

DNA 甲基化在肿瘤中的调控机制及其在肺癌中的研究进展

Regulation of DNA methylation in tumors and research progress in lung cancer

王雪玮¹综述;史卫红²,王熙才¹审阅(1. 昆明医科大学第三附属医院暨云南省肿瘤医院 肿瘤研究所,云南 昆明 650100;2. 江苏医药职业学院,江苏 盐城 224006)

[摘要] 表观遗传修饰主要包括 DNA 甲基化、组蛋白修饰和染色质重塑等,DNA 甲基化成为表观遗传学肿瘤研究的热点。DNA 甲基化在基因的转录和转录后调控、miRNA 基因表达调控和长链非编码 RNA 的转录后调控中发挥着关键作用,与肿瘤发生密切相关。DNA 甲基化与 miRNA 在肿瘤中相互作用,两者之间存在反馈调节。PR 结构域蛋白(PRDI-BF1 and RIZ homology domain containing protein,PRDM)基因甲基化在肺癌中发挥重要作用,PI6、RASSF1A、FHIT 等基因甲基化与肺癌密切相关;EGFR 甲基化、miRNA 启动子区的甲基化,长链非编码 RNAHOTAIR、TUG1 等调控下游靶基因启动子区的甲基化均与肺癌密切相关。

[关键词] 表观遗传学;肿瘤;DNA 甲基化;肺癌

[中图分类号] R734.2;R730.2

[文献标识码] A

[文章编号] 1007-385X(2017)05-0558-09

表观遗传学信息是指基因的 DNA 序列未发生变化,而表型发生了改变,并且这种改变在发育和细胞增殖过程中能稳定遗传。随着研究的深入,人们发现 DNA 甲基化在肿瘤的发生、发展有重要的调控作用。DNA 甲基化在基因的转录和转录后调控、微小 RNA(microRNA,miRNA)基因表达调控和长链非编码 RNA(long non-coding RNA,lncRNA)的转录后调控中发挥着关键作用,尤其以其调控的多样性、复杂性、功能广泛性和应用价值多样性等特点成为肿瘤的研究焦点。本文简要综述 DNA 甲基化在肿瘤中的调控机制及其在肺癌中的研究进展,以期为进一步的深入研究提供参考。

1 DNA 甲基化在肿瘤中的调控机制

1.1 基因启动子区 DNA 甲基化及其在肿瘤中的调控作用

DNA 甲基化是指在 DNA 甲基化转移酶(DNA Methyltransferase, DNMT)的作用下,基因组胞嘧啶-磷酸-鸟嘌呤(CpG)二核苷酸的胞嘧啶 5'碳原子共价键结合一个甲基基团。在哺乳动物基因组大多数序列中,CpG 二核苷酸序列出现的比例远低于其他二核苷酸的胞嘧啶序列,但有一些长度 0.5~4 kb 区域的 CpG 密度很高,称为 CpG 岛。CpG 岛多位于基因的 5'端,是调控下游基因表达的分子开关。在人类基因组中,70%~80%的 CpG 岛外的 CpG 二核苷酸序列是甲基化的,而 CpG 岛内 CpG 二核苷酸通常保持非甲基化状态。DNA 异常甲基化是一种表

观遗传改变,基因启动子区的异常甲基化是抑癌基因及其他基因失活的最常见机制之一^[1]。检测某些基因的甲基化程度可成为评价患者预后、疾病复发、早期检测和风险评估的有效生物标志物,甚至成为治疗靶点^[2]。

表观遗传机制调控基因转录活性。在这些机制中,DNA 甲基化和组蛋白化学修饰(包括乙酰化、甲基化、泛素化、磷酸化等不同化学修饰和 ADP-核糖基化等)是影响转录的关键调节器,他们通过影响转录因子与 DNA 结合或改变染色质结构来调节基因的激活或沉默^[3]。通过对蛋白质的修饰或改变

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(No. 81460358,81560380,81460441);国家高技术研究发展计划(863 计划)资助项目(No. 2011AA02A111);云南省科技厅-昆明医科大学应用基础研究联合专项资助项目(No. 2013FB165,2014FB066);云南省詹启敏院士工作站资助项目。Project supported by the National Natural Science Foundation of China(No. 81460358,81560380,81460441),the National High Technology Research and Development Program of China(863 Program)(No. 2011AA02A111),the Applied and Basic Research Foundation of Yunnan Provincial Science and Technology Department-Kunming Medical University(No. 2013FB165,2014FB066),and the Zhan Qimin Academician Workstation of Yunnan Province

[作者简介] 王雪玮(1991-),女,江苏省盐城市人,硕士生,主要从事肿瘤生物免疫治疗相关的临床及基础研究,E-mail:beryl_wxw@hotmail.com

[通信作者] 王熙才(WANG Xicai, corresponding author),教授,博士生导师,主要从事肿瘤生物免疫治疗相关的临床及基础研究,E-mail:wangxc2005323@126.com;史卫红(SHI Weihong, co-corresponding author),博士,教授,主要从事肿瘤分子诊断与靶向治疗研究。

其构象实现对基因表达的调控,如组蛋白修饰;通过染色质位置、结构的变化实现对基因表达的调控,如染色质重塑;非编码 RNA 可通过某些机制实现对基因转录以及转录后的调控,如 RNA 干扰等^[4]。以上几个水平之间相互关联,任何一方面的异常都将影响染色质结构和基因表达。正常细胞内,启动子区的 CpG 岛呈非甲基化状态,而大部分散在分布的 CpG 二核苷酸多发生甲基化。肿瘤中,常伴随基因组整体甲基化水平降低和某些基因 CpG 岛区域甲基化水平异常升高(如抑癌基因)。基因组整体甲基化水平降低,可导致原癌基因活化、转座子的异常表达、基因组不稳定等,这些因素促进了肿瘤的发生;基因启动子区的 CpG 岛发生异常高甲基化,可导致基因转录沉默,使重要基因如抑癌基因、细胞周期调节基因、凋亡基因等表达极度降低或不表达,进而也促进了肿瘤细胞的形成^[5]。

DNA 甲基化和组蛋白修饰交互作用导致基因沉默。甲基胞嘧啶与甲基 CpG 结合域蛋白结合,然后通过组蛋白去乙酰化酶、组蛋白甲基转移酶、染色质重塑酶的相互作用,甲基化的 DNA 转化为致密的染色质,导致转录抑制^[5]。抑癌基因 5'端的 CpG 岛甲基化,引起基因表达关闭(例如,肿瘤抑制基因 *P53* 或 *P16* 附近的 CpG 岛的甲基化通常与这些基因的沉默相关),DNA 甲基化使基因沉默是抑癌基因失活的主要机制之一^[6]。当 DNA 一条链的 CpG 位点被甲基化时,识别半甲基化 CpG 位点的 DNA 甲基转移酶则使互补链的 CpG 位点甲基化,最终 DNA 双链都被甲基化。在 DNA 复制过程中,甲基化或非甲基化的状态会遗传到新产生的两条 DNA 分子上。DNA 甲基化是基因组 DNA 的一种表观遗传,并且这种表观遗传可代代相传。

DNA 甲基化是一个可逆的过程,通过使用甲基化转移酶抑制剂可以恢复已经甲基化的基因的表达。此外,组蛋白去乙酰化酶抑制剂(histone deacetylase inhibitor, HDAC)通过协同作用可以提高甲基化转移酶抑制剂的作用^[7]。甲基转移酶抑制剂调节 DNA 甲基化是一种重要的表观遗传修饰,由于它是可逆的,因此抑制 DNMT 活性已成为防治肿瘤的新思路^[8]。5-氮[杂]胞嘧啶核苷(azacytidine, 5-Aza-C)和它的脱氧类似物 5-氮[杂]脱氧胞嘧啶核苷(5-aza-2'-deoxycytidine, 5-Aza-CdR)是 DNA 甲基转移酶的有效抑制剂,通过在 DNA 复制过程中取代胞嘧啶及与 DNMT 形成共价键后抑制 DNMT 活性这 2 种途径来抑制 DNA 甲基化。该方法在一些难治性肿瘤,特别是在白血病治疗方面,已取得较好

的疗效。Zebularine 是近年来发现的另一种有抑制 DNMT 活性的胞苷类似物,它能全部消除 DNMT1 活性,但只能部分消除 DNMT3a 和 DNMT3b。使用 5-Aza-CdR 后使用 zebularine,可有效地诱导并稳定 *P16* 基因的表达^[9]。上述两种药物组合使用将有效地用于癌症的临床治疗,应用前景广阔。

靶向诱导 DNA 甲基化,是特异性诱导靶基因启动子甲基化使靶基因沉默的技术。针对某基因启动子或其附近的区域设计一段甲基化的寡聚核苷酸链,使其与靶基因中一条 DNA 链的特定位点结合,形成半甲基化的中间体,该中间体成为 DNMT1 的底物,使 DNA 另一条链甲基化,从而使靶基因的特定位点完全甲基化。

1.2 DNA 甲基化与 miRNA 相互作用在肿瘤中的调控作用

DNA 甲基化与 miRNA 能够相互调控、互为靶向作用^[10-21](表 1)。一些 miRNA 分子的基因组启动子区包含 CpG 岛,异常高甲基化能够引起 miRNAs 的低表达,从而导致肿瘤发生^[22-23]。另一方面,也有报道^[24-25],miRNA 能够通过靶向调节 DNMT1 及 DNMT3 引起 DNA 甲基化的异常改变。

1.2.1 miRNA 表达调控 DNA 甲基化

许多 miRNA 能够调控 DNMT 的表达活性,间接影响下游靶基因启动子的甲基化水平和表达活性,并参与肿瘤的发生、发展过程。如 miR-29 家族成员是近年来研究较多的调控 DNA 甲基化的 miRNA,在多种病变组织中 miR-29(29a、29b 和 29c)的表达与 DNMT3A 和 DNMT3B 呈负相关,因为 miR-29 能够直接靶向 DNMT3A 和 DNMT3B 的 3'-UTR;miR-29b 也可以通过靶向下调 DNMT1 的转录激活子 Sp1,间接诱导 DNMT1 表达下调。所以,过表达 miR-29 常能够恢复 DNA 甲基化水平,并能作为肿瘤抑制子诱导由于超甲基化而沉默的抑癌基因的表达活性。miR-29 的这种生物学特性在肿瘤疾病的诊断和治疗中具有应用价值^[26-29]。Chen 等^[30]在睾丸癌细胞中研究发现,miR-199a-3p 能够负向调控 DNMT3A,这在睾丸生殖细胞瘤的治疗中可能具有意义。研究^[31]发现,结直肠癌(colorectal cancer, CRC)中 miR-342 表达下调且 miR-342 能够直接靶向 DNMT1 的 3'-UTR。miR-342 在 CRC 中是作为肿瘤抑制基因,miR-342/DNMT1 的关系可能为 CRC 开辟新的治疗靶向。Zhang 等^[32]在神经胶质瘤中发现 miR-185 能够直接靶向 DNMT1,并诱导降低细胞整体 DNA 甲基化水平。

miRNA 通过直接或间接方式调控 DNMT 的表

达活性,参与肿瘤发生、发展过程。如恢复肿瘤细胞中相关 miRNA 的表达水平,常会导致 DNMT 表达活性的改变和 DNA 甲基化水平的恢复,并诱导肿瘤细胞增殖抑制或凋亡,为临床相关肿瘤疾病的治疗提供了参考。

1.2.2 DNA 甲基化调控 miRNA 的表达 CpG 岛的高甲基化不但与蛋白编码基因沉默有关,也会显著影响 miRNA 基因的转录活性。如 miR-122、miR-129-2、miR-191 和 miR-1-1 等基因启动子的转录活性在肝癌细胞中均受到 DNA 甲基化状态的调控,并参与肝癌细胞的发生、转化或凋亡等过程;DNA 甲基化状态的不同,使不同的 miRNA 表达活性出现差异^[33-39]。肿瘤细胞中一些 miRNA 基因的转录活性也可被 DNA 的超甲基化抑制,恢复这些基因的表达活性可表现出肿瘤抑制效应。如淋巴细胞中的 miR-28、miR-143、miR-193a 和 miR-203^[38-41],结肠癌中的 miR-34b/c、miR-342、miR-345、miR-128^[42-45],神经肿瘤中的 miR-23b 和 miR-34b/c^[46-47],胃癌中的 miR-34b/c、miR-219-2-3p 和 miR-212^[48-50],胰腺癌中的 miR-124 和 miR-148^[51-52],肾脏肿瘤中的 miR-124-3^[53],乳腺癌中的 miR-496 和 miR-34c^[54-55],前列腺癌中的 miR-145 和 miR-375,膀胱癌中的 miR-137、miR-124-2、miR-124-3 和 miR-9-3^[56]。利用这些 miRNA 在不同组织病变中的表达特性,可以为疾病的诊断、治疗和预后提供参考。此外,卵巢癌中研究^[57]发现,甲基化会诱导 miR-130 表达下调,而 miR-130 的下游靶标为 CSF-1,能够促进卵巢癌的多重耐药性。miR-9-1 和 miR-9-3 是头颈鳞状细胞癌(head and neck squamous cell carcinoma, HNSCC)的敏感性和特异性生物标记,并且与甲基化程度呈负相关,miR-9 通过抑制 *PTEN* 基因表达,功能上作为 HNSCC 肿瘤抑制子^[58]。miR-328 的通过调控下游乳腺癌抗性蛋白(breast cancer resistance protein, BCRP)的表达活性,进而参与人胎盘 BCRP 个体间的表达差异^[59]。

miRNA 种类复杂,多种 miRNA 与 DNA 甲基化之间存在制约关系,保持细胞中表观调控机制系统的稳定与平衡。疾病组织细胞中的异常 DNA 甲基化常能够显著影响相应 miRNA 基因的表达活性,表达变化后的 miRNA 又会诱导其下游靶基因(如原癌基因和抑癌基因等)的表达活性改变,参与和促进疾病的发生、发展。恢复细胞中相应 miRNA 基因的表达活性,是 miRNA 相关疾病的一个有效措施。

1.2.3 miRNA 与 DNA 甲基化之间的反馈调节 miRNA 与 DNA 甲基化之间也存在着反馈调控的动态稳定机制。胃癌细胞中 miR-148a 基因启动子常被高甲基化而表达下调,而过表达 miR-148a 却能够降低 *DNMT1* 的表达活性并抑制细胞增生,所以 miR-148a 与 DNA 甲基化之间存在反馈调控关系^[60]。miR-152 在子宫内膜癌中常被 DNA 超甲基化所沉默,而过表达 miR-152 不但能够靶向 *E2F3* (the E2F3 transcript factors)、*MET* (cellular-mesenchymal to epithelial transition factor) 和 *Rictor* 等基因,也能够靶向下调 *DNMT1*,进而抑制子宫内膜肿瘤细胞的生长,所以 miR-152 和 DNA 甲基化之间也存在反馈调控关系^[61]。

1.3 DNA 甲基化及其与 lncRNA 相互作用在肿瘤中的调控作用

lncRNAs 是一类转录本长度超过 200 nt 的 RNA 分子,较之 miRNA 数量更为广泛。lncRNA 能够在染色质重塑、转录水平调控和转录后水平调控等多种层面上影响基因的表达水平^[62]。lncRNA HOTAIR,是由 12 号染色体 *HOX-C* 基因簇的反义方向编码的,以反式方式调节着人类 *HOXD* 基因表达。HOTAIR 的作用方式类似于支架,其 5'端结合 PRC2 蛋白家族,介导组蛋白 3 赖氨酸 27(H3K27)的三甲基化,还可通过 HOTAIR 靶向基因和 LSD1/CoREST 复合体使 H3 组蛋白 4 位赖氨酸二甲基化(H3K4),H3K27 可导致组蛋白标记激活的丢失(H3K4 的二甲基化作用)和组蛋白标记抑制的获得(H3K27 三甲基化)。HOTAIR 在食管鳞状细胞癌(ESCC)中通过结合 PRC2 (Polycomb Repressive Complex 2)复合物激活启动子区域的组蛋白 H3K27 的甲基化和 Wnt/ β -catenin 通路,抑制 *WIF-1* (Wnt inhibitory factor-1)基因的表达。因此,靶向 HOTAIR/*WIF-1* 通路可为 ESCC 治疗提供新的思路^[63]。多种肿瘤中,lncRNA 与启动子区甲基化有关,调控肿瘤的生物性状(表 2)。

2 基因启动子区 DNA 甲基化在肺癌中的研究

2.1 *PRDM* 基因甲基化与肺癌

甲基化程度增高是维持异染色质结构的重要分子机制之一。*PRDM16* 具有组蛋白 H3K9 甲基转移酶活性,通过催化 H3 组蛋白第 9 位的赖氨酸残基发生甲基化,增加组蛋白与 DNA 的结合力,有利于稳定异染色质的结构和基因组的完整性,对基因表达具有抑制作用。非小细胞肺癌组织 *PRDM2*、*PRDM5*、*PRDM16* 表达缺失或降低;*PRDM* 基因甲基

化是导致非小细胞肺癌组织 *PRDM2*、*PRDM5*、*PRDM16* 基因表达缺失或降低的主要原因;去甲基化药物对非小细胞肺癌具有生长抑制作用,其机制可能与改变 *PRDM2*、*PRDM5*、*PRDM16* 等基因的甲基化状态有关^[64-65]。*PRDM16* 在胃癌细胞中表达增高,与 SKI 和 Smad3 形成稳定的无活性转录起始复

合物,对 TGF- β (transforming growth factor- β)信号通路靶基因发挥转录抑制效应,促进胃癌发生^[66]。检测 7 个肺癌细胞系的 *PRDM16* mRNA 表达水平,结果发现 4 个细胞系表达水平近乎缺失。以上研究提示 *PRDM16* 在不同组织来源实体瘤的发病机制中可能分别扮演了抑制或促进肿瘤进展的角色^[64-65]。

表 1 DNA 甲基化与 miRNA 在肿瘤中的调控

miRNA	靶向调节基因	调控的机制及肿瘤
miR-29	<i>DNMT3A/3B</i>	miR-29 靶向 <i>DNMT3A/3B</i> 3'-UTR 区域抑制甲基化酶的活性,抑制非小细胞肺癌进展 ^[10]
miR-29b	<i>DNMT1/3A/3B</i>	miR-29b 直接靶向 <i>DNMT3A/3B</i> 3'-UTR 区域,间接作用于 <i>DNMT1</i> 3'-UTR 区域抑制甲基化酶的活性,上调 <i>p15INK4b</i> 和 <i>ESR1</i> 抑癌基因的表达,抑制急性髓性白血病的进展 ^[11]
miR-152	<i>CDH1</i>	miR-152 启动子区甲基化抑制了 miR-152 的功能,导致 CDH1 功能抑制,促进乳腺肿瘤的转移 ^[12]
miR-20a	<i>DNMT1</i>	miR-20a 启动子区甲基化抑制 <i>DNMT1</i> 的活性,增加胶质瘤的化疗耐药性 ^[13]
miR-29c	<i>DNMT3A/3B</i>	MiR-29 直接靶向 <i>DNMT3A/3B</i> 抑制甲基化转移酶活性,增强 miR-34c 和 miR-449a 的表达,抑制鼻咽癌细胞的增殖 ^[14]
miR-101	<i>DNMT3A</i>	乙肝病毒相关的肝细胞癌中的 HBx 蛋白下调 miR-101 的表达,抑制 <i>DNMT3A</i> 甲基化转移酶活性,促进肿瘤的进展 ^[15]
miR-10a	<i>HOXA3</i> , <i>HOXD10</i>	<i>DNMT</i> 调控 miR-10a 启动子区甲基化,上调 <i>HOXA3</i> 和 <i>HOXD10</i> 表达,促进肿瘤增殖 ^[16]
miR-200b/a/429	<i>DNMT1</i> 和 <i>EZH2</i>	<i>DNMT1</i> 和 <i>EZH2</i> 介导的 DNA 甲基化和 PRC2 组蛋白甲基化静默 miR-200b/a/429 表达,促进肝癌、结肠癌和乳腺癌生长 ^[17]
miR-148a;miR-124; miR-200;miR-17; miR-217;miR-296; miR-30c	<i>Oct4/Sox2</i> 和 <i>DNMT</i>	<i>Oct4/Sox2</i> 通过直接激活 <i>DNMT</i> 启动子区,增强甲基化酶的活性,抑制 miR-148a、miR-124、miR-200、miR-17、miR-217、miR-296 和 miR-30c 的表达,抑制胶质瘤干细胞的转移 ^[18]
miR-143	<i>DNMT3A</i> 和 <i>PTEN</i>	miR-143 靶向 <i>DNMT3A</i> 启动子区,抑制甲基化酶活性,减少 <i>PTEN</i> 超甲基化,抑制乳腺癌进展 ^[19]
miR-148a	<i>DNMT1</i>	<i>DNMT1</i> 维持 miR-148a 高甲基化,促进肝细胞癌进展 ^[20]
miR-148a	<i>DNMT1/DNMT3B</i> , <i>RUNX3</i>	miR-148a 表达与 <i>RUNX3</i> 的 mRNA 和蛋白表达一致,胃癌中 <i>RUNX3</i> 启动子区高甲基化,增加 miR-148a 表达或抑制 <i>DNMT1</i> 和 <i>DNMT3B</i> 的活性,可增强 <i>RUNX3</i> 的表达抑制胃癌进展 ^[21] 。

2.2 *PI6*、*RASSF1A*、*FHIT* 等基因甲基化与肺癌

对 10 个抑癌基因启动子区 CpG 岛甲基化在肺癌组织样本中进行表达谱检测。这些基因从调节肿瘤发生发展的功能可以分为下面几大类:①通过细胞周期素激酶发挥作用的基因包括 *p16INK4A* 等;

②DNA 修复基因包括 *DAPK*、*hMLH1*、*GSTP1*、*MGMT* 等;③肿瘤侵袭和转移相关基因,包括 *E-cadherin*、*H-cadherin* 和 *TIMP-3* 等;④肿瘤细胞凋亡相关基因,包括 *RASSF1A* 和 *DAPK*;⑤调节肿瘤细胞生长周期的基因,包括 *RAR β* 等。

表 2 DNA 甲基化与 lncRNA 在肿瘤中的调控

lncRNA	染色体	肿瘤	甲基化位点
HOTAIR	12q13.13	食管癌、肺癌	H3K27 的三甲甲基化
lncPOU3F3	2q12.1	食管癌	POU3F3 基因启动子甲基化
MEG3	14q32.3	肺癌、胃癌	启动子甲基化
MALAT1	11q13.1	乳腺癌	启动子甲基化
SCARF1	17p13.3	肝癌	启动子甲基化

检测 *p16INK4A*、*DAPK*、*RARβ*、*RASSF1A*、*MGMT*、*GSTP1*、*E-cadherin*、*Hcadherin*、*hMLH1* 和 *TIMP-3* 等 10 个基因的甲基化状态。*hMLH1* 甲基化为 0, 提示 *hMLH1* 甲基化不参与肺癌发生的调节^[66-67]。*FHIT*、*RUNX3*、*EGFR*、*RASSF1A*、*p16INK4A*、*E-cadherin*、*MGMT* 等在肺癌中高甲基化促进肿瘤的增殖和进展, 去甲基化处理可抑制细胞的增殖, 促进细胞的凋亡。寻求靶向甲基化和去甲基化治疗肿瘤相关基因, 可诱导其启动子甲基化或去甲基化, 沉默癌基因或激活抑癌基因, 实现靶向分子治疗。

2.3 EGFR 甲基化与肺癌

非小细胞肺癌患者存在 *EGFR* 启动子甲基化, 检出率为 30.3%, *EGFR* 启动子甲基化与突变密切相关, 敏感突变的患者甲基化率为 34.5%^[68]。非小细胞肺癌耐药细胞株 PC9/GR 经去甲基化药物 5-Aza-cdR 处理之后, 对吉非替尼的敏感性有所回升, 提示去甲基化药物 5-Aza-cdR 作用于 PC9/GR 后, 可以使其耐药性在一定程度上逆转, 吉非替尼对 PC9 的抑制增殖作用加强。联合使用去甲基化药物 5-Aza-cdR 可以增强原 TKI 不敏感肺腺癌细胞株 H1650、H1299 对吉非替尼的敏感性。PC9 细胞株继发性 TKI 耐药后, 其 *EGFR* 启动子区域甲基化水平升高, 使用去甲基化药物 5-Aza-cdR 干预后, 其对吉非替尼的敏感性在一定程度上恢复, 提示其继发性耐药的出现可能与 *EGFR* 启动子区域甲基化水平升高有关^[69]。

I 期和 II 期非小细胞肺癌与癌旁组织比较, *EGFR* 启动子区 3、6 和 9 位点甲基化水平上调, 而在 IIIA 期 2、5、7 和 9 位点甲基化程度增高, 且甲基化表达水平可以作为癌组织恶性程度的重要指标^[70]。启动子区高甲基化导致的基因沉默是一个可以逆转的过程, 提示可通过改变启动子区高甲基化状态来增强化疗药物的敏感性, 阻止肺癌的进展。

2.4 miRNA 启动子区的甲基化与肺癌

miRNA-34a 与肺癌中的某些分子通路有关。如

miRNA-34a 是 *p53* 基因网络的一部分, 成熟 miRNA-34a 的低表达与非小细胞肺癌的不良预后有关, 且启动子区的甲基化能够减少成熟 miRNA-34a 的表达, 调节细胞分裂周期调节因子 CDK6 的水平^[71-72]。*DNMT3A* 和 *DNMT3B* 受 miRNA-29 的调节, 增加肺癌细胞中 miRNA-29 的表达, 可以使 DNA 甲基化恢复正常, 使失活的抑癌基因 *FHIT* 和 *WWOX* 重新表达^[73], miRNA-200c 启动子区甲基化与肺癌细胞的 EGFR-TKI 耐药性相关, miRNA-200c 的表达上调, 可以降低 ZEB1/ZEB2 和上调 E-钙黏蛋白的表达, 使非小细胞肺癌和胰腺癌的耐药细胞株对厄洛替尼敏感, 能够逆转膀胱癌细胞对 EGFR-TKI 的耐药^[66]。miRNA-200c 的过表达增强了肺腺癌细胞株对 EGFR 靶向治疗的敏感性, 而且能提高化疗疗效^[67]。miRNA-34b/c 的 DNA 甲基化与 I 期非小细胞肺癌的术后复发相关, 可作为判断 I 期非小细胞肺癌预后的潜在分子标志物^[71]。

Let-7a-3 属于原始 let-7 miRNA 家族^[72], 其启动基因在人类正常组织中发生大量甲基化, 但在肺癌组织发生去甲基化。Let-7a-3 去甲基化能上调人类肺癌细胞系中 let-7a-3 的表达, 增加细胞癌变的概率, 表明 let-7a-3 作为 miRNA 的基因, 通过表观遗传调节起到致癌作用。

2.5 lncRNA 调控下游靶基因启动子区的甲基化与肺癌

2.5.1 HOTAIR HOTAIR 长度为 2.2 kb 的 lncRNA, 位于染色体 12q13.13, 其表达也参与了非小细胞肺癌中顺铂的化疗耐药机制。新近研究^[73]显示: HOTAIR 的过表达与 LAD 细胞(鼠肺腺癌克隆细胞株)对顺铂的敏感性有关。在体外, 与亲代 A549 细胞相比, 顺铂耐药的 A549/DDP 细胞中 HOTAIR 呈高表达, 敲除 HOTAIR 可恢复 A549/DDP 细胞对顺铂的敏感性, 对顺铂敏感的 LAD 细胞中 HOTAIR 的表达明显下调; HOTAIR 与 PRC2 及 LSD1/CoREST/REST 复合体相互作用, 将其招募至 *HOXD* 基因簇, 使部分基因沉默。表观遗传沉默是肿瘤抑制基因失活的常规机制。*Zeste2* 增强子(enhancer of *Zeste 2*, *EZH2*)是 PRC2 的组分, 介导通过组蛋白甲基化的转录抑制。*P21* 是 DNA 损伤后由抑癌基因 *P53* 诱导或 *P53* 过表达诱导的细胞周期依赖性激酶抑制剂, 是 HOTAIR 的下游靶标。研究^[67]发现, 通过 siRNA 诱导 *EZH2* 表观沉默, 使 *P21* 在非小细胞肺癌细胞中表达明显增加。HOTAIR 调节 LAD 细胞株顺铂耐药的潜在机制可能与通过影响 *P21* 的表达而增加凋亡及 G0/G1 期的细胞周期停滞有关。

2.5.2 牛磺酸上调基因 1(Taurine-upregulated gene 1, TUG1) TUG1 全长 7 542 nt(NR_002323), 定位于 22q12.2。在非小细胞肺癌组织中, TUG1 明显地下调, 但在膀胱癌、胃癌和骨肉瘤中却显著过表达^[74], TUG1 表达具有组织特异性。p53 与其启动子区相互作用直接调控 lncRNA TUG1 的表达, 而 TUG1 能够与 PRC2 结合调节生物活性, PRC2 的重要组成部分 EZH2 能靶向结合在 HOXB7 的启动子区, 使 HOXB7 的 H3K27 甲基化, HOXB7 通过激活 MAPK 和 PI3K/Akt 通路促进癌细胞增殖。敲除 TUG1 后, 磷酸化细胞外信号调节激酶(p-ERK)、磷酸化蛋白激酶 B(p-AKT) 和磷酸化糖原合成酶激酶 3b(p-GSK3b) 都有显著上调, 并促进细胞增殖。TUG1 通过对 HOXB7 的特殊性调控, p53 又在转录水平调节了 TUG1 的表达。p53/TUG1/PRC2/HOXB7 之间的相互作用也许可作为非小细胞肺癌诊断和治疗的靶点^[72-74]。

3 结 语

对表观遗传学中各种因子的突变与肿瘤发生、发展相关性的研究将有助于人们了解表观遗传机制, 指导肿瘤的治疗和新药的研制。深入研究 DNA 甲基化和组蛋白密码的关系及其与非编码 RNA 的相互调控机制, 有望在基因调控和肿瘤发生上获得新的突破。肺癌具有较高的发病率和病死率, 其发病机制仍未被完全阐明且治疗效果不理想。DNA 甲基化和组蛋白密码的关系及其与非编码 RNA 的相互调控机制的研究, 可完善对一些信号通路的认识, 但还有很多关键问题还无法阐明, 其临床应用方面的研究甚少。DNA 甲基化广泛存在于细胞生理和病理活动, 使本已复杂的信号网络变得更加精细。肿瘤中 DNA 甲基化的作用及肿瘤中 DNA 甲基化表达谱的不断揭示, 为肿瘤的早期诊断、寻找预后评估的分子标志物和新的肿瘤治疗靶点奠定基础。

[参 考 文 献]

[1] FRAGA M F, BALLESTAR E, VILLAR-GAREA A, et al. Loss of acetylation at Lys16 and trimethylation at Lys20 of histone H4 is a common hallmark of human cancer[J]. *Nat Genet*, 2005, 37 (4): 391-400. DOI:10.1038/ng1531.

[2] CLERMONT P L, PAROLIA A, LIU H H, et al. DNA methylation at enhancer regions: novel avenues for epigenetic biomarker development[J]. *Front Biosci (Landmark Ed)*, 2016, 21 (1): 430-446 [2017-01-03]. <http://dx.doi.org/10.2741/4399>. DOI:org/10.2741/4399.

[3] CHATER-DIEHL E J, LAUFER B I, CASTELLANI C A, et al. Alteration of gene expression, DNA methylation, and histone

methylation in free radical scavenging networks in adult mouse hippocampus following fetal alcohol exposure[J/OL]. *PLoS One*, 2016, 11 (5): e0154836 [2017-01-03]. <http://www.plosone.org>. DOI: 10.1371/journal.pone.0154836.

[4] ESTELLER M. Epigenetics in cancer[J]. *N Engl J Med*, 2008, 358 (11): 1148-1159. DOI: 10.1056/NEJMra072067.

[5] IKEGAMI K, OHGANE J, TANAKA S, et al. Interplay between DNA methylation, histone modification and chromatin remodeling in stem cells and during development[J]. *Int J Dev Biol*, 2009, 53 (2/3): 203-214. DOI: 10.1387/ijdb.082741ki.

[6] ZYKOVICH A, HUBBARD A, FLYNN J M, et al. Genome-wide DNA methylation changes with age in disease-free human skeletal muscle[J]. *Aging Cell*, 2014, 13 (2): 360-366. DOI: 10.1111/ace1.12180.

[7] BHATTACHARJEE D, SHENOY S, BAIRY K L. DNA methylation and chromatin remodeling: the blueprint of cancer epigenetics [J/OL]. *Scientifica (Cairo)*, 2016; 6072357 [2017-01-03]. <https://dx.doi.org/10.1155/2016/6072357>. DOI: 10.1155/2016/6072357.

[8] WANG X, ZHANG L, DING N, et al. Identification and characterization of DNazymes targeting DNA methyltransferase I for suppressing bladder cancer proliferation[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2015, 461 (2): 329-333. DOI: 10.1016/j.bbrc.2015.04.033.

[9] SCOTT S A, LAKSHMIKUTTYSAMMA A, SHERIDAN D P, et al. Zebularine inhibits human acute myeloid leukemia cell growth in vitro in association with p15INK4B demethylation and re-expression[J/OL]. *Exp Hematol*, 2007, 35 (2): 263-273 [2017-01-03]. <http://dx.doi.org/10.1155/2016/6072357>. DOI:10.1016/j.exphem.2006.10.005.

[10] FABBRI M, GARZON R, CIMMINO A, et al. MicroRNA-29 family reverts aberrant methylation in lung cancer by targeting DNA methyltransferases 3A and 3B[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2007, 104 (40): 15805-15810. DOI: 10.1073/pnas.0707628104.

[11] GARZON R, LIU S, FABBRI M, et al. MicroRNA-29b induces global DNA hypomethylation and tumor suppressor gene reexpression in acute myeloid leukemia by targeting directly DNMT3A and 3B and indirectly DNMT1[J]. *Blood*, 2009, 113 (25): 6411-6418. DOI: 10.1182/blood-2008-07-170589.

[12] SENGUPTA D, DEB M, RATH S K, et al. DNA methylation and not H3K4 trimethylation dictates the expression status of miR-152 gene which inhibits migration of breast cancer cells via DNMT1/CDH1 loop[J]. *Exp Cell Res*, 2016, 346 (2016): 176-187. DOI: 10.1016/j.yexcr.2016.07.023.

[13] ZHOU D, WAN Y, XIE D, et al. NMT1 mediates chemosensitivity by reducing methylation of miRNA-20a promoter in glioma cells [J/OL]. *Exp Mol Med*, 2015, 47: e182 [2017-01-03]. <http://www.nature.com/emmm/journal/v47/n9/full/emmm201557a.html>. DOI: 10.1038/emmm.2015.57.

[14] NIU M, GAO D, WEN Q, et al. MiR-29c regulates the expression of miR-34c and miR-449a by targeting DNA methyltransferase 3a and 3b in nasopharyngeal carcinoma[J]. *BMC Cancer*, 2016, 16

- (218): 1-11. DOI: 10.1186/s12885-016-2253-x.
- [15] WEI X, XIANG T, REN G, et al. miR-101 is down-regulated by the hepatitis B virus x protein and induces aberrant DNA methylation by targeting DNA methyltransferase 3A[J]. *Cell Signal*, 2013, 25(2): 439-446. DOI:10.1016/j.cellsig.2012.10.013.
- [16] WEICHENHAN D, PLASS C. The evolving epigenome[J]. *Hum Mol Genet*, 2013, 22(R1): R1-6. DOI:10.1093/hmg/ddt348.
- [17] NING X, SHI Z, LIU X, et al. DNMT1 and EZH2 mediated methylation silences the microRNA-200b/a/429 gene and promotes tumor progression microRNA-200b/a/429 gene and promotes tumor progression[J]. *Cancer Lett*, 2015, 359(2): 198-205. DOI:10.1016/j.canlet.2015.01.005.
- [18] LOPEZ-BERTONI H, LAL B, LI A, et al. DNMT-dependent suppression of microRNA regulates the induction of GBM tumor-propagating phenotype by Oct4 and Sox2[J]. *Oncogene*, 2015, 34(30): 3994-4004. DOI:10.1038/onc.2014.334.
- [19] NG E K, LI R, SHIN V Y, et al. MicroRNA-143 is downregulated in breast cancer and regulates DNA methyltransferases 3A in breast cancer cells[J]. *Tumour Biol*, 2014, 35(3): 2591-2598. DOI: 10.1007/s13277-013-1341-7.
- [20] LONG X R, HE Y, HUANG C, et al. MicroRNA-148a is silenced by hypermethylation and interacts with DNA methyltransferase 1 in hepatocellular carcinogenesis[J]. *Int J Oncol*, 2014, 44(6): 1915-1922. DOI:10.3892/ijo.2014.2373.
- [21] ZUO J, XIA J, JU F, et al. MicroRNA-148a can regulate Runt-related transcription factor 3 gene expression via modulation of DNA methyltransferase 1 in gastric cancer[J]. *Mol Cells*, 2013, 35(4): 313-319. DOI:10.1007/s10059-013-2314-9.
- [22] AMODIO N, ROSSI M, RAIMONDI L, et al. miR-29s: a family of epi-miRNAs with therapeutic implications in hematologic malignancies[J]. *Oncotarget*, 2015, 6(15): 12837-12861. DOI:10.18632/oncotarget.3805.
- [23] ROBAINA M C, MAZZOCCOLI L, ARRUDA V O, et al. Deregulation of DNMT1, DNMT3B and miR-29s in Burkitt lymphoma suggests novel contribution for disease pathogenesis[J]. *Exp Mol Pathol*, 2015, 98(2): 200-207. DOI:10.1016/j.yexmp.2015.03.006.
- [24] JIANG H, ZHANG G, WU J H, et al. Diverse roles of miR-29 in cancer (review)[J]. *Oncol Rep*, 2014, 31(4): 1509-1516. DOI:10.3892/or.2014.3036.
- [25] CHEN B F, GU S, SUEN Y K, et al. MicroRNA-199a-3p, DNMT3A, and aberrant DNA methylation in testicular cancer[J]. *Epigenetics*, 2014, 9(1): 119-128. DOI:10.4161/epi.25799.
- [26] KWON J C, JUNG S H, YIM S H, et al. Predictive microRNAs for lymph node metastasis in endoscopically resectable submucosal colorectal cancer[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(22): 32902-32915. DOI:10.18632/oncotarget.8766.
- [27] TANG H, LIU Q, LIU X, et al. Plasma miR-185 as a predictive biomarker for prognosis of malignant glioma[J]. *J Cancer Res Ther*, 2015, 11(3): 630-634. DOI:10.4103/0973-1482.146121.
- [28] SONG K, HAN C, ZHANG J, et al. Epigenetic regulation of MicroRNA-122 by peroxisome proliferator activated receptor-gamma and hepatitis b virus X protein in hepatocellular carcinoma cells [J]. *Hepatology*, 2013, 58(5): 1681-1692. DOI:10.1002/hep.26514.
- [29] XING T J, XU H T, YU W Q, et al. Methylation regulation of liver-specific microRNA-122 expression and its effects on the proliferation and apoptosis of hepatocellular carcinoma cells[J]. *Genet Mol Res*, 2013, 12(3): 3588-3597. DOI:10.4238/2013.September.13.3.
- [30] CHEN X, ZHANG L, ZHANG T, et al. Methylation-mediated repression of microRNA 129-2 enhances oncogenic SOX4 expression in HCC[J]. *Liver Int*, 2013, 33(3): 476-486. DOI:10.1111/liv.12097.
- [31] HE Y, CUI Y, WANG W, et al. Hypomethylation of the hsa-miR-191 locus causes high expression of hsa-mir-191 and promotes the epithelial-to-mesenchymal transition in hepatocellular carcinoma [J]. *Neoplasia*, 2011, 13(9): 841-853. PMID: PMC3182276.
- [32] DATTA J, KUTAY H, NASSER M W, et al. Methylation mediated silencing of microRNA-1 gene and its role in hepatocellular carcinogenesis[J]. *Cancer Res*, 2008, 68(13): 5049-5058. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-07-6655.
- [33] YAMADA N, NOGUCHI S, KUMAZAKI M, et al. Epigenetic regulation of microRNA-128a expression contributes to the apoptosis-resistance of human T-cell leukaemia jurkat cells by modulating expression of fas-associated protein with death domain (FADD) [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2014, 1843(3): 590-602. DOI:10.1016/j.bbamer.2013.11.022.
- [34] DOU L, ZHENG D, LI J, et al. Methylation-mediated repression of microRNA-143 enhances MLL-AF4 oncogene expression[J]. *Oncogene*, 2012, 31(4): 507-517. DOI:10.1038/onc.2011.248.
- [35] GAO X N, LIN J, LI Y H, et al. MicroRNA-193a represses c-kit expression and functions as a methylation-silenced tumor suppressor in acute myeloid leukemia[J]. *Oncogene*, 2011, 30(31): 3416-3428. DOI:10.1038/onc.2011.62.
- [36] BUENO M J, PEREZ D C I, GOMEZ D C M, et al. Genetic and epigenetic silencing of microRNA-203 enhances ABL1 and BCR-ABL1 oncogene expression[J]. *Cancer Cell*, 2016, 29(4): 607-608. DOI:10.1016/j.ccell.2016.03.013.
- [37] TOYOTA M, SUZUKI H, SASAKI Y, et al. Epigenetic silencing of microRNA-34b/c and B-cell translocation gene 4 is associated with CpG island methylation in colorectal cancer[J]. *Cancer Res*, 2008, 68(11): 4123-4132. DOI:10.1158/0008-5472.CAN-08-0325.
- [38] GRADY W M, PARKIN R K, MITCHELL P S, et al. Epigenetic silencing of the intronic microRNA hsa-miR-342 and its host gene EVL in colorectal cancer[J]. *Oncogene*, 2008, 27(27): 3880-3888. DOI:10.1038/onc.2008.10.
- [39] TANG J T, WANG J L, DU W, et al. MicroRNA 345, a methylation-sensitive microRNA is involved in cell proliferation and invasion in human colorectal cancer[J]. *Carcinogenesis*, 2011, 32(8): 1207-1215. DOI:10.1093/carcin/bgr114.
- [40] TAKAHASHI Y, IWAYA T, SAWADA G, et al. Up-regulation of NEK2 by microRNA-128 methylation is associated with poor prognosis in colorectal cancer[J]. *Ann Surg Oncol*, 2014, 21(1):

- 205-212. DOI:10.1245/s10434-013-3264-3.
- [41] GENG J, LUO H, PU Y, et al. Methylation mediated silencing of miR-23b expression and its role in glioma stem cells[J]. *Neurosci Lett*, 2012, 528(2): 185-189. DOI:10.1016/j.neulet.2012.08.055.
- [42] WONG K Y, YIM R L, SO C C, et al. Epigenetic inactivation of the MIR34B/C in multiple myeloma[J]. *Blood*, 2011, 118(22): 5901-5904. DOI:10.1182/blood-2011-06-361022.
- [43] SUZUKI H, YAMAMOTO E, NOJIMA M, et al. Methylation-associated silencing of microRNA-34b/c in gastric cancer and its involvement in an epigenetic field defect[J]. *Carcinogenesis*, 2010, 31(12): 2066-2073. DOI:10.1093/carcin/bgq203.
- [44] LEI H, ZOU D, LI Z, et al. MicroRNA-219-2-3p functions as a tumor suppressor in gastric cancer and is regulated by DNA methylation[J/OL]. *PLoS One*, 2013, 8(4): e60369[2017-01-03]. <http://www.plosone.org>. DOI:10.1371/journal.pone.0060369.
- [45] XU L, WANG F, XU X F, et al. Down-regulation of miR-212 expression by DNA hypermethylation in human gastric cancer cells [J]. *Med Oncol*, 2011, 28(S1): S189-S196. DOI:10.1007/s12032-010-9691-0.
- [46] WANG P, CHEN L, ZHANG J, et al. Methylation-mediated silencing of the miR-124 genes facilitates pancreatic cancer progression and metastasis by targeting Rac1[J]. *Oncogene*, 2014, 33(4): 514-524. DOI:10.1038/onc.2012.598.
- [47] HANOUN N, DELPU Y, SURIAWINATA A A, et al. The silencing of microRNA 148a production by DNA hypermethylation is an early event in pancreatic carcinogenesis[J]. *Clin Chem*, 2010, 56(7):1107-1118. DOI:10.1373/clinchem.2010.144709.
- [48] GEBAUER K, PETERS I, DUBROWINSKAJA N, et al. Hsa-mir-124-3 CpG island methylation is associated with advanced tumours and disease recurrence of patients with clear cell renal cell carcinoma[J]. *Br J Cancer*, 2013, 108(1): 131-138. DOI:10.1038/bjc.2012.537.
- [49] ALVARADO S, WYGLINSKI J, SUDERMAN M, et al. Methylated DNA binding domain protein 2 (MBD2) coordinately silences gene expression through activation of the microRNA hsa-mir-496 promoter in breast cancer cell line[J/OL]. *PLoS One*, 2013, 8(10): e74009[2017-01-03]. <http://www.plosone.org>. DOI:10.1371/journal.pone.0074009.
- [50] YU F, JIAO Y, ZHU Y, et al. MicroRNA 34c gene down-regulation via DNA methylation promotes self-renewal and epithelial-mesenchymal transition in breast tumor-initiating cells[J]. *J Biol Chem*, 2012, 287(1): 465-473. DOI:10.1074/jbc.M111.280768.
- [51] SHIMIZU T, SUZUKI H, NOJIMA M, et al. Methylation of a panel of microRNA genes is a novel biomarker for detection of bladder cancer[J]. *Eur Urol*, 2013, 63(6): 1091-1100. DOI:10.1016/j.eururo.2012.11.030.
- [52] YANG C, CAI J, WANG Q, et al. Epigenetic silencing of miR-130b in ovarian cancer promotes the development of multidrug resistance by targeting colony-stimulating factor 1[J]. *Gynecol Oncol*, 2012, 124(2): 325-334. DOI:10.1016/j.ygyno.2011.10.013.
- [53] MINOR J, WANG X, ZHANG F, et al. Methylation of microRNA-9 is a specific and sensitive biomarker for oral and oropharyngeal squamous cell carcinomas[J]. *Oral Oncol*, 2012, 48(1): 73-78. DOI:10.1016/j.oraloncology.2011.11.006.
- [54] SAITO J, HIROTA T, FURUTA S, et al. Association between DNA methylation in the miR-328 5'-flanking region and inter-individual differences in miR-328 and BCRP expression in human placenta[J/OL]. *PLoS One*, 2013, 8(8): e72906[2017-01-03]. <http://www.plosone.org>. DOI:10.1371/journal.pone.0072906.
- [55] ZHU A, XIA J, ZUO J, et al. MicroRNA-148a is silenced by hypermethylation and interacts with DNA methyltransferase 1 in gastric cancer[J]. *Med Oncol*, 2012, 29(4): 2701-2709. DOI:10.1007/s12032-011-0134-3.
- [56] TSURUTA T, KOZAKI K, UESUGI A, et al. miR-152 is a tumor suppressor microRNA that is silenced by DNA hypermethylation in endometrial cancer[J]. *Cancer Res*, 2011, 71(20): 6450-6462. DOI:10.1158/0008-5472.CAN-11-0364.
- [57] TAKAHASHI N, OKAMOTO A, KOBAYASHI R, et al. Deletion of Gtl2, imprinted non-coding RNA, with its differentially methylated region induces lethal parent-origin-dependent defects in mice [J]. *Hum Mol Genet*, 2009, 18(10): 1879-1888. DOI:10.1093/hmg/ddp108.
- [58] OKAMOTO I, PATRAT C, THEPOT D, et al. Eutherian mammals use diverse strategies to initiate X-chromosome inactivation during development[J]. *Nature*, 2011, 472(7343): 370-374. DOI:10.1038/nature09872.
- [59] XU J, JIN B, CHU T, et al. EGFR tyrosine kinase inhibitor (TKI) in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) harboring uncommon EGFR mutations: a real-world study in China[J/OL]. *Lung Cancer*, 2016, 96: 87-92[2017-01-03]. <http://dx.doi.org/10.1016/j.lungcan.2016.01.018>. DOI:10.1016/j.lungcan.2016.01.018.
- [60] TAN S X, HU R C, LIU J J, et al. Methylation of PRDM2, PRDM5 and PRDM16 genes in lung cancer cells[J/OL]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2014, 7(5): 2305-2511[2017-01-03]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4069964/>.
- [61] TAKAHATA M, INOUE Y, TSUDA H, et al. SKI and MEL1 cooperate to inhibit transforming growth factor-beta signal in gastric cancer cells[J]. *J Biol Chem*, 2009, 284(5): 3334-3344. DOI:10.1074/jbc.M808989200.
- [62] GALLARDO E, NAVARRO A, VINOLAS N, et al. miR-34a as a prognostic marker of relapse in surgically resected non-small-cell lung cancer[J]. *Carcinogenesis*, 2009, 30(11): 1903-1909. DOI:10.1093/carcin/bgp219.
- [63] HONG J H, ROH K S, SUH S S, et al. The expression of microRNA-34a is inversely correlated with c-MET and CDK6 and has a prognostic significance in lung adenocarcinoma patients [J]. *Tumour Biol*, 2015, 36(12): 9327-9337. DOI:10.1007/s13277-015-3428-9.
- [64] CEPPI P, MUDDULURU G, KUMARSWAMY R, et al. Loss of miR-200c expression induces an aggressive, invasive, and chemoresistant phenotype in non-small cell lung cancer[J]. *Mol Cancer Res*, 2010, 8(9): 1207-1216. DOI:10.1158/1541-

7786. MCR-10-0052.
- [65] WANG Z, CHEN Z, GAO Y, et al. DNA hypermethylation of microRNA-34b/c has prognostic value for stage non-small cell lung cancer[J]. *Cancer Biol Ther*, 2011, 11(5): 490-496. DOI:10.4161/cbt.11.5.14550.
- [66] 饶丽华, 黄孝文, 许胜. Lin28/Let-7 调节环分子机制及相关因子研究进展[J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2014, 28(9): 663-665. DOI: 10.13201/j.issn.1001-1781.2014.09.026,
- [67] ZHANG J, ZHANG P, WANG L, et al. Long non-coding RNA HOTAIR in carcinogenesis and metastasis[J]. *Acta Biochim Biophys Sin*, 2014, 46(1): 1-5. DOI:10.1093/abbs/gmt117.
- [68] 强少盈, 刘文超. 肺癌患者表皮生长因子受体基因启动子甲基化研究[D]. 西安, 第四军医大学, 2012.
- [69] 王起龙, 李敏, 胡成平. 吉非替尼可能通过 EGFR 启动子甲基化诱导肺腺癌细胞继发性耐药[J]. *中国肺癌杂志*, 2015, 18(4): 193-198. DOI: 10.3779/j.issn.1009-2015.04.04.
- [70] LI J, JIA X F, LIU J J, et al. Relationship of EGFR DNA methylation with the severity of non-small cell lung cancer[J]. *Genetics Mol Res*, 2015, 14(4): 11915-11923. DOI:10.4238/2015.October.5.5.
- [71] Liu Z, Sun M, Lu K, et al. The long noncoding RNA HOTAIR contributes to cisplatin resistance of human lung adenocarcinoma cells via downregulation of p21(WAF1/CIP1) expression[J/OL]. *PLoS One*, 2013, 8(10): e77293[2017-01-03]. <http://www.plosone.org>. DOI:10.1371/journal.pone.0077293.
- [72] HAN Y, LIU Y, GUI Y, et al. Long intergenic non-coding RNA TUG1 is overexpressed in urothelial carcinoma of the bladder[J]. *J Surg Oncol*, 2013, 107(5): 555-559. DOI:10.1002/jso.23264.
- [73] SANG H, LIU H, XIONG P, et al. Long non-coding RNA functions in lung cancer[J]. *Tumour Biol*, 2015, 36(6): 4027-4037. DOI:10.1007/s13277-015-3449-4.
- [74] LIN P C, HUANG H D, CHANG C C I, et al. Long noncoding RNA TUG1 is downregulated in non-small cell lung cancer and can regulate CELF1 on binding to PRC2[J/OL]. *BMC Cancer*, 2016, 16: 583[2017-01-03]. <https://bmccancer.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12885-016-2569-6>. DOI: 10.1186/s12885-016-2569-6.
- [收稿日期] 2017 - 03 - 22 [修回日期] 2017 - 04 - 13
[本文编辑] 韩丹

· 读者 · 作者 · 编者 ·

《中国肿瘤生物治疗杂志》“转化医学”栏目征稿启事

转化医学(translational medicine)是近年国际医学领域出现的新热潮,是实验研究与临床研究双向转化(bench to bedside and bedside to bench)的研究体系,转化医学为基础研究和临床医疗之间架起了桥梁,从而把基础医学研究的最新成果快速、有效地转化为临床疾病诊治的药物、技术和手段,有力地推动医学科学的发展。

为了顺应转化医学的发展热潮,为我国广大肿瘤防治工作者提供有关“转化医学”信息传播和学术交流的平台,促进转化医学在肿瘤学领域的发展,本刊特开辟“转化医学”新栏目,并向广大肿瘤防治工作者征集“转化医学”相关稿件。

本刊“转化医学”栏目文稿内容包括以下几个方面:

- (1)宣传“转化医学”的观念、理论、研究体系、研究模式和方法、发展趋势等;
- (2)讨论我国肿瘤学领域深入开展“转化医学”研究的策略和措施;
- (3)介绍国外肿瘤学领域“转化医学”发展的新闻、成功案例和发展动向;
- (4)我国作者肿瘤学领域“转化医学”的研究成果和经验体会;
- (5)与“转化医学”有关的在肿瘤学领域有发表价值的其他文稿。

“转化医学”文稿的写作格式要求,如果是(4)类中的原创性研究成果文稿,格式同本刊论著(基础研究和临床研究);如果是(1)、(2)、(3)和(5)类的文稿,格式类似于本刊的综述,篇幅在 5 000 字以内,附中摘要(报道式、非结构式),文内图表用中文表达,参考文献应精选最主要的 20 篇左右。文稿的文字力求简洁明了、通顺流畅、层次清楚、重点突出。如文稿有新颖性,可进入本刊快速发表通道,在 3 个月左右发表。

(本刊编辑部)