

结直肠癌CpG岛甲基化表型的研究进展

矣金华, 刘江, 王昆华

■背景资料

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)是严重影响健康的疾病, 西方发达国家CRC的发病率仅次于肺癌位列恶性肿瘤的第2位。CRC是由多方面因素使结肠黏膜发生遗传学和表观遗传学改变, 并逐渐积累导致正常细胞向癌细胞转变, 主要影响致癌基因、抑癌基因、DNA修复基因以及与CRC发生和进展相关的关键分子途径。DNA甲基化是目前研究得最多, 也是最清楚的肿瘤表观遗传学修饰。结直肠癌CpG岛甲基化表型(CpG island methylator phenotype, CIMP)是一类基因组中有高比例的基因发生了DNA甲基化的CRC, 具有独特的分子致病机制。

■同行评议者

白雪, 副主任医师, 中国人民解放军北京军区总医院普通外科

矣金华, 刘江, 王昆华, 昆明医科大学第一附属医院胃肠与病外科 云南省消化病研究所 云南省昆明市 650032

矣金华, 主要从事结直肠癌的DNA甲基化研究。

中国博士后科学基金资助项目, No. 2015M572504
云南省医学领军人才基金资助项目, No. L-201205
TEAD4转录因子在结直肠癌中的作用及机制研究基金资助项目, No. 2014NS122
昆明医科大学研究生创新基金资助项目, No. 2015S14

作者贡献分布: 本文由矣金华与刘江综述; 王昆华审校。

通讯作者: 王昆华, 教授, 主任医师, 博士生导师, 650032, 云南省昆明市西昌路295号, 昆明医科大学第一附属医院胃肠与病外科, 云南省消化病研究所。wangkunhua_group@163.com
电话: 0871-65324888-2426

收稿日期: 2015-11-24
修回日期: 2015-12-14
接受日期: 2015-12-16
在线出版日期: 2016-02-08

CpG island methylator phenotype in colorectal cancer

Jin-Hua Yi, Jiang Liu, Kun-Hua Wang

Jin-Hua Yi, Jiang Liu, Kun-Hua Wang, Department of Gastrointestinal Surgery, the First Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Yunnan Institute of Digestive Disease, Kunming 650032, Yunnan Province, China

Supported by: Postdoctoral Science Foundation of China, No. 2015M572504; Yunnan Medical Leading Talent Fund, No. L-201205; Foundation for Role and Mechanism Research of TEAD4 Transcription Factors in Colorectal Cancer, No. 2014NS122; Graduate Student Innovation Fund of Kunming Medical University, No. 2015S14

Correspondence to: Kun-Hua Wang, Professor, Chief Physician, Department of Gastrointestinal Surgery, the First Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Yunnan Institute of Digestive Disease, 295 Xichang Road, Kunming 650032, Yunnan Province, China. wangkunhua_group@163.com

Received: 2015-11-24

Revised: 2015-12-14

Accepted: 2015-12-16

Published online: 2016-02-08

Abstract

Colorectal cancer (CRC) is one of the most common malignancies worldwide and is caused by accumulation of genetic and epigenetic changes. With the discovery of CpG island methylator phenotype (CIMP), more and more studies have focused on epigenetic modifications in CRC. CIMP is found in a subset of CRC with an exceptionally high frequency of methylated genes. Current research shows that CIMP has several molecular characteristics and is significantly associated with multiple clinicopathological features, but the mechanism of CIMP is still unclear. The prognosis and treatment response in CRC with CIMP are largely different from those of other CRCs, however, the absence of widely accepted CIMP biomarkers has prevented the clinical applications of CIMP to guide the personalized therapy of CRC.

© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Colorectal cancer; DNA methylation; CpG island methylator phenotype; Biomarker

Yi JH, Liu J, Wang KH. CpG island methylator phenotype in colorectal cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(4): 558-565 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/558.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i4.558>

摘要

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)是常见的恶

性肿瘤之一,是由遗传学和表观遗传学改变逐渐积累导致的。随着一类被称为“CpG岛甲基化表型(CpG island methylator phenotype, CIMP)”的CRC被发现,表观遗传学修饰在CRC发病中的作用就受到了越来越多的重视。CIMP是一类基因组中有高比例的基因启动子区发生了DNA高甲基化的CRC。目前研究显示CIMP具有多个分子水平的特征,而且CIMP与多个临床特征显著相关,但是还不清楚CIMP的具体致病原因和发病机制。CIMP在治疗上的预后和反应与其他CRC存在很大差异,但是目前没有被广泛认可的鉴定CIMP的生物标记,从而阻止了CIMP用于指导临床上CRC的个体化治疗。

© 2016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; CpG岛甲基化表型; 分子标记

核心提示: 本文对结直肠癌(colorectal cancer, CRC)CpG岛甲基化表型(CpG island methylator phenotype, CIMP)的发现、鉴定方法、分子特征、发病机制、预后和疗效进行了综述,认为CIMP具有重要的研究意义。越来越多的研究表明CIMP有助于深入解CRC的发病机制,并且有望用于指导临床实践。

樊金华, 刘江, 王昆华. 结直肠癌CpG岛甲基化表型的研究进展. 世界华人消化杂志 2016; 24(4): 558-565 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/558.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i4.558>

0 前言

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)是严重影响健康的疾病,每年约有120万新发病例,死亡约60万,西方发达国家CRC的发病率仅次于肺癌位列恶性肿瘤的第2位,全球每年的新发病例超过100万^[1]。我国随着大众生活质量的提高,人们饮食习惯及饮食结构也发生了很大变化,发达地区如广东和香港结肠癌发病率已接近西方发达国家^[2]。

CRC是由多方面因素使结肠黏膜发生遗传学和表观遗传学改变,并逐渐积累导致正常细胞向癌细胞转变,主要影响致癌基因、抑癌基因、DNA修复基因以及与CRC发生和进展相关的关键分子途径^[3]。表观遗传改变和基因突变一样,都参与了癌症的致病过程,并导致癌症在分子水平上的异质性。DNA甲基化是

目前研究得最多,也是最清楚的肿瘤表观遗传学修饰。哺乳动物中,DNA甲基化是指以S-腺苷甲硫氨酸为甲基供体,通过DNA甲基转移酶(DNA Methyltransferase, DNMT),将甲基转移到胞嘧啶和鸟嘌呤二核苷酸(CpG)的胞嘧啶第5位碳原子上,形成5-甲基胞嘧啶^[4]。CpG二核苷酸(cytosine-phosphor-guanine)序列占人体基因组的10%,正常人的CpG序列约70%-80%的是处于甲基化状态,称为甲基化的CpG序列,正常的DNA甲基化对于维持机体的功能是必需的,如基因印迹、X染色体失活和细胞分化等;其他的约20%-30%为非甲基化状态,主要是在大量富集CpG的区域: CpG岛; CpG岛是指CG含量>50%,长度>250-550 bp,且实际CpG比例较预测值高0.6的区域^[5-7]。

CRC中已发现许多异常的基因甲基化,并与CRC发病机制、预后和化疗反应等有密切关联,其主要表现是非启动子区域总体DNA低甲基化和基因启动子区域基因高甲基化^[8]。低甲基化与转录活化相关,导致癌基因表达增加、基因印记缺失和染色体不稳定性增加;而高甲基化作用则是基因表达沉默和基因组不稳定,使抑癌基因和DNA修复基因表达减少,影响细胞凋亡、DNA修复和细胞周期调控的正常功能^[9-12]。错配修复系统的DNA甲基化缺陷引起突变率是正常细胞的100倍,直接导致基因组复制失真。一些遗传性疾病如脆性X染色体综合征^[13]、老化的正常细胞^[14]和肿瘤细胞^[15]中都发现了异常的CpG岛甲基化。

1 CpG岛甲基化表型的发现

1999年,Toyota等^[15]首先提出了CpG岛甲基化表型(CpG island methylator phenotype, CIMP)这一概念,认为这一类型CRC基因组中有高比例的基因发生了DNA甲基化,具有独特的分子致病机制。Toyota等使用MCA(methylated CpG island amplification)方法检测了33个基因组DNA克隆片段,发现有7个生物标记只在肿瘤细胞中发生特异性DNA甲基化,分析这些基因甲基化分布情况,可见CRC被分为2类:一类是这7个标记发生了高比例甲基化(平均每个样本有5.1个标记发生甲基化),另一类是这7个标记很少发生甲基化(平均每个样本有0.3个标记发生甲基化),以此提出CIMP这一概念。这个概念提出以后,受到了很多质疑,但是随着支持这个概念的研究报道越来越多,目前这个概念

■ 研究前沿

CIMP的研究取得了部分成功,开辟了结直肠癌分子分型研究的新方向。目前CIMP首要问题是缺乏统一的鉴定方法,若能制定出有效、可靠的鉴定方法,将给这类分子分型方法提供更为广阔的研究前景,并使CIMP研究得到广泛认可。

■ 相关报道

结直肠癌患者Maspin的核表达与近端肿瘤、黏蛋白、低分化、微卫星不稳定(microsatellite instability, MSI)-H和预后差相关。Kim等选取216例MSI-H结直肠癌患者检测CIMP与Maspin核表达状态,发现7个CIMP鉴定标记(MLH1、NEUROG1、CACNA1G、CRABP1、p16、IGF2和RUNX3)与Maspin核表达有相关性,并且CIMP-H与Maspin核表达阳性有相关性。

已经得到了广泛的认可。虽然对CIMP型CRC的研究还有很多未知领域需要继续探索,但是目前也已经取得了很大进展。除了CRC,在胃癌^[16]、脑肿瘤^[17,18]、乳腺癌^[19]、膀胱肿瘤^[20]和血液系统恶性肿瘤^[21]也发现有CIMP。

2 CIMP的分子特征

自从CIMP概念提出以来,许多学者的研究发现CIMP型CRC与许多分子特征密切相关,包括微卫星不稳定(microsatellite instability, MSI)、错配修复基因*MLH1*的表观遗传学沉默、*TP53*、*BRAF*和*KARS*基因突变等^[22];同时CIMP还与一些临床病理特征相关,如肿瘤近端定位、女性患者、高龄、黏液肿瘤、肿瘤低分化等^[23]。CRC表观遗传学致病途径目前已知的有3种: CIMP、MSI和染色体不稳定(chromosomal instability, CIN),多项研究^[24]提示CIMP与MSI的发生率密切相关,而CIMP与CIN无相关性,可以认为CIMP和CIN是2种独立的致病机制。

有学者用5个标志物(*CACNA1G*、*IGF2*、*NEUROG1*、*RUNX3*和*SOCS1*)将CRC分为CIMP-H、CIMP-L和CIMP-0三类,发现CIMP-L型CRC与男性患者、*KARS*突变多见密切相关,认为CIMP-L可能是一类具有特殊分子特征的CRC^[25]。随着CIMP概念的延伸,CRC表观基因组学研究已经发现根据表观基因型可以区分出特定的CRC类型,这些表观基因型与多种突变(如*TP53*、*BRAF*和*KRAS*基因突变)以及癌症基因组不稳定性(如MSI和CIN)具有独特的相关性,以此可将CRC分为3类: CIMP1肿瘤、CIMP2肿瘤和CIMP3肿瘤。CIMP1肿瘤与MSI(80%)和*BRAF*基因突变(53%)密切相关; CIMP2肿瘤中,*KARS*基因突变(92%)多发,但是很少发生MSI、*BRAF*或者*TP53*基因突变; CIMP3肿瘤中,*TP53*基因突变高发(71%)^[22]。最近也有与此分子特征不符的研究结果,如在韩国结肠癌患者中检测MSI和CIMP状态,发现CIMP-H发生率为17.9%,与国际水平相符,但是总体MSI-H发生率仅为9%,在CIMP-H中MSI-H发生率也只是7%,提示MSI发生率可能不同于西方国家,不过这种差异还需要大量研究来验证^[26]。

CRC患者Maspin(乳腺丝氨酸蛋白酶抑制剂, SERPINB5)的核表达与近端肿瘤、黏蛋

白、低分化、MSI-H和预后差相关^[27-29]。Kim等^[30]选取216例MSI-H CRC患者检测CIMP与Maspin核表达状态,发现有7个CIMP鉴定标记(*MLH1*、*NEUROG1*、*CACNA1G*、*CRABP1*、*p16*、*IGF2*和*RUNX3*)与Maspin核表达有相关性,并且CIMP-H与Maspin核表达阳性有相关性。*DNMT3B*在CpG岛重新甲基化机制中起重要作用,最新研究^[31]发现CRC患者*DNMT3B*超表达不仅与MSI-H、*BRAF*突变、 β -连环蛋白表达、*LINE-1*甲基化、*P53*表达、近端肿瘤及性别相关,还与CIMP-H密切相关,提示*DNMT3B*可能是CpG岛重新甲基化诱导CRC致病过程中起重要作用。研究发现越来越多的分子特征与CIMP相关,反过来证明了这种分子亚型的CRC发生、发展过程中有独特的分子机制,加强对CRC CIMP深入研究,有助于更加全面地了解CRC的发病机制,为CRC患者的早期诊断和个体化治疗提供科学依据。

3 CIMP的鉴定方法

CIMP是目前研究最多的CRC分子分型,但是这种CRC分子分型的鉴定还有很大争议。CIMP用哪几个标志物来检测,如何判定为CIMP阳性都没有形成广泛的共识。1999年,Toyota等^[15]最先发现有7个标记(*MINT1*、*MINT2*、*MINT12*、*MINT17*、*MINT25*、*MINT27*、*MINT31*)只在肿瘤细胞中发生特异性DNA甲基化,且甲基化频率明显低于年龄相关性基因甲基化,此外还发现*CDKN2A(p16)*、*THBS1*和*hMLH1*基因在CIMP型肿瘤细胞中发生甲基化频率较高,以上标记发生甲基化明显集中于CIMP型CRC中,所以常被用来作为CIMP鉴定研究的候选标记^[15]。目前最常见的鉴定方法有2种,第一种方法(CIMP-1)的生物标记为*CACNA1G*、*CDKN2A*、*CRABP1*、*MLH1*和*NEUROG1*^[32];第二种方法(CIMP-2)的生物标记为*CACNA1G*、*IGF2*、*NEUROG1*、*RUNX3*和*SOCS1*^[33]。Ogino等^[32]首次使用MethyLight方法,在CRC的正常和肿瘤样本中检测195个基因的DNA甲基化状态,筛选出3个最佳标记(*CACNA1G*、*CRABP1*、*NEUROG1*),再加上2个甲基化频率高的标记(抑癌基因*CDKN2A*和DNA错配修复基因*MLH1*)作为鉴定CIMP的分子标记(CIMP-1),

该方法以5个分子标记中有4个或者4个以上的标记发生了DNA甲基化作为鉴定CIMP阳性的标准。用该方法在460例CRC中进行验证, 结果显示CIMP阳性率约为17%。Weisenberger等^[33]首先在5对肿瘤/正常样本中检测195个标记的DNA甲基化状态, 从中筛选出93个肿瘤特异性的甲基化标记, 然后又在48个肿瘤样本中检测这93个标记的甲基化状态, 通过聚类分析筛选出9个最优的CIMP标记, 另外又选择了5个肿瘤特异性标记组成14个候选标记组合, 最后在187例肿瘤进行验证这14个标记的甲基化状态, 通过统计分析发现*CACNA1G*、*IGF2*、*NEUROG1*、*RUNX3*和*SOCS1*这5个基因的DNA甲基化最适合作为鉴定CIMP的分子标记(CIMP-2), 研究人员以5个分子标记中有3个或者3个以上的标记发生了DNA甲基化作为鉴定CIMP阳性的标准。用该方法鉴定出的CIMP阳性率为18%。迄今为止, CIMP-1和CIMP-2这两种方法哪种更好、或者这两种方法中的8个DNA甲基化标记中, 哪几个标记分子标记更好, 以及判定CIMP阳性的标准都没有统一的定论。此外, 还有学者将以上方法的8个标志物(*CACNA1G*、*CDKN2A*、*CRABP1*、*MLH1*、*IGF2*、*NEUROG1*、*RUNX3*和*SOCS1*)作为CIMP判定标记, 把CRC分为CIMP-High(CIMP-H, $\geq 6/8$), CIMP-Low(CIMP-L, $\leq 5/8$), CIMP-0(0/8)三种类型^[31]。虽然还没有鉴定的金标准, 但是大多数研究^[10,32-35]结果显示CIMP阳性大约占CRC总数的12%-29%。

4 CIMP发病机制

CIMP发生机制尚不明确, 但有研究^[36]显示, 吸烟不仅CRC发生相关, 还与CRC CIMP、MSI和BRAF突变显著相关, 提示吸烟可能是表观遗传学改变介导的致癌途径的重要促进因子。酒精、蛋氨酸和VitB6摄入与CIMP肿瘤发病无关, 高叶酸摄入与CIMP-L/0肿瘤发生相关, 但与CIMP-H肿瘤无相关性^[37]。体质指数(body mass index, BMI)高的人, 特别是中心性肥胖者, 患CIMP阳性或者阴性肿瘤的风险都会增加, 体育锻炼能减少患CIMP肿瘤的风险^[38]。另外, 有研究^[39]显示CIMP肿瘤通常是由增生性息肉或者锯齿状息肉发展而来, 这可能说明CIMP与由管状腺瘤发展而来的CRC在致病机制上有本质的不同。

为了找到与导致CIMP有关的体细胞基因突变, Tahara等^[40]用二代测序技术分析了CRC肿瘤的外显子组; 通过与已知CRC的基因突变进行系统的比较分析尝试找出CIMP特异的基因突变。结果显示与调控染色质相关的基因在CIMP1 CRC中发生了显著的突变。其中突变频率最高的基因是*CHD7*和*CHD8*, 这两个基因编码的蛋白属于染色质解旋酶和ATP依赖的染色质重塑酶家族。在验证实验中, *CHD7*和*CHD8*基因的突变频率在CIMP1肿瘤(43%)中显著高于非CIMP1肿瘤(6%)。因此, 编码染色质重塑酶的基因发生突变导致了表观遗传学上的改变, 这可能是癌症发生的致病途径之一。

梭形杆菌(*fusobacterium*, *FB*)是人类肠道微生物的一部分, 他们跟很多肠道炎症的发生有关^[41,42]。近期研究^[43]发现在一部分CRC组织中, *FB*的数量有明显的增加。Tahara等^[44]用实时荧光定量PCR技术在149个CRC样本中检测了*FB*的数量与CRC分子特征的关系。结果发现在9%(14个)的CRC样本中表现出*FB*的显著富集(*FB*-high), 而这9%(14个)的CRC样本全部都属于CIMP。FB-high的CRC与CIMP1显著相关, 同时也与TP53野生型、hMLH1甲基化阳性、MSI和*CHD7/8*突变阳性相关。全外显子组测序发现FB-high的CRC也表现出更高的体细胞突变频率。这些发现说明*FB*的富集与CIMP型CRC的发病是相关的, 这可能提示这种肠道微生物可能是CIMP型CRC的致病原因。

5 CIMP的预后/疗效

CIMP是一类具有独特分子和临床病例特征的CRC, 越来越多的研究表明CIMP与患者预后密切相关, 但这种相关性存在很大争议。淋巴结、TNM分期、MSI等对患者预后具有很大影响。不同研究中, CIMP与淋巴结、TNM、分期相关性不同, 增加了对CIMP预后/疗效的估计难度。Ogino等^[45]研究发现, 排除BRAF突变和MSI因素, CIMP-H($\geq 6/8$)CRC肿瘤特异性死亡率较低, 提示CIMP可能是CRC患者的预测标记。有研究^[46]表明CIMP-H合并微卫星稳定(microsatellite stability, MSS)的CRC患者预后较差, 而单独分析CIMP状态, 则CIMP-L提示患者预后较差。Li等^[47]研究发现, *APC*启动子甲基化可能与总体存活率低

应用要点

CIMP不仅与KARS/BRAF突变、MSI等特征密切相关, 而且与患者化疗反应及预后由相关性, 有望作为患者个体化治疗的评测指标。本文对CIMP做了较为全面、清晰的总结, 较为详细地介绍了CIMP在结直肠癌中的意义以及研究的热点问题。

■名词解释

微卫星不稳定 (MSI): 最初在散发型结直肠癌和遗传性非腺瘤性结直肠癌中发现, 指基因组中分布有突变的简单重复序列, 与错配修复基因的缺陷有关。此外, 在多种肿瘤中也发现有MSI。

相关, CIMP-H预后比CIMP-0差, 风险度增加了3.06倍。多数CIMP与预后相关研究^[45]显示, CIMP-H与预后差明显相关, 但是也有与之相反的结果, 有报道^[48]发现如果不考虑CIMP和BRAF因素, CIMP-H与低肿瘤特异性死亡率相关; 另外, 还有研究提示CIMP与预后无相关性。不同的CIMP研究提示预后3种不同的结果, 可能有以下几个原因: (1)CIMP发病机制尚未研究清楚; (2)没有统一的CIMP鉴定方法和标准, (3)检测方法多样化, MethyLight、MSP、PMR、HRM等; (4)受试人群, 甲基化水平可能与入种、饮食、环境等因素相关。因此, 今后的研究需要更多的关注以上这些问题。

不同CIMP鉴定方法和实验人群, 可能会有不同的病理特征结果, 有些研究报道CIMP型CRC与高分期或者淋巴结转移相关, 有些研究^[47]结果则无相关性, 这可能导致CIMP对患者预后/疗效评价产生差异。CIMP对5-Fu基础化疗效果的研究, 也有许多争议; 虽然有研究支持CIMP型CRC患者对5-Fu基础辅助化疗不敏感^[49], 但是也有与此相反的研究结果。Iacopetta等^[50]对结肠癌患者的研究发现CIMP阳性肿瘤能从5-Fu基础化疗中获益; Min等^[51]研究发现II-III期CRC患者对5-Fu基础化疗有效。

6 结论

虽然上述的CIMP肿瘤和不同的CRC表观基因型好像确实代表CRC的不同类型, 但是没有有一个被广泛接受的CIMP表型的定义和鉴定CIMP表观基因型的生物标记, 从而阻止了CRC表观基因型概念在临床上的应用。另外, 有很多CIMP肿瘤同时也表现出MSI、BRAF突变, 这3者的复杂关系增加了将CIMP与临床实践相结合的难度^[22]。CIMP CRC的临床病理特征和分子特征研究没有太大争议, 但是CIMP与预后/疗效反应的相关性存在很大争议, 还需要更多的研究来解决这些争议。从目前的研究来看, CIMP对CRC有重要研究意义, 但是当前的研究成果还不足以促使CIMP用于指导临床实践。由于CIMP型CRC对治疗上的预后和反应与其他CRC存在很大差异^[49-51], CIMP型CRC中常见的染色质调控基因突变(如CHD7/8)以及FB-high的发现使我们认识到对CIMP型CRC特异性改变的研究至关重要。这

也为CIMP型CRC的治疗提供了一种思路, 如特异性地针对染色质重塑蛋白和FB的治疗策略, 对CIMP型CRC来说可能是有效的。最新研究发现CIMP型CRC中*Maspin*、*DNMT3B*等基因表达异常, 为高比例发生DNA甲基化的CRC亚型这一理论提供了更多支持证据。CIMP的发现和分类研究促进了我们对CRC分子致病机制的认识, 目前研究情况还需要从CIMP鉴定方法入手, 逐步深入研究来完善这一分子分型理论, 并逐步将其用于指导临床实践。

7 参考文献

- 1 Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2015; 65: 87-108 [PMID: 25651787 DOI: 10.3322/caac.21262]
- 2 赖少清, 鞠凤环, 王贵齐, 贺舜, 倪晓光, 张蕾, 于桂香, 张月明, 李晓燕. 2004-2008年704例大肠癌临床流行特征. *中国肿瘤* 2010; 19: 111-113
- 3 Harrison S, Benziger H. The molecular biology of colorectal carcinoma and its implications: a review. *Surgeon* 2011; 9: 200-210 [PMID: 21672660 DOI: 10.1016/j.surge.2011.01.011]
- 4 Jeltsch A, Jurkowska RZ. New concepts in DNA methylation. *Trends Biochem Sci* 2014; 39: 310-318 [PMID: 24947342 DOI: 10.1016/j.tibs.2014.05.002]
- 5 Weber M, Hellmann I, Stadler MB, Ramos L, Pääbo S, Rebhan M, Schübeler D. Distribution, silencing potential and evolutionary impact of promoter DNA methylation in the human genome. *Nat Genet* 2007; 39: 457-466 [PMID: 17334365 DOI: 10.1038/ng1990]
- 6 Gardiner-Garden M, Frommer M. CpG islands in vertebrate genomes. *J Mol Biol* 1987; 196: 261-282 [PMID: 3656447 DOI: 10.1016/0022-2836(87)90689-9]
- 7 Costello JF, Frühwald MC, Smiraglia DJ, Rush LJ, Robertson GP, Gao X, Wright FA, Feramisco JD, Peltomäki P, Lang JC, Schuller DE, Yu L, Bloomfield CD, Caligiuri MA, Yates A, Nishikawa R, Su Huang H, Petrelli NJ, Zhang X, O'Dorisio MS, Held WA, Cavenee WK, Plass C. Aberrant CpG-island methylation has non-random and tumour-type-specific patterns. *Nat Genet* 2000; 24: 132-138 [PMID: 10655057 DOI: 10.1038/72785]
- 8 Hinoue T, Weisenberger DJ, Lange CP, Shen H, Byun HM, Van Den Berg D, Malik S, Pan F, Noshmehr 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]
- 9 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 DOI: 10.1002/path.1024]
- 10 Wu C, Bekaii-Saab T. CpG Island Methylation, Microsatellite Instability, and BRAF Mutations and Their Clinical Application in the Treatment of Colon Cancer. *Chemother Res Pract* 2012; 2012: 359041 [PMID: 22792460 DOI: 10.1155/2012/359041]

- 11 Li E, Beard C, Jaenisch R. Role for DNA methylation in genomic imprinting. *Nature* 1993; 366: 362-365 [PMID: 8247133 DOI: 10.1038/366362a0]
- 12 Bergman Y, Cedar H. DNA methylation dynamics in health and disease. *Nat Struct Mol Biol* 2013; 20: 274-281 [PMID: 23463312 DOI: 10.1038/nsmb.2518]
- 13 Wang YH, Griffith J. Methylation of expanded CCG triplet repeat DNA from fragile X syndrome patients enhances nucleosome exclusion. *J Biol Chem* 1996; 271: 22937-22940 [PMID: 8798475 DOI: 10.1074/jbc.271.38.22937]
- 14 Issa JP, Ottaviano YL, Celano P, Hamilton SR, Davidson NE, Baylin SB. Methylation of the oestrogen receptor CpG island links ageing and neoplasia in human colon. *Nat Genet* 1994; 7: 536-540 [PMID: 7951326 DOI: 10.1038/ng0894-536]
- 15 Toyota M, Ahuja N, Ohe-Toyota M, Herman JG, Baylin SB, Issa JP. CpG island methylator phenotype in colorectal cancer. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96: 8681-8686 [PMID: 10411935 DOI: 10.1073/pnas.96.15.8681]
- 16 Toyota M, Ahuja N, Suzuki H, Itoh F, Ohe-Toyota M, Imai K, Baylin SB, Issa JP. Aberrant methylation in gastric cancer associated with the CpG island methylator phenotype. *Cancer Res* 1999; 59: 5438-5442 [PMID: 10554013 DOI: 10.1016/j.canlet.2014.05.009]
- 17 Witt H, Jones DTW, Zapatka M, Cin H, Ryzhova M, Remke M, Kulozik AE, Witt O, Lichter P, Korshunov A, Pfister SM. Identification of a CpG Island Methylator Phenotype (PA-CIMP) in a Subgroup of Pilocytic Astrocytoma. *Klinische Padiatrie* 2011; 223: 400 [DOI: 10.1055/s-0031-1292597]
- 18 Li Q, Jedlicka A, Ahuja N, Gibbons MC, Baylin SB, Burger PC, Issa JP. Concordant methylation of the ER and N33 genes in glioblastoma multiforme. *Oncogene* 1998; 16: 3197-3202 [PMID: 9671399 DOI: 10.1038/sj.onc.1201831]
- 19 Roessler J, Ammerpohl O, Gutwein J, Steinemann D, Schlegelberger B, Weyer V, Sariyar M, Geffers R, Arnold N, Schmutzler R, Bartram CR, Heinrich T, Abbas M, Antonopoulos W, Schipper E, Hasemeier B, Kreipe H, Lehmann U. The CpG island methylator phenotype in breast cancer is associated with the lobular subtype. *Epigenomics* 2015; 7: 187-199 [PMID: 25347269 DOI: 10.2217/epi.14.74]
- 20 Marsit CJ, Houseman EA, Christensen BC, Eddy K, Bueno R, Sugarbaker DJ, Nelson HH, Karagas MR, Kelsey KT. Examination of a CpG island methylator phenotype and implications of methylation profiles in solid tumors. *Cancer Res* 2006; 66: 10621-10629 [PMID: 17079487 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-06-1687]
- 21 Andrew D, Kelly, Heike Kroeger, Jumpei Yamazaki, Rodolphe Taby, Frank Neumann, Justin T. Lee, Rong He, Shoudan Liang, Yue Lu, Matteo Cesaroni, Sherry A. Pierce, Steven M. Kornblau, Carlos E. Bueso-Ramos, Farhad Ravandi, Hagop M. Kantarjian, Jean-Pierre J. Issa, Jaroslav Jelinek. Abstract B22: Genome-wide methylation analysis reveals an independently validated CpG island methylator phenotype associated with favorable prognosis in acute myeloid leukemia. *Clinical Cancer Research* 2015; 21 [DOI: 10.1158/1557-3265]
- 22 Shen L, Toyota M, Kondo Y, Lin E, Zhang L, Guo Y, Hernandez NS, Chen X, Ahmed S, Konishi K, Hamilton SR, Issa JP. Integrated genetic and epigenetic analysis identifies three different subclasses of colon cancer. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007; 104: 18654-18659 [PMID: 18003927 DOI: 10.1073/pnas.0704652104]
- 23 Samowitz WS. The CpG island methylator phenotype in colorectal cancer. *Journal of Molecular Diagnostics* 2007; 9: 281-283 [DOI: 10.2353/jmoldx.2007.070031]
- 24 Cheng YW, Pincas H, Bacolod MD, Schemmann G, Giardina SF, Huang J, Barral S, Idrees K, Khan SA, Zeng Z, Rosenberg S, Notterman DA, Ott J, Paty P, Barany F. CpG island methylator phenotype associates with low-degree chromosomal abnormalities in colorectal cancer. *Clin Cancer Res* 2008; 14: 6005-6013 [PMID: 18829479 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-08-0216]
- 25 Ogino S, Kawasaki T, Kirkner GJ, Loda M, Fuchs CS. CpG island methylator phenotype-low (CIMP-low) in colorectal cancer: possible associations with male sex and KRAS mutations. *J Mol Diagn* 2006; 8: 582-588 [PMID: 17065427 DOI: 10.2353/jmoldx.2006.060082]
- 26 Kang KJ, Min BH, Ryu KJ, Kim KM, Chang DK, Kim JJ, Rhee JC, Kim YH. The role of the CpG island methylator phenotype on survival outcome in colon cancer. *Gut Liver* 2015; 9: 202-207 [PMID: 25167802 DOI: 10.5009/gnl13352]
- 27 Bettstetter M, Woenckhaus M, Wild PJ, Rümmele P, Blaszyk H, Hartmann A, Hofstädter F, Dietmaier W. Elevated nuclear maspin expression is associated with microsatellite instability and high tumour grade in colorectal cancer. *J Pathol* 2005; 205: 606-614 [PMID: 15714592 DOI: 10.1002/path.1732]
- 28 Fung CL, Chan C, Jankova L, Dent OF, Robertson G, Molloy M, Bokey L, Chapuis PH, Lin BP, Clarke SJ. Clinicopathological correlates and prognostic significance of maspin expression in 450 patients after potentially curative resection of node-positive colonic cancer. *Histopathology* 2010; 56: 319-330 [PMID: 20459532 DOI: 10.1111/j.1365-2559.2010.03479.x]
- 29 Snoeren N, Emmink BL, Koerkamp MJ, van Hooff SR, Goos JA, van Houdt WJ, de Wit M, Prins AM, Piersma SR, Pham TV, Belt EJ, Bril H, Stockmann HB, Meijer GA, van Hillegersberg R, Holstege FC, Jimenez CR, Fijneman RJ, Kranenburg OW, Rinkes IH. Maspin is a marker for early recurrence in primary stage III and IV colorectal cancer. *Br J Cancer* 2013; 109: 1636-1647 [PMID: 24002600 DOI: 10.1038/bjc.2013.489]
- 30 Kim JH, Cho NY, Bae JM, Kim KJ, Rhee YY, Lee HS, Kang GH. Nuclear maspin expression correlates with the CpG island methylator phenotype and tumor aggressiveness in colorectal cancer. *Int J Clin Exp Pathol* 2015; 8: 1920-1928 [PMID: 25973084]
- 31 Nosho K, Shima K, Irahara N, Kure S, Baba Y, Kirkner GJ, Chen L, Gokhale S, Hazra A, Spiegelman D, Giovannucci EL, Jaenisch R, Fuchs CS, Ogino S. DNMT3B expression might contribute to CpG island methylator phenotype in colorectal cancer. *Clin Cancer Res* 2009; 15: 3663-3671 [PMID: 19470733 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-08-2383]

同行评价

本文综述了CIMP在结直肠癌中的研究现状, 内容详细, 具有新颖性, 有一定的临床意义。

- 32 Ogino S, Cantor M, Kawasaki T, Brahmandam M, Kirkner GJ, Weisenberger DJ, Campan M, Laird PW, Loda M, Fuchs CS. CpG island methylator phenotype (CIMP) of colorectal cancer is best characterised by quantitative DNA methylation analysis and prospective cohort studies. *Gut* 2006; 55: 1000-1006 [PMID: 16407376 DOI: 10.1136/gut.2005.082933]
- 33 Weisenberger DJ, Siegmund KD, Campan M, Young J, Long TI, Faasse MA, Kang GH, Widschwendter M, Weener D, Buchanan D, Koh H, Simms L, Barker M, Leggett B, Levine J, Kim M, French AJ, Thibodeau SN, Jass J, Haile R, Laird PW. CpG island methylator phenotype underlies sporadic microsatellite instability and is tightly associated with BRAF mutation in colorectal cancer. *Nat Genet* 2006; 38: 787-793 [PMID: 16804544 DOI: 10.1038/ng1834]
- 34 Samowitz WS, Sweeney C, Herrick J, Albertsen H, Levin TR, Murtaugh MA, Wolff RK, Slattery ML. Poor survival associated with the BRAF V600E mutation in microsatellite-stable colon cancers. *Cancer Res* 2005; 65: 6063-6069 [PMID: 16024606 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-05-0404]
- 35 van Rijnsoever M, Grieu F, Elsaleh H, Joseph D, Iacopetta B. Characterisation of colorectal cancers showing hypermethylation at multiple CpG islands. *Gut* 2002; 51: 797-802 [PMID: 12427779 DOI: 10.1136/gut.51.6.797]
- 36 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]
- 37 Schernhammer ES, Giovannucci E, Baba Y, Fuchs CS, Ogino S. B vitamins, methionine and alcohol intake and risk of colon cancer in relation to BRAF mutation and CpG island methylator phenotype (CIMP). *PLoS One* 2011; 6: e21102 [PMID: 21738611 DOI: 10.1371/journal.pone.0021102]
- 38 Hughes LA, Simons CC, van den Brandt PA, Goldbohm RA, de Goeij AF, de Bruïne AP, van Engeland M, Weijenberg MP. Body size, physical activity and risk of colorectal cancer with or without the CpG island methylator phenotype (CIMP). *PLoS One* 2011; 6: e18571 [PMID: 21483668 DOI: 10.1371/journal.pone.0018571]
- 39 Dhir M, Yachida S, Van Neste L, Glöckner SC, Jeschke J, Pappou EP, Montgomery EA, Herman JG, Baylin SB, Iacobuzio-Donahue C, Ahuja N. Sessile serrated adenomas and classical adenomas: an epigenetic perspective on premalignant neoplastic lesions of the gastrointestinal tract. *Int J Cancer* 2011; 129: 1889-1898 [PMID: 21154739 DOI: 10.1002/ijc.25847]
- 40 Tahara T, Yamamoto E, Madireddi P, Suzuki H, Maruyama R, Chung W, Garriga J, Jelinek J, Yamano HO, Sugai T, Kondo Y, Toyota M, Issa JP, Estécio MR. Colorectal carcinomas with CpG island methylator phenotype 1 frequently contain mutations in chromatin regulators. *Gastroenterology* 2014; 146: 530-538.e5 [PMID: 24211491 DOI: 10.1053/j.gastro.2013.10.060]
- 41 Swidsinski A, Dörffel Y, Loening-Baucke V, Theissig F, Rückert JC, Ismail M, Rau WA, Gaschler D, Weizenegger M, Kühn S, Schilling J, Dörffel WV. Acute appendicitis is characterised by local invasion with *Fusobacterium nucleatum*/necrophorum. *Gut* 2011; 60: 34-40 [PMID: 19926616 DOI: 10.1136/gut.2009.191320]
- 42 Strauss J, Kaplan GG, Beck PL, Rioux K, Panaccione R, Devinney R, Lynch T, Allen-Vercos E. Invasive potential of gut mucosa-derived *Fusobacterium nucleatum* positively correlates with IBD status of the host. *Inflamm Bowel Dis* 2011; 17: 1971-1978 [PMID: 21830275 DOI: 10.1002/ibd.21606]
- 43 Kostic AD, Gevers D, Pedamallu CS, Michaud M, Duke F, Earl AM, Ojesina AI, Jung J, Bass AJ, Tabernero J, Baselga J, Liu C, Shivdasani RA, Ogino S, Birren BW, Huttenhower C, Garrett WS, Meyerson M. Genomic analysis identifies association of *Fusobacterium* with colorectal carcinoma. *Genome Res* 2012; 22: 292-298 [PMID: 22009990 DOI: 10.1101/gr.126573.111]
- 44 Tahara T, Yamamoto E, Suzuki H, Maruyama R, Chung W, Garriga J, Jelinek J, Yamano HO, Sugai T, An B, Shureiqi I, Toyota M, Kondo Y, Estécio MR, Issa JP. *Fusobacterium* in colonic flora and molecular features of colorectal carcinoma. *Cancer Res* 2014; 74: 1311-1318 [PMID: 24385213 DOI: 10.1158/0008]
- 45 Ogino S, Nosho K, Kirkner GJ, Kawasaki T, Meyerhardt JA, Loda M, Giovannucci EL, Fuchs CS. CpG island methylator phenotype, microsatellite instability, BRAF mutation and clinical outcome in colon cancer. *Gut* 2009; 58: 90-96 [PMID: 18832519 DOI: 10.1136/gut.2008.155473]
- 46 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]
- 47 Li X, Hu F, Wang Y, Yao X, Zhang Z, Wang F, Sun G, Cui BB, Dong X, Zhao Y. CpG island methylator phenotype and prognosis of colorectal cancer in Northeast China. *Biomed Res Int* 2014; 2014: 236361 [PMID: 25243122 DOI: 10.1155/2014/236361]
- 48 Kakar S, Deng G, Sahai V, Matsuzaki K, Tanaka H, Miura S, Kim YS. Clinicopathologic characteristics, CpG island methylator phenotype, and BRAF mutations in microsatellite-stable colorectal cancers without chromosomal instability. *Arch Pathol Lab Med* 2008; 132: 958-964 [PMID: 18517279]
- 49 Jover R, Nguyen TP, Pérez-Carbonell L, Zapater P, Payá A, Alenda C, Rojas E, Cubiella J, Balaguer F, Morillas JD, Clofent J, Bujanda L, Reñé JM, Bessa X, Xicola RM, Nicolás-Pérez D, Castells A, Andreu M, Llor X, Boland CR, Goel A. 5-Fluorouracil adjuvant chemotherapy does not increase survival in patients with CpG island methylator phenotype colorectal cancer. *Gastroenterology* 2011; 140: 1174-1181 [PMID: 21185836 DOI: 10.1053/j.gastro.2010.12.035]
- 50 Iacopetta B, Kawakami K, Watanabe T. Predicting clinical outcome of 5-fluorouracil-based chemotherapy for colon cancer patients: is the CpG island methylator phenotype the 5-fluorouracil-responsive subgroup? *Int J Clin Oncol* 2008;

13: 498-503 [PMID: 19093176 DOI: 10.1007/s10147-008-0854-3]

- 51 Min BH, Bae JM, Lee EJ, Yu HS, Kim YH, Chang DK, Kim HC, Park CK, Lee SH, Kim KM, Kang GH. The CpG island methylator phenotype may confer

a survival benefit in patients with stage II or III colorectal carcinomas receiving fluoropyrimidine-based adjuvant chemotherapy. *BMC Cancer* 2011; 11: 344 [PMID: 21827707 DOI: 10.1186/1471-2407-11-344]

编辑: 于明茜 电编: 闫晋利



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有

• 消息 •

《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费

本刊讯 为了方便作者来稿, 保证稿件尽快公平、公正的处理, 《世界华人消化杂志》编辑部研究决定, 从2011年开始对所有来稿不再收取审稿费. 审稿周期及发表周期不变. (《世界华人消化杂志》编辑部)



Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
8226 Regency Drive, Pleasanton,
CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

