates cyclin-dependent kinase 6 expression in pancreatic cancer. *Pancreatol* 2009; 9: 293-301
- 4 Omura N, Goggins M. Epigenetics and epigenetic alterations in pancreatic cancer. *Int J Clin Exp Pathol* 2009; 2: 310-326
- 5 Chan AO, Rashid A. CpG island methylation in precursors of gastrointestinal malignancies. *Curr Mol Med* 2006; 6: 401-408
- 6 Sato N, Fukushima N, Hruban RH, Goggins M. CpG island methylation profile of pancreatic intraepithelial neoplasia. *Mod Pathol* 2008; 21: 238-244
- 7 Martin ST, Sato N, Dhara S, Chang R, Hustinx SR, Abe T, Maitra A, Goggins M. Aberrant methylation of the Human Hedgehog interacting protein (HHIP) gene in pancreatic neoplasms. *Cancer Biol Ther* 2005; 4: 728-733
- 8 Fukushima N, Sato N, Ueki T, Rosty C, Walter KM, Wilentz RE, Yeo CJ, Hruban RH, Goggins M. Aberrant methylation of preproenkephalin and p16 genes in pancreatic intraepithelial neoplasia and pancreatic ductal adenocarcinoma. *Am J Pathol* 2002; 160: 1573-1581
- 9 Rosty C, Geradts J, Sato N, Wilentz RE, Roberts H, Sohn T, Cameron JL, Yeo CJ, Hruban RH, Goggins M. p16 Inactivation in pancreatic intraepithelial neoplasias (PanINs) arising in patients with chronic pancreatitis. *Am J Surg Pathol* 2003; 27: 1495-1501
- 10 Kumari A, Srinivasan R, Vasishta RK, Wig JD. Positive regulation of human telomerase reverse transcriptase gene expression and telomerase activity by DNA methylation in pancreatic cancer. *Ann Surg Oncol* 2009; 16: 1051-1059
- 11 Sato N, Fukushima N, Matsubayashi H, Iacobuzio-Donahue CA, Yeo CJ, Goggins M. Aberrant methylation of Reprimo correlates with genetic instability and predicts poor prognosis in pancreatic ductal adenocarcinoma. *Cancer* 2006; 107: 251-257
- 12 Manton TS, Schendel RR, Rödel F, Niedobitek G, Al-Assar O, Masamune A, Brunner TB. Stromal SPARC expression and patient survival after chemoradiation for non-resectable pancreatic adenocarcinoma. *Cancer Biol Ther* 2008 Nov 24 [Epub ahead of print]
- 13 Nakayama S, Semba S, Maeda N, Matsushita M, Kuroda Y, Yokozaki H. Hypermethylation-mediated reduction of WWOX expression in intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas. *Br J Cancer* 2009; 100: 1438-1443
- 14 Sato N, Parker AR, Fukushima N, Miyagi Y, Iacobuzio-Donahue CA, Eshleman JR, Goggins M. Epigenetic inactivation of TFPI-2 as a common mechanism associated with growth and invasion of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Oncogene* 2005; 24: 850-858
- 15 Erkan M, Kleeff J, Esposito I, Giese T, Ketterer K, Büchler MW, Giese NA, Friess H. Loss of BNIP3 expression is a late event in pancreatic cancer contributing to chemoresistance and worsened prognosis. *Oncogene* 2005; 24: 4421-4432
- 16 Mahon PC, Baril P, Bhakta V, Chelala C, Caulee K, Harada T, Lemoine NR. S100A4 contributes to the suppression of BNIP3 expression, chemoresistance, and inhibition of apoptosis in pancreatic cancer. *Cancer Res* 2007; 67: 6786-6795
- 17 Schernhammer E, Wolpin B, Rifai N, Cochrane B, Manson JA, Ma J, Giovannucci E, Thomson C, Stampfer MJ, Fuchs C. Plasma folate, vitamin B6, vitamin B12, and homocysteine and pancreatic cancer risk in four large cohorts. *Cancer Res* 2007; 67: 5553-5560
- 18 Cavallari I, Silic-Benussi M, Rende F, Martinez A, Fogar P, Basso D, Vella MD, Pedrazzoli S, Herman JG, Chieco-Bianchi L, Esposito G, Ciminale V, D'Agostino DM. Decreased expression and promoter methylation of the menin tumor suppressor in pancreatic ductal adenocarcinoma. *Genes Chromosomes Cancer* 2009; 48: 383-396
- 19 Streit S, Michalski CW, Erkan M, Friess H, Kleeff J. Confirmation of DNA microarray-derived differentially expressed genes in pancreatic cancer using quantitative RT-PCR. *Pancreatol* 2009; 9: 577-582
- 20 Kuroki T, Tajima Y, Kanematsu T. Role of hypermethylation on carcinogenesis in the pancreas. *Surg Today* 2004; 34: 981-986
- 21 Yoo CB, Valente R, Congiatu C, Gavazza F, Angel A, Siddiqui MA, Jones PA, McGuigan C, Marquez VE. Activation of p16 gene silenced by DNA methylation in cancer cells by phosphoramidate derivatives of 2'-deoxyzebrularine. *J Med Chem* 2008; 51: 7593-7601
- 22 Yasuda K, Yashiro M, Sawada T, Ohira M, Hirakawa K. ERas oncogene expression and epigenetic regulation by histone acetylation in human cancer cells. *Anticancer Res* 2007; 27: 4071-4075
- 23 Mees ST, Mardin WA, Sielker S, Willscher E, Senninger N, Schleicher C, Colombo-Benkmann M, Haier J. Involvement of CD40 targeting miR-224 and miR-486 on the progression of pancreatic

■应用要点

胰液及胰腺组织存在表观遗传修饰差异, 以DNA甲基化和组蛋白乙酰化为基础的表观遗传学为早期筛选和诊断胰腺癌提供了应用前景, 同时开辟了胰腺癌治疗的新途径与新思路。

■同行评价

本文对DNA甲基化异常与胰腺癌的关系及分子机制, 表观遗传修饰与胰腺癌的诊断及治疗价值作一介绍, 具有一定临床意义。

- ductal adenocarcinomas. *Ann Surg Oncol* 2009; 16: 2339-2350
- 24 Espino PS, Pritchard S, Heng HH, Davie JR. Genomic instability and histone H3 phosphorylation induction by the Ras-mitogen activated protein kinase pathway in pancreatic cancer cells. *Int J Cancer* 2009; 124: 562-567
- 25 Takayama Y, Kokuryo T, Yokoyama Y, Nagino M, Nimura Y, Senga T, Hamaguchi M. MEK inhibitor enhances the inhibitory effect of imatinib on pancreatic cancer cell growth. *Cancer Lett* 2008; 264: 241-249
- 26 Li C, Lee CJ, Simeone DM. Identification of human pancreatic cancer stem cells. *Methods Mol Biol* 2009; 568: 161-173
- 27 Wu LP, Wang X, Li L, Zhao Y, Lu S, Yu Y, Zhou W, Liu X, Yang J, Zheng Z, Zhang H, Feng J, Yang Y, Wang H, Zhu WG. Histone deacetylase inhibitor depsipeptide activates silenced genes through decreasing both CpG and H3K9 methylation on the promoter. *Mol Cell Biol* 2008; 28: 3219-3235
- 28 Matsubayashi H, Canto M, Sato N, Klein A, Abe T, Yamashita K, Yeo CJ, Kalloo A, Hruban R, Goggins M. DNA methylation alterations in the pancreatic juice of patients with suspected pancreatic disease. *Cancer Res* 2006; 66: 1208-1217
- 29 Matsubayashi H, Sato N, Brune K, Blackford AL, Hruban RH, Canto M, Yeo CJ, Goggins M. Age- and disease-related methylation of multiple genes in nonneoplastic duodenum and in duodenal juice. *Clin Cancer Res* 2005; 11: 573-583
- 30 Ueki T, Walter KM, Skinner H, Jaffee E, Hruban RH, Goggins M. Aberrant CpG island methylation in cancer cell lines arises in the primary cancers from which they were derived. *Oncogene* 2002; 21: 2114-2117
- 31 Sawabu N, Watanabe H, Yamaguchi Y, Ohtsubo K, Motoo Y. Serum tumor markers and molecular biological diagnosis in pancreatic cancer. *Pancreas* 2004; 28: 263-267
- 32 Missiaglia E, Donadelli M, Palmieri M, Crnogorac-Jurcevic T, Scarpa A, Lemoine NR. Growth delay of human pancreatic cancer cells by methylase inhibitor 5-aza-2'-deoxycytidine treatment is associated with activation of the interferon signalling pathway. *Oncogene* 2005; 24: 199-211
- 33 Neureiter D, Zopf S, Leu T, Dietze O, Hauser-Kronberger C, Hahn EG, Herold C, Ocker M. Apoptosis, proliferation and differentiation patterns are influenced by Zebularine and SAHA in pancreatic cancer models. *Scand J Gastroenterol* 2007; 42: 103-116
- 34 Yamada N, Nishida Y, Tsutsumida H, Hamada T, Goto M, Higashi M, Nomoto M, Yonezawa S. MUC1 expression is regulated by DNA methylation and histone H3 lysine 9 modification in cancer cells. *Cancer Res* 2008; 68: 2708-2716
- 35 房静远. 表观遗传修饰与肿瘤. 第1版. 上海: 上海科学技术出版社, 2003: 46-76
- 36 Wu Ct, Morris JR. Genes, genetics, and epigenetics: a correspondence. *Science* 2001; 293: 1103-1105

编辑 李军亮 电编 吴鹏朕

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

• 消息 •

WJG 成功通过评审被 PMC 收录

本刊讯 PubMed Central(PMC)是由美国国家医学图书馆(NLM)下属国家生物技术信息中心(NCBI)创立的开放存取(Open Access)的生物医学和生命科学全文数据库。此数据库只收录采取国际同行评审制度评议的期刊, 并对收录期刊有较高的科学、编辑及数据文件质量要求。

截至目前, 我国只有两本期刊被PMC收录。《浙江大学学报B》(英文版)(*Journal of Zhejiang University Science B*)是我国第一本通过PMC评审并于2006-03-15被收录的期刊。《世界胃肠病学杂志》(英文版)(*World Journal of Gastroenterology, WJG*)第二本通过PMC评审并于2009-03-26被收录, 全文免费向公众开放, 见: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/tocrender.fcgi?journal=818&action=archive>(WJG编辑部主任: 程剑侠 2009-03-26)