

# 抑癌基因甲基化与结直肠癌临床关系的研究进展

柴秀坤, 剧宏燕, 白文元

柴秀坤, 剧宏燕, 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: 本文综述由柴秀坤与剧宏燕完成; 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. sjzbwy@163.com  
电话: 0311-66002954

收稿日期: 2014-01-08 修回日期: 2014-01-22

接受日期: 2014-02-03 在线出版日期: 2014-03-18

## Relationship between methylation of tumor suppressor genes and colorectal cancer

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

Xiu-Kun Chai, Hong-Yan Ju, 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, Xinhua District, Shijiazhuang 050000, Hebei Province, China. sjzbwy@163.com

Received: 2014-01-08 Revised: 2014-1-22

Accepted: 2014-02-03 Published online: 2014-03-18

## Abstract

Colorectal cancer is ranked third both in incidence and mortality rate among malignant tumor diseases worldwide, posing a serious threat to human health. The improvement of people's living standards and changes in dietary habits and structure have led to a rapid increase in the incidence and mortality rate of colorectal cancer. The methylation of tumor suppressor genes (TSGs) participates in the genesis and progression of colorectal cancer and has become a hotspot in colorectal cancer research in recent years. Elucidation of the clinical significance of methylation of TSG can be helpful in the early screening and diagnosis, recurrence and metastasis monitoring, effective treatment, and evaluation of prognosis of this malignancy. This article reviews the recent progress in understanding the relationship between TSG methylation and colorectal cancer.

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

Key Words: Tumor suppressor genes; Methylation; Colorectal cancer; CIMP; Clinical significance

Chai XK, Ju HY, Bai WY. Relationship between methylation of tumor suppressor genes and colorectal cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(8): 1087-1092 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/1087.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i8.1087>

## 摘要

结直肠癌(colorectal cancer, CRC), 也称大肠癌是世界上发病率和死亡率均排第3位的恶性肿瘤性疾病, 严重威胁着人类健康。随着人们生活水平的提高, 饮食习惯和结构的改变, 其发病率和死亡率增长迅速。近年来抑癌基因异常甲基化成为CRC的研究热点, 他参与了肿瘤的发生、发展全过程。抑癌基因甲基化可广泛应用于CRC早期筛查和诊断、有效治疗、监测复发和转移及预后评估等, 与CRC临床关系密切。本文主要从抑癌基因甲基化与CRC临床关系及其临床意义方面的研究进展做一简要综述。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 抑癌基因; 甲基化; 结直肠癌; CIMP; 临床意义

**核心提示:** 大肠癌(colorectal cancer, CRC)发病率和死亡率很高。抑癌基因异常甲基化参与了CRC的发生、发展全过程。对抑癌基因甲基化在CRC临床早期筛查和诊断、有效治疗、监测复发和转移及预后评估等方面的深入研究, 可降低CRC发病率和死亡率。

柴秀坤, 剧宏燕, 白文元. 抑癌基因甲基化与结直肠癌临床关系的研究进展. *世界华人消化杂志* 2014; 22(8): 1087-1092  
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/1087.asp>  
DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i8.1087>

## 0 引言

结直肠癌是最常见的消化系恶性肿瘤之一, 其发病率和死亡率在世界恶性肿瘤中均排第3位<sup>[1]</sup>, 在我国恶性肿瘤性疾病中发病率排第3位, 死亡

## ■背景资料

结直肠癌是最常见的消化系恶性肿瘤之一, 发病率和死亡率很高, 抑癌基因异常甲基化与大肠癌密切相关, 贯穿于肿瘤发生发展的整个过程。抑癌基因甲基化可广泛应用于大肠癌早期筛查和诊断、有效治疗、监测复发和转移及预后评估等, 可降低发病率和死亡率。

## ■同行评议者

王阔, 教授, 中国人民解放军第三军医大学第三附属医院

## ■ 研发前沿

本文重点阐述抑癌基因甲基化、甲基化表型等在大肠癌筛查、早期诊断、治疗,以及病情监测、预后判断中的重要作用。同时提出甲基化致肿瘤的机制、优化甲基化检测方法、针对特定基因研究定点的去甲基化以实现肿瘤治疗的个体化、确定能监测病情或判断预后的特定的基因甲基化等问题亟待研究。

率第5位<sup>[2]</sup>,并且发病率和死亡率在迅速增长。结直肠癌变是一个涉及原癌基因激活、抑癌基因失活等多基因、多阶段、多步骤的复杂的积累过程。研究发现抑癌基因异常甲基化与大肠癌密切相关,可以导致基因表达沉默,引起结直肠癌的形成、免疫潜逃与转移,即甲基化贯穿于肿瘤发生发展的整个过程<sup>[3]</sup>。基因甲基化状态与疾病进展、肿瘤大小和恶性程度及转移都有着密切的关系。因此,抑癌基因异常甲基化与结直肠癌临床关系的深入研究,对结直肠癌早期筛查及诊断、治疗、监测复发和转移、判断预后等具有重要意义<sup>[4]</sup>。

## 1 DNA甲基化概念

DNA甲基化是目前研究最多最清楚的一种原核和真核生物普遍存在的表观遗传学调控机制,由DNA甲基转移酶(DNA methyltransferase, DNMT)介导,在胞嘧啶的第5位碳原子上加上一甲基基团,使之变成5-甲基胞嘧啶(5-mC)的化学修饰过程<sup>[5]</sup>。DNA甲基化修饰所起的生物学效应是使基因长期处于沉默状态。由基因甲基化导致的遗传改变具有可逆性<sup>[6]</sup>。哺乳动物DNMT成员有3类(5种),分别是DNMT1、DNMT2和DNMT3(DNMT3a、DNMT3b和DNMT3L)<sup>[7]</sup>,DNMT3参与从头甲基化,催化新的甲基化位点形成,DNMT1促进子链DNA半甲基化位点甲基化,维持复制过程中甲基化位点的遗传稳定性<sup>[8]</sup>,DNMT2作用尚不明确。

## 2 抑癌基因甲基化与肿瘤关系

肿瘤形成是一个多因素作用,涉及多基因、多阶段的过程,其中癌基因激活和抑癌基因失活与肿瘤发生发展密切相关<sup>[9]</sup>。DNA异常甲基化已被证明在多种人类癌症的发生发展中发挥着重要作用。研究表明,全基因组的低甲基化可导致癌基因活化<sup>[10]</sup>,抑癌基因局部区域(CpG岛)高甲基化可导致基因表达失活<sup>[11]</sup>。两种甲基化状态均可导致肿瘤发生。近年来抑癌基因异常甲基化致基因表达失活成为肿瘤研究的热点。在真核生物体内抑癌基因异常甲基化大多发生在启动子区CpG岛,即人类基因组中碱基CG出现频率较高的区域,p代表磷酸二酯键。CpG序列在人类基因组中出现的频率约为10%,分为两大类,其中70%-80%是甲基化状态,称为甲基化的CpG序列,20%-30%为非甲基化状态,称为CpG岛<sup>[12]</sup>。健康个体抑癌基因CpG岛内CpG序列为非甲基化

状态,若发生异常甲基化,即高甲基化,就不能正常转录、翻译合成抑癌蛋白及发挥抑癌作用,细胞就有可能发生单克隆增生形成肿瘤。最早报道的发生高甲基化的抑癌基因是视网膜母细胞瘤(retinoblastoma, RB)。研究发现,DNA CpG岛高甲基化可能通过以下3个途径抑制转录引发肿瘤:DNA的胞嘧啶发生甲基化以后,会改变DNA空间构象,进而影响转录因子与DNA的结合;甲基化的DNA会与CpG结合蛋白(methyl-CpG binding proteins, MeCPs)结合,改变染色质的结构,以抑制基因转录;序列特异性甲基化连接蛋白与基因启动子区甲基化CpG岛结合,阻止转录因子与启动子区靶序列的结合,从而影响了基因的转录<sup>[13]</sup>。

## 3 CIMP与CRC

CpG岛甲基化表型(CpG island methylation phenotype, CIMP)是反映多个抑癌基因同时出现过甲基化的现象,是肿瘤中的一种高甲基化亚型,由Toyota在1999年研究结肠癌时提出。Toyota等<sup>[14]</sup>发现根据基因多个部位CpG岛的甲基化状态可把结肠癌分为CpG岛甲基化多见的高甲基化类型(CIMP<sup>+</sup>)和甲基化罕见的低甲基化类型(CIMP<sup>-</sup>)。文献中并没有明确指明多少基因同时甲基化才称高甲基化表型。许多研究以5个基因标记中至少有3个发生高甲基化(3/5)为阳性;也有将2/3、4/5或6/8作为标准。由于单个基因甲基化位点在肿瘤研究中的局限性,人们开始研究CIMP在临床筛查、诊断、治疗中的广泛应用价值<sup>[4]</sup>。Bae等<sup>[15,16]</sup>发现CIMP是直肠癌整体存活率和无病生存期的一个不良预后因素,CIMP<sup>+</sup>多与近端结肠癌、微卫星不稳定性、BRAF突变有关,并发现由癌前病变及锯齿状腺瘤转变的大肠癌CIMP阳性,普通腺瘤发展的大肠癌CIMP阴性。Kim等<sup>[17]</sup>联合检测CIMP和MLH1甲基化与CRC患者临床病理关系,发现CIMP-H合并MLH1非甲基化的亚型在男性、较大肿瘤组织、KRAS高突变、进展期肿瘤中多见。Jo等<sup>[18]</sup>研究发现,CIMP<sup>+</sup>(3个特定基因甲基化)增加了直肠癌远处转移的可能性。另外,人们发现基因甲基化存在肿瘤特异性。Paz等<sup>[19]</sup>研究了15种抑癌基因在12种肿瘤的70个细胞系中的甲基化情况,发现hMLH1、O<sup>6</sup>-MGMT启动子的高甲基化在CRC细胞系中可见,但在乳腺癌细胞系中hMLH1从不发生甲基化,仅O<sup>6</sup>-MGMT启动子出现高甲基化。在这基础上,同一类肿瘤用多个基

因的甲基化状态来标记, 构成了这一类肿瘤的甲基化图谱. 随着甲基化深入研究, 相信CRC特异性相关的CIMP甲基化谱, 会在临床上对CRC筛查及诊治中发挥重要作用<sup>[20]</sup>.

#### 4 抑癌基因甲基化与CRC临床病理关系

抑癌基因甲基化贯穿于大肠癌的发生发展全过程, 其可以影响细胞周期、DNA修复、致癌物质代谢、细胞与细胞之间相互作用、细胞凋亡、血管生成等<sup>[21]</sup>. 虽然目前甲基化致肿瘤的具体机制尚不明确, 但已有很多研究发现抑癌基因甲基化与CRC临床关系密切. Wani等<sup>[22]</sup>通过甲基化特异性PCR(methylation-specific PCR, MSP)对术中切除的CRC标本及临近正常组织检测p16甲基化情况, 发现前者明显高于后者(分别为66%和20%)并且与p16表达缺失明显相关, 表明p16异常甲基化可能是CRC发生机制. 许多研究发现在结肠正常组织及异常隐窝灶内可见MGMT部分甲基化, Minoo<sup>[23]</sup>研究发现40%CRC组织中出现MGMT异常高甲基化, 提示MGMT甲基化可能是CRC早期事件. Mirchev等<sup>[24]</sup>研究结肠癌及相应正常组织中hMLH1、p16INK、TIMP3及TPEF甲基化情况, 发现年长患者多出现hMLH1、p16INK高甲基化, 近端肿瘤多出现hMLH1、p16INK、TIMP3高甲基化, 肿瘤低分化与p16INK高甲基化相关, 大肠癌肝转移者TIMP3甲基化低于无肿瘤转移者. 以上研究说明基因甲基化与大肠癌发生发展、临床分期、肿瘤转移等相关, 可用于CRC早期筛查、治疗、监测复发及判断预后<sup>[25]</sup>.

#### 5 临床意义

5.1 早期筛查及诊断 研究表明, 早期的大肠癌可以治愈, 进展期则预后较差, CRC I 期患者5年生存率85%-90%, IV期则<5%<sup>[26]</sup>, 而我国1/3的患者确诊时已处于进展期. 为此, 早期发现CRC是降低其死亡率的关键. 粪便隐血试验(faecal occult blood test, FOBT)是目前应用最广泛的大肠癌的筛查方法, 然而其灵敏度及特异性并不高, 并且对早期CRC及癌前病变检出率很低. 结肠镜检查虽然有效但是其有创、花费高、前期大量肠道准备以及涉及患者隐私等限制了其作为筛查手段的广泛开展. 研究发现, 基因甲基化状态的改变往往是细胞癌变的早期事件, 而且随着表观遗传学理论和技术的发展, 基因甲基化标志物的检查应用于早期大肠癌的筛查显示出很

大潜力<sup>[27]</sup>. 肿瘤细胞可脱落至肠道或释放DNA到外周血, 可经PCR扩增检测. 已经证实血清和粪便样本DNA CpG岛甲基化可作为诊断CRC的一个有用的诊断标志物, 利用这些潜在标志靶点可以广泛的筛选CRC患者<sup>[28]</sup>. 《美国胃肠病学学会结直肠癌筛查指南》已经明确将粪便DNA甲基化作为推荐筛查方法<sup>[29]</sup>. Huang等<sup>[30]</sup>检测结直肠癌患者粪便标本, 发现分泌型卷曲相关蛋白2(SFRP2)超甲基化, 认为其可作为早期诊断结直肠癌的一种方法. 另外, 研究表明, 联合检测多基因甲基化, 即CIMP检测, 能有效提高检测的阳性率<sup>[31]</sup>. Kang等<sup>[32]</sup>检测69例CRC患者粪便中MAL、CDKN2A和MGMT甲基化率, 分别为78.3%、52.5%和55.1%, 联合检测三者甲基化率为92.8%, 灵敏度提高, 而FOBT检测阳性率仅为29.0%. 另外, DNA甲基化检测与DNA突变或FOBT联合, 用于CRC诊断, 其敏感性会显著增高. 基因甲基化检测具有早期、无创、快捷、灵敏度高等优点, 同时也存在过程复杂、费用昂贵、难以推广等缺点, 但相信随着诊断试剂和仪器的成本的降低, 实验方法的改进和普及, 基因甲基化检测将成为CRC早期筛查和诊断的广泛应用而有效的手段.

#### 5.2 治疗

5.2.1 甲基化抑制药物: DNA甲基化是在DNA甲基转移酶(DNMT)催化下完成的, 应用DNMT抑制剂抑制DNMT的活性后, 可以逆转DNA甲基化, 即去甲基化, 使因甲基化失活的抑癌基因活化<sup>[33]</sup>, 可阻止癌症进一步的发生发展, 甚至逆转或杀死肿瘤细胞. 目前5-氮杂-2-脱氧胞苷(5-aza-2-deoxycytidine, 5-aza-CdR, AZA, 地西他滨)是已进入临床试验阶段的最具有代表性DNMT抑制剂, 在2006年经美国FDA批准, 应用于多发性骨髓瘤及部分白血病的治疗<sup>[34]</sup>. Ren等<sup>[35]</sup>研究人结肠癌细胞HCT116裸鼠种植瘤模型在应用AZA后种植瘤生长情况、CDH13甲基化及表达情况, 发现给药组移植瘤体积明显小于对照组, 给药组同时伴有CDH13非甲基化及mRNA、蛋白的表达, 对照组则为甲基化和表达阴性, 揭示AZA能使甲基化的CDH13去甲基化, 并恢复表达, 这可能是抑制肿瘤生长的机制. 可见, DNMT抑制剂抑制用于肿瘤治疗方面具有很大潜力, 但目前存在以下问题: (1)甲基化酶存在3类, DNMT1、DNMT2和DNMT3, 在甲基化中所起作用不同, 而5-氮胞苷类不能针对某一甲基化酶或某一基因进行靶向治疗; (2)DNMT抑制剂应

#### ■相关报道

国内有研究在“结直肠癌的DNA甲基化研究进展”一文中介绍了表观遗传学、年龄相关性甲基化、甲基化与大肠癌发生发展的关系, 以及基因甲基化在早期诊断、疗效、预后评价中的应用, 强调甲基化研究对大肠癌临床诊疗的指导意义, 思路清晰实践性强.



## ■创新盘点

本文系统介绍了抑癌基因甲基化与大肠癌之间密切的临床关系,表现在早期筛查诊断、监测病情、治疗以及判断预后等方面,论述详细,应用性强。详细阐述了抑癌基因甲基化对大肠癌的临床意义的同时介绍国内外最新研究进展以及需要解决的问题,为创新之处。

用于临床因其涉及全基因组甲基化故而作用靶点分散,可造成全基因组低甲基化,给治疗带来较大不良反应;(3)目前DNMT抑制剂在肿瘤中的治疗除在血液疾病临床应用外,其他实体瘤的治疗大多处于实验阶段,还未设计开展专门针对结直肠癌的临床实验。但是随着药物设计不断改进,我们相信DNMT抑制剂有望成为结直肠癌治疗的一个新途径<sup>[36]</sup>。

**5.2.2 甲基化与基因治疗:**已经研究发现,抑癌基因可以由于发生甲基化导致失活,引起肿瘤发生发展。除应用DNA甲基转移酶抑制剂逆转甲基化治疗肿瘤外,我们还可以导入由于发生甲基化而失活的抑癌基因,治疗肿瘤。Grodén等<sup>[37]</sup>将APC基因分别导入转染3种不同的人大肠癌细胞株,结果发现这些细胞形态学发生变化,致瘤性下降。这种方法可部分逆转由于APC基因甲基化导致的表达缺失,抑制肿瘤细胞的生长。由此可见该方法或许可成为大肠癌基因治疗的新方法,激活因甲基化而失活的抑癌基因治疗癌症,但这种基因治疗方案尚处于理论研究和动物实验阶段,理论和技术上的一些难题仍使这种治疗方法应用于临床还有一段很长的距离。

**5.2.3 指导药物选择:**肿瘤细胞中某些DNA甲基化状态可能影响到肿瘤细胞对特定化疗药物的敏感性。Hasina等<sup>[38]</sup>研究发现MGMT甲基化的食管癌细胞株Kyse-140对替莫唑胺(temozolomide, TMZ)敏感,MGMT非甲基化者不敏感,并且对于MGMT高甲基化的细胞株Kyse-140移植瘤模型,TMZ能抑制超过60%肿瘤的生长。Miyoshi等<sup>[39]</sup>的研究提示RASSF基因甲基化的基因型对顺铂耐有很好的耐受性。这些研究为DNA甲基化异常作为临床化疗敏感性预测手段提供依据,我们可以将基因甲基化状态与药物敏感性相结合,指导药物选择,从而实现个体化治疗,有效治疗肿瘤。但是关于那些基因甲基化特异性地与药物敏感或耐药相关,有无其他影响因素等仍需进一步研究。

**5.2.4 监测转移、复发及判断预后:**近年来,尽管结直肠癌的死亡率有所下降,但将近50%的患者会发生局部复发或远处转移<sup>[27]</sup>。然而到目前为止,并没有明确的能够预测大肠癌术后患者存在肿瘤转移、复发风险的临床、病理或分子标志物<sup>[40]</sup>。研究发现,基因甲基化可应用于肿瘤转移及复发监测。Sanchez-Cespedes等<sup>[41]</sup>检测321例伴单一肝转移的大肠癌患者的外周淋巴结p16甲基化情况,结果显示:20%(16/80)存在启动子

区高甲基化。提示我们抑癌基因甲基化状态可作为肿瘤转移复发的指标。大肠癌的预后评估在临床治疗方法选择时发挥着关键作用。即使在根治术后,超过1/5患者因为大肠癌的高复发转移特性出现复发转移,生存率大大降低<sup>[42]</sup>。研究发现,抑癌基因甲基化状态与临床肿瘤分期相结合可用于判断患者的预后。Liang等<sup>[43]</sup>检测84例经手术切除的T3M0N0大肠癌标本p16甲基化情况,并追踪随访,发现p16甲基化者生存时间短和存活率均比非甲基化者差。Xing等<sup>[44]</sup>研究发现CDKN2A的高甲基化与淋巴管浸润、淋巴结转移密切相关。另外,抑癌基因甲基化与基因突变或微卫星不稳定性检测相结合可用于判断肿瘤复发与预后<sup>[45]</sup>。Kohonen-Corish<sup>[46]</sup>研究发现,CDKN2A异常甲基化联合KRAS高突变率预示复发和预后不良。然而不是所有CRC相关抑癌基因的甲基化均提示预后不良。Shima等<sup>[47]</sup>发现MGMT甲基化及表达缺失均与大肠癌预后无关,而Nagasaka等<sup>[48]</sup>及Hegi等<sup>[49]</sup>的研究却提示MGMT启动子区甲基化可能是某一类肿瘤患者预后良好的一个重要因素。可见特定的基因启动子区甲基化状态能否作为患者的预后评估指标尚不明确,我们还需要大规模的进一步研究,以确定特异性强的甲基化的基因作为评价CRC转移、复发及预后的分子标志物。

## 6 结论

抑癌基因甲基化致表达沉默贯穿于CRC发生发展的整个过程,与CRC临床关系密切,可应用于早期筛查和诊断,监测肿瘤复发、转移及判断预后。而且因为甲基化过程是可逆的,故其有望成为CRC治疗新靶点。但基因甲基化应用于临床仍存在以下问题:甲基化致肿瘤的机制尚不明确;需优化甲基化检测方法,使其广泛应用于临床早期筛查CRC;针对特定基因研究定点的去甲基化,开发特异性强、不良反应少的甲基化抑制剂,以实现肿瘤治疗的个体化;进一步深入研究以确定能预测CRC复发、转移并判断预后的特定的基因甲基化;CRC的CIMP甲基化图谱需要深入完善。相信基因甲基化技术和理论的进一步研究,必将为临床攻克大肠癌做出重要贡献。

## 7 参考文献

- 1 Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer* 2010;

- 127: 2893-2917 [PMID: 21351269 DOI: 10.1002/ijc.25516]
- 2 陈万青, 张思维, 郑荣寿, 曾红梅, 邹小农, 赵平, 吴良有, 李光琳, 赫捷. 中国2009年恶性肿瘤发病和死亡分析. *中国肿瘤* 2013; 22: 2-12
- 3 Silva TD, Vidigal VM, Felipe AV, DE Lima JM, Neto RA, Saad SS, Forones NM. DNA methylation as an epigenetic biomarker in colorectal cancer. *Oncol Lett* 2013; 6: 1687-1692 [PMID: 24260063]
- 4 Tokarz P, Blasiak J. [Role of DNA methylation in colorectal cancer]. *Postepy Biochem* 2013; 59: 267-279 [PMID: 24364209]
- 5 Bardhan K, Liu K. Epigenetics and colorectal cancer pathogenesis. *Cancers (Basel)* 2013; 5: 676-713 [PMID: 24216997 DOI: 10.3390/cancers5020676]
- 6 Lyko F, Brown R. DNA methyltransferase inhibitors and the development of epigenetic cancer therapies. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 1498-1506 [PMID: 16234563]
- 7 Jin B, Robertson KD. DNA methyltransferases, DNA damage repair, and cancer. *Adv Exp Med Biol* 2013; 754: 3-29 [PMID: 22956494 DOI: 10.1007/978-1-4419-9967-2\_1]
- 8 Logan PC, Mitchell MD, Lobie PE. DNA methyltransferases and TETs in the regulation of differentiation and invasiveness of extra-villous trophoblasts. *Front Genet* 2013; 4: 265 [PMID: 24363660]
- 9 Grady WM, Carethers JM. Genomic and epigenetic instability in colorectal cancer pathogenesis. *Gastroenterology* 2008; 135: 1079-1099 [PMID: 18773902 DOI: 10.1053/j.gastro.2008.07.076]
- 10 Zouridis H, Deng N, Ivanova T, Zhu Y, Wong B, Huang D, Wu YH, Wu Y, Tan IB, Liem N, Gopalakrishnan V, Luo Q, Wu J, Lee M, Yong WP, Goh LK, Teh BT, Rozen S, Tan P. Methylation subtypes and large-scale epigenetic alterations in gastric cancer. *Sci Transl Med* 2012; 4: 156ra140 [PMID: 23076357 DOI: 10.1126/scitranslmed.3004504]
- 11 Simmer F, Brinkman AB, Assenov Y, Matarese F, Kaan A, Sabatino L, Villanueva A, Huertas D, Esteller M, Lengauer T, Bock C, Colantuoni V, Altucci L, Stunnenberg HG. Comparative genome-wide DNA methylation analysis of colorectal tumor and matched normal tissues. *Epigenetics* 2012; 7: 1355-1367 [PMID: 23079744 DOI: 10.4161/epi.22562]
- 12 Esteller M, Herman JG. Cancer as an epigenetic disease: DNA methylation and chromatin alterations in human tumours. *J Pathol* 2002; 196: 1-7 [PMID: 11748635]
- 13 Mompalmer RL, Bovenzi V. DNA methylation and cancer. *J Cell Physiol* 2000; 183: 145-154 [PMID: 10737890]
- 14 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]
- 15 Bae JM, Kim JH, Cho NY, Kim TY, Kang GH. Prognostic implication of the CpG island methylator phenotype in colorectal cancers depends on tumour location. *Br J Cancer* 2013; 109: 1004-1012 [PMID: 23900220 DOI: 10.1038/bjc.2013.430]
- 16 Bae JM, Kim JH, Kang GH. Epigenetic alterations in colorectal cancer: the CpG island methylator phenotype. *Histol Histopathol* 2013; 28: 585-595 [PMID: 23341177]
- 17 Kim JH, Rhee YY, Bae JM, Kwon HJ, Cho NY, Kim MJ, Kang GH. Subsets of microsatellite-unstable colorectal cancers exhibit discordance between the CpG island methylator phenotype and MLH1 methylation status. *Mod Pathol* 2013; 26: 1013-1022 [PMID: 23370766 DOI: 10.1038/modpathol.2012.241]
- 18 Jo P, Jung K, Grade M, Conradi LC, Wolff HA, Kitz J, Becker H, Rüschoff J, Hartmann A, Beissbarth T, Müller-Dornieden A, Ghadimi M, Schneider-Stock R, Gaedcke J. CpG island methylator phenotype infers a poor disease-free survival in locally advanced rectal cancer. *Surgery* 2012; 151: 564-570 [PMID: 22001634]
- 19 Paz MF, Fraga MF, Avila S, Guo M, Pollan M, Herman JG, Esteller M. A systematic profile of DNA methylation in human cancer cell lines. *Cancer Res* 2003; 63: 1114-1121 [PMID: 12615730]
- 20 Ashktorab H, Rahi H, Wansley D, Varma S, Shokrani B, Lee E, Daremipouran M, Laiyemo A, Goel A, Carethers JM, Brim H. Toward a comprehensive and systematic methylome signature in colorectal cancers. *Epigenetics* 2013; 8: 807-815 [PMID: 23975090 DOI: 10.4161/epi.25497]
- 21 Carmona FJ, Esteller M. Epigenomics of human colon cancer. *Mutat Res* 2010; 693: 53-60 [PMID: 20691710 DOI: 10.1016/j.mrfmmm.2010.07.007]
- 22 Wani HA, Beigh MA, Amin S, Bhat AA, Bhat S, Khan H, Mattoo AA, Showkat M, Masood A, Majid S. Methylation profile of promoter region of p16 gene in colorectal cancer patients of Kashmir valley. *J Biol Regul Homeost Agents* 2013; 27: 297-307 [PMID: 23830381]
- 23 Minoo P. Toward a Molecular Classification of Colorectal Cancer: The Role of MGMT. *Front Oncol* 2013; 3: 266 [PMID: 24151575]
- 24 Mirchev MB, Kahl P, Friedrichs N, Kotzev IA, Buettner R. DNA methylation in patients with colorectal cancer--correlation with some clinical and morphological features and with local tumour invasion. *Folia Med (Plovdiv)* 2010; 52: 22-30 [PMID: 20836393]
- 25 Draht MX, Riedl RR, Niessen H, Carvalho B, Meijer GA, Herman JG, van Engeland M, Melotte V, Smits KM. Promoter CpG island methylation markers in colorectal cancer: the road ahead. *Epigenomics* 2012; 4: 179-194 [PMID: 22449189]
- 26 Kim MS, Lee J, Sidransky D. DNA methylation markers in colorectal cancer. *Cancer Metastasis Rev* 2010; 29: 181-206 [PMID: 20135198 DOI: 10.1007/s10555-010-9207-6]
- 27 Rawson JB, Bapat B. Epigenetic biomarkers in colorectal cancer diagnostics. *Expert Rev Mol Diagn* 2012; 12: 499-509 [PMID: 22702366 DOI: 10.1586/erm.12.39]
- 28 Hong L, Ahuja N. DNA methylation biomarkers of stool and blood for early detection of colon cancer. *Genet Test Mol Biomarkers* 2013; 17: 401-406 [PMID: 23406208 DOI: 10.1089/gtmb.2012.0478]
- 29 Rex DK, Johnson DA, Anderson JC, Schoenfeld PS, Burke CA, Inadomi JM. American College of Gastroenterology guidelines for colorectal cancer screening 2009 [corrected]. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 739-750 [PMID: 19240699 DOI: 10.1038/ajg.2009.104]
- 30 Huang Z, Li L, Wang J. Hypermethylation of SFRP2 as a potential marker for stool-based detection of colorectal cancer and precancerous lesions. *Dig Dis Sci* 2007; 52: 2287-2291 [PMID: 17410438]
- 31 Nowinski RC, Hays EF. Oncogenicity of AKR en-

## 应用要点

本文章深刻阐述了抑癌基因甲基化对大肠癌的临床意义, 研究其在早期筛查诊断, 监测病情, 治疗以及判断预后中的应用进展以及存在问题。随着深入研究, 人们能够有效筛查并早期诊断大肠癌, 利用去甲基化有效治疗大肠癌, 并能有效监测病情判断预后。

## ■同行评价

本文条理清楚, 结构严谨, 内容深刻, 研究意义深远。

- 32 Kang YP, Cao FA, Chang WJ, Lou Z, Wang H, Wu LL, Fu CG, Cao GW. [Gene methylation in stool for the screening of colorectal cancer and pre-malignant lesions]. *Zhonghua Weichang Waike Zazhi* 2011; 14: 52-56 [PMID: 21271382]
- 33 Flohr H, Breull W. Effect of etafenone on total and regional myocardial blood flow. *Arzneimittelforschung* 1975; 25: 1400-1403 [PMID: 23 DOI: 10.1053/j.seminhematol.2013.01.001]
- 34 Han H, Yang X, Pandiyan K, Liang G. Synergistic re-activation of epigenetically silenced genes by combinatorial inhibition of DNMTs and LSD1 in cancer cells. *PLoS One* 2013; 8: e75136 [PMID: 24040395 DOI: 10.1371/journal.pone.0075136]
- 35 Ren JZ, Huo JR. [5-aza-2'-deoxycytidine-induced inhibition of CDH13 expression and its inhibitory effect on methylation status in human colon cancer cells in vitro and on growth of xenograft in nude mice]. *Zhonghua Zhongliu Zazhi* 2012; 34: 6-10 [PMID: 22490847]
- 36 Jia Y, Guo M. Epigenetic changes in colorectal cancer. *Chin J Cancer* 2013; 32: 21-30 [PMID: 22059907 DOI: 10.5732/cjc.011.10245]
- 37 Groden J, Joslyn G, Samowitz W, Jones D, Bhattacharyya N, Spirio L, Thliveris A, Robertson M, Egan S, Meuth M. Response of colon cancer cell lines to the introduction of APC, a colon-specific tumor suppressor gene. *Cancer Res* 1995; 55: 1531-1539 [PMID: 7882361]
- 38 Hasina R, Surati M, Kawada I, Arif Q, Carey GB, Kanteti R, Husain AN, Ferguson MK, Vokes EE, Villafior VM, Salgia R. O-6-methylguanine-deoxyribonucleic acid methyltransferase methylation enhances response to temozolomide treatment in esophageal cancer. *J Carcinog* 2013; 12: 20 [PMID: 24319345 DOI: 10.4103/1477-3163.120632]
- 39 Koul S, McKiernan JM, Narayan G, Houldsworth J, Bacik J, Dobrzynski DL, Assaad AM, Mansukhani M, Reuter VE, Bosl GJ, Chaganti RS, Murty VV. Role of promoter hypermethylation in Cisplatin treatment response of male germ cell tumors. *Mol Cancer* 2004; 3: 16 [PMID: 15149548]
- 40 Pellegrini ML, Argibay P, Gómez DE. [Genetics and epigenetics of colorectal cancer]. *Acta Gastroenterol Latinoam* 2011; 41: 247-261 [PMID: 22233005]
- 41 Sanchez-Cespedes M, Esteller M, Hibi K, Cope FO, Westra WH, Piantadosi S, Herman JG, Jen J, Sidransky D. Molecular detection of neoplastic cells in lymph nodes of metastatic colorectal cancer patients predicts recurrence. *Clin Cancer Res* 1999; 5: 2450-2454 [PMID: 10499618]
- 42 Siena S, Sartore-Bianchi A, Di Nicolantonio F, Balfour J, Bardelli A. Biomarkers predicting clinical outcome of epidermal growth factor receptor-targeted therapy in metastatic colorectal cancer. *J Natl Cancer Inst* 2009; 101: 1308-1324 [PMID: 19738166 DOI: 10.1093/jnci/djp280]
- 43 Liang JT, Chang KJ, Chen JC, Lee CC, Cheng YM, Hsu HC, Wu MS, Wang SM, Lin JT, Cheng AL. Hypermethylation of the p16 gene in sporadic T3N0M0 stage colorectal cancers: association with DNA replication error and shorter survival. *Oncology* 1999; 57: 149-156 [PMID: 10461063]
- 44 Xing X, Cai W, Shi H, Wang Y, Li M, Jiao J, Chen M. The prognostic value of CDKN2A hypermethylation in colorectal cancer: a meta-analysis. *Br J Cancer* 2013; 108: 2542-2548 [PMID: 23703248 DOI: 10.1038/bjc.2013.251]
- 45 Dahlin AM, Palmqvist R, Henriksson ML, Jacobsson M, Eklöf V, Rutegård J, Oberg A, Van Guelpen BR. The role of the CpG island methylator phenotype in colorectal cancer prognosis depends on microsatellite instability screening status. *Clin Cancer Res* 2010; 16: 1845-1855 [PMID: 20197478 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-09-2594]
- 46 Kohonen-Corish MR, Tseung J, Chan C, Currey N, Dent OF, Clarke S, Bokey L, Chapuis PH. KRAS mutations and CDKN2A promoter methylation show an interactive adverse effect on survival and predict recurrence of rectal cancer. *Int J Cancer* 2013 Nov 21. [Epub ahead of print] [PMID: 24259266 DOI: 10.1002/ijc.28619]
- 47 Shima K, Morikawa T, Baba Y, Noshio K, Suzuki M, Yamauchi M, Hayashi M, Giovannucci E, Fuchs CS, Ogino S. MGMT promoter methylation, loss of expression and prognosis in 855 colorectal cancers. *Cancer Causes Control* 2011; 22: 301-309 [PMID: 21140203 DOI: 10.1007/s10552-010-9698-z]
- 48 Nagasaka T, Sharp GB, Notohara K, Kambara T, Sasamoto H, Isozaki H, MacPhee DG, Jass JR, Tanaka N, Matsubara N. Hypermethylation of O6-methylguanine-DNA methyltransferase promoter may predict nonrecurrence after chemotherapy in colorectal cancer cases. *Clin Cancer Res* 2003; 9: 5306-5312 [PMID: 14614014]
- 49 Hegi ME, Diserens AC, Godard S, Dietrich PY, Regli L, Ostermann S, Otten P, Van Melle G, de Tribolet N, Stupp R. Clinical trial substantiates the predictive value of O-6-methylguanine-DNA methyltransferase promoter methylation in glioblastoma patients treated with temozolomide. *Clin Cancer Res* 2004; 10: 1871-1874 [PMID: 15041700]

编辑 田滢 电编 鲁亚静

