DOI:10.3872/j.issn.1007-385x.2018.03.016

·综 述·

DNA羟甲基化酶基因*TET1*在肿瘤发生中的作用

The role of DNA hydroxymethylase *TET1* in tumorigenesis

汪涛 综述; 黄映辉 审阅(北京工业大学 生命科学与生物工程学院,北京 100124)

[摘 要] *TET1*(ten-eleven-translocation 1)是一种羟甲基化酶基因,该酶能够催化5甲基胞嘧啶(5-methyl-cytosine,5mC)形成5羟甲基胞嘧啶(5-hydroxymethyl-cytosine,5hmC),在DNA甲基化调控中发挥重要作用。最近研究表明,*TET1*的低表达与肿瘤发生有关,可作为癌症治疗潜在标志物,表明*TET1*可作为肿瘤抑制基因。此外,除了它的双氧酶活性外,*TET1*还可以诱导上皮细胞间质转变,并充当调节基因转录的辅助活化因子,如癌症的低氧应答基因的调节因子。这表明*TET1*也可做为癌基因促进肿瘤的发生。因此,在癌症和发育生物学中,*TET1*的调控机制是十分复杂的,*TET1*基因突变也已有报道。本文就*TET1*在肿瘤发生中的不同作用进行了综述,深入阐述*TET1*的作用对拓展DNA去甲基化机制的认识及发现肿瘤治疗新靶标具有重要价值。

[关键词] DNA羟甲基化酶;TET1;肿瘤;表观遗传
[中图分类号] R730.3;R730.5 [文献标识码] A [文章编号] 1007-385X(2018)03-0305-05

"表观遗传学"是非DNA序列改变引起的、可遗传的基因表达水平的改变。DNA甲基化是表观遗传学的重要事件之一,在肿瘤发生过程中也扮演着重要的角色[1]。DNA甲基化通过封闭某些抑癌基因的表达影响肿瘤的进程,而DNA去甲基化则可以活化基因的表达。DNA羟甲基化是一种主动去甲基化的修饰,TET(ten-eleven-translocation 1)蛋白家族作为羟甲基化的调控酶,能够催化5甲基胞嘧啶(5-methyl-cytosine,5mC)形成5羟甲基胞嘧啶(5-hydroxymethyl-cytosine,5hmC),从而启动DNA去甲基化程序,使被甲基化而沉默的基因重新表达[2]。其中,TET1是TET家族最早发现的羟甲基化酶,在肿瘤的发生过程中起着重要的调控作用[2]。近年来研究发现,*TET1*的表达和突变与多种肿瘤等疾病发生密切相关,而且在肿瘤发生和发展过程中也扮演着多重角色,甚至出现了对其功能是作为癌基因还是抑癌基因的矛盾报道。本文综述了TET1近年来与癌症关联的相关报道,有助于加深对这种关键蛋白的认识。

1 TET蛋白家族概况

人TET蛋白家族共有3个成员,分别为TET1、TET2和TET3。TET1是在研究1例存在t(10;11)(q22; q23)异位的白血病患者时鉴定成功的,因此而得名[3]。TET1拥有1个典型的CXXC(Cys-Xaa-Xaa-Cys)型锌指结构,也称为LCX(leukemia-associated protein with a CXXC domain)[4]。TET2和TET3则是在胎儿大脑cDNA文库中克隆成功的[5]。TET蛋白属于α-酮戊二酸(alpha-ketoglutaric acid,α-KG)和Fe^{2+}依赖的双加氧酶(EC1.14.11.n2),靠近C端的位置拥有1个催化结构域(catalytic /dioxygenase domain),该结构域具有3个金属离子(Fe^{2+})和1个α-KG的结合位点,催化结构域前还拥有一段富含半胱氨酸区(Cys-rich domain)[5-6]。3种TET蛋白均具有将5mC转化为5hmC的能力,TET1最早鉴定出具有催化5mC羟基化的酶活性[6]。这些发现开创了一个了解哺乳动物表观遗传学的新时代,并提出了5hmC作为"第六"碱基,它在人类基因组中是稳定和普遍存在的并可能发挥重要作用[7-8]。

2 *TET1*的结构

*TET1*基因位于染色体10q22,共134 kb,包括12个外显子,其中mRNA长9.6 kb,共编码2 136个氨基酸,编码区长度为6 411 bp,蛋白大小约为235 000,是一种具有CXXC氨基酸序列结构域并能催化5mC的羟化酶[9]。*TET1*蛋白上包括1个半胱氨酸富集区域(AA:1 412-1 589)、1个双链β螺旋结构(AA:1 620-2 136)、3个Fe^{2+}结合位点(AA:1 672、1 674、2 082)、1个α-酮戊二酸结合位点(AA:2 043),其中功能催化

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(No.81428016);北京市科技攻关计划资助项目(No.K2015311201501)。Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 81428016), and the Program of Taking Key Problem in Science and Technology of Beijing City (No. K2015311201501)
[作者简介] 汪涛(1993-),男,硕士生,主要从事表观遗传学的研究,E-mail: 907860610@qq.com
[通信作者] 黄映辉 (HUANG Yinghui, corresponding authour),博士,教授,主要从事表观遗传学研究,E-mail: yhuang@bjut.edu.cn

区域是富含半胱氨酸的区域加上双链β螺旋结构，*TET1*有CXXC型锌指结构识别甲基化位点，CXXC型锌指结构位于N端。TET1是一种CpG-DNA结合蛋白，能够启动DNA去甲基化程序。TET1蛋白结构见图1[1-5]。

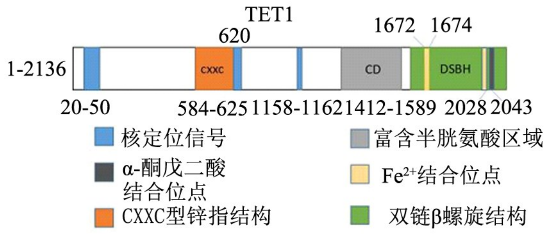

图1 TET1蛋白结构

3 TET1的生物学功能

TET的主要功能是催化甲基胞嘧啶，形成羟甲基化的胞嘧啶从而实现胞嘧啶的去甲基化。TET1十分活跃，在体内外均能将5mC羟化为5hmC，从而启动DNA去甲基化过程。去甲基化作用方式有两种：主动去甲基化和被动去甲基化，并且存在多种途径和涉及蛋白的参与。主动去甲基化是指TET1将5mC氧化为5hmC，5hmC在活化的诱导脱氨酶（activation-induced deaminase, AID）的作用下脱氨基，形成5-羟甲基尿嘧啶（5-hydroxymethyl-uracil，5hmU），5mC也能够被AID脱氨基形成胸腺嘧啶，再经过碱基切除修复（base-excision repair, BER）途径形成胞嘧啶；TET1还能将5hmC继续氧化成5-甲酰基胞嘧啶（5-formylcytosine, 5fC）和5-羧基胞嘧啶（5-carboxylcytosine，5 caC），但5fC/5caC可以在胸腺嘧啶DNA糖基化酶（thymine DNA glycosylase，TDG）和BER通路的作用下被修复成未修饰的胞嘧啶，这是DNA主动去甲基化的两条途径[10][11]。被动去甲基化是指5hmC通过抑制DNA甲基转移酶1（DNA methyltransferase 1，DNMT1）维持甲基化的作用，导致DNA复制循环中5mC的含量减少，这是DNA被动去甲基化的途径[12]。综上所述，TET1的去甲基化作用在DNMT1、AID、TDG及BER等机制的参与下，实现胞嘧啶、5mC、5hmC含量的平衡。5mC、5hmC与癌症的发生密切相关，因此TET1在肿瘤发生中的作用是近几年研究肿瘤方面的新方向。

4 TET1在肿瘤发生中的双重作用

4.1 *TET1*作为抑癌基因

在多个恶性肿瘤中，均报道了TET1的表达减少，且发现5hmC的减少和异常DNA甲基化的积累有关[13]。这些均表明肿瘤组织中的TET1表达的变化对肿瘤的形成和肿瘤的发展有很大的作用。

最近的研究[14]发现，与正常组织相比，在结直肠肿瘤组织中，TET1表达显著减少。Neri等[15]研究表明，癌细胞的扩散与TET1的沉默有关，由于TET1的沉默促进了肿瘤的生长，即使是在晚期也是如此。TET1通过与WNT信号的DKK基因抑制剂结合，使其可以维持基因的低甲基化状态。一旦TET1丧失其功能，便会导致超甲基化的WNT通路抑制剂的失活，使WNT通路的级联激活，增加细胞增殖[15]。在卵巢癌中TET1通过诱导Raff5的上调从而抑制卵巢癌细胞增殖[16]。马飞等[17]发现，在胃癌中TET1表达降低且5hmC的含量减少，预示着胃癌的转移和不良预后，过表达TET1可以使5hmC含量升高，使细胞增殖受到降低。

Wu等[18]研究结果表明，在KRAS（V-Ki-ras2 Kirsten ratsarcoma viral oncogene homolog）诱导肿瘤转化中，*TET1*的表达必须被抑制。KRAS蛋白是RAS蛋白家族的成员，它在细胞增殖、分化和生存中起着至关重要的作用。有研究[18]表明，细胞外调节蛋白激酶（extracellular regulated protein kinases，ERK）通道激活会抑制TET1表达和提高DNMT转录，使肿瘤抑制基因沉默，这些过程最终导致细胞恶性转化，促进细胞增殖。RAS的活跃将激活RAF-MEK-ERK（mitogen-activated protein kinase）信号通路，且激活下游级联信号通路，从而促进细胞转化并促进细胞增殖[19]；而当转染*KRAS*基因的细胞中TET1水平恢复时，肿瘤抑制基因被重新激活，从而抑制了肿瘤的形成[18-19]。综上所述，在KRAS介导的转化过程中，由TET1依赖的去甲基化作用扮演着重要的角色。

Ichimura等[20]报道，DNA甲基化作用使*TET1*沉默，这是CpG岛甲基化表型（CpG island methylator phenotype，CIMP）癌形成的早期事件，并且其在CpG岛甲基化阳性（CIMP-positive,CIMP-P）患者出现比CpG岛甲基化阴性患者更频繁。在CIMP介导的肿瘤发生中，即使在癌前组织中，由于大量甲基化的基因和较少的转移，*TET1*也被过度甲基化而沉默[20]。CIMP-P是结肠直肠癌（colorectal cancer，CRC）的一个子群，它显示了多个甲基化的CpG岛。因此，CIMP是调控特定基因表达的重要分子特征，特别是转录因子，在肿瘤发生和发展过程中也显示出特征性表现[21]。由于CIMP可以作为治疗和治疗结果的生物标志物，因此*TET1*被甲基化也可以作为癌症治疗的一个新目标[21]。

除了促进细胞增殖和被甲基化而沉默外，*TET1*表达的减少还能促进了某些肿瘤细胞的入侵和癌症转

移[22]。Hsu等[23]报道，TET1可维持金属蛋白酶组织抑制剂（tissue inhibitor of metalloproteinase，TIMP）家族蛋白质2和3（TIMP2/3）的组织抑制剂的水平，从而抑制了前列腺癌和乳腺癌的侵袭。TET1和TIMP2/3的CpG富集区域的结合，促进了TIMP2/3的表达[23-25]。TIMP蛋白质是MMPs的抑制剂，它与MMPs作用可降低MMPs的水平，最终减轻细胞入侵[24]。

TET1也通过高迁移组AT-hook2（high migration group AT-hook2，HMGA2）/TET1/同源盒A9（homeobox A9,HOXA9）信号转导途径来调节肿瘤入侵的能力，并与乳腺癌预后不良有关[26]。与正常的体细胞相比，HMGA2在大多数恶性肿瘤中表达过度，并促进肿瘤的侵袭和转移[27]。HMGA2是一种染色质重塑因子，它在胚胎干细胞（embryonic stem cell，ESC）中被高度表达，并且可以调节转录增强子的表达[28]。降低HMGA2的表达，乳腺癌中*TET1*表达增加。*TET1*与*HOXA*基因的启动子结合，抑制了*HOXA*的甲基化，促进*HOXA*的表达，最终减弱小鼠异种移植瘤癌细胞的增殖和迁移。有研究[26]表明，HMGA2是三阴乳腺癌一种独立的不良预后标志，进一步分析表明，HMGA2低表达和TET1及HOXA9/7高表达的患者的整体存活率较高[29]。

此外，*TET1*可以抑制肺癌、子宫颈癌的迁移和入侵[22,30]。*TET1*还能抑制肾癌786-O细胞系无限增殖并调控细胞周期，同样作为一种抑癌基因存在，这种作用与多梳蛋白PcG（polycomb group）家族中suz12（suppressor of zeste 12）蛋白表达的下调有关[31-32]。

上述结果表明，在多种癌症等相关疾病中，*TET1*可以通过其去甲基化作用或维持其目标基因的低甲基化水平发挥肿瘤抑制基因的作用。这些数据还表明，*TET1*在不同的组织、器官中可能有不同的功能。

4.2 *TET1*作为癌基因

虽然许多研究表明，*TET1*在抑制恶性转化、抑制肿瘤细胞入侵中起着重要作用，但也有一些研究已经发现它对肿瘤的发展有致癌作用。据Huang等[33]报道，*TET1*在混合谱系白血病（mixed lineage leukemia，*MLL*）基因发生重排的白血病中发挥了重要的致癌作用。在*MLL*基因发生重排的白血病中，MLL融合蛋白的目标是TET1，TET1明显上调，导致了全部5hmC水平的积累[34]。此外，在体外和体内的功能研究[33]表明，TET1与MLL融合蛋白结合在一起，可以促进致癌目标基因表达。所以，*TET1*在*MLL*基因发生重排的白血病中起着不可缺少的致癌作用。

在实体肿瘤中，由于*TET1*的去甲基化作用，*TET1*也可能会导致肿瘤恶性肿瘤的发生。最近的研究进展表明，*TET1*参与了缺氧反应的改变并参与了肿瘤的发生。缺氧微环境是肿瘤恶化的病理生理学结果，氧气供应不足会导致肿瘤的扩散，细胞行为的改变、转移以及上皮间质间转换（EMT）[35]。因此，肿瘤微环境缺氧是肿瘤恶化的一个负面预后因子，而缺氧激活药物可能为肿瘤治疗提供新的途径[36]。

在缺氧微环境下，TET1无法将5mC转化为5hmC，导致乳腺肿瘤初始细胞（breast tumor initial cell，BTIC）的形成。作为缺氧的应答反应，*TET1*被上调，并增强了基因组DNA的羟甲基化作用，导致TNF-α表达。TNF-α的表达将激活其下游p38丝裂原活化蛋白激酶（p38 mitogen-activated protein kinases，p38MAPK）效应通路，最终导致BTIC形成和促进EMT提升[35,37]。在肿瘤生长过程中，产生低氧微环境时，会诱发恶性肿瘤，如血管生成、肿瘤侵袭和增殖[38]。有研究[37]表明，缺氧会增加基因组5hmC的水平，特别是在低氧应答基因中。Tsai等[38]研究表明，*TET1*是由低氧诱导因子2调控的，而这又调控了CRC中低氧应答基因的表达。在*TET1*表达不足时，低氧诱导EMT得到了缓解。在*TET1*敲低细胞中低氧诱导的EMT被挽救，进一步证实*TET1*除了其去甲基化作用外，还可以作为转录辅酶[38]。因此，*TET1*有助于低氧诱导肿瘤发生，并调节目的基因的表达。而在低氧微环境中*TET1*的功能及其在恶性肿瘤中的作用需要进一步探究，*TET1*与癌症之间的相关性仍需进一步了解。

综上所述，*TET1*调控基因表达的方式是多层次的，包括转录因子和调节5hmC的水平。因此，在癌症发生和发展过程中，*TET1*的确切作用和基本分子机制是复杂的，需要深入研究。

5 *TET1*基因突变与癌症

目前为止TET家族在肿瘤中已发现多个基因突变位点，尤其是*TET2*的突变频率较高，且其突变已被证明与白血病的发生相关，如在骨髓增生、骨髓增生异常综合征和白血病中发现的是移码、缺失和错位的*TET2*体细胞突变，但在实体肿瘤和血液系统疾病中很少报道*TET1*的功能突变[39-41]。有关*TET1*突变的报道很少，其中在白血病患者的KARPAS-45细胞系中检测到了3个点突变（p.T951I、p.R1656C和p.V2120M），急性淋巴性白血病的T细胞中发现了4个点突变（p.V128F、p.Q683E、p.H1297Y、p.P1818L）[42]。Frauer等[43]发现，在在鼠体内CXXC结构没有结合DNA的能力，并且CXXC结构的有无并不影响TET1蛋白的催化活性。随后，Hsu等[23]发现在人231细胞系中CXXC结构的有无同样不影响TET1的催化活性，并且发现TET1的催化区域的突变体（p.H1672Y和p.D1674A）能够影响TET1的催化活性。

Mamtatahilia等[44]在检测的结肠癌患者的癌组织中发现3874A-G即p.I1123M点突变(碱基A突变为碱基G,异亮氨酸突变为甲硫氨酸),本实验室也在CRC患者的癌组织中发现了6749G-A即p.E2082K点突变(碱基G突变为碱基A,谷氨酸突变为赖氨酸)(未发表),均发现结肠癌患者的DNA中5mC的含量上升,5hmC的含量降低。5hmC含量的下降,除了与TET1含量的变化有关,*TET1*突变是否影响5mC和5hmC含量仍是一个疑问。*TET1*的功能突变在血液系统疾病和实体肿瘤中很少报道,因此,*TET1*在血液病和实体瘤中的功能突变仍需加大探索,并需大规模大样本地验证*TET1*突变与癌症发生的关系。

6 结　语

综上所述,*TET1*作为一种去甲基化酶基因,其表达水平和调控机制已被广泛讨论。但尽管在许多癌症中发现了*TET1*和5hmC的表达水平的变化,但是*TET1*在肿瘤发生及进展中的作用尚不清晰。*TET1*在多种肿瘤如乳腺癌和结肠癌组织中表达量下降,并且*TET1*的降低能够促进肿瘤细胞的侵袭、转移。而且,过表达*TET1*能够有效的降低细胞的侵袭和异种移植瘤的形成。在肾癌中*TET1*能够有效的抑制细胞的无限增殖并且调控细胞的周期,此时,*TET1*表现为一种抑癌基因[26,34-35]。然而,*TET1*在*MLL*基因发生重排的白血病细胞中扮演着致癌基因的角色,并且很多报道均发现在结肠癌、前列腺癌、乳腺癌和肝癌的实体瘤中,*TET1*都扮演着致癌基因的角色[37,45-46]。*TET1*还能够诱导EMT过程的发生和有助于低氧诱导肿瘤的发生都证明*TET1*表现出致癌基因的特点。考虑到*TET1*的多重功能,比如在结肠癌中低表达,能够抑制细胞的增殖,却同时还能够促进细胞的新陈代谢和侵袭。它的确切作用尚不明确,所以需要进一步研究。此外,*TET1*基因突变已在白血病和实体瘤中有所报道,是否由于*TET1*的基因变异导致的功能差异尚需大样本验证。未来的研究重点可能集中在以下方面:(1)*TET1*究竟是癌基因还是抑癌基因;(2)*TET1*调控基因表达的机制;(3)*TET1*独立于羟甲基化调控的功能。进一步探索*TET1*的作用对拓展DNA去甲基化的认识及寻找肿瘤治疗新靶点具有潜在重要的意义。

[参 考 文 献]

[1] CIESIELSKI P, JOZWIAK P, KRZESLAK A. TET proteins and epigenetic modifications in cancers[J/OL]. Postepy Hig Med Dosw (Online), 2015, 69: 1371-1383[2017-12-12]. http://www.phmd.pl/api/files/view/116468.pdf.

[2] WU X, ZHANG Y. TET-mediated active DNA demethylation: mechanism, function and beyond[J]. Nat Rev Genet, 2017, 18(9): 517-534. DOI:10.1038/nrg.2017.33

[3] SHI D Q, ALI I, TANG J, et al. New insights into 5hmC DNA modification: generation, distribution and function[J/OL]. Front Genet, 2017, 8: 100[2017-12-12]. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5515870/.DOI: 10.3389/fgene.2017.00100.

[4] CIMMINO L, AIFANTIS I. Alternative roles for oxidized mCs and TETs[J/OL]. CurrOpin Genet Dev, 2017, 42: 1-7[2017-12-12]. http://qy3ng8dx8g. search. serialssolutions. com/? V=1.0&sid=PubMed:LinkOut&pmid=27939598.DOI: 10.1016/j.gde.2016.11.003.

[5] YIN X, XU Y. Structure and function of TET enzymes[J]. Adv Exp Med Biol, 2016, 945: 275-302[2017-12-12]. https://dx.doi.org/10.1007/978-3-319-43624-1_12. DOI: 10.1007/978-3-319-43624-1_12.

[6] JESCHKE J, COLLIGNON E, FUKS F. Portraits of TET-mediated DNA hydroxymethylation in cancer[J/OL]. Curr Opin Genet Dev, 2016, 36: 16-26[2017-12-12]. http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0959-437X(16)00005-8. DOI: 10.1016/j.gde.2016.01.004.

[7] KROEZE L I, VAN DER REIJDEN B A, JANSEN J H. 5-Hydroxymethylcytosine: an epigenetic mark frequently deregulated in cancer [J/OL]. Biochim Biophys Acta, 2015, 1855(2): 144-154[2017-12-12]. http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0304-419X(15)00002-5. DOI: 10.1016/j.bbcan.2015.01.001.

[8] WANG J, TANG J, LAI M, et al. 5-Hydroxymethylcytosine and disease[J]. Mutat Res Rev Mutat Res, 2017, 39(12): 1138-1149. DOI: 10.16288/j.yczz.17-086.2014,762:167-175.

[9] RAWLUSZKO-WIECZOREK A A, SIER A A, JAGODZINSKI P P. TET proteins in cancer: current 'state of the art'[J]. Crit Rev Oncol-Hematol, 2015, 96(3): 425-436. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2015.07.008.

[10] SHEN L, WU H, DIEP D, et al. Genome-wide analysis reveals TET- and TDG-dependent 5-methylcytosine oxidation dynamics[J]. Cell, 2013, 153(3): 692-706. DOI: 10.1016/j.cell.2013.04.002.

[11] SCHUERMANN D, WEBER A R, SCHÄR P. Active DNA demethylation by DNA repair: Facts and uncertainties[J]. DNA Repair (Amst). 2016, 44(2): 92-102. DOI: 10.1016/j.dnarep.2016.05.013.

[12] WU X, ZHANG Q. TET-mediated active DNA demethylation: mechanism, function and beyond[J]. Nat Rev Genet, 2017, 18(9): 517-534. DOI: 10.1038/nrg.2017.33.

[13] 龚蔚, 孟周文理, 田娜, 等. Tet:基于DNA去甲基化的全新抗肿瘤药物靶标[J]. 上海交通大学学报(医学版), 2017, 37(4): 551-555.

[14] TIAN Y, PAN F, SUN X, et al. Association of TET1 expression with colorectal cancer progression[J]. Scand J Gastroenterol, 2016, 52(3): 312-320. DOI:10.1080/00365521.2016.125 3767.

[15] NERI F, DETTORI D, INCARNATO D, et al. *TET1* is a tumour suppressor that inhibits colon cancer growth by derepressing inhibitors of the WNT pathway[J]. Oncogene, 2015, 34(31): 4168-4176. DOI: 10.1038/onc.2014.356.

[16] WILLIAMSON J S, HARRIS D A, BEYNON J, JENKINS G J. Review of the development of DNA methylation as a marker of response to neoadjuvant therapy and outcomes in rectal cancer[J]. Clin Epigenetics 2015, 7(1): 70-76. DOI: 10.1186/s13148-015-0111-3.

[17] 马飞. TET1表观修饰BCL6B调控胃癌进展的机制[D]. 福建医科大学, 2016.

[18] WU B K, BRENNER C. Suppression of TET1-dependent DNA de-

methylation is essential for KRAS-mediated transformation. Cell Rep, 2014, 9(22): 1827-1840. DOI: 10.1016/j.celrep.2014.10.063.

[19] ICHIMURA N, SHINJO K, AN B, et al. Aberrant TET1 methylation closely associated with CpG island methylator phenotype in colorectal cancer[J]. Cancer Prev Res (Phila), 2015, 8(11): 702-711. DOI: 10.1158/1940-6207.CAPR-14-0306.

[19] CHANG H C, CHO C Y, HUNG W C. Silencing of the metastasis suppressor RECK by RAS oncogene is mediated by DNA methyltransferase 3b-induced promoter methylation[J]. Cancer Res, 2006, 66(17): 8413-8420. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-06-0685.

[20] 王雪玮, 史卫红, 王熙才. DNA甲基化在肿瘤中的调控机制及其在肺癌中的研究进展[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2017, 24(5)：558-566. DOI：10.3872/j.issn.1007-385X.2017.05.018.

[21] WILLIAMSON J S, HARRIS D A, BEYNON J, et al. Review of the development of DNA methylation as a marker of response to neoadjuvant therapy and outcomes in rectal cancer[J]. Clin Epigenetics, 2015, 7(1): 70-77. DOI: 10.1186/s13148-015-0111-3.

[22] 沈凤, 丁妍, 谭玉洁. TET1基因敲除的宫颈癌Hela细胞增殖、侵袭能力观察[J]. 山东医药, 2017, 57(22): 23-25.

[23] HSU C H, PENG K L, KANG M L, et al. TET1 suppresses cancer invasion by activating the tissue inhibitors of metalloproteinases[J]. Cell Rep, 2012, 2(3): 568-579. DOI:10.1016/j.celrep.2012.08.030.

[24] SINGH M, TYAGI S C. Metalloproteinases as mediators of inflammation and the eyes: molecular genetic underpinnings governing ocular pathophysiology[J]. Int J Ophthalmol, 2017, 10(8): 1308-1318. DOI:10.18240/ijo.2017.08.20.

[25] MASCIANTONIO M G, LEE C K S, ARPINO V, et al. The balance between metalloproteinases and TIMPs[J]. Prog Mol Biol Transl Sci, 2017: 101-131. DOI:10.1016/bs.pmbts.2017.01.001.

[26] SUN M, SONG CX, HUANG H, et al. HMGA2/*TET1*/HOXA9 signaling pathway regulates breast cancer growth and metastasis[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2013, 110(155): 9920-9925. DOI: 10.1073/pnas.1305172110.

[27] BHATLEKAR S, FIELDS J Z, BOMAN B M, et al. HOX genes and their role in the development of human cancers[J]. J Mol Med, 2014, 92(8): 811-823. DOI:10.1007/s0009-014-1181-Y.

[28] NIHAN O, INDRABAHADUR S, ADITI M, et al. HMGA proteins as modulators of chromatin structure during transcriptional activation [J/OL]. Front Cell Dev Biol, 2014, 2: 5[2017-12-12]. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/pmid/25364713/. DOI:10.3389/fcell.2014.00005.

[29] PARK S J, LEE B R, KIM H S, et al. Inhibition of migration and invasion by tet-1 overexpression in human lung carcinoma H460 cells[J]. Oncol Res, 2016, 23(3): 89-98. DOI: 10.3727/096504015X14496932933539.

[30] DUAN H, YAN Z, CHEN W, et al. TET1 inhibits EMT of ovarian cancer cells through activating Wnt/β-catenin signaling inhibitors DKK1 and SFRP2[J]. Gynecol Oncol, 2017, 147(2): 408-417. DOI: 10.1016/j.ygyno.2017.08.010.

[31] 范敏. *TET1*在肾癌中表达及其抑制肿瘤的作用机制研究[D]. 苏州大学, 2015.

[32] MARTÍN-PÉREZ D, SÁNCHEZ E, MAESTRE L, et al. Deregulated Expression of the polycomb-group protein suz12 target genes characterizes mantle cell lymphoma[J]. Am J Pathol. 2010,177(2): 930-942. DOI: 10.2353/ajpath.2010.090769.

[33] HUANG H, JIANG X, LI Z, et al. TET1 plays an essential oncogenic role in MLL-rearranged leukemia[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2013, 110(29): 11994-11999. DOI: 10.1073/pnas.1310656110.

[34] KO M, AN J, PASTOR W A, et al. TET proteins and 5-methylcytosine oxidation in hematological cancers[J]. Immunol Rev, 2015, 263 (1): 6-21. DOI: 10.1111/imr.12239.

[35] CHEN H F, WU K J. Epigenetics, TET proteins, and hypoxia in epithelial-mesenchymal transition and tumorigenesis[J]. Biomedicine (Taipei), 2016, 6(1): 1-11. DOI: 10.7603/s40681-016-0001-9.

[36] BRYANT J L, MEREDITH S L, WILLIAMS K J. Targeting hypoxia in the treatment of small cell lung cancer[J]. Lung Cancer, 2014, 86(2): 126-132. DOI: 10.1016/j.lungcan.2014.08.003.

[37] KAO S H, WU K J, LEE W H. Hypoxia, epithelial-mesenchymal transition, and TET-mediated epigenetic changes[J]. J Clin Med, 2016, 5(11): 124-131. DOI: 10.3390/jcm5020024.

[38] TSAI Y P, CEN H F, CEN S Y, et al. TET1 regulates hypoxia-induced epithelial-mesenchymal transition by acting as a co-activator[J]. Genome Biol, 2014, 15(12): 1-13. DOI: 10.1186/s13059-014-0513-0.

[39] DELHOMMEAU F, DUPONT S, DELLA V V, et al. Mutation in TET2 in myeloid cancers[J]. N Engl J Med, 2009, 360(33): 2289-2301. DOI: 10.1056/NEJMoa0810069.

[40] BOWMAN R L, LEVINE R L. TET2 in normal and malignant hematopoiesis[J]. Medicine, 2017, 7(8): 26518-26523. DOI:10.1101/cshperspect.a026518.

[41] 王雪晓,刘天旭,邓佳,等.Bin1甲基化对食管鳞状细胞癌TE13细胞侵袭能力的影响[J].中国肿瘤生物治疗杂志, 2017, 24(3): 247-252. DOI：10.3872/j.issn.1007-385X.2017.03.006

[42] WANG M, YANG C, ZHANG L, et al. Molecular mutations and their cooccurrences in cytogenetically normal acute myeloid leukemia[J]. Stem Cells Int, 2017, 2017: 6962379. DOI:10.1155/2017/6962379.

[43] FRAUER C, ROTTACH A, MEILINGER D, et al. Different binding properties and function of CXXC zinc finger domains in Dnmt1 and TET1[J/OL]. PLoS One, 2011, 6(2): e16627[2017-12-12]. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3032784/. DOI: 10.1371/journal.pone.0016627.

[44] MAMTATAHILIA N I, KIAN P K, YINGHUA S, et al. Conversion of 5-methylcytosine to 5-hydroxymethylcytosine in mammalian DNA by MLL partner TET1[J]. Science, 2009, 324(5929): 930-935. DOI: 10.1126/science.1170116.

[45] LORSBACH R B, MOORE J, MATHEW S, et al. TET1, a member of a novel protein family, is fused to mLL in acute myeloid leukemia containing the t(10;11)(q22;q23)[J]. Leukemia, 2003, 17(3): 637-641.

[46] LIU C, LIU L, CHEN X, et al. Decrease of 5-hydroxymethylcytosine is associated with progression of hepatocellular carcinoma through downregulation of *TET1*[J/OL]. PLoS One, 2013, 8(5): e62828[2017-11-15]. http:/www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3650038/. DOI: 10.1371/journal.pone.0062828.

[收稿日期] 2017-11-16 [修回日期] 2017-12-31
[本文编辑] 韩丹