

# DNA 甲基化与癌症之间关系研究概述

王 静 胡雪峰\* (福建师范大学生命科学学院 福州 350108)

摘 要 DNA 甲基化作为重要的表观遗传学现象之一,对基因的表达发挥着重要的调控作用,与癌症的关系密切。本文概述人类 DNA 甲基化与癌症发生关系的最新研究进展。

关键词 DNA 甲基化 癌症 研究进展

表观遗传是指在基因的核苷酸序列不改变的情况下,基因表达发生可遗传性变化,主要表现为 DNA 甲基化、组蛋白修饰及染色质构象变化等。本文对 DNA 甲基化与癌症发生关系的研究进展进行概述。

## 1 DNA 甲基化的概念和意义

DNA 甲基化(DNA methylation)是指在 DNA 甲基转移酶的催化下,DNA 甲基基团共价结合到 CpG 双核苷酸的胞嘧啶 5 碳位上。CpG 双核苷酸在人类基因组中的分布不均匀,常局部聚集形成一些 CG 含量较高的长度为 300 ~ 3000 bp 的 DNA 片段(即 CpG 岛),DNA 的甲基化主要发生于此。

DNA 甲基化参与基因的差异性表达、染色体失活、衰老以及癌症的发生等多种生理过程,在哺乳类动物的发育中具有重要的作用,能引起染色质结构、DNA 构象、DNA 稳定性及 DNA 与蛋白质相互作用方式等的改变。

## 2 DNA 甲基化与癌症发生的关系

癌症的发生是一个多阶段过程,涉及基因变异和表观遗传等作用。DNA 甲基化是一种调控基因表达的机制,异常 DNA 甲基化及 DNA 甲基化模式改变是肿瘤细胞中常见的表观遗传现象。多种癌症的发生与 DNA 异常甲基化有着重要的关系。

2.1 DNA 甲基化与口腔癌的关系 口腔癌是指一类发生于口腔中的恶性肿瘤,好发于舌头、牙龈、颊等部位,其主要的病理类型为鳞状细胞癌,是头颈部较常见的恶性肿瘤之一。研究发现,多个影响细胞生长周期的抑癌基因的 CpG 岛甲基化、基因突变以及多个基因位点的杂合型缺失(一对同源染色体上相同基因座位的两个等位基因中的一个或者部分核苷酸片段发生缺失),导致了相关抑癌基因功能的丧失,从而导致口腔癌的发生<sup>[1]</sup>。

口腔癌中,至少有 3 个抑癌基因的启动子的甲基化与口腔癌相关,这 3 个基因分别是  $p14^{ARF}$ 、 $p15^{NK4b}$  和  $p16^{NK4a}$ ,皆定位于人染色体 9p21,其中  $p14^{ARF}$  通过与癌基因  $MDM2$  相互作用,形成  $p14^{ARF}$ - $MDM2$ - $p53$ ( $p53$  为一种抑癌基因)三体复合物,减弱  $MDM2$  介导的  $p53$  的降解,增强  $p53$  的相关作用,从而抑制细胞生长,促使细胞凋亡。 $p16^{NK4a}$  通过与周期蛋白依赖性激酶

4(CDK4)和周期蛋白依赖性激酶 6(CDK6)结合,抑制周期蛋白依赖性激酶 4/6-细胞周期蛋白 D(CDK4/6-cyclinD)复合物的催化作用,导致细胞周期停滞在 G1 期,不再继续分裂增殖。 $p15^{NK4b}$  与  $p16^{NK4a}$  具有高度同源性,也是 CDK4 和 CDK6 的抑制剂。这三个抑癌基因共同作用构成一个局部网络,控制口腔癌细胞的生长,其中任何一个基因发生异常或失活都有可能影响整个抑癌体系的正常运行。有学者对临床上口腔癌手术后的标本进行基因突变、纯合性缺失(一对同源染色体上相同基因座位的两个等位基因皆缺失)和启动子甲基化检测后发现:在 87.5% 的病例中  $p14^{ARF}$ 、 $p15^{NK4b}$  和  $p16^{NK4a}$  至少出现一个基因一种形式的基因改变,且  $p16^{NK4a}$  失活的病例数明显高于前两者。其中  $p14^{ARF}$  和  $p15^{NK4b}$  的失活主要由甲基化引起,而  $p16^{NK4a}$  的失活则是甲基化和纯合型缺失共同作用的结果。综合以上情况,可知  $p14^{ARF}$ 、 $p15^{NK4b}$  和  $p16^{NK4a}$  皆参与了口腔癌的发生,且甲基化是导致这些基因失活的重要机制之一<sup>[2]</sup>。

2.2 DNA 甲基化与肺癌的关系 肺癌是呼吸系统常见的恶性肿瘤。肺癌细胞与正常细胞相比存在着不同程度的异常甲基化。在肺癌发生发展过程中常出现整个基因组 DNA 的低甲基化,并在 DNA 启动子区 CpG 岛发生高水平甲基化<sup>[3]</sup>。前者可使原癌基因活跃、基因组易变等,致使原癌基因的过度表达以及染色体的稳定性降低,从而导致肺癌发生;后者导致抑癌基因、凋亡基因、细胞周期调节基因等主要基因转录受到抑制,使得表达减少或沉默,相应的功能减弱或丧失,从而引起肺癌的发生。

研究发现,许多基因 CpG 岛的高甲基化导致其基因表达沉默,如多肿瘤抑制基因( $P16$ )、O<sup>6</sup>-甲基鸟嘌呤-DNA 甲基转移酶基因( $MGMT$ )、死亡相关蛋白激酶基因( $DAPK$ )等抑癌基因,与肺癌发生的早期事件有关<sup>[4]</sup>;同源基因( $HOX$ )、叉头框 G1 基因( $FOXG1$ )、离子型谷氨酸受体红藻氨酸 3 基因( $GRIK3$ )等基因启动子区的 CpG 岛的 DNA 高甲基化与肿瘤的发生发展密切相关<sup>[5]</sup>;组蛋白 H4f 基因( $HIST1H4F$ )、原钙粘蛋白  $\gamma$ B6 基因( $PCDHGB6$ )、神经肽 B 和 W 的受体 1 基因( $NPBWR1$ )的高甲基化与肺癌的复发有较为直接的关系<sup>[6]</sup>。在肺癌组织中还常见到短小同源异型框 2 基

因(*SHOX2*) 甲基化,其在肺癌组织中检出率高达 96%<sup>[7]</sup>。这与 *SHOX2* 基因上存在两个 CpG 岛有关,因此 *SHOX2* 基因的甲基化可作为肺癌早期诊断的指标之一。此外,在非小细胞肺癌中抑癌基因 *GPC5* 的甲基化程度明显比正常肺组织低,使得该基因的表达被激活,利于肺癌细胞的增殖迁移。

2.3 DNA 甲基化与胃癌的关系 胃癌是消化系统多发的肿瘤之一,同其他癌症类似,胃细胞的癌变是一个多因素、多步骤、多阶段的发展过程。其中,甲基化行为异常在胃癌组织中较为常见。同源结构域蛋白  $\beta$  基因(*HOPX- $\beta$* ) 在胃癌组织中的甲基化率为 84%,而在相应的正常组织中仅为 10%,因此该基因的甲基化水平异常被认为与胃癌的发生有着高度相关性<sup>[8]</sup>。胃癌组织中的转铁蛋白基因(*TRF*) 甲基化率仅为 20%,而正常胃组织中该基因甲基化率为 60%,该基因甲基化程度的降低导致了原癌基因 *TRF2* 表达的升高<sup>[9]</sup>。另外,胃癌组织中原癌基因 *LAMB3* 及 *LAMC2* 的表达升高也被证实与其启动子的甲基化程度降低相关<sup>[10]</sup>。

研究发现,胃癌组织中的一种 DNA 错配修复基因 *MGMT*,常因高度甲基化而失活,使得 *MGMT* 蛋白无法表达。*MGMT* 蛋白的缺失会使某些关键基因(如 *p53*、原癌基因 *K-ras* 等)发生 G-C 突变为 A-T 而无法被修复,导致相应基因失去正常生理功能<sup>[11]</sup>。DNA 错配修复基因 *hMLH1* 和 *hMSH2* 同样被发现在胃癌中呈高度甲基化状态,导致错配修复功能缺陷,从而引发胃癌。

除此之外,抑癌基因 *ZIC1* 的抑癌作用表现为使胃癌细胞停滞在 S 期,该基因启动子区高甲基化使该基因表达下调,从而促使胃癌发生。*CDH1* 也是一种抑癌基因,对同型细胞的黏附、维持上皮细胞的极性和完整性起重要作用。该基因发生甲基化会使得 E-钙粘蛋白表达降低,细胞间黏附力下降,癌细胞则易于通过基底膜进入到周围组织和血管,从而促进胃癌细胞转移等。在甲醛固定、石蜡包埋的胃癌组织中,检测发现 *CDH1* 基因甲基化阳性率高达 100%,因此该基因的高度甲基化与胃癌的发生与发展密切相关。

2.4 DNA 甲基化与前列腺癌的关系 前列腺癌是指发生在前列腺的上皮性恶性肿瘤,其中谷胱甘肽 S-转移酶 1 基因(*GSTP1*) 启动子的甲基化是前列腺癌中最常见的表观遗传学改变。该基因与 DNA 修复有关,其正常表达可保护细胞免受 DNA 损伤和癌变。但在 90% 以上的前列腺癌变标本中都发生 *GSTP1* 基因启动子甲基化<sup>[12]</sup>。此外,一些与细胞周期相关的基因的异常表达与前列腺癌的发生、发展有关,如细胞传导通路基因相关结构域家族蛋白 1 亚型 A 基因

(*RASSF1A*) 能够抑制细胞在有丝分裂早期增长,但该基因启动子甲基化在前列腺癌中的发生率为 54% ~ 96%<sup>[13]</sup>,使前列腺中的多数或绝大多数癌细胞的增长不受抑制。进一步研究发现该基因启动子甲基化出现在前列腺癌的早期,且甲基化程度随着病情恶化而提高。

雌激素受体(estrogen receptor, ESR) 有两种,分别是 ESR1 和 ESR2,均在前列腺组织中表达,但在发生前列腺癌的组织中均受抑制,其功能失活的主要机制是这两者基因的启动子发生甲基化,因此前列腺癌常用雌激素进行治疗<sup>[14]</sup>。研究还发现甲基化诱导静止因子基因(*TMS1/ASC*) 能够编码一种促进癌细胞凋亡的蛋白质,该基因不仅因其启动子甲基化在前列腺癌中低表达或不表达,且其甲基化水平与前列腺癌的复发有关<sup>[15]</sup>。

2.5 DNA 甲基化与卵巢癌的关系 卵巢癌是女性常见癌症之一。研究发现阿片样物质结合蛋白/细胞黏附样分子(OPCML,属于免疫球蛋白超家族)基因的启动子甲基化会导致 OPCML 在卵巢癌中表达缺失<sup>[16]</sup>,而 OPCML 的表达水平越低,则卵巢癌越严重。另外与 DNA 修复有关的乳腺癌 1 型基因(*BRCA1*) 编码的蛋白质在保持基因组稳定性上有重要的作用。该基因启动子甲基化使该基因在卵巢中表达降低,增加患卵巢癌的风险。

此外,含有 WW 结构域的氧化还原酶基因(*WWOX*) 对诱导卵巢癌细胞凋亡、抑制卵巢癌细胞增殖及黏附等有重要的作用,研究发现 *WWOX* 基因异常甲基化导致该基因的失活,与卵巢癌的发生与发展进程有着密切关系<sup>[17]</sup>。另外,生长抑制剂 4 基因(*ING4*) 启动子甲基化参与了卵巢癌的生长和分化,在卵巢癌组织中 *ING4* 基因转录的 mRNA 的表达显著减少,且表达与其基因甲基化程度负相关<sup>[18]</sup>。

最新研究显示,*HOXA9* 和同源异型框 A10 基因(*HOXA10*) 的异常甲基化与卵巢癌的发展紧密相关,其中 *HOXA9* 基因启动子常出现甲基化,且其高甲基化显著增加卵巢癌风险。*HOXA9* 通过肿瘤相关成纤维细胞和血管内皮细胞生长促进卵巢癌细胞的生长增殖<sup>[19]</sup>。*HOXA10* 基因启动子常出现低甲基化,使得该基因在卵巢癌中高表达,导致卵巢癌的恶化<sup>[20]</sup>。

### 3 结论与展望

DNA 甲基化作为表观遗传学的一项重要内容,日益受到人们的重视。越来越多研究表明,异常 DNA 甲基化及 DNA 甲基化模式的改变与癌症的发生发展有着密切的关系,它们导致基因表达异常,从而促使癌症的发生和发展。而 DNA 的甲基化和去甲基化有一定

的可逆性。随着研究的不断深入, DNA 甲基化与癌症之间关系的研究将为癌症早期诊断、评估癌症风险、制定治疗方案以及预后判断等方面提供新的启示。

(基金项目: 国家自然科学基金项目“BMP/Wnt 信号内稳态破坏导致小鼠肺气肿的机制”, No. 81570036; 福建省科技厅重点项目“心脏起搏细胞的体外诱导及其功能验证”, No. 2015I0011); \* 通信作者)

#### 主要参考文献

- [1] SHRIDHAR K, WALIA GK, AGGARWAL A, et al. 2015. DNA methylation markers for oral pre-cancer progression: A critical review. *Oral Oncology*, 53: 1~9
- [2] SHINTANI S, NAKAHARA Y, MIHARA M, et al. 2001. Inactivation of the *p14*(ARF), *p15*(INK4B) and *p16*(INK4A) genes is a frequent event in human oral squamous cell carcinomas. *Oral Oncology*, 37(6): 498~504
- [3] BALGKOURANIDOU I, LILOGLOU T, LIANIDOU ES. 2013. Lung cancer epigenetics: emerging biomarkers. *Biomarkers in Medicine*, 71: 49~58
- [4] ANSARI J, SHACKELFORD RE, EL-OSTA H. 2016. Epigenetics in non-small cell lung cancer: from basics to therapeutics. *Translation Lung Cancer Research*, 5(2): 155~171
- [5] PRADHAN MP, DESAI A, PALAKAL MJ. 2013. Systems biology approach to stage-wise characterization of epigenetic genes in lung adenocarcinoma. *BMC Systems Biology*, 7(1): 1~21
- [6] SANDOVAL J, MENDEZGONZALEZ J, NADAL E, et al. 2013. A prognostic DNA methylation signature for stage Inon-small-cell lung cancer. *Journal of Clinical Oncology Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 31(32): 4140~4147
- [7] SCHNEIDER KU, DIETRICH D, FLEISCHHACKER M, et al. 2011. Correlation of *SHOX2* gene amplification and DNA methylation in lung cancer tumors. *Bmc Cancer*, 11(1): 102
- [8] OOKI A, YAMASHITA K, KIKUCHI S, et al. 2010. Potential utility of *HOP* homeobox gene promoter methylation as a marker of tumor aggressiveness in gastric cancer. *Oncogene*, 29(22): 3263~3275
- [9] DONG W, WANG L, CHEN X, et al. 2010. Upregulation and CpG island hypomethylation of the *TRF2* gene in human gastric cancer. *Digestive Diseases & Sciences*, 55(4): 997~1003
- [10] KWON OH, PARK JL, KIM M, et al. 2011. Aberrant up-regulation of *LAMB3* AND *LAMC2* by promoter demethylation in gastric cancer. *Biochemical & Biophysical Research Communications*, 406(4): 539~545
- [11] JEON CH, LEE HI, SHIN IH, et al. 2008. Genetic alterations of *APC*, *K-ras*, *p53*, *MSI*, and *MAGE* in Korean colorectal cancer patients. *International Journal of Colorectal Disease*, 23(1): 29~35
- [12] 陈鸿杰, 王民三, 张殿庭. 2006. GSTP1 过甲基化与前列腺癌的研究进展. *国际泌尿系统杂志* 26(2): 210~212

- [13] YEGNASUBRAMANIAN S, KOWALSKI J, GONZALGO ML, et al. 2004. Hypermethylation of CpG islands in primary and metastatic human prostate cancer. *Cancer Research*, 64(6): 1975~1986
- [14] NOJIMA D, LI L, DHARIA A, et al. 2015. CpG hypermethylation of the promoter region inactivates the estrogen receptor- $\beta$  gene in patients with prostate carcinoma. *Cancer*, 92(8): 2076~2083
- [15] COLLARD RL, HARYA NS, MONZON FA, et al. 2006. Methylation of the *ASC* gene promoter is associated with aggressive prostate cancer. *Prostate*, 66(7): 687~695
- [16] CHEN H, YE F, ZHANG J, et al. 2007. Loss of *OPCML* expression and the correlation with CpG island methylation and LOH in ovarian serous carcinoma. *European Journal of Gynaecological Oncology*, 28(6): 464~467
- [17] YAN H, SUN J. 2013. Methylation status of *WWOX* gene promoter CpG islands in epithelial ovarian cancer and its clinical significance. *Biomedical Reports*, 1(3): 375~278
- [18] 柳兰英, 王英祎, 吴迪, 等. 2014. 卵巢上皮癌中 *ING4* 基因启动子的甲基化状态及其临床意义. *现代生物医学进展*, 14(4): 688~693
- [19] KO SY, BARENGO N, LADANYI A, et al. 2012. *HoxA9* promotes ovarian cancer growth by stimulating cancer-associated fibroblasts. *Journal of Clinical Investigation*, 122(10): 3603~3617
- [20] LI B, JIN H, YU Y, et al. 2010. 1042 Human homeobox gene (*HOX*) *A10* is overexpressed in human ovarian clear cell adenocarcinoma and correlates with poor survival. *International Journal of Gynecological Cancer*, 7(2): 99

## 欢迎订阅 2018 年《生物学教学》杂志

《生物学教学》杂志是由国家教育部主管、华东师范大学主办、向国内外正式发行的全国教育类核心期刊, 入选上海高水平高校学术期刊支持计划, 入选 2017 年全国中小学图书馆馆配期刊。创刊近 60 年来, 《生物学教学》努力为读者、作者服务, 密切读者、作者和编者的关系, 已经在中学生物学领域成为我国生物学教育工作者提高学术水平及教学水平、促进我国生物学教育教学改革的一种重要媒体, 成为我国中学生物学教师的良师益友。

《生物学教学》杂志为月刊, 国际标准 16K, 80 页, 2018 年每期定价 13.50 元, 全年 162 元。国内订购: 全国各地邮局, 代号 4-450。国外订购: 中国国际图书贸易公司(北京 399 信箱, 邮编: 100044), 代号: M5105。也可通过本刊微信公众平台购买, 微信号: swxjxzz。杂志社在线投稿系统网址: swxjx.ecnu.edu.cn, 联系电子信箱: swxjx@bio.ecnu.edu.cn, 电话: 021-62232225。