

DNA甲基转移酶与胰腺癌关系的研究进展

廖国良, 肖卫东

廖国良, 肖卫东, 南昌大学第一附属医院普通外科二病区 江西省南昌市 330006

廖国良, 硕士, 主要从事肝胆胰疾病的基础与临床研究.

江西省自然科学基金资助项目, No. 2010GZY0316

作者贡献分布: 本文综述由廖国良完成; 肖卫东审核.

通讯作者: 肖卫东, 副主任医师, 330006, 江西省南昌市永外正街17号, 南昌大学第一附属医院普通外科二病区.

frankxwd@126.com

收稿日期: 2013-10-17 修回日期: 2013-11-24

接受日期: 2013-11-29 在线出版日期: 2014-01-28

DNA methyltransferases and pancreatic cancer

Guo-Liang Liao, Wei-Dong Xiao

Guo-Liang Liao, Wei-Dong Xiao, Department of General Surgery, the First Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang 330006, Jiangxi Province, China

Supported by: the Natural Science Foundation of Jiangxi Province, No. 2010GZY0316

Correspondence to: Wei-Dong Xiao, Associate Chief Physician, Department of General Surgery, the First Affiliated Hospital of Nanchang University, 17 Yongwai Road, Nanchang 330006, Jiangxi Province, China. frankxwd@126.com

Received: 2013-10-17 Revised: 2013-11-24

Accepted: 2013-11-29 Published online: 2014-01-28

Abstract

Abnormal methylation of the promoter of suppressor genes plays an important role in the occurrence and development of pancreatic cancer. The degree of methylation is closely related to the activity of DNA methyltransferases. MicroRNAs (miRNAs) are a group of endogenous, small non-coding RNA that can regulate DNA methylation (DNA methylation can also regulate miRNAs) and affect the occurrence of pancreatic cancer. In recent years, demethylation drugs or RNA interference have been widely used to study the pathogenesis and targeted therapy of pancreatic cancer, and are expected to become effective means of treatment for pancreatic cancer. This article will give a review of the functions of DNA methyltransferases and the relationship between DNA methyltransferases and pancreatic cancer.

© 2014 Baishideng Publishing Group Co., Limited. All rights reserved.

Key Words: DNA methyltransferases; DNA methylation; Pancreatic cancer; RNA interference

Liao GL, Xiao WD. DNA methyltransferases and pancreatic cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(3): 345-349
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/345.asp>
DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i3.345>

摘要

抑癌基因启动子异常甲基化在胰腺癌的发生、发展过程中起着重要作用. 而甲基化程度与DNA甲基转移酶的活性密切相关. microRNAs(miRNAs)是内源性非编码的单链小分子RNA, 与DNA甲基化之间存在着复杂的互相调控的机制, 从而影响胰腺癌的发生. 近年来, 去甲基化药物或RNA干扰技术已广泛应用于胰腺癌发病机制及其基因靶向治疗的研究, 并取得了较大进展, 有望成为胰腺癌的治疗有效手段. 本文就DNA甲基转移酶的功能及其与胰腺癌关系的相关研究进展进行综述.

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: DNA甲基转移酶; DNA甲基化; 胰腺癌; RNA干扰

核心提示: 胰腺癌是一种常见的消化系恶性肿瘤, 抑癌基因启动子异常甲基化在其发生、发展过程中起着重要作用. 而DNA甲基转移酶和MicroRNAs在胰腺癌中异常表达, 且两者之间存在着复杂的互相调控的机制, 从而影响胰腺癌的发生. 近年来, 去甲基化药物或RNA干扰技术已广泛应用于胰腺癌发病机制及其基因靶向治疗的研究, 并取得了较大进展, 有望成为胰腺癌治疗的有效手段.

廖国良, 肖卫东. DNA甲基转移酶与胰腺癌关系的研究进展. 世界华人消化杂志 2014; 22(3): 345-349 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/345.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i3.345>

0 引言

胰腺癌是一种常见的侵袭性很强的消化系恶性

■背景资料

胰腺癌是一种常见的具有侵袭性的恶性肿瘤, 因其发病隐匿, 早期诊断困难, 预后差, 严重影响人类健康. 目前临床治疗中根治性切除治疗胰腺癌是最有效的手段, 但其疗效仍不理想. 因此, 当前胰腺癌的诊治形势依然十分严峻, 深入研究胰腺癌的发病机制及积极寻求有效的治疗方法提高患者生存率和改善预后十分必要.

■同行评议者

陈其奎, 教授, 中山大学附属第二医院消化内科

■ 研发前沿

近年来研究发现, 抑癌基因启动子异常甲基化在胰腺癌的发生、发展过程中起着重要作用。而甲基化程度与DNA甲基转移酶的活性密切相关。通过调控这些基因的表达可有效地改变甲基化状态, 影响胰腺癌的发生、发展及预后。而去甲基化药物及RNA干扰技术的问世无疑为胰腺癌发病机制及靶向治疗带来了崭新的契机。

肿瘤, 因其发病隐匿, 早期诊断困难, 预后差, 严重影响人类健康^[1,2]。目前认为胰腺癌的发生是一个多基因、多因素、多阶段共同作用的过程, 其中DNA甲基化等表观遗传学改变起着重要作用^[3-5]。DNA甲基化是由DNA甲基转移酶(DNA methyltransferase, DNMT)催化完成, 甲基化程度受DNMT的活性及其表达的影响。有研究表明, 胰腺癌中普遍存在着DNMT的异常表达, 而这种表达的差异与胰腺癌的发生、发展及预后密切相关。MicroRNAs(miRNAs)是内源性非编码的单链小分子RNA, 在多种肿瘤细胞中异常表达, 并且与DNA甲基化两者之间也存在着复杂的互相调控的机制。应用去甲基化药物或RNA干扰技术沉默DNA甲基转移酶是目前研究甲基化在胰腺癌发病机制中的热点, 可能为胰腺癌提供一个新的治疗方法。本文就DNA甲基转移酶的功能及其与胰腺癌关系的相关研究进展进行综述。

1 DNA甲基转移酶的成员及功能

DNA甲基化是在DNA甲基转移酶的催化下, 由S-腺苷甲硫氨酸提供甲基将之转移到胞嘧啶鸟嘌呤(CpG)中的5'-胞嘧啶, 使之甲基化为5'-甲基胞嘧啶的过程^[6]。目前研究发现的DNMTs家族主要包括以下5个成员: DNMT1、DNMT2、DNMT3a、DNMT3b和DNMT3L, 其中DNMT1起着维持甲基化的作用^[7-9], DNMT2被认为在体外缺乏甲基化转移酶的活性, DNMT3a和DNMT3b则催化从头甲基化, DNMT3L虽然没有催化活性, 但却是从头甲基化必不可少的, 他可以通过直接刺激作用而提高DNMT3a和DNMT3b的甲基转移酶活性^[10,11]。

2 DNA甲基转移酶在胰腺癌中的表达

胰腺癌的发生是一个复杂过程, 包括原癌基因激活和抑癌基因失活。越来越多的研究表明, 抑癌基因启动子高甲基化所致的基因失活与胰腺癌的发生、发展密切相关^[12-16]。DNA甲基转移酶是催化甲基化过程唯一的酶系, 其活性与甲基化状态相关, 他们在胰腺癌肿瘤组织或细胞的异常表达, 是癌细胞的一个特征性的早期分子改变, 与肿瘤的发生、发展及预后关系密切^[17]。目前有关胰腺癌的DNMT研究主要集中在DNMT1、DNMT3a和DNMT3b, 如He等^[18]研究显示在胰腺癌组织中DNMT1和DNMT3a都呈高表达, 且其表达受转录因子GLI1调控, 这可能为胰腺癌的早期诊断和分子水平治疗提供新

的靶点。Peng等^[19,20]研究报道, 在胰腺内无明显组织学改变及炎症的组织、有炎症的组织、上皮内瘤变和浸润性导管癌组织中DNMT1蛋白的表达水平呈依次增加, 且DNMT1高表达预示着患者预后不良。Wang等^[21]研究发现, DNMT1的高表达与胰腺癌神经浸润、肿瘤分化和肿瘤的TNM分期密切相关, 可能会成为胰腺癌新的预后标志物和潜在的治疗靶点。张允历等^[22]一些国内学者的相关研究也得到了类似的结论。Zhang等^[23]研究显示在胰腺癌发展进程中DNMTs(主要是DNMT1、DNMT3a、DNMT3b三者)mRNA的表达水平呈逐步上升, 并且与肿瘤的大小、TNM分期、慢性胰腺炎史、生存率和预后有关。王丽华等^[24]研究报道, 在胰腺癌组织中DNMT3b mRNA及蛋白表达量显著高于癌旁组织和正常胰腺组织, DNMT3b mRNA表达与临床分期、肿瘤分化程度和淋巴结转移密切相关, 而DNMT3b蛋白表达与肿瘤的部位、淋巴结转移有关, DNMT3b mRNA和蛋白表达均与年龄、性别、神经浸润、肿瘤大小、血CEA和CA199浓度无关。

3 DNA甲基转移酶与胰腺癌microRNA

MicroRNAs(miRNAs)是一类由Dicer酶从折叠的70-100个核苷酸的发夹状转录前体RNAs(pre-microRNAs)上切割得到的长度为19-25个核苷酸的单链RNA。他通过与靶基因mRNA上的靶序列互补配对结合, 在转录后水平上对基因的表达进行负调控, 导致mRNA的降解或翻译抑制, 从而抑制基因表达^[25,26]。近年的研究发现, miRNAs在多种人类肿瘤中异常表达, 且与DNA甲基转移酶有重要关系。如在结直肠癌的研究中, Toyota等^[27]通过DNA甲基转移酶抑制剂(5-Aza-dC)或单敲除结直肠癌HCT116细胞株中DNMT1和DNMT3b基因后发现主要调控p53基因的miR-34b和miR-34c表达沉默。在非小细胞肺癌的研究中, Fabbri等^[28]发现DNMT3a/b是miR-29的靶基因, 且DNMT3a/b与miR-29a、b和c的表达水平呈负相关。而原本在非小细胞肺癌中低表达的miR-29高表达后可以直接下调靶基因DNMT3a/3b的表达, 从而降低抑癌基因甲基化水平, 抑制肿瘤的发生。大量研究报道, 胰腺癌组织中有多种miRNA异常表达, 如miR-196a、miR-190、miR-186、miR-221、miR-222、miR-200b、miR-15b和miR-95等表达上调^[29-31], 而let-7^[32], miR-96、miR-132、

miR-217^[33], miR-375、miR-148a/b^[34]等表达下调, 其异常表达与肿瘤的形成、发展及预后密切相关. Hanoun等^[35]研究发现, 在胰腺癌中miR-148a呈低表达, 经5-Aza-dC处理后其编码区甲基化水平下降, miR-148a表达显著上调并可作为胰腺癌和慢性胰腺炎鉴别诊断的辅助指标. 有研究显示, 将表达miR-148a的质粒pcDNA3.1/pri-miR-148a转染胰腺癌AsPC-1细胞后能下调*DNMT1*基因mRNA和蛋白表达水平, 并抑制该细胞的增殖, 促进细胞凋亡. 因此, 可以推测DNMT可以通过调节抑癌基因甲基化状态来调控miRNAs的表达, 而miRNA也可以通过调控DNMT的表达使抑癌基因甲基化发生改变, 影响肿瘤的发生、发展, 两者之间存在着复杂的互相调控的机制.

4 DNA甲基转移酶与胰腺癌靶向治疗

RNA干扰是一种全新的基因阻断技术, 其作用机制是通过ds-RNA(double-stranded RNA, 双链RNA)特异性降解靶基因mRNA, 从而达到转录后基因沉默(posttranscriptional gene silencing, PTGS)作用^[36-38]. 运用RNA干扰技术特异性的沉默DNMT表达, 改变甲基化状态, 目前在研究基因和蛋白的功能、肿瘤的靶向治疗等方面得到广泛的应用^[39,40]. 徐岷等^[41,42]通过RNA干扰靶向性沉默胰腺癌PaTu8988细胞*DNMT1*基因, 结果显示干扰后*DNMT1* mRNA及其蛋白表达水平、DNMT1活性明显低于对照组, 且DNMT活性与*DNMT1* mRNA表达呈正相关. 而*hMLH-1*基因CpG位点的8个甲基化减少到1个甲基化. 同时肿瘤细胞停止在细胞周期的S期, 细胞的增殖被抑制并凋亡. 肖卫东等^[43,44]研究结果显示RNA干扰*DNMT1*和/或*DNMT3b*基因后, 其mRNA及蛋白表达量均显著降低, 且胰腺癌BxPC-3细胞生长受抑制, 并能诱导细胞凋亡. 同时研究还表明DNMT1单干扰的抑癌作用优于DNMT3b单干扰, 而DNMT1和DNMT3b双重干扰无明显的协同效应, 提示DNMT1和/或DNMT3b是胰腺癌去甲基化治疗的有效靶点.

DNA甲基转移酶抑制剂能够特异性抑制DNMT活性, 通过降低抑癌基因CpG岛甲基化水平, 从而激活抑癌基因, 抑制肿瘤细胞的增殖, 促进其凋亡, 达到治疗肿瘤的目的. Oghamian等^[45]对761例ApcMin⁺、Trp53^{-/-}和减效基因*DNMT1*三重杂交的小鼠胰腺腺癌模型研究显示, 经DNA甲基转移酶抑制剂(5-Aza-CdR)处理

后肿瘤负荷(而不是肿瘤的大小)及其恶性程度随DNMT1表达水平下降而显著降低, 第1次在体内研究中显示了减少DNMT水平对胰腺肿瘤发展的影响, 为胰腺癌的靶向治疗提供了方向. 但有研究发现运用DNA甲基转移酶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^[46]. Zebularine是一种化学稳定性好、可口服的胞苷类似物, 对DNMT的抑制具有高选择性, 且细胞毒性低. 他可全部消除DNMT1的效应, 部分消除DNMT3a和DNMT3b的作用, 抑制DNA甲基化, 有效持久地抑制胰腺导管细胞癌Cf-Pac-1中p16的表达, 从而抑制肿瘤细胞增殖, 促进其凋亡^[47,48].

大量研究已表明运用去甲基化药物或RNA干扰技术沉默胰腺癌*DNMT*基因表达能降低DNMT活性, 从而降低胰腺癌抑癌基因启动子甲基化水平, 抑制癌细胞增殖、促进细胞凋亡, 发挥其抑癌作用. 但Ting等^[49]研究发现, 沉默*DNMT1*基因后, 结肠癌SW48细胞、膀胱癌T24细胞内仍维持了DNA高甲基化状态. Hagemann等^[50]研究发现RNA干扰*DNMT3b*后, 其表达下调能够抑制结肠癌HCT116细胞增殖和迁移, 并促进细胞凋亡, 但这种抗肿瘤效益与启动子CpG岛去甲基化无明显关系. 这说明DNMTs家族成员在不同类型肿瘤DNA甲基化中的作用和抑癌机制各不相同, 且各种酶之间的相互关系也不尽相同.

5 结论

目前研究表明DNMT的异常表达在抑癌基因启动子甲基化和miRNA表达过程中扮演者重要角色, 与胰腺癌的发生、发展和预后有着密切联系. DNMT参与的DNA甲基化可以调控miRNA在胰腺癌中的表达, 而miRNA可以通过调控DNMT的表达使抑癌基因启动子甲基化发生改变, 从而影响胰腺癌的发生. 虽然DNA甲基化和miRNA的研究不断深入, 但对两者相互调控的机制及其参与胰腺癌发病的机制尚不明确, 有待进一步研究. 目前去甲基化药物在肿瘤的治疗中显示了一定成效, 但因不良反应尤其细胞毒性大, 限制了他的应用, 而RNA干扰以其高效、高特异性、高稳定性和可传播、可遗传性等优点为研究DNMT的功能及其与miRNA相互调控关系以及胰腺癌DNA甲基化机制等方面提供了新的方法和途径, 其在肿瘤的基因治疗方面的应用也取得了良好效果, 有望成为胰腺癌

■ 相关报道

近年来国内外大量研究发现, DNMT在胰腺癌中呈高表达, 通过去甲基化药物或RNA干扰特异性抑制DNMT活性, 能够降低抑癌基因CpG岛甲基化水平, 从而激活抑癌基因, 抑制肿瘤细胞的增殖, 促进其凋亡, 达到治疗肿瘤的目的.

■创新盘点

本文搜集了大量关于DNMT在胰腺癌研究中的最新进展,并从4方面分别进行阐述,从而为未来胰腺癌发病机制及靶向治疗相关研究奠定可靠的理论基础。

基因治疗的有效手段,其未来的研究前景更为广阔。

6 参考文献

- Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2012; 62: 10-29 [PMID: 22237781 DOI: 10.3322/caac.20138]
- Hackert T, Büchler MW, Werner J. Current state of surgical management of pancreatic cancer. *Cancers (Basel)* 2011; 3: 1253-1273 [PMID: 24212660 DOI: 10.3390/cancers3011253]
- Omura N, Goggins M. Epigenetics and epigenetic alterations in pancreatic cancer. *Int J Clin Exp Pathol* 2009; 2: 310-326 [PMID: 19158989]
- Dauksa A, Gulbinas A, Barauskas G, Pundzius J, Oldenburg J, El-Maarri O. Whole blood DNA aberrant methylation in pancreatic adenocarcinoma shows association with the course of the disease: a pilot study. *PLoS One* 2012; 7: e37509 [PMID: 22629410 DOI: 10.1371/journal.pone.0037509]
- 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: 1141-1146
- Hackett JA, Surani MA. DNA methylation dynamics during the mammalian life cycle. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2013; 368: 20110328 [PMID: 23166392 DOI: 10.1098/rstb.2011.0328]
- Jurkowska RZ, Jurkowski TP, Jeltsch A. Structure and function of mammalian DNA methyltransferases. *Chembiochem* 2011; 12: 206-222 [PMID: 21243710 DOI: 10.1002/cbic.201000195]
- Egger G, Jeong S, Escobar SG, Cortez CC, Li TW, Saito Y, Yoo CB, Jones PA, Liang G. Identification of DNMT1 (DNA methyltransferase 1) hypomorphs in somatic knockouts suggests an essential role for DNMT1 in cell survival. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006; 103: 14080-14085 [PMID: 16963560 DOI: 10.1073/pnas.0604602103]
- Song J, Teplova M, Ishibe-Murakami S, Patel DJ. Structure-based mechanistic insights into DNMT1-mediated maintenance DNA methylation. *Science* 2012; 335: 709-712 [PMID: 22323818 DOI: 10.1126/science.1214453]
- Denis H, Ndlovu MN, Fuks F. Regulation of mammalian DNA methyltransferases: a route to new mechanisms. *EMBO Rep* 2011; 12: 647-656 [PMID: 21660058 DOI: 10.1038/embor.2011.110]
- Suetake I, Shinozaki F, Miyagawa J, Takeshima H, Tajima S. DNMT3L stimulates the DNA methylation activity of Dnmt3a and Dnmt3b through a direct interaction. *J Biol Chem* 2004; 279: 27816-27823 [PMID: 15105426 DOI: 10.1074/jbc.M400181200]
- Vincent A, Omura N, Hong SM, Jaffe A, Eshleman J, Goggins M. Genome-wide analysis of promoter methylation associated with gene expression profile in pancreatic adenocarcinoma. *Clin Cancer Res* 2011; 17: 4341-4354 [PMID: 21610144 DOI: 10.1158/1078-0432]
- Zhao G, Qin Q, Zhang J, Liu Y, Deng S, Liu L, Wang B, Tian K, Wang C. Hypermethylation of HIC1 Promoter and Aberrant Expression of HIC1/SIRT1 Might Contribute to the Carcinogenesis of Pancreatic Cancer. *Ann Surg Oncol* 2013; 20 Suppl 3: 301-311 [PMID: 22552606 DOI: 10.1245/s10434-012-2364-9]
- Gao J, Song J, Huang H, Li Z, Du Y, Cao J, Li M, Lv S, Lin H, Gong Y. Methylation of the SPARC gene promoter and its clinical implication in pancreatic cancer. *J Exp Clin Cancer Res* 2010; 29: 28 [PMID: 20338068 DOI: 10.1186/1756-9966-29-28]
- Zhang L, Gao J, Li Z, Gong Y. Neuronal pentraxin II (NPX2) is frequently down-regulated by promoter hypermethylation in pancreatic cancers. *Dig Dis Sci* 2012; 57: 2608-2614 [PMID: 22806544 DOI: 10.1007/s10620-012-2202-8]
- Sato N, Fukushima N, Hruban RH, Goggins M. CpG island methylation profile of pancreatic intraepithelial neoplasia. *Mod Pathol* 2008; 21: 238-244 [PMID: 18157091 DOI: 10.1038/modpathol.3800991]
- Arai E, Kanai Y, Ushijima S, Fujimoto H, Mukai K, Hirohashi S. Regional DNA hypermethylation and DNA methyltransferase (DNMT) 1 protein overexpression in both renal tumors and corresponding nontumorous renal tissues. *Int J Cancer* 2006; 119: 288-296 [PMID: 16453286 DOI: 10.1002/ijc.21807]
- He S, Wang F, Yang L, Guo C, Wan R, Ke A, Xu L, Hu G, Xu X, Shen J, Wang X. Expression of DNMT1 and DNMT3a are regulated by GLI1 in human pancreatic cancer. *PLoS One* 2011; 6: e27684 [PMID: 22110720 DOI: 10.1371/journal.pone.0027684]
- Peng DF, Kanai Y, Sawada M, Ushijima S, Hiraoka N, Kosuge T, Hirohashi S. Increased DNA methyltransferase 1 (DNMT1) protein expression in precancerous conditions and ductal carcinomas of the pancreas. *Cancer Sci* 2005; 96: 403-408 [PMID: 16053511 DOI: 10.1111/j.1349-7006.2005.00071.x]
- Peng DF, Kanai Y, Sawada M, Ushijima S, Hiraoka N, Kitazawa S, Hirohashi S. DNA methylation of multiple tumor-related genes in association with overexpression of DNA methyltransferase 1 (DNMT1) during multistage carcinogenesis of the pancreas. *Carcinogenesis* 2006; 27: 1160-1168 [PMID: 16537562 DOI: 10.1093/carcin/bgi361]
- Wang W, Gao J, Man XH, Li ZS, Gong YF. Significance of DNA methyltransferase-1 and histone deacetylase-1 in pancreatic cancer. *Oncol Rep* 2009; 21: 1439-1447 [PMID: 19424621 DOI: 10.3892/or.00000372]
- 张尤历, 徐岷, 高道键, 张玉琦, 高军, 杜奕奇, 龚燕芳, 满晓华, 李兆申. DNA甲基转移酶1在胰腺癌组织中的表达及其临床意义. *中华胰腺病杂志* 2010; 10: 415-417
- Zhang JJ, Zhu Y, Zhu Y, Wu JL, Liang WB, Zhu R, Xu ZK, Du Q, Miao Y. Association of increased DNA methyltransferase expression with carcinogenesis and poor prognosis in pancreatic ductal adenocarcinoma. *Clin Transl Oncol* 2012; 14: 116-124 [PMID: 22301400 DOI: 10.1007/s12094-012-0770-x]
- 王丽华, 李兆申, 李淑德, 杜奕奇, 高军, 龚燕芳, 满晓华, 胡先贵. 甲基转移酶3B基因在胰腺癌中的表达. *中华胰腺病杂志* 2009; 9: 374-376
- Bartel DP. MicroRNAs: target recognition and regulatory functions. *Cell* 2009; 136: 215-233 [PMID: 19167326 DOI: 10.1016/j.cell.2009.01.002]
- Krol J, Loedige I, Filipowicz W. The widespread regulation of microRNA biogenesis, function and decay. *Nat Rev Genet* 2010; 11: 597-610 [PMID: 20661255 DOI: 10.1038/nrg2843]
- Toyota M, Suzuki H, Sasaki Y, Maruyama R, Imai K, Shinomura Y, Tokino T. Epigenetic silencing of microRNA-34b/c and B-cell translocation gene 4 is associated with CpG island methylation in colorectal cancer. *Cancer Res* 2008; 68: 4123-4132 [PMID: 18519671 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-08-0325]

- 28 Fabbri M, Garzon R, Cimmino A, Liu Z, Zanesi N, Callegari E, Liu S, Alder H, Costinean S, Fernandez-Cymering C, Volinia S, Guler G, Morrison CD, Chan KK, Marcucci G, Calin GA, Huebner K, Croce CM. MicroRNA-29 family reverts aberrant methylation in lung cancer by targeting DNA methyltransferases 3A and 3B. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007; 104: 15805-15810 [PMID: 17890317 DOI: 10.1073/pnas.0707628104]
- 29 Zhang Y, Li M, Wang H, Fisher WE, Lin PH, Yao Q, Chen C. Profiling of 95 microRNAs in pancreatic cancer cell lines and surgical specimens by real-time PCR analysis. *World J Surg* 2009; 33: 698-709 [PMID: 19030927 DOI: 10.1007/s00268-008-9833-0]
- 30 Lee EJ, Gusev Y, Jiang J, Nuovo GJ, Lerner MR, Frankel WL, Morgan DL, Postier RG, Brackett DJ, Schmittgen TD. Expression profiling identifies microRNA signature in pancreatic cancer. *Int J Cancer* 2007; 120: 1046-1054 [PMID: 17149698 DOI: 10.1002/ijc.22394]
- 31 Szafranska AE, Davison TS, John J, Cannon T, Sipos B, Maghnouj A, Labourier E, Hahn SA. MicroRNA expression alterations are linked to tumorigenesis and non-neoplastic processes in pancreatic ductal adenocarcinoma. *Oncogene* 2007; 26: 4442-4452 [PMID: 17237814 DOI: 10.1038/sj.onc.1210228]
- 32 Torrisani J, Bournet B, du Rieu MC, Bouisson M, Souque A, Escourrou J, Buscail L, Cordelier P. let-7 MicroRNA transfer in pancreatic cancer-derived cells inhibits in vitro cell proliferation but fails to alter tumor progression. *Hum Gene Ther* 2009; 20: 831-844 [PMID: 19323605 DOI: 10.1089/hum.2008.134]
- 33 Szafranska-Schwarzbach AE, Adai AT, Lee LS, Conwell DL, Andruss BF. Development of a miRNA-based diagnostic assay for pancreatic ductal adenocarcinoma. *Expert Rev Mol Diagn* 2011; 11: 249-257 [PMID: 21463235 DOI: 10.1586/erm.11.10]
- 34 Zhang L, Jamaluddin MS, Weakley SM, Yao Q, Chen C. Roles and mechanisms of microRNAs in pancreatic cancer. *World J Surg* 2011; 35: 1725-1731 [PMID: 21222121 DOI: 10.1007/s00268-010-0952-z]
- 35 Hanoun N, Delpu Y, Suriawinata AA, Bournet B, Bureau C, Selves J, Tsongalis GJ, Dufresne M, Buscail L, Cordelier P, Torrisani J. The silencing of microRNA 148a production by DNA hypermethylation is an early event in pancreatic carcinogenesis. *Clin Chem* 2010; 56: 1107-1118 [PMID: 20431052 DOI: 10.1373/clinchem.2010.144709]
- 36 Fire A, Xu S, Montgomery MK, Kostas SA, Driver SE, Mello CC. Potent and specific genetic interference by double-stranded RNA in *Caenorhabditis elegans*. *Nature* 1998; 391: 806-811 [PMID: 9486653 DOI: 10.1038/35888]
- 37 Bantounas I, Phylactou LA, Uney JB. RNA interference and the use of small interfering RNA to study gene function in mammalian systems. *J Mol Endocrinol* 2004; 33: 545-557 [PMID: 15591019 DOI: 10.1677/jme.1.01582]
- 38 Paroo Z, Liu Q, Wang X. Biochemical mechanisms of the RNA-induced silencing complex. *Cell Res* 2007; 17: 187-194 [PMID: 17310219 DOI: 10.1038/sj.cr.7310148]
- 39 Davidson BL, McCray PB. Current prospects for RNA interference-based therapies. *Nat Rev Genet* 2011; 12: 329-340 [PMID: 21499294 DOI: 10.1038/nrg2968]
- 40 Pecot CV, Calin GA, Coleman RL, Lopez-Berestein G, Sood AK. RNA interference in the clinic: challenges and future directions. *Nat Rev Cancer* 2011; 11: 59-67 [PMID: 21160526 DOI: 10.1038/nrc2966]
- 41 Xu M, Gao J, Du YQ, Gao DJ, Zhang YQ, Li ZS, Zhang YL, Gong YF, Xu P. Reduction of pancreatic cancer cell viability and induction of apoptosis mediated by siRNA targeting DNMT1 through suppression of total DNA methyltransferase activity. *Mol Med Rep* 2010; 3: 699-704 [PMID: 21472302 DOI: 10.3892/mmr.00000320]
- 42 徐岷, 张允万, 高道健, 张玉琦, 李兆申, 高军, 杜奕奇, 龚燕芳, 吴洪玉, 高飞. 靶向性沉默DNMT1基因对胰腺癌细胞DNA甲基化的影响. *中华胰腺病杂志* 2012; 12: 234-237
- 43 肖卫东, 李勇, 邹叶青, 李学明, 蔡军, 曾林山. DNMT1和DNMT3b基因干扰对胰腺癌BxPC-3细胞增殖和凋亡的影响. *中华实验外科杂志* 2012; 29: 19-22
- 44 肖卫东, 李勇, 李学明, 蔡军, 曾林山, 胡伟. RNA干扰DNMT1基因对胰腺癌细胞BxPC-3增殖的影响及相关机制. *世界华人消化杂志* 2011; 19: 3397-3401
- 45 Oghamian S, Sodir NM, Bashir MU, Shen H, Cullins AE, Carroll CA, Kundu P, Shibata D, Laird PW. Reduction of pancreatic acinar cell tumor multiplicity in Dnmt1 hypomorphic mice. *Carcinogenesis* 2011; 32: 829-835 [PMID: 21362628 DOI: 10.1093/carcin/bgr039]
- 46 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 [PMID: 16752411 DOI: 10.1002/cncr.21977]
- 47 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 [PMID: 17190770 DOI: 10.1080/00365520600874198]
- 48 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'-deoxyzebularine. *J Med Chem* 2008; 51: 7593-7601 [PMID: 19006382 DOI: 10.1021/jm8005965]
- 49 Ting AH, Jair KW, Schuebel KE, Baylin SB. Differential requirement for DNA methyltransferase 1 in maintaining human cancer cell gene promoter hypermethylation. *Cancer Res* 2006; 66: 729-735 [PMID: 16424002 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-05-1537]
- 50 Hagemann S, Kuck D, Stresemann C, Prinz F, Brueckner B, Mund C, Mumberg D, Sommer A. Antiproliferative effects of DNA methyltransferase 3B depletion are not associated with DNA demethylation. *PLoS One* 2012; 7: e36125 [PMID: 22563479 DOI: 10.1371/journal.pone.0036125]

■同行评价

本文综述DNA甲基转移酶在胰腺癌的发生和发展中的作用, DNA甲基转移酶是目前研究甲基化在胰腺癌发病机制中的热点, 可能为胰腺癌的治疗提供一个新的方法, 有一定的科学意义。

编辑 田滢 电编 鲁亚静





Published by **Baishideng Publishing Group Co., Limited**
Flat C, 23/F., Lucky Plaza,
315-321 Lockhart Road, Wan Chai, Hong Kong, China
Fax: +852-3177-9906
Telephone: +852-6555-7188
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

