

肺癌与 DNA 甲基化研究的进展*

曲峻锋 禹 亮[△]

(哈尔滨医科大学附属第一临床医学院 黑龙江 哈尔滨 150001)

摘要 :DNA 甲基化是表观遗传学研究的重要内容。其本质是在甲基转移酶的催化下 ,DNA 的 CG 两个核苷酸的胞嘧啶被选择性地添加甲基 ,形成 5' 甲基胞嘧啶的过程。CpG 岛是 DNA 甲基化常发生的部位。CpG 岛指基因组中长度为 300~3000 bp 的富含 CpG 二核苷酸的一些区域 ,主要存在于基因的 5' 区域。以往的研究表明 ,肺癌的发生常与 CpG 岛的异常甲基化有关。多基因异常的甲基化常为肿瘤发生的重要机制。近年来 ,研究比较热门的基因有 p16、RASSF1A、CDH1、CDH13、FHTI、TMS1/ASC 等。研究集中在肺癌组织与癌旁组织甲基化频率的统计分析 ,以及对于血液 ,痰液 ,肺泡灌洗液发生甲基化频率的统计分析。对于肺癌相关抑癌基因甲基化的研究 ,为肺癌患者的早期诊断提供思路 ,并为治疗开辟新的方向。去甲基化治疗虽研究较少 ,但目前已取得一定进展。

关键词 肺癌 ;基因甲基化 ;去甲基化治疗

中图分类号 R734.2 文献标识码 :A 文章编号 :1673-6273(2012)17-3384-04

Advances of DNA Methylation and Lung Cancer*

QU Jun-feng, YU Liang[△]

(The First of Clinical College of Harbin Medical University, Harbin, 150001, China)

ABSTRACT : DNA methylation is an important part of Epigenetics. In action of methyltransferase, Cytosine of nucleotide CG is added by methyl Selectively, Formed 5'-mC. The area of dna methylation is constantly CpG island. CpG island is the area riched with dinucleotide, which has the length of 300-3000 bp, located at genomic 5' region. Previous studies have shown that the incidence of lung cancer is often associated with abnormal methylation of the CpG island. Multiple gene aberrant methylation is often as important mechanism of tumor. In recent years, research of popular gene as p16, RASSF1A, CDH1, CDH13, FHTI, TMS1 / ASC etc. The study focues on statistical analysis of lung cancer tissue and paracancerous tissue methylation frequencies, and analysis of blood, sputum, bronchoalveolar lavage fluid methylation frequencies. For lung cancer tumor suppressor gene methylation related research, provide a train of thought of patients with lung cancer in the early diagnosis, and for new direction of the treatment. Demethylation therapy is less studied, but it has achieved some progress.

Key words: Lung Cancer; Gene Methylation; Demethylation

Chinese Library Classification(CLC): R734.2 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2012)17-3384-04

肺癌的为肺脏最常见的恶性肿瘤 ,近年来其发病有上升的趋势 ,而其早期诊断的困难无异为肺癌治疗的瓶颈^[1-2]。治疗方式也是以手术为主的综合治疗 ,鉴于临床诊断的肺癌患者大多已处于疾病的中晚期 ,疗效一般。如何将分子生物学的知识和技术用于肺癌的早期诊断和治疗是当今研究的热点。肺癌的发生是一个多因素参与的复杂的过程。DNA 甲基化修饰的异常是导致肺癌发生的重要因素之一^[3]。通过对抑癌基因异常甲基化的研究而提高肺癌患者的早期诊断率并为其进一步治疗开辟新的方向是近年研究的热点之一。

1 DNA 甲基化与 CpG 岛

DNA 甲基化是指生物体在 DNA 甲基转移酶的催化下 ,以 S-腺苷甲硫氨酸(SAM)为甲基供体 ,将甲基转移到特定碱基上的过程^[4]。在哺乳动物中 ,DNA 甲基化主要发生在 5'-CpG-3'

的 C 碱基上 ,形成 5-甲基胞嘧啶^[5]。继而发生脱氨基反应而形成胸腺嘧啶。从导致基因编码蛋白的变化 ,导致肿瘤的发生。

CpG 岛(CpG island)是指 DNA 上的一个区域 ,此区域有大量胞嘧啶(C) ,鸟嘌呤(G)相连 ,以及两者之间的磷酸酯键(p)。一般 CpG 岛的长度为 300~3000bp。在人类的基因组中 ,存在近三万个 CpG 岛。正常细胞的 CpG 岛大多处于非甲基化状态。而一些肿瘤的发生 ,被认为是由于某些抑癌基因的 CpG 岛发生了甲基化 ,并且这种变化大多发生于基因的启动子中^[6]。因此 ,我们通过对肿瘤组织的抑癌基因甲基化状态的研究 ,可探讨肿瘤的发生机制 ,并通过去甲基化药物的研究 ,为肿瘤治疗开展新的方向。

2 肺癌相关基因甲基化状态的研究

2.1 P16

* 基金项目 :黑龙江省教育厅基金项目(11541134)

作者简介 :曲峻锋(1986-) ,男 ,硕士研究生 ,主要研究方向 :肺癌与 DNA 甲基化 ,电话 :1512467263 ,E-mail:fashibingpaoxiao@163.com

[△]通讯作者 :禹亮 ,E-mail :zhuazhiqiang@163.com

(收稿日期 :2012-02-05 接受日期 :2012-02-29)

P16 基因作为一个常见的抑癌基因,其甲基化状态与肺癌的发生的关系至今研究较多。p16 基因位于 9 号染色体短臂的 2 区 1 带(9q21),全长 8.5 kb,由 2 个内含子间隔 3 个外显子组成,位于转录起始点上游有 p16 基因的启动子,启动子和第一、第二外显子区含有多个可甲基化的 CpG 岛^[7]。发生在 CpG 岛的甲基化使 p16 基因沉默,使其编码蛋白表达水平下降或消失,从而导致肿瘤的发生^[8]。

P16 基因肺癌组织中的甲基化率不同报道中各有不同,较近的研究 Sterlacci W 以 383 例手术切除非小细胞肺癌为基础进行研究分析, P16 基因表达损失在非小细胞肺癌(232/365, 64%) 中是常见的现象,尤其是在鳞状细胞癌(97/115, 84%)与腺癌(93/186, 50%)的相对比中,而启动子异常甲基化是表达缺失的常见原因^[9]。Buckingham L 等的研究也表明 P16 基因发生在鳞癌的甲基化率高于腺癌^[10]。而更多的相关研究表明吸烟程度、肿瘤分期等与 P16 基因的甲基化程度成正相关^[11-12]。

血清、痰液中基因甲基化程度可做肿瘤早期的检测手段。相关研究亦有不少报道。Tan SH 等研究表明在非小细胞癌血清中 P16 基因表达的甲基化频率为 10/20(50%)^[13]。彭再梅等的研究表明在诱导痰中 P16 基因启动子区甲基化检出率为 48.8%^[14]。Belinsky SA 等通过研究表明随着痰液中多基因启动子甲基化的表达增加,肺癌的发生风险也相应的增加,并在肺癌发生发展不同阶段中各种抑癌基因的甲基化失活并不同步, p16 异常甲基化是肺癌发生时的早期事件^[15]。

2.2 RASSF1A

RASSF1A 基因从 3 号染色体短臂 2 区 1 带 3 亚带(3p21.3)克隆得到,其启动子高甲基化状态是导致其在肺癌组织频繁失活的重要原因^[16]。杨振华等的研究在非小细胞癌中癌/癌旁组织中 RASSF1A 基因的甲基化率分别是为 55%和 10%,并随吸烟指数的增加而增高,并且随 TNM 临床进展而逐渐增加^[17]。Buckingham L 等通过对早期肺癌患者组织的研究表明, RASSF1A 基因的甲基化率与吸烟显著正相关^[10]。

通过对血清、痰液或肺泡灌洗液中 RASSF1A 基因的早期甲基化率的测定,有助于对肺癌的早期诊断及预后的评估^[18]。在血清中的研究中 Yu ZH 等研究表明 RASSF1A 基因异常甲基化率为 30.7%,与肺部良性疾病或健康的捐助者相比 $P < 0.001$ ^[19]。Vaissière T 通过对比肿瘤患者组织与相应血清的 RASSF1A 基因甲基化率,得出肿瘤组织的甲基化率较高,但血清中亦具有统计学意义,并同时指出吸烟、饮酒以及性别的差异,可造成对 RASSF1A 基因异常甲基化率的显著影响^[20]。在肺泡灌洗液的研究中, Van der Drift MA 指出在肺癌尤其是中心型肺癌患者的肺泡灌洗液中,通过联合测定 RASSF1A 基因与原癌基因的甲基化率,对早期诊断有意义,并且 RASSF1A 基因的敏感性更高^[21]。

2.3 CDH1

CDH1 是一种肿瘤浸润抑制基因,其编码 E-钙黏蛋白(E-cadherin)表达与肿瘤的浸润、转移呈负相关^[22]。以往的研究表明, E-钙黏蛋白的表达下调意味着肿瘤的侵袭性生长,其下调或者表达缺失与 CDH1 基因的启动子异常甲基化相关^[23]。对于非小细胞肺癌的发生,以往的研究表明 CDH1 基因启动子的异常甲基化是一个原因。王红兵等的研究结论为发生在肺癌

组织的 CDH1 基因启动子甲基化频率要高于癌旁与正常组织^[24]。Kase S 通过对分析 CDH1 基因编码的 E-钙黏蛋白与肺癌患者病理类型与预后得出结论, E-钙黏蛋白的表达与淋巴结的转移显著相关,并随着 E-钙黏蛋白的功能减低肺癌患者预后变差^[25]。

2.4 CDH13

CDH13 与 CDH1 同源,是粘钙素超家族又一成员,位于染色体 16q24.2-3,编码蛋白 H-钙黏蛋白(H-Cad), CDH13 通过其特异性信号来影响细胞行为,并且 CDH13 表达的下调,与肺癌等癌症的较差预后相关^[26]。廖完敏等研究指出 CDH13 基因启动子甲基化在肺癌组织中发生率为 54.5%,其中,腺癌和鳞癌组织甲基化率分别为 66.7%和 28.6%,肺腺癌组异常甲基化率高于鳞癌组,差异有统计学意义^[27]。Ulivi P 的研究表明,相对于正常患者的血清检测,于肺癌患者血清中检测 CDH13 基因甲基化的发生更容易,并就此推测检测肺癌患者中血清 CDH13 基因甲基化可作为肺癌患者早期诊断的方法之一^[28]。

2.5 FHIT

FHIT 基因(脆性组氨酸三联体基因)全长约 500 kb,由 10 个外显子组成。FHIT 基因功能认为其参与细胞周期、细胞凋亡、信号传导等多环节的调控^[29]。FHIT 基因是肿瘤抑制基因,其肺癌的发生发展密切相关,杨志慧通过对肺癌与癌旁组织等基因异常甲基化研究认为肺癌组织异常甲基化率高并统计学意义^[30]。亢春彦研究为肺癌组织和正常肺组织中的 FHIT 基因甲基化率分别为 37.3%(22/59)、0.0%(0/32),两组间的差异有统计学意义($P < 0.01$);支气管鳞状化生组织 FHIT 基因甲基化阳性率为 18.1%(2/11),并对肺癌患者吸烟组中 FHIT、p16 基因甲基化联合检测的阳性率为 90.6%(29/32),与非吸烟组(33.3%,9/27)相比较,其差异具有统计学意义($P < 0.05$)^[31]。Iliopoulos D 等通过对肺癌患者研究认为 FHIT 基因甲基化发生率与性别、年龄、吸烟状况、组织学分型、肿瘤 TNM 分期无关^[32]。

2.6 TMS1/ASC

TMS1/ASC 基因属于 CED4/Apaf1 基因家族,由 3 个外显子组成,1.5kb 长,位于染色体 16p11.2-12.1,编码一个包含 CARD 的分子量为 22kDa 的蛋白。TMS1/ASC 的促进凋亡的作用是通过 CARD 依赖性聚合反应并随后激活 caspase-9 介导凋亡通路而实现的^[33]。TMS1/ASC 基因启动子和第 1 外显子区域在甲基转移酶的作用下发生甲基化,表达下降或沉默,因而 TMS1/ASC 基因最初被命名为甲基化诱导静止基因^[34]。TMS1/ASC 基因编码的蛋白有一个 C 端 CARD 和一个氨基端 PYD 结构,许多具有 CARD 结构的蛋白在凋亡信号传导途径中起作用^[35]。TMS1/ASC 基因具有多重功能,其在巨噬细胞、中性粒细胞中参与免疫反应,而其启动子的异常甲基化又与癌的发生有关,此时,它具备抑癌基因的功能^[36]。以往的研究 TMS1/ASC 基因的甲基化状态在大肠癌、胆管癌、乳腺癌、卵巢癌等报道不少,但其在肺癌中的研究鲜有报道^[37]。

3 DNA 甲基化在肿瘤早期诊断中的意义

肿瘤的发生大多经历正常组织、非典型增生(癌前病变),最后到恶性肿瘤的过程。但现有的检测方法主要停留在影像学检查或肿瘤标记物上,均不能早期诊断恶性肿瘤。大量的实验研究证实,恶性肿瘤组织与正常组织之间有着许多重要的分子

生物学水平的改变,而 DNA 甲基化就是其中之一^[38]。对于肺癌患者来讲,其目前早期检测对象主要在血液、痰液、肺泡灌洗液中。而理论支持肿瘤在生物学行为坏死和凋亡过程中,会有游离细胞存在于血液等,这就为研究 DNA 甲基化而增加肺癌患者早期诊断率提供了理论依据。因此我们可以研究某一基因在肺癌组织、癌旁组织、正常组织中甲基化几率,并进而研究在血液、痰液、肺泡灌洗液中的该基因的甲基化几率,为肺癌的早期诊断开辟新的途径。

4 DNA 甲基化与肿瘤的治疗

DNA 甲基化作为恶性肿瘤的发生机制,已毋庸置疑。但对其进行相关治疗的临床研究却进展缓慢。其有限的研究主要集中在去甲基化药物的应用上。DNA 去甲基化是指 5' 甲基胞嘧啶被胞嘧啶代替的过程, DNA 去甲基化有主动去甲基化和被动去甲基化两种机制,主动去甲基化有与甲基转移酶作用相反的“去甲基化酶”参与,而被动去甲基化与 DNA 半保留复制有关^[39]。去甲基化药物主要作用在 DNA 甲基转移酶上,可分为腺苷类 DNA 甲基化转移酶抑制剂,非腺苷类 DNA 甲基化转移酶抑制剂。

腺苷类 DNA 甲基化转移酶抑制剂代表药物为 5-氮杂 2' 脱氧胞苷,其在 DNA 复制过程中掺入 DNA,并被 DNA 甲基化转移酶抑制,并与其结合,使其失去作用,逆转甲基化的过程。一些研究表明,5-氮杂 2' 脱氧胞苷对肺癌患者临床治疗可起作用,但其副作用较大^[40]。

非腺苷类 DNA 甲基化转移酶抑制剂代表药物为(EGCC)表没食子儿茶素没食子酸酯,是绿茶提取物,其作用机制是通过与甲基化转移酶抑制结合,使 CpG 岛去甲基化,继而激活甲基化沉默的基因发生作用。已有研究表明 EGCC 在癌症治疗中起到一定作用^[41]。

5 所面临的问题与展望

DNA 甲基化研究的深入无疑为肿瘤的早期诊断与治疗开辟了新的方向,但现有的研究成果大多存在于单基因的研究,如何联合多个基因进行甲基化相关研究,是未来研究的终点。通过多基因联合研究,相信从表观遗传学水平可以部分解释肿瘤发生的机制,在临床中改善肿瘤患者的预后。

参考文献(References)

- [1] Edwards BK, Brown ML, Wingo PA, et al. Annual report to the nation on the status of cancer, 1975-2002, featuring population-based trends in cancer treatment [J]. J Natl Cancer Inst, 2005, 97(19):1407-1427
- [2] Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2007 [J]. CA Cancer J Clin, 2007, 57(1):43-66
- [3] Kim JK, Samaranyake M, Pradhan S, et al. Epigenetic mechanisms in mammals [J]. Cell Mol Life Sci, 2009, 66(4):596-612
- [4] 王海兵,陈晓峰. DNA 甲基化在肺癌研究中的进展 [J]. 中国肺癌杂志, 2010, 13 (11):1074-1077
Wang Hai-bing, Chen Xiao-feng. Advances of DNA Methylation in Lung Cancer [J]. Chinese Journal of Lung Cancer, 2010, 13 (11):1074-1077
- [5] 张江兰,杨燕君,张晓丽,等. DNA 甲基化与食管癌关系研究中的进展 [J]. 河北北方学院学报(自然科学版), 2011, 27 (2):98-101
Zhang Jiang-lan, Yang Yan-jun, Zhang Xiao-li, et al. Advances of DNA Methylation in Esophageal cancer [J]. Journal of Hebei North University (Natural Science Edition), 2011, 27 (2):98-101
- [6] Jones PA, Baylin SB. The fundamental role of epigenetic events in cancer [J]. Nat Rev Genet, 2002, 3(6): 415-428
- [7] 宋志明,吴启才. p16 基因甲基化在肺癌诊断中的研究进展 [J]. 南昌大学学报(医学版), 2011, 50(7):129-133
Song Zhi-ming, Wu Qi-cai. Advances of p16 methylation in Diagnosis of lung cancer [J]. Journal of Nanchang University (Medical Science), 2011, 50(7):129-133
- [8] 吕晓君,辛彦,吴东瑛,等. p16, cyclin D1 在原发性肺癌的表达及其临床意义 [J]. 中国医科大学学报, 2005, 5(34):466-468
Lv Xiao-jun, Xin Yan, Wu Dong-ying, et al. Expression and clinicopathological significances of p16 and cyclin D1 in primary lung cancer [J]. Journal of China Medical University, 2005, 5(34):466-468
- [9] Sterlacci W, Tzankov A, Veits L, et al. A comprehensive analysis of p16 expression, gene status, and promoter hypermethylation in surgically resected non-small cell lung carcinomas [J]. J Thorac Oncol. 2011, 6(10):1649-1657
- [10] Buckingham L, Penfield Faber L, Kim A, et al. PTEN, RASSF1 and DAPK site-specific hypermethylation and outcome in surgically treated stage I and II nonsmall cell lung cancer patients [J]. Int J Cancer. 2010, 126(7):1630-1639
- [11] Nakata S J, Sugio K J, Uramoto H T, et al. The methylation status and protein expression of CDH 1, p16INK4A, and fragile histidine triad in non-small cell lung carcinoma [J]. Cancer, 2006, 10(106):2190-2199
- [12] 洗磊,周华富,张兴华,等. p16 基因甲基化及蛋白在非小细胞肺癌组织中的表达 [J]. 广东医学, 2009, 12(30): 1816-1818
Xian Lei, Zhou Hua-fu, Zhang Xing-hua, et al. Expression of p16 gene methylation and protein in non-small cell lung cancer [J]. Guangdong Medical Journal, 2009, 12(30): 1816-1818
- [13] Tan SH, Ida H, Lau QC et al. Detection of promoter hypermethylation in serum samples of cancer patients by methylation-specific polymerase chain reaction for tumour suppressor genes including RUNX3 [J]. Oncol Rep, 2007, 18(5):1225-1230
- [14] 彭再梅,山长婷,王惠芳,等. 诱导痰 RASSF1A, p16 和 DAPK 基因启动子区甲基化在肺癌诊断中的价值 [J]. 中南大学学报(医学版), 2010, 35 (3):247-253
Peng Zai-mei, Shan Chang-ting, Wang Hui-fang, et al. Value of promoter methylation of RASSF1A, p16, and DAPK genes in induced sputum in diagnosing lung cancers [J]. Journal of Central South University (Medical Sciences), 2010, 35 (3):247-253
- [15] Belinsky SA, Klinge DM, Dekker JD, et al. Gene promoter methylation in plasma and sputum increases with lung cancer risk [J]. Clin Cancer Res, 2005, 11(18):6505-6511
- [16] 刘桂芝,吴逸明,杨继要,等. 血浆 RASSF1A 甲基化检测及其在非小细胞肺癌诊断中的意义 [J]. 河南医学研究, 2010, 19(1):4-8
Liu Gui-zhi, Wu Yi-ming, Yang Ji-yao, et al. Detection of RASSF1A hypermethylation in plasma DNA from Non-small cell lung cancer patients and its value in non-small cell lung cancer diagnosis [J]. Henan medical research, 2010, 19(1):4-8
- [17] 杨振华,蔡映云,孙丽华,等. p16 INK4a 和 RASSF1a 启动子甲基化在非小细胞肺癌中的研究 [J]. 实用肿瘤杂志, 2007, 22(2): 153-155
Yang Zhen-hua, Cai Ying-yun, Sun Li-hua, et al. Detection of p16 INK4a RASSF1a Promoter hypermethylation in Non-small cell lung cancer patients [J]. Journal of Practical Oncology, 2007, 22(2): 153-155

- [18] Hesson LB, Cooper WN, Latif F. The role of RASSF1A methylation in cancer[J]. Dis Markers, 2007, 23(1-2):73-87
- [19] Yu ZH, Wang YC, Chen LB, et al. Analysis of RASSF1A promoter hypermethylation in serum DNA of non-small cell lung cancer [J]. Zhonghua Zhong Liu Za Zhi, 2008, 30(4):284-287
- [20] Vaissière T, Hung RJ, Zaridze D, et al. Quantitative analysis of DNA methylation profiles in lung cancer identifies aberrant DNA methylation of specific genes and its association with gender and cancer risk factors[J]. Cancer Res, 2009, 69(1):243-252
- [21] Van der Drift MA, Prinsen CF, Knuiman GJ, et al. Diagnosing peripheral lung cancer: the additional value of the Ras-association domain family 1A gene methylation and Kirsten rat sarcoma 2 viral oncogene homolog mutation analyses in washings in nondiagnostic bronchoscopy[J]. Chest, 2012, 141(3):169-175
- [22] 沈文静, 郭科军, 戴冬秋, 等. CDH1 基因异常甲基化在上皮性卵巢癌中的检测及临床意义[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2007, 23(7): 520-522
- Shen Wen-Jing, Guo Ke-jun, Dai Dong-jie, et al. Promoter hypermethylation of CDH1 gene in epithelial ovarian carcinoma [J]. Chinese Journal of Practical Gynecology and Obstetrics, 2007, 23(7):520-522
- [23] Conacci-Sorrell M, Zhurinsky J, Ben-Ze'ev A. The cadherin-catenin adhesion system in signaling and cancer [J]. J Clin Invest, 2002, 109(8): 987-991
- [24] 王红兵, 苗慧, 张敬川, 等. 肺癌 E-cadherin 基因启动子 CpG 岛甲基化的研究[J]. 实用癌症杂志, 2007, 22(4): 357-359
- Wang Hong-bing, Miao Hui, Zhang Jing-chuan, et al. A study on E-cadherin protein expression in lung cancer [J]. The Practical Journal of Cancer, 2007, 22(4): 357-359
- [25] Kase S, Sugio K, Yamazaki K, et al. Expression of E-cadherin and beta-catenin in human non-small cell lung cancer and the clinical significance [J]. Clin Cancer Res, 2000, 6(12):4789-4796
- [26] Andreeva AV, Kutuzov MA. Cadherin 13 in cancer [J]. Genes Chromosomes Cancer, 2010, 49(9):775-790
- [27] 廖完敏, 谢凌峰, 曾文高. 肺癌患者 CDH13 基因启动子甲基化状态研究[J]. 中国现代医药杂志, 2011, 13(3):8-10
- Liao Wan-min, Xie Ling-feng, Zeng Wen-gao. Promoter hypermethylation status of CDH13 gene in lung cancer[J]. Modern Medicine Journal of China, 2011, 13(3):8-10
- [28] Ulivi P, Zoli W, Calistri D, et al. P16INK4A and CDH13 hypermethylation in tumor and serum of non-small cell lung cancer patients [J]. J Cell Physiol, 2006, 206(3):611-615
- [29] Thomopoulou GE, Tseleni-Balafouta S, Lazaris AC, et al. Immunohistochemical detection of cell cycle regulators, Fhit protein and apoptotic cells in parathyroid lesions [J]. Eur J Endocrinol, 2003, 148(1): 81-87
- [30] 杨志慧, 刘惠敏, 何金, 等. 肺癌中 FHIT 基因异常甲基化及其蛋白表达的意义[J]. 肿瘤, 2007, 27(11):902
- Yang Zhi-hui, Liu Hui-min, He Jin, et al. The aberrant methylation of fragile histidine triad (FHIT) gene and its significance of the expression of FHIT protein in lung cancer [J]. Tumor, 2007, 27(11): 902
- [31] 亢春彦, 肖红, 吴逸明, 等. FHIT 和 p16 基因甲基化与肺癌的发生[J]. 癌变、畸变、突变, 2009, 21(4):291-294
- Kang Chun-yan, Xiao Hong, Wu Yi-ming, et al. Relationship between Methylation of FHIT and p16 Genes and Lung Cancer [J]. Carcinogenesis, Teratogenesis & Mutagenesis, 2009, 21(4):291-294
- [32] Iliopoulos D, Guler G, Han SY, et al. Fragile genes as biomarkers: epigenetic control of WWOX and FHIT in lung, breast and bladder cancer [J]. Oncogene, 2005, 24(9):1625-1633
- [33] McConnell BB, Vertino PM. Activation of a caspase-9-mediated apoptotic pathway by subcellular redistribution of the novel caspase recruitment domain protein TMS1 [J]. Cancer Res, 2000, 60(22): 6243-6247
- [34] Conway KE, McConnell BB, Bowring CE, et al. TMS1, a novel proapoptotic caspase recruitment domain protein, is a target of methylated-induced gene silencing in human breast cancers [J]. Cancer Res, 2000, 60(22):6236-6242
- [35] Martin SJ. Dealing the CARDS between life and death [J]. Trends Cell Biol, 2001, 11(5):188-189
- [36] 刘小芳, 邹生泉. TMS1/ASC 抑癌基因与癌的发生 [J]. 医学综述, 2007, 13(7):485-487
- Liu Xiao-fang, Zou Sheng-quan. TMS1/ASC anti-oncogene and carcinogenesis [J]. Medical Recapitulate, 2007, 13(7):485-487
- [37] 张剑, 左云飞. TMS1/ASC 基因甲基化与肿瘤的相关性[J]. 生命的化学, 2008, 28(6):740-743
- Zhang Jian, Zuo Yun-fei. TMS1/ASC gene methylation and tumor [J]. The chemistry of life, 2008, 28(6):740-743
- [38] BIRD AP. CpG-rich island, and the function of DNA methylation [J]. Nature, 1986, 321(6067): 209-213
- [39] Niehrs C. Active DNA demethylation and DNA repair [J]. Differentiation, 2009, 77(1):1-11
- [40] 强少赢, 刘文超. 甲基化和去甲基化在肿瘤发生与治疗中的作用[J]. 现代肿瘤医学, 2011, 19(11):2352-2355
- Qiang Shao-ying, Liu Wen-chao. The action of methylation and demethylation in tumor occurrence and treatment [J]. Journal of Modern Oncology, 2011, 19(11):2352-2355
- [41] Rathore K, Choudhary S, Odoi A, et al. Green tea catechin intervention of reactive oxygen species-mediated ERK pathway activation and chronically induced breast cell carcinogenesis [J]. Carcinogenesis, 2012, 33(1):174-183

(上接第 3383 页)

- [25] Freedman BI, Hicks PJ, Bostrom MA. Polymorphisms in the non-muscle myosin heavy chain 9 gene (MYH9) are strongly associated with end-stage renal disease historically attributed to hypertension in African Americans[J]. Kidney Int, 2009, 75(7):736-745
- [26] Murea M, Freedman BI. Essential hypertension and risk of nephropathy: a reappraisal. Curr Opin Nephrol Hypertens[Epub]. 2010, Jan, 5
- [27] Reeves-Daniel AM, Iskandar SS, Bowden DW Is Collapsing C1q Nephropathy Another MYH9-Associated Kidney Disease A Case Report [J]. Am J Kidney Dis, 2010, 27
- [28] Nelson GW, Freedman BI, Bowden DW. Dense mapping of MYH9 localizes the strongest kidney disease associations to the region of introns 13 to 15. Hum Mol Genet, [Epub], 2010, 2
- [29] Pattaro C, Aulchenko YS, Isaacs A. Genome-wide linkage analysis of serum creatinine in three isolated European populations [J]. Kidney Int, 2009, 76(3):297-306