

结直肠癌的表观遗传学

剧宏燕, 柴秀坤, 白文元

■背景资料

结直肠癌是常见的消化系统恶性肿瘤, 其发生是基因突变和表观遗传学改变逐渐积累、共同作用的结果。且表观遗传学的作用比基因突变的作用更大。表观遗传学主要包括DNA甲基化、组蛋白修饰、染色质重塑和非编码RNA调控。

剧宏燕, 柴秀坤, 白文元, 河北医科大学第二医院消化内科
河北省石家庄市 050000

作者贡献分布: 本文综述由剧宏燕与柴秀坤完成; 白文元审校。
通讯作者: 白文元, 教授, 主任医师, 050000, 河北省石家庄市新华区和平西路215号, 河北医科大学第二医院消化内科。

wenyuanbai@medmail.com.cn

电话: 0311-66002951

收稿日期: 2014-03-19 修回日期: 2014-04-02

接受日期: 2014-04-09 在线出版日期: 2014-05-28

Epigenetics of colorectal cancer

Hong-Yan Ju, Xiu-Kun Chai, Wen-Yuan Bai

Hong-Yan Ju, Xiu-Kun Chai, Wen-Yuan Bai, Department of Gastroenterology, the Second Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050000, Hebei Province, China
Correspondence to: Wen-Yuan Bai, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, the Second Hospital of Hebei Medical University, 215 Heping West Road, Shijiazhuang 050000, Hebei Province, China. wenyuanbai@medmail.com.cn

Received: 2014-03-19 Revised: 2014-04-02

Accepted: 2014-04-09 Published online: 2014-05-28

Abstract

Colorectal cancer is a common type of gastrointestinal cancer with high incidence. It is generally considered that colorectal cancer develops through a multistep process that results from the progressive accumulation of mutations and epigenetic changes. The genes in colorectal cancer are more frequently affected by altered epigenetics than by mutations. In this review, we will discuss epigenetic changes of colorectal cancer, aiming to provide new ideas for the prevention, diagnosis, treatment and prognosis of this malignancy.

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Colorectal cancer; DNA methylation; Histone modification; Chromatin remodeling; Non-coding RNA regulation

Ju HY, Chai XK, Bai WY. Epigenetics of colorectal cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(15): 2128-2133 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/2128.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i15.2128>

摘要

结直肠癌是常见的消化系统恶性肿瘤, 他的发生是基因突变和表观遗传学改变逐渐积累、共同作用的结果。且表观遗传学的作用比基因突变的作用更大。本文论述了结直肠癌中表观遗传学的研究进展, 为结直肠癌的预防、诊断、治疗及预后提供新的思路。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 结直肠癌; DNA甲基化; 组蛋白修饰; 染色质重塑; 非编码RNA调控

核心提示: 表观遗传学的改变可以作为结直肠癌发生的分子机制的驱动力, 与基因突变一起促使正常结肠黏膜发展为结直肠癌, 且表观遗传学的改变具有可逆性和可调控性, 为结直肠癌的预防、诊断、治疗及预后提供了广阔的思路。

剧宏燕, 柴秀坤, 白文元. 结直肠癌的表观遗传学. 世界华人消化杂志 2014; 22(15): 2128-2133 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/2128.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i15.2128>

0 引言

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)是常见的消化系统恶性肿瘤之一, 并且随着人们生活方式及饮食结构的改变, 结直肠癌的发病率也呈逐年上升的趋势。在世界癌症研究基金会报告(WCRF/AICR 2007)^[1]中, 由于饮食习惯的变化, 大肠癌的发病率居恶性肿瘤的第3位, 其死亡率在全世界排名第2位^[2], 已严重威胁到人类的健康。所谓表观遗传学, 是指不涉及DNA序列的改变, 但基因表达发生可遗传的变化。主要包括DNA甲基化、组蛋白修饰、染色质重塑和非编码RNA调控。本文就结直肠癌在表观遗传学方面的研究进展作一综述。

1 DNA甲基化与结直肠癌

DNA甲基化是目前研究较多的表观遗传修饰方式之一, 特别是在肿瘤领域。DNA甲基化是

■同行评议者

刘宝瑞, 教授, 南京大学医学院附属鼓楼医院肿瘤中心; 宋新明, 教授, 主任医师, 中山大学附属第一医院胃肠外科

指在DNA甲基转移酶(DNA methyltransferase, DNMT)的作用下, 将S-腺苷甲硫氨酸作为甲基供体转移至胞嘧啶的5位碳原子上, 生成5-甲基胞嘧啶(5-methylcytosine, 5mC)。DNA甲基转移酶主要作用于CG二核苷酸序列, 即CpG, 而CpG二核苷酸是DNA甲基化发生的主要位点。人们通常将基因组中富含CpG的一段DNA称为CpG岛, 其GC含量>50%, 为长度大于200-500个碱基的序列^[3]。在肿瘤中基因启动子区的CpG岛易发生异常甲基化, 且与抑制转录有关^[4]。5-羟甲基胞嘧啶(5-hydroxymethylcytosine, 5hmC)是近年来新发现的一种表观遗传修饰, 被称为DNA的第6种碱基^[5]。hmC是通过10-11易位(ten-eleven translocation, TET)家族的酶氧化5mC产生, 其在肿瘤组织中低水平存在, 可能是对肿瘤组织中DNA甲基化起一定阻碍作用^[6]。

结直肠癌的表观遗传学改变最早是在30年前由Feinberg和Vogelstein^[7]提出的, 他们发现, 与正常结直肠组织相比, 癌组织中存在大量的5-甲基胞嘧啶的缺失。前已经证实基因启动子区发生的异常甲基化参与细胞凋亡、肿瘤转移及侵袭、细胞周期调控、信号转导通路和耐药基因等导致结直肠癌的发生。*DNRB*是一种新的候选抑癌基因, 其在结直肠癌组织中的甲基化率较正常组织明显升高, 而mRNA水平明显降低^[8]。Yan等^[9]的研究证实结直肠癌组织中启动区*DACH1*的甲基化程度增高, 且与肿瘤的分化程度、分期及转移有关。1999年, Toyota等^[10]观察结直肠癌高甲基化基因的频率, 发现有独特的分子发病机制, 将他们称之为CpG岛甲基化表型(CpG island methylator phenotype, CIMP), 且20%的结直肠癌为CIMP肿瘤。CIMP肿瘤常来源于增生性息肉或平坦型锯齿状息肉^[11]。也有一些学者认为CIMP是结直肠锯齿状病变中的特征性改变^[12]。目前CIMP肿瘤的根本原因尚不清楚, 但与吸烟、营养状况、体型和活动量有一定关系^[13]。Li等^[14]的研究发现, 在结直肠癌组织中, 5hmC的含量明显降低, 而在SW620和HCT116结直肠癌细胞系中几乎检测不到5hmC。研究结果提示5hmC可能在结直肠癌的发生、发展中起一定阻碍作用。

2 组蛋白修饰与结直肠癌

在哺乳动物细胞中, 核小体是染色质的基本单位, 他由4个核心组蛋白(H3, H4, H2A, H2B)和外面包裹的DNA组成。核心组蛋白N端尾部可以发生各种修饰, 包括: 乙酰化、甲基化、磷酸化、

泛素化、瓜氨酸化和ADP-核糖基化^[15]。这些修饰的组合构成了所谓的“组蛋白密码”, 决定了染色质构象和基因表达水平。在这种几种修饰中, 乙酰化和甲基化是目前研究最多的组蛋白修饰方式。组蛋白尾部赖氨酸残基上的组蛋白乙酰化是可逆的, 由组蛋白乙酰转移酶(histone acetyltransferases, HATs)和组蛋白去乙酰化酶(histone deacetylase, HDACs)进行调控。和组蛋白乙酰化一样, 组蛋白甲基化现在认为也是一个可逆的过程^[15,16]。组蛋白的甲基化主要由组蛋白甲基酶(histone methyltransferase, HMTases)和组蛋白去甲基酶(histone demethylase, HDMS)调控, 他们分别在特异性位点进行组蛋白甲基化和去甲基化。迄今为止, 已经确定超过二十个赖氨酸和精氨酸HMTases。每个HMTases或是单独作用或与其他HMTases共同作用, 催化组蛋白特异性位点甲基化。

目前研究与结直肠癌发生、发展较多的是组蛋白乙酰化和甲基化修饰。其中组蛋白去HDAC在大肠癌的发生、发展中发挥着重要的作用。很多I类HDAC在结直肠癌中都表达上调, 在结直肠癌标本中HDAC1占36.4%, HDAC2占57.9%, HDAC3占72.9%, 而高HDAC的表达与结直肠癌患者生存率的降低相关联^[17]。缩脲环肽FK228是一种新型组蛋白去乙酰化酶抑制剂, 已被美国食品与药品管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准用于皮肤T淋巴瘤的临床试验^[18]。徐东波等^[19]通过对FK228对结直肠癌细胞HCT-116的作用研究发现FK228可以在体外明显的抑制HCT-116细胞的生长, 且比5-氟尿嘧啶(5-fluorouracil, 5-Fu)的毒性及不良反应小。同时, Fk228可与其他药物联合应用, 对肿瘤的抑制作用更明显^[20,21]。在各种实体瘤包括结直肠癌中PRC蛋白EZH2是一种组蛋白甲基酶(histone methyltransferase, HMTase), 他在肿瘤组织总表达增高^[22]。目前认为EZH2与肿瘤抑癌基因的沉默相关, 包括: INK4B-ARF-INK4A、E-cadherin、p57 KIP2和p27蛋白^[23], BRCA1^[24]和肾上腺素能受体 β 2^[25]。SUV39H1是一种专门使异染色质中H3K9发生甲基化的HMTase。在219例结直肠癌组织中有54例能够检测SUV39H1的高表达。更有趣的是, 在这些标本中, SUV39H1 mRNA水平和DNMT1 mRNA水平呈有显著相关, 表明H3K9甲基化与DNA甲基化在大肠癌细胞的病理生理条件下存在的潜在协调关系^[26]。总之, 这些研究表明, HMTase的表达失调是结直肠

■研发前沿

本文重点从表观遗传学中的DNA甲基化、组蛋白修饰、染色质重塑和非编码RNA调控四个方面与结直肠癌的研究进展进行综述, 阐明最新发现的结直肠癌可能发病机制。结直肠癌发生、发展中的很多相关机制还未完全明确, 包括与饮食、环境的关系等问题亟待研究。

■相关报道

国内牛朝等在《表观遗传学在结直肠癌中的应用研究现状和进展》一文中介绍了表观遗传学中DNA甲基化、组蛋白修饰与结直肠癌发病机制的关系,为临床诊断、治疗、预后有很好的指导意义。

癌发生、发展的一个重要因素。

3 染色质重塑与结直肠癌

染色质重塑(chromatin remodeling)是DNA与组蛋白在空间结构上的改变,从而使反式作用因子如转录因子等能与基因启动子区的顺式作用元件更易结合,启动转录过程。介导染色质重塑的机制主要有两类结构:一类是组蛋白修饰复合物,一类是ATP依赖型染色质重塑复合体^[27-29]。组蛋白修饰复合物主要是对组蛋白N-末端尾部的共价修饰;ATP依赖型染色质重塑复合体则是利用ATP水解的能量改变染色质的包装状态。

染色质重塑可以调控基因的表达,一旦出错,可引起肿瘤的发生和发展。染色质解旋酶DNA结合蛋白(chromodomain helicase DNA binding, CHD)家族属于SWI2/SNF2相关的ATP酶超家族,广泛存在于真核生物,他含有染色质调节域、类SWI2/SNF2ATP酶/解旋酶域和CpG结合区。CHD基因的突变或缺失常常引起肿瘤的发生。研究证明,很多人类的恶性肿瘤常发生在1号染色体短臂3区6带(1p36)。2007年, Bagchi等^[30]运用染色体基因工程技术构建了1p36增益和缺失小鼠模型,证明CHD5是一种重要的抑癌基因。国外学者在人神经母细胞瘤、肝癌、乳腺癌、结肠癌的研究中均发现CHD5表达下降,提示CHD5有抑制肿瘤的作用。赵蕊等^[31]通过构建重组慢病毒载体TREAutoR3-CHD5感染结直肠癌细胞系LOVO,证实CHD5能抑制结直肠癌细胞系的增殖。DelBove等^[32]证实BRG1和SNF5/INI1染色质重组复合物在人类结直肠癌细胞系中具有肿瘤抑制作用。Jones等^[33]在对多种恶性肿瘤中ARID1A突变引起染色质重塑的研究中发现结直肠癌的比例最高,大约10%的结直肠癌中可以检测到ARID1A染色质重塑。

4 非编码RNAs调控

人类基因组的DNA能转录为RNA的约占93%,其中能编码蛋白质的仅占2%,余下98%均为非编码RNA^[34]。非编码RNA分为两大类:短链非编码RNA和长链非编码RNA(lncRNA),其中短链非编码RNA包括微小RNA(microRNA)和其他小于200 nt的NcRNA;长链非编码长度从200 nt到100000 nt不等^[35]。下面就microRNA和lncRNA作一介绍。

4.1 microRNA microRNA是一类长度约为22 nt的非编码小单链RNA。miRNA主要在转录后

水平参与基因的负向调控。miRNA参与调节超过30%的mRNA,通过与mRNA上不同miRNA位点的结合,阻碍其翻译或完全降解mRNA^[36]。miRNA在细胞分化,发展,增殖和凋亡中发挥着重要的作用。miRNA的发现彻底颠覆了基因和蛋白表达之间的线性关系的普遍看法。目前认为miRNA为肿瘤抑癌基因或癌基因,miRNA的失调是人类癌症的一个共同特征。具体地说,相比于正常组织,肿瘤组织中miRNA的表达普遍下调,这表明一些miRNA在某些肿瘤中表现为抑癌基因。虽然在肿瘤中miRNA表达改变的确切机制尚不清楚,目前的研究已经证实肿瘤影响着包括调节miRNA水平在内的很多机制。最近的研究表明,影响蛋白质加工和miRNA成熟的基因突变也可以导致miRNA表达整体的减少^[37]。另外,表观遗传学的改变,包括DNA异常甲基化和组蛋白修饰,可以导致miRNA在肿瘤中表达失调。

目前miRNA在结直肠癌中研究比较多,他在结直肠癌的异常高表达或低表达进而调控相应靶基因发挥其致癌或抑癌作用。研究已经证实miR-143和miR-145在多种肿瘤中低表达,包括结直肠癌。miR-143和miR-145与结直肠癌的关系报道最早是2003年Michael等^[38]证实的miR-143和miR-145在结直肠癌组织较正常组织中表达降低。miR-143和miR-145通过作用于不同的靶基因发挥抑癌作用。miR-143可以下调KRAS蛋白的表达^[39]、可以降低核因子κB(nuclear factor κB, NF-κB)活性、细胞外信号调节蛋白激酶5(extracellular-regulated kinase 5, ERK5)、Bcl-2的表达水平^[40]。miR-143也可阻断结直肠癌细胞的TLR2信号通路^[41]。miR-145可以影响FLI1和DF45蛋白的表达水平^[42]。Liu等^[43]在恢复结直肠癌细胞系中miRNA-195的表达后,其能明显的抑制肿瘤生长。miR-31的上调可以抑制SATB2的表达进而促进结直肠癌细胞增殖、转移,表明miR-31在结直肠癌的预后和治疗方面有潜在的应用价值^[44]。研究发现,血液和粪便中存在大量的miRNA,且可以以稳定的形式存在^[45]。王静等^[46]联合检测结直肠癌和结直肠腺瘤患者血浆和粪便中的miRNA-92a-1水平,发现其敏感度分别高达88.3%和82.6%,其有可能成为结直肠癌筛查和早期诊断的潜在指标。

4.2 LncRNA LncRNA是长度>200 nt,没有明确的开放阅读框架,不编码蛋白质分子的一类

RNA. LncRNA由RNA聚合酶II合成, 位于细胞核或细胞质内^[47,48]. LncRNA以往被认为是基因转录过程中的随机产物, 也有人称之为“噪音”. 其来源的多样性决定了其功能的多样性^[49]. LncRNA参与了基因表达调控、基因组印记、染色质修饰等. 目前的研究已经证实LncRNAs与人类的多种疾病有关, 很多种癌症中LncRNAs的表达也是异常的, 这包括乳腺癌^[50]、结肠癌^[51]、前列腺癌^[52]、肝细胞癌^[53-55]、白血病和黑色素瘤^[56]等. LncRNA可以作为原癌基因、抑癌基因、转录干扰和选择性剪接在肿瘤的发生、发展中发挥重要作用. 虽然LncRNA在肿瘤中表达失调的确切机制尚不完全清楚, 目前许多研究已经证实了一部分LncRNA发挥作用的机制. 例如: lncRNA Linc-P21在P53途径中能阻遏阻遏RNA/DNA结合蛋白hnRNP与染色质的结合^[57]. SPRY4-IT1在人类黑色素瘤中的表达明显上调, 其影响细胞动力学, 在人黑色素瘤的分子病因学起重要作用^[56]. LncRNA除了在癌症领域的异常表达外, 研究发现在心脏疾病、阿尔茨海默氏病、牛皮癣、脊髓小脑性共济失调型8和脆性X综合征中LncRNA的表达也是失调的.

目前关于LncRNA与结直肠癌的文章很少. H19是发现的最早与肿瘤相关的LncRNAs, 是胰岛素样生长因子2(Igf2)的印记基因的产物. Tian等^[58]运用亚硫酸氢盐分析了81例结直肠癌患者在IGF2/H19的DMR第六CTCF结合位点的DNA甲基化状态, 发现LncRNA H19的异常甲基化可以导致IGF2/H19印记区域的消失. 位于染色体12q13.13的LncRNA HOTAIR在结直肠癌组织表达水平高于癌旁组织, 且与存在肝转移密切相关, 提示HOTAIR的高表达相对预后较差^[51]. 肺腺癌转移相关转录本l(metastasis-associated lung adenocarcinoma transcript-1, MALAT-1)CRC转移中起着举足轻重的作用. Xu等^[59]对MALAT-1的5个片段进行分析, 发现MALAT-1的3'端(6918 NT-8441 NT)在细胞增殖、迁移和侵袭的生物学过程发挥重要作用.

5 结论

过去20年的研究发现, 表观遗传学在癌症发病机制中的作用越来越重要. 表观遗传学的改变可以作为结直肠癌发生的分子机制的驱动力, 与基因突变一起促使正常结肠黏膜发展为结直肠癌, 而且表观遗传学的改变要比基因突变的影响更大. 更为重要的是, 表观遗传学的改变

具有可逆性和可调控性, 这就为结直肠癌的预防、诊断、治疗及预后提供了广阔的思路. 然而, 目前表观遗传学的研究还存在很多挑战, 其在结直肠癌发生、发展中的很多相关机制还未完全明确, 今后还应进一步研究表观遗传学改变与基因表达、环境之间的关系, 对早期诊断, 早期治疗及提高结直肠癌患者的生存率具有非常重要的意义.

6 参考文献

- 1 Wiseman M. The second World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research expert report. Food, nutrition, physical activity, and the prevention of cancer: a global perspective. *Proc Nutr Soc* 2008; 67: 253-256 [PMID: 18452640 DOI: 10.1017/S002966510800712X]
- 2 Siegel R, Ward E, Brawley O, Jemal A. Cancer statistics, 2011: the impact of eliminating socioeconomic and racial disparities on premature cancer deaths. *CA Cancer J Clin* 2011; 61: 212-236 [PMID: 21685461 DOI: 10.3322/caac.20121]
- 3 Gardiner-Garden M, Frommer M. CpG islands in vertebrate genomes. *J Mol Biol* 1987; 196: 261-282 [PMID: 3656447]
- 4 Hinoue T, Weisenberger DJ, Lange CP, Shen H, Byun HM, Van Den Berg D, Malik S, Pan F, Noshmeh H, van Dijk CM, Tollenaar RA, Laird PW. Genome-scale analysis of aberrant DNA methylation in colorectal cancer. *Genome Res* 2012; 22: 271-282 [PMID: 21659424 DOI: 10.1101/gr.117523.110]
- 5 Münzel M, Globisch D, Carell T. 5-Hydroxymethylcytosine, the sixth base of the genome. *Angew Chem Int Ed Engl* 2011; 50: 6460-6468 [PMID: 21688365 DOI: 10.1002/anie.201101547]
- 6 王学静, 黄庆, 黄君富, 府伟灵. 表观遗传学新视点 -DNA羟甲基化. *生命科学* 2012; 24: 521-525
- 7 Feinberg AP, Vogelstein B. Hypomethylation distinguishes genes of some human cancers from their normal counterparts. *Nature* 1983; 301: 89-92 [PMID: 6185846]
- 8 Chen C, Wang L, Liao Q, Huang Y, Ye H, Chen F, Xu L, Ye M, Duan S. Hypermethylation of EDNRB promoter contributes to the risk of colorectal cancer. *Diagn Pathol* 2013; 8: 199 [PMID: 24326135 DOI: 10.1186/1746-1596-8-199]
- 9 Yan W, Wu K, Herman JG, Brock MV, Fuks F, Yang L, Zhu H, Li Y, Yang Y, Guo M. Epigenetic regulation of DACH1, a novel Wnt signaling component in colorectal cancer. *Epigenetics* 2013; 8: 1373-1383 [PMID: 24149323 DOI: 10.4161/epi.26781]
- 10 Toyota M, Ahuja N, Ohe-Toyota M, Herman JG, Baylin SB, Issa JP. CpG island methylator phenotype in colorectal cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999; 96: 8681-8686 [PMID: 10411935]
- 11 Torlakovic EE, Gomez JD, Driman DK, Parfitt JR, Wang C, Benerjee T, Snover DC. Sessile serrated adenoma (SSA) vs. traditional serrated adenoma (TSA). *Am J Surg Pathol* 2008; 32: 21-29 [PMID: 18162766]
- 12 Tuppurainen K, Mäkinen JM, Junttila O, Liakka A, Kyllönen AP, Tuominen H, Karttunen TJ, Mäkinen MJ. Morphology and microsatellite instability in sporadic serrated and non-serrated colorectal can-

■创新盘点

本文主要从DNA甲基化、组蛋白修饰、染色质重塑和非编码RNA调控四个方面系统介绍了结直肠癌与表观遗传学的关系, 论述详细, 应用性强. 文章中涉及了近年来新提出的一些概念, 可以为结直肠癌的发病机制研究提供新思路.

■应用要点

本文章深刻阐述了结直肠癌在DNA甲基化、组蛋白修饰、染色质重塑和非编码RNA调控四个方面的研究进展。由于表观遗传学的改变具有可逆性和可调控性,为结直肠癌的预防、诊断、治疗及预后提供了广阔的思路。

- cer. *J Pathol* 2005; 207: 285-294 [PMID: 16177963]
- 13 Limsui D, Vierkant RA, Tillmans LS, Wang AH, Weisenberger DJ, Laird PW, Lynch CF, Anderson KE, French AJ, Haile RW, Harnack LJ, Potter JD, Slager SL, Smyrk TC, Thibodeau SN, Cerhan JR, Limburg PJ. Cigarette smoking and colorectal cancer risk by molecularly defined subtypes. *J Natl Cancer Inst* 2010; 102: 1012-1022 [PMID: 20587792 DOI: 10.1093/jnci/djq201]
- 14 Li W, Liu M. Distribution of 5-hydroxymethylcytosine in different human tissues. *J Nucleic Acids* 2011; 2011: 870726 [PMID: 21772996 DOI: 10.4061/2011/870726]
- 15 Nakazawa T, Kondo T, Ma D, Niu D, Mochizuki K, Kawasaki T, Yamane T, Iino H, Fujii H, Katoh R. Global histone modification of histone H3 in colorectal cancer and its precursor lesions. *Hum Pathol* 2012; 43: 834-842 [PMID: 21917293 DOI: 10.1016/j.humphath.2011.07.009]
- 16 Bannister AJ, Kouzarides T. Regulation of chromatin by histone modifications. *Cell Res* 2011; 21: 381-395 [PMID: 21321607 DOI: 10.1038/cr.2011.22]
- 17 Ashktorab H, Belgrave K, Hosseinkhah F, Brim H, Nouraie M, Takkikto M, Hewitt S, Lee EL, Dashwood RH, Smoot D. Global histone H4 acetylation and HDAC2 expression in colon adenoma and carcinoma. *Dig Dis Sci* 2009; 54: 2109-2117 [PMID: 19057998 DOI: 10.1007/s10620-008-0601-7]
- 18 李蕾, 王朴. FK228的抗肿瘤作用机制及临床研究进展. *中国新药杂志* 2007; 16: 21-25
- 19 徐东波, 望运玲, 岳源, 武双婵, 丁虹. 新型组蛋白去乙酰化酶抑制剂FK228对人结直肠癌细胞HCT-116的体外抑制作用. *中华肿瘤杂志* 2013; 35: 814-818
- 20 Wilson AJ, Lalani AS, Wass E, Saskowski J, Khabele D. Romidepsin (FK228) combined with cisplatin stimulates DNA damage-induced cell death in ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2012; 127: 579-586 [PMID: 23010348 DOI: 10.1016/j.ygyno.2012.09.016]
- 21 Cooper SJ, von Roemeling CA, Kang KH, Marlow LA, Grebe SK, Menefee ME, Tun HW, Colon-Otero G, Perez EA, Copland JA. Reexpression of tumor suppressor, sFRP1, leads to antitumor synergy of combined HDAC and methyltransferase inhibitors in chemoresistant cancers. *Mol Cancer Ther* 2012; 11: 2105-2115 [PMID: 22826467 DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-11-0873]
- 22 Bracken AP, Helin K. Polycomb group proteins: navigators of lineage pathways led astray in cancer. *Nat Rev Cancer* 2009; 9: 773-784 [PMID: 19851313 DOI: 10.1038/nrc2736]
- 23 Gonzalez ME, Li X, Toy K, DuPrie M, Ventura AC, Banerjee M, Ljungman M, Merajver SD, Kleer CG. Downregulation of EZH2 decreases growth of estrogen receptor-negative invasive breast carcinoma and requires BRCA1. *Oncogene* 2009; 28: 843-853 [PMID: 19079346 DOI: 10.1038/onc.2008.433]
- 24 Yu J, Cao Q, Mehra R, Laxman B, Yu J, Tomlins SA, Creighton CJ, Dhanasekaran SM, Shen R, Chen G, Morris DS, Marquez VE, Shah RB, Ghosh D, Varambally S, Chinnaiyan AM. Integrative genomics analysis reveals silencing of beta-adrenergic signaling by polycomb in prostate cancer. *Cancer Cell* 2007; 12: 419-431 [PMID: 17996646]
- 25 Natarajan TG, Kallakury BV, Sheehan CE, Bartlett MB, Ganesan N, Preet A, Ross JS, Fitzgerald KT. Epigenetic regulator MLL2 shows altered expression in cancer cell lines and tumors from human breast and colon. *Cancer Cell Int* 2010; 10: 13 [PMID: 20433758 DOI: 10.1186/1475-2867-10-13]
- 26 Tiwari VK, McGarvey KM, Licchesi JD, Ohm JE, Herman JG, Schübeler D, Baylin SB. PcG proteins, DNA methylation, and gene repression by chromatin looping. *PLoS Biol* 2008; 6: 2911-2927 [PMID: 19053175 DOI: 10.1371/journal.pbio.0060306]
- 27 Lorch Y, Maier-Davis B, Kornberg RD. Mechanism of chromatin remodeling. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010; 107: 3458-3462 [PMID: 20142505 DOI: 10.1073/pnas.1000398107]
- 28 薛开先. 染色质组织化和组蛋白修饰. *国际遗传学杂志* 2009; 32: 326-320
- 29 Persson J, Ekwall K. Chd1 remodelers maintain open chromatin and regulate the epigenetics of differentiation. *Exp Cell Res* 2010; 316: 1316-1323 [PMID: 20211173 DOI: 10.1016/j.yexcr.2010.02.029]
- 30 Bagchi A, Papazoglu C, Wu Y, Capurso D, Brodt M, Francis D, Bredel M, Vogel H, Mills AA. CHD5 is a tumor suppressor at human 1p36. *Cell* 2007; 128: 459-475 [PMID: 17289567]
- 31 赵蕊, 吕静野, 严启滔, 张宝, 郑文岭, 马文丽. CHD5基因慢病毒载体的构建及在结直肠癌细胞中的表达. *基础医学与临床* 2013; 33: 418-422
- 32 DelBove J, Rosson G, Strobeck M, Chen J, Archer TK, Wang W, Knudsen ES, Weissman BE. Identification of a core member of the SWI/SNF complex, BAF155/SMARCC1, as a human tumor suppressor gene. *Epigenetics* 2011; 6: 1444-1453 [PMID: 22139574 DOI: 10.4161/epi.6.12.18492]
- 33 Jones S, Li M, Parsons DW, Zhang X, Wesseling J, Kristel P, Schmidt MK, Markowitz S, Yan H, Bigner D, Hruban RH, Eshleman JR, Iacobuzio-Donahue CA, Goggins M, Maitra A, Malek SN, Powell S, Vogelstein B, Kinzler KW, Velculescu VE, Papadopoulos N. Somatic mutations in the chromatin remodeling gene ARID1A occur in several tumor types. *Hum Mutat* 2012; 33: 100-103 [PMID: 22009941 DOI: 10.1002/humu.21633]
- 34 Ponting CP, Belgard TG. Transcribed dark matter: meaning or myth? *Hum Mol Genet* 2010; 19: R162-R168 [PMID: 20798109 DOI: 10.1093/hmg/ddq362]
- 35 Costa FF. Non-coding RNAs: Meet thy masters. *Bioessays* 2010; 32: 599-608 [PMID: 20544733 DOI: 10.1002/bies.200900112]
- 36 Zen K, Zhang CY. Circulating microRNAs: a novel class of biomarkers to diagnose and monitor human cancers. *Med Res Rev* 2012; 32: 326-348 [PMID: 22383180 DOI: 10.1002/med.20215]
- 37 Melo SA, Moutinho C, Ropero S, Calin GA, Rossi S, Spizzo R, Fernandez AF, Davalos V, Villanueva A, Montoya G, Yamamoto H, Schwartz S, Esteller M. A genetic defect in exportin-5 traps precursor microRNAs in the nucleus of cancer cells. *Cancer Cell* 2010; 18: 303-315 [PMID: 20951941]
- 38 Michael MZ, O' Connor SM, van Holst Pellekaan NG, Young GP, James RJ. Reduced accumulation of specific microRNAs in colorectal neoplasia. *Mol Cancer Res* 2003; 1: 882-891 [PMID: 14573789]
- 39 Chen X, Guo X, Zhang H, Xiang Y, Chen J, Yin Y, Cai X, Wang K, Wang G, Ba Y, Zhu L, Wang J, Yang R, Zhang Y, Ren Z, Zen K, Zhang J, Zhang CY. Role of miR-143 targeting KRAS in colorectal tumorigenesis. *Oncogene* 2009; 28: 1385-1392 [PMID: 19137007 DOI: 10.1038/onc.2008.474]
- 40 Borralho PM, Simões AE, Gomes SE, Lima RT, Car-

- valho T, Ferreira DM, Vasconcelos MH, Castro RE, Rodrigues CM. miR-143 overexpression impairs growth of human colon carcinoma xenografts in mice with induction of apoptosis and inhibition of proliferation. *PLoS One* 2011; 6: e23787 [PMID: 21901135 DOI: 10.1371/journal.pone.0023787]
- 41 Guo H, Chen Y, Hu X, Qian G, Ge S, Zhang J. The regulation of Toll-like receptor 2 by miR-143 suppresses the invasion and migration of a subset of human colorectal carcinoma cells. *Mol Cancer* 2013; 12: 77 [PMID: 23866094 DOI: 10.1186/1476-4598-12-77]
- 42 Zhang J, Guo H, Zhang H, Wang H, Qian G, Fan X, Hoffman AR, Hu JF, Ge S. Putative tumor suppressor miR-145 inhibits colon cancer cell growth by targeting oncogene Friend leukemia virus integration 1 gene. *Cancer* 2011; 117: 86-95 [PMID: 20737575 DOI: 10.1002/cncr.25522]
- 43 Liu L, Chen L, Xu Y, Li R, Du X. microRNA-195 promotes apoptosis and suppresses tumorigenicity of human colorectal cancer cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2010; 400: 236-240 [PMID: 20727858 DOI: 10.1016/j.bbrc.2010.08.046]
- 44 Yang MH, Yu J, Chen N, Wang XY, Liu XY, Wang S, Ding YQ. Elevated microRNA-31 expression regulates colorectal cancer progression by repressing its target gene SATB2. *PLoS One* 2013; 8: e85353 [PMID: 24386467 DOI: 10.1371/journal.pone.0085353]
- 45 Mitchell PS, Parkin RK, Kroh EM, Fritz BR, Wyman SK, Pogosova-Agadjanyan EL, Peterson A, Noteboom J, O'Brian KC, Allen A, Lin DW, Urban N, Drescher CW, Knudsen BS, Stirewalt DL, Gentleman R, Vessella RL, Nelson PS, Martin DB, Tewari M. Circulating microRNAs as stable blood-based markers for cancer detection. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008; 105: 10513-10518 [PMID: 18663219 DOI: 10.1073/pnas.0804549105]
- 46 王静, 张金平, 桂银莉, 李建生. 人血浆及粪便中微小RNA-92a-1表达水平在结直肠癌筛查中的意义. *中华消化杂志* 2012; 32: 834-837
- 47 谢海伟, 陈仿军, 朱斌, 曹刚, 金磊, 周国志, 吕进, 曹秀峰. 长链非编码RNA SPRY4-I T1在食管鳞癌中的表达及对细胞生长的影响. *中国肿瘤临床* 2013; 40: 1011-1015
- 48 Liao Q, Liu C, Yuan X, Kang S, Miao R, Xiao H, Zhao G, Luo H, Bu D, Zhao H, Skogerboe G, Wu Z, Zhao Y. Large-scale prediction of long non-coding RNA functions in a coding-non-coding gene co-expression network. *Nucleic Acids Res* 2011; 39: 3864-3878 [PMID: 21247874 DOI: 10.1093/nar/gkq1348]
- 49 Yu LH, Li N, Cheng SQ. The progress on long non-coding RNA function. *Chinese Journal of Cell Biology* 2010; 32: 350-356
- 50 Li Y, Sasaki H. Genomic imprinting in mammals: its life cycle, molecular mechanisms and reprogramming. *Cell Res* 2011; 21: 466-473 [PMID: 21283132 DOI: 10.1038/cr.2011.15]
- 51 Kogo R, Shimamura T, Mimori K, Kawahara K, Imoto S, Sudo T, Tanaka F, Shibata K, Suzuki A, Komune S, Miyano S, Mori M. Long noncoding RNA HOTAIR regulates polycomb-dependent chromatin modification and is associated with poor prognosis in colorectal cancers. *Cancer Res* 2011; 71: 6320-6326 [PMID: 21862635 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-11-1021]
- 52 Chung S, Nakagawa H, Uemura M, Piao L, Ashikawa K, Hosono N, Takata R, Akamatsu S, Kawaguchi T, Morizono T, Tsunoda T, Daigo Y, Matsuda K, Kamatani N, Nakamura Y, Kubo M. Association of a novel long non-coding RNA in 8q24 with prostate cancer susceptibility. *Cancer Sci* 2011; 102: 245-252 [PMID: 20874843 DOI: 10.1111/j.1349-7006.2010.01737.x]
- 53 Yang Z, Zhou L, Wu LM, Lai MC, Xie HY, Zhang F, Zheng SS. Overexpression of long non-coding RNA HOTAIR predicts tumor recurrence in hepatocellular carcinoma patients following liver transplantation. *Ann Surg Oncol* 2011; 18: 1243-1250 [PMID: 21327457 DOI: 10.1245/s10434-011-1581-y]
- 54 Yang F, Zhang L, Huo XS, Yuan JH, Xu D, Yuan SX, Zhu N, Zhou WP, Yang GS, Wang YZ, Shang JL, Gao CF, Zhang FR, Wang F, Sun SH. Long noncoding RNA high expression in hepatocellular carcinoma facilitates tumor growth through enhancer of zeste homolog 2 in humans. *Hepatology* 2011; 54: 1679-1689 [PMID: 21769904 DOI: 10.1002/hep.24563]
- 55 Lai MC, Yang Z, Zhou L, Zhu QQ, Xie HY, Zhang F, Wu LM, Chen LM, Zheng SS. Long non-coding RNA MALAT-1 overexpression predicts tumor recurrence of hepatocellular carcinoma after liver transplantation. *Med Oncol* 2012; 29: 1810-1816 [PMID: 21678027 DOI: 10.1007/s12032-011-0004-z]
- 56 Khaitan D, Dinger ME, Mazar J, Crawford J, Smith MA, Mattick JS, Perera RJ. The melanoma-upregulated long noncoding RNA SPRY4-IT1 modulates apoptosis and invasion. *Cancer Res* 2011; 71: 3852-3862 [PMID: 21558391 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-10-4460]
- 57 Huarte M, Guttman M, Feldser D, Garber M, Koziol MJ, Kenzelmann-Broz D, Khalil AM, Zuk O, Amit I, Rabani M, Attardi LD, Regev A, Lander ES, Jacks T, Rinn JL. A large intergenic noncoding RNA induced by p53 mediates global gene repression in the p53 response. *Cell* 2010; 142: 409-419 [PMID: 20673990 DOI: 10.1016/j.cell.2010.06.040]
- 58 Tian F, Tang Z, Song G, Pan Y, He B, Bao Q, Wang S. Loss of imprinting of IGF2 correlates with hypomethylation of the H19 differentially methylated region in the tumor tissue of colorectal cancer patients. *Mol Med Rep* 2012; 5: 1536-1540 [PMID: 22427002 DOI: 10.3892/mmr.2012.833]
- 59 Xu C, Yang M, Tian J, Wang X, Li Z. MALAT-1: a long non-coding RNA and its important 3' end functional motif in colorectal cancer metastasis. *Int J Oncol* 2011; 39: 169-175 [PMID: 21503572 DOI: 10.3892/ijo.2011.1007]

■同行评价

本文对结直肠癌的基础研究有一定的帮助, 对临床治疗有一定的指导意义。

编辑 田滢 电编 鲁亚静

