

· 综述 ·

## 癌表观遗传调控与癌症治疗

刘志坚, 孙英丽\*

(中国科学院北京基因组研究所, 北京 100029)

**摘要** 基因功能与表达模式异常是癌症的主要特征。日益增多的研究表明, DNA 甲基化 (DNA methylation)、组蛋白修饰 (histone modification)、染色质重塑 (chromatin remodeling) 以及 microRNAs 介导的基因沉默等表观遗传调控方式的异常与癌症的发生发展密切相关。阐明癌症发生发展过程中的表观遗传学调控改变并藉此设计、开发治疗癌症的有效药物已受到高度重视。本文综述了癌症表观调控研究领域的相关进展, 并着重讨论了应用表观遗传调控的方法治疗癌症的现状和前景。

**关键词** 癌症; 表观遗传调控; DNA 甲基化; 组蛋白修饰; microRNAs

中图分类号 Q3

### Epigenetics and Cancer: Target Epigenetic Alterations in Tumor

LIU Zhi-Jian, SUN Ying-Li\*

(Beijing Institute of Genomics, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100029, China)

**Abstract** Cancer is a heterogeneous disease which arises primarily from the accumulation of mutations in the cells' DNA. However, recent work has implicated epigenetic changes in the etiology and progression of cancer. For example, abnormal patterns of histone methylation have been identified in breast cancer, raising the possibility that altered patterns of epigenomics can be exploited both as a biomarker to monitor disease status and as a novel therapeutic target. Here, we discuss current knowledge on epigenetic regulation in cancer progression and treatment, with emphasis on the perspective on drug and target discovery of DNA methylation and histone modification.

**Key words** cancer; epigenetic regulation; DNA methylation; histone modification; microRNAs

表观遗传学 (epigenetics) 是与经典遗传学 (classic genetics) 相对应的概念, 是指在不涉及 DNA 序列改变, 但在有丝分裂和/或减数分裂中可遗传的基因表达改变, 这种影响基因转录活性但不涉及 DNA 序列改变的基因表达调控方式称为表观遗传调控<sup>[1]</sup>。日益增多的研究表明, 表观遗传调控的异常与人类癌症的产生和发展密切相关。近年来, 癌症的表观遗传调控和表观基因组的研究成为国际前沿和热点, 但是在癌症组织中, 全基因组水平的表观遗传变化尚知之甚少。本综述首先简单介绍表观遗传调控方式及相应的功能酶, 进而重点阐述癌症表观基因组研究领域的相关进展, 最后介绍表观遗传调控在癌症治疗过程中的应用情况和前景。

#### 1 正常组织和细胞中的表观遗传调控

广义上讲, 表观遗传学调控基因功能主要包括 4 个方面: 基因 DNA 序列上某些特定碱基的甲基

化; 构成染色质基本组成单位核小体上的组蛋白的共价和非共价修饰, 以及由非编码 RNA 介导的基因沉默等<sup>[2]</sup>。这 4 种不同的调控机制协同作用, 共同维持细胞的正常形态以及各项生物学功能<sup>[2,3]</sup>。

##### 1.1 DNA 甲基化修饰

DNA 甲基化修饰是最早发现, 也是极其重要的表观遗传调控方式之一。DNA 高甲基化修饰导致基因转录水平的降低。正常的组织细胞中, 几乎所有的 DNA 甲基化修饰都发生在 CpG 岛的胞嘧啶上<sup>[4]</sup>。

收稿日期: 2010-11-24; 接受日期: 2011-01-25

中国科学院“百人计划”资助和国家自然科学基金项目 (No. 91019024)

\* 联系人 Tel: 010-82275461; E-mail: sunyl@big.ac.cn

Received: November 24, 2010; Accepted: January 25, 2011

Supported by 100 Talents Program of Chinese Academy of Sciences and National Natural Science Foundation of China (No. 91019024)

\* Corresponding author Tel: 010-82275461; E-mail: sunyl@big.ac.cn

DNA 甲基化水平由 DNA 甲基转移酶 (DNA methyltransferases, DNMTs) DNMT1、DNMT3A 和 DNMT3B 共同调节. 其中, DNMT3A 和 DNMT3B 催化调节胚胎发育过程中 DNA 的 *de novo* 甲基化修饰, DNMT1 负责 DNA 甲基化的维持<sup>[5,6]</sup>. 但是, 在癌症细胞中, DNA 甲基转移酶的作用模式可能存在变化. 研究显示, 缺失 DNMT1 的癌症细胞中, DNA 的甲基化水平并未显著降低, 肿瘤抑制基因的表达水平也无有意义的升高<sup>[7,8]</sup>.

### 1.2 组蛋白共价修饰

组蛋白八聚体 (histone 2A、2B、3 和 4 各 2 分子) 构成核小体的核心部分, 向外突出的组蛋白尾巴可发生乙酰化、甲基化、磷酸化、泛素化、SUMO 化等共价修饰. 组蛋白共价修饰通过静电作用和空间效应两种机理参与调控基因转录. 与 DNA 甲基化修饰不同, 组蛋白共价修饰依其修饰位点以及修饰种类的不同, 可分别激活或抑制基因转录. 一般而言, 组蛋白乙酰化修饰激活基因转录, 而组蛋白甲基化修饰依其修饰位点以及甲基化程度的高低可分别激活或抑制基因转录. 研究表明, H3K4me3 (tri-methylated histone H3 at lysine 4) 激活基因转录<sup>[9,10]</sup>, H3K9me3 (tri-methylated histone H3 at lysine 9) 和 H3K27me3 (tri-methylated histone H3 at lysine 27) 抑制基因转录<sup>[11,12]</sup>.

乙酰化修饰是已知较为清楚的组蛋白共价修饰方式. 组蛋白乙酰化水平由组蛋白乙酰基转移酶 (histone acetyltransferases, HATs) 和组蛋白去乙酰化酶 (histone deacetylases, HDACs) 协同调节. 自 1969 年, Inoue 及其同事首次报道 HDAC 以来, 在哺乳动物细胞中至少已经发现了 18 种 HDACs, 依其结构同源性, 这些酶共被划分为 4 大类. 其中, HDAC-1、-2、-3、-8 归属 Class I, HDAC-4、-5、-6、-7、-9、-10 归属 Class II, SIRT 1-7 归属 Class III, HDAC11 因其同时具有 Class I 和 Class II 酶结构特征而被单独划分为 Class IV<sup>[3,13,14]</sup>. 1995 年, Kleff 等<sup>[15]</sup>首次在酵母中发现能够识别并修饰组蛋白 H4 的乙酰基转移酶 Hat1. 此后短短的十几年间, 陆续发现的 HATs 主要有 p300、CBP、PCAF、GCN5、Tip60、Rtt109 等. 值得注意的是, 越来越多的报道显示, 组蛋白乙酰基转移酶不仅能够修饰组蛋白, 而且能够对非组蛋白底物进行修饰<sup>[16-19]</sup>.

甲基化是组蛋白共价修饰的另一种重要方式. 甲基化的组蛋白可以通过募集各种 DNA 调控因子, 实现细胞功能的精细调节. 组蛋白甲基转移酶

(histone methyltransferases, HMTs) 和组蛋白去甲基化酶 (histone demethylases, HDMs) 协同维持组蛋白的正常甲基化水平. 2004 年, Shi 等<sup>[20]</sup>首次证实 LSD1 (lysine-specific demethylase 1, LSD1) 能够介导组蛋白的去甲基化修饰, 这一结果改变了以往一直认为组蛋白甲基化修饰不可逆的观点, 并由此带动了组蛋白甲基化研究的蓬勃发展<sup>[21]</sup>.

### 1.3 组蛋白非共价修饰

组蛋白非共价修饰主要是通过改变 DNA 与转录因子结合难易程度而调节基因转录. ATP 依赖的染色质重塑复合物介导的核小体结构重塑以及组蛋白的置换是已知的较为重要的两种作用方式. 转录起始位点上游核小体结构的缺失与基因转录激活密切相关, 而核小体重新占据核小体缺失区域 (nucleosome free region, NER) 常导致基因转录的抑制<sup>[22-24]</sup>.

### 1.4 miRNA 与表观遗传调控

MicroRNAs (miRNAs) 是一类长为 19-25 nt 的非编码 RNA, 在基因的转录后修饰过程中发挥关键作用, 以不完全互补配对的方式, 抑制 mRNA 翻译或者引发 mRNA 降解<sup>[25,26]</sup>. miRNAs 调节参与几乎所有的生物学过程<sup>[27]</sup>. 生物信息学方法的预测表明, 人类约有 30% 的基因直接受到 miRNAs 的调节<sup>[25]</sup>.

miRNAs 与其它表观遗传调控机制之间的相互作用形成一个精细的网络. 一方面, miRNAs 参与基因表达的调控过程, 可在转录后水平导致基因的沉默<sup>[28]</sup>; 另一方面, miRNAs 以组织特异性的方式进行表达, 并严格受到各种表观调控机制的调节<sup>[29,30]</sup>. miRNA 表达的紊乱与多种严重疾病的发生联系紧密<sup>[31]</sup>.

## 2 癌症表观基因组

表观遗传调控对于维持各项生物学功能的正常进行必不可少. 建立、维持以及识别表观调控方式过程中发生的异常变化往往导致一系列包括癌症在内的疾病. 表观遗传调控之所以和肿瘤发生以及抗药性紧密相关, 主要通过以下几个方面起作用的: (1) 调控基因 (癌基因、抑癌基因以及 DNA 修复相关的基因) 表达; (2) 通过 DNA 修复信号通路影响基因组稳定性; (3) 通过影响 DNA 修复通路影响肿瘤对放疗和化疗的敏感性. 应用高通量的表观基因组研究技术, 研究者已经可以从全基因水平上探究癌症组织/细胞中表观调控的变异, 并逐渐发展成为“癌症表观基因组”这一新的研究领域.

## 2.1 癌症组织/细胞的甲基化谱

DNA 甲基化修饰参与调控基因组印记、X-染色体失活、DNA 修复等诸多生物学过程<sup>[32]</sup>。DNA 甲基化水平的异常与癌症的发生发展密切相关,是癌症细胞中第一个得到确认的表观调控异常<sup>[33]</sup>。人类癌症细胞中,全基因组范围的 DNA 低甲基化以及特定基因 promoter 区的高甲基化现象较为普遍,已经成为临床诊断上的标准之一。有趣的是, DNA 高甲基化和低甲基化的现象在同一肿瘤细胞中都可发现,暗示这两种修饰情况的变化以不同机制诱发癌症产生<sup>[34,35]</sup>。

高水平的 DNA 甲基化可以直接沉默肿瘤抑制基因的表达,从而诱发肿瘤的产生<sup>[36,37]</sup>,也可以通过沉默肿瘤发生相关基因的表达,间接导致肿瘤的发生<sup>[38,39]</sup>。应用高通量的芯片研究技术,研究者各种不同的癌症细胞中,从全基因范围内找到了一系列高甲基化的位点。譬如,HOX (homeobox) 在调控基因转录、细胞分化、控制细胞生长等方面发挥关键作用。CpG 岛芯片分析结果显示,在肺癌细胞中,HOX 基因处于高甲基化状态,表明 HOX 基因可能与肺癌细胞功能的失调相关<sup>[40]</sup>;另一项针对肺癌细胞进行的研究显示,约有 5.7% 的基因 promoter 区呈现高甲基化状态<sup>[41]</sup>。

重复片段和反式转座子的甲基化修饰与基因组的稳定性密切相关,低水平的甲基化修饰往往导致基因组稳定性的降低<sup>[42-44]</sup>;此外, DNA 甲基化修饰水平的降低也可以异常激活各种原癌基因的表达,从而导致癌症的发生<sup>[45,46]</sup>。与位点特异性的 DNA 高甲基化不同,癌症细胞中 DNA 低甲基化现象更为普遍。研究表明,在 13 种源自常见癌症的细胞系中,均检测到了 DNA 低甲基化的现象<sup>[47]</sup>,而在肺癌组织中,0.6% 的本被甲基化修饰的 promoters 呈现低甲基化改变<sup>[41]</sup>。癌症发生、发展过程中基因组 DNA 整体甲基化水平降低的具体机制尚不清楚,但是对于癌症细胞中特定启动子甲基化修饰降低现象的研究,表明肿瘤细胞中许多基因是由于表观遗传调控模式的改变而缺失功能的,并非因为遗传突变所致。

随着对全基因组 DNA 甲基化修饰的认识,特别是 2009 年绘制出第一张人类 DNA 甲基化图谱之后, DNA 甲基化修饰的变化已经成为各种癌症类型的生物标记<sup>[48]</sup>。高通量的表观遗传组研究方法,在从全基因组范围内揭示 DNA 甲基化图谱变化的同时,也可用来划分不同的肿瘤亚型乃至进行肿瘤危险评估、早期诊断检测、治疗后反应评估。譬如,基于

微阵列技术,根据 250 个 CpG 位点甲基化修饰情况的不同,白血病可进一步细分为急性髓性白血病和急性淋巴白血病<sup>[49]</sup>。

## 2.2 癌症组织/细胞的组蛋白修饰异常

组蛋白修饰以及相关酶表达水平的改变是癌症组织/细胞中另一种重要的表观调控变化。相对于表观遗传学调控的其它方面,如 DNA 甲基化和 miRNA,组蛋白修饰的调控意义更加重大,因为它可以直接影响和 DNA 相关的所有功能,比如 DNA 复制、DNA 修复、基因转录、细胞周期等等<sup>[50,51]</sup>。随着 ChIP-chip 和 ChIP-sequence 技术的发展,诸多研究集中于从全基因组水平上分析组蛋白修饰的变化,为更好地认识癌症中的表观调控异常提供了有力的证据。

乙酰化是多种组蛋白修饰中研究的较为深入的一种。癌症细胞中,组蛋白 H3 第 9、18 位和组蛋白 H4 第 16 位赖氨酸的乙酰化水平与正常对照组织相比明显降低。与此相应的是,介导组蛋白去乙酰基反应的各种组蛋白去乙酰化酶 (HDACs) 在许多癌症细胞中都呈现异常高表达状态<sup>[52]</sup>。譬如,HDAC2 在人胃癌中高表达<sup>[53]</sup>,HDAC1 在前列腺癌中表达量有意义升高<sup>[54]</sup>;此外,与 HDACs 协同调控组蛋白乙酰化水平的 HATs 在各种癌症细胞中也呈现异常的表达模式。组蛋白乙酰基转移酶 hMOF 在乳腺癌细胞和成神经管细胞瘤中表达量往往降低。HDACs 和 HATs 表达模式的变化以及由此导致的组蛋白乙酰化修饰的改变已经作为癌症的生物标记,应用到癌症的治疗和诊断中<sup>[55,56]</sup>。

癌症组织/细胞中,组蛋白的甲基化修饰模式也普遍发生改变。譬如,组蛋白 H3 第 9 位赖氨酸在多种癌症细胞中呈现甲基化状态,从而导致相关基因的异常沉默。组蛋白甲基转移酶 (HMTs) 和组蛋白去甲基化酶 (HDMs) 协同调节组蛋白的甲基化水平。癌症细胞中, HMTs 和 HDMs 表达模式与正常组织相比,存在明显变化。研究显示,组蛋白甲基转移酶 EZH2 (enhancer of zeste homolog 2) 在乳腺癌和膀胱癌中高表达<sup>[57,58]</sup>,G9a 在肝癌中表达量有意义增加<sup>[59]</sup>,而组蛋白去甲基化酶 LSD1 在 ER (estrogen receptor) 阴性的乳腺癌中也大量存在<sup>[60,61]</sup>。组蛋白甲基化修饰依据其修饰位点以及修饰程度的不同,可分别激活或抑制基因转录,这一特性使得 HMTs 和 HDMs 在癌症发生发展中的作用变得更加复杂。作为表观遗传学的重要前沿,组蛋白甲基化调控的重要分子机制才刚刚陆续开始被报道。而一般实验

室都还处于不停探索发现新的甲基转移酶和去甲基化酶以及研究其结构的阶段,关于组蛋白甲基化调控功能的研究很少。但是,随着从全基因组水平对组蛋白甲基化修饰认识的加深,HMTs和HDMs作为潜在的治疗靶点依然受到广泛关注<sup>[62,63]</sup>。

### 3 表观遗传调控在癌症治疗中的应用与挑战

表观遗传调控异常伴随癌症的发生和发展<sup>[64]</sup>。当细胞处于非正常状态时,可以通过改变表观遗传调控的机制,导致一系列重要基因功能发生变化,从而干扰生物学过程的正常进行,进而导致癌症的发生。

表观遗传调控易于修正的特性,使得表观治疗成为癌症治疗中的一个重要策略。针对各类DNA以及组蛋白修饰酶的抑制剂已经进入临床治疗或实验中,并表现出了卓越的治疗效果<sup>[65]</sup>。DNA甲基转移酶(DNA methyltransferases, DNMTs)在几乎所有肿瘤细胞中都高度表达,各种肿瘤抑制基因 promoter 区常处于高甲基化状态,因此,基于DNMT抑制剂的药物在临床试验以及实验室研究中得到了广泛重视。阿扎胞苷(5'-azacytidine, 5AC)、5-氮杂-2'-脱氧胞苷(5-Aza-2'-deoxycytidine, DAC)等胞嘧啶类似物在DNA复制、RNA合成过程中能够进入核酸分子内部,并以共价结合的方式与DNMTs相互作用,从而抑制核酸分子的甲基化<sup>[66]</sup>。最近几年,科学家又研制开发出了非核苷类似物的DNMTs抑制剂,该类DNMTs抑制剂通过直接与DNMTs的催化位点结合或者富集于CpG岛等DNMTs作用区域,阻止DNMTs对DNA进行甲基化修饰<sup>[67]</sup>。基于DNMTs抑制剂的高效性,2004年,美国食品和药物管理局(Food and Drug Administration, FDA)首次批准DNA甲基转移酶抑制剂阿扎胞苷(5'-azacytidine)用于治疗骨髓异常增生综合征,随后又于2006年批准5-氮杂-2'-脱氧胞苷(5-Aza-2'-deoxycytidine)进入骨髓异常增生的临床治疗。

组蛋白乙酰化修饰异常是肿瘤细胞中另外一种重要的表观调控变化,因各类HDAC抑制剂相对具有一定的特异性,以回复组蛋白乙酰化修饰模式为目标的HDACs抑制剂的使用,在肿瘤治疗过程中具有更为广阔的应用前景。根据化学结构,各类HDACs抑制剂可划分为短链脂肪酸类、羟胺类、环肽类、苯甲酰胺类等。至目前为止,包括VPA(2-n-propylpentanoic acid), SAHA (suberoylanilide

hydroxamic acid), PXD101 ((belinostat), MS-275 (SNDX-275)等在内的HDACs抑制剂已进入临床试验中,其中SAHA因其具有良好的口服吸收效果以及较低的细胞毒性,受到极大的关注,并于2007年,被FDA正式批准用于T细胞淋巴瘤的治疗<sup>[68]</sup>。

虽然,数种针对表观调控修饰酶的抑制剂已获准在临床上使用,并有多种表观药物进入临床试验,这些进步,体现了表观治疗在癌症治疗中取得的巨大成效。然而,应用表观遗传学的方法治疗癌症依然还有很长的路要走。癌症组织中通常同时存在多种表观调控的变化,单一使用一种抑制剂很难从根本上改善癌症患者的症状。与此同时,由于表观遗传调控几乎参与生物体内所有的生物学过程,各种修饰酶的作用也特别广泛,各种抑制剂的使用也会带来意想不到的副作用<sup>[69]</sup>。此外,各类抑制剂在个体内的稳定性较差、药物代谢时间较短也是影响其使用效果的一个重要原因<sup>[64]</sup>,因而,如何设计、开发治疗高效稳定,同时避免强烈副作用的表观药物成为癌症治疗中的一个重要研究方向;此外,高通量研究技术在癌症表观基因组研究中的应用,必然将揭示更多的尚未所知的表观调控变化,从而为表观治疗在癌症中的应用开辟新的天地。

### 参考文献 (References)

- [1] Rice JC, Allis CD. Histone methylation versus histone acetylation: new insights into epigenetic regulation [J]. *Curr Opin Cell Biol*, 2001, **13**(3):263-273
- [2] Sharma S, Kelly TK, Jones PA. Epigenetics in cancer [J]. *Carcinogenesis*, 2010, **31**(1):27-36
- [3] Kouzarides T. Chromatin modifications and their function [J]. *Cell*, 2007, **128**(4):693-705
- [4] Weber M, Hellmann I, Stadler MB, et al. Distribution, silencing potential and evolutionary impact of promoter DNA methylation in the human genome [J]. *Nat Genet*, 2007, **39**(4):457-466
- [5] Okano M, Bell DW, Haber DA, et al. DNA methyltransferases Dnmt3a and Dnmt3b are essential for de novo methylation and mammalian development [J]. *Cell*, 1999, **99**(3):247-257
- [6] Ting AH, McGarvey KM, Baylin SB. The cancer epigenome—components and functional correlates [J]. *Genes Dev*, 2006, **20**(23):3215-3231
- [7] Rhee I, Jair KW, Yen RW, et al. CpG methylation is maintained in human cancer cells lacking DNMT1 [J]. *Nature*, 2000, **404**(6781):1003-1007
- [8] Ting AH, Jair KW, Suzuki H, et al. CpG island hypermethylation is maintained in human colorectal cancer cells after RNAi-mediated depletion of DNMT1 [J]. *Nat Genet*, 2004, **36**(6):582-584

- [9] Mack GS. Epigenetic cancer therapy makes headway [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2006, **98**(20):1443-1444
- [10] Bernstein BE, Meissner A, Lander ES. The mammalian epigenome [J]. *Cell*, 2007, **128**(4):669-681
- [11] Lachner M, Jenuwein T. The many faces of histone lysine methylation [J]. *Curr Opin Cell Biol*, 2002, **14**(3):286-298
- [12] Sun FL, Haynes K, Simpson CL, *et al.* cis-acting determinants of heterochromatin formation on *Drosophila melanogaster* chromosome four [J]. *Mol Cell Biol*, 2004, **24**(18):8210-8220
- [13] Gregoret IV, Lee YM, Goodson HV. Molecular evolution of the histone deacetylase family: functional implications of phylogenetic analysis [J]. *J Mol Biol*, 2004, **338**(1):17-31
- [14] Liu Z, Mai A, Sun J. Lysine acetylation regulates Bruton's tyrosine kinase in B cell activation [J]. *J Immunol*, 2010, **184**(1):244-254
- [15] Kleff S, Andrusis ED, Anderson CW, *et al.* Identification of a gene encoding a yeast histone H4 acetyltransferase [J]. *J Biol Chem*, 1995, **270**(42):24674-24677
- [16] Gu W, Roeder RG. Activation of p53 sequence-specific DNA binding by acetylation of the p53 C-terminal domain [J]. *Cell*, 1997, **90**(4):595-606
- [17] Boyes J, Byfield P, Nakatani Y, *et al.* Regulation of activity of the transcription factor GATA-1 by acetylation [J]. *Nature*, 1998, **396**(6711):594-598
- [18] Chen L, Fischle W, Verdine E, *et al.* Duration of nuclear NF- $\kappa$ B action regulated by reversible acetylation [J]. *Science*, 2001, **293**(5535):1653-1657
- [19] Li S, Shang Y. Regulation of SRC family coactivators by post-translational modifications [J]. *Cell Signal*, 2007, **19**(6):1101-1112
- [20] Shi Y, Lan F, Matson C, *et al.* Histone demethylation mediated by the nuclear amine oxidase homolog LSD1 [J]. *Cell*, 2004, **119**(7):941-953
- [21] Sun YL, Xu Y, Roy K, *et al.* DNA damage-induced acetylation of lysine 3016 of ATM activates ATM kinase activity [J]. *Mol Cell Biol*, 2007, **27**(24):8502-8509
- [22] Schones DE, Cui K, Cuddapah S, *et al.* Dynamic regulation of nucleosome positioning in the human genome [J]. *Cell*, 2008, **132**(5):887-898
- [23] Shivaswamy S, Bhinge A, Zhao Y, *et al.* Dynamic remodeling of individual nucleosomes across a eukaryotic genome in response to transcriptional perturbation [J]. *PLoS Biol*, 2008, **6**(3):e65
- [24] Ni JQ, Liu LP, Hess D, *et al.* *Drosophila* ribosomal proteins are associated with linker histone H1 and suppress gene transcription [J]. *Genes Dev*, 2006, **20**(14):1959-1973
- [25] Bartel DP. MicroRNAs: genomics, biogenesis, mechanism, and function [J]. *Cell*, 2004, **116**(2):281-297
- [26] Rouhi A, Mager DL, Humphries RK, *et al.* MiRNAs, epigenetics, and cancer [J]. *Mamm Genome*, 2008, **19**(7-8):517-525
- [27] Wei B, Pei G. microRNAs: critical regulators in Th17 cells and players in diseases [J]. *Cell Mol Immunol*, 2010, **7**(3):175-181
- [28] Pan W, Zhu S, Yuan M, *et al.* MicroRNA-21 and microRNA-148a contribute to DNA hypomethylation in lupus CD4+ T cells by directly and indirectly targeting DNA methyltransferase 1 [J]. *J Immunol*, 2010, **184**(12):6773-6781
- [29] 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
- [30] Friedman JM, Liang G, Liu CC, *et al.* The putative tumor suppressor microRNA-101 modulates the cancer epigenome by repressing the polycomb group protein EZH2 [J]. *Cancer Res*, 2009, **69**(6):2623-2629
- [31] Du C, Liu C, Kang J, *et al.* MicroRNA miR-326 regulates TH-17 differentiation and is associated with the pathogenesis of multiple sclerosis [J]. *Nat Immunol*, 2009, **10**(12):1252-1259
- [32] Su Y, Wang X, Zhu WG. DNA methyltransferases: the role in regulation of gene expression and biological processes [J]. *Hereditas (Yi Chuan)*, 2009, **31**(11):1087-1093
- [33] Shang Y. Hormones and cancer [J]. *Cell Res*, 2007, **17**(4):277-279
- [34] De Smet C, Loriot A. DNA hypomethylation in cancer: Epigenetic scars of a neoplastic journey [J]. *Epigenetics*, 2010, **5**(3):206-213
- [35] Wilhelm-Benartzi CS, Koestler DC, Houseman EA, *et al.* DNA methylation profiles delineate etiologic heterogeneity and clinically important subgroups of bladder cancer [J]. *Carcinogenesis*, 2010, **31**(11):1972-1976
- [36] Goto T, Mizukami H, Shirahata A, *et al.* Methylation of the p16 gene is frequently detected in lymphatic-invasive gastric cancer [J]. *Anticancer Res*, 2010, **30**(7):2701-2703
- [37] He J, Qiao JB, Zhu H. p14 (ARF) promoter region methylation as a marker for gliomas diagnosis [J]. *Med Oncol*, 2010:1-7
- [38] Akiyama Y, Watkins N, Suzuki H, *et al.* GATA-4 and GATA-5 transcription factor genes and potential downstream antitumor target genes are epigenetically silenced in colorectal and gastric cancer [J]. *Mol Cell Biol*, 2003, **23**(23):8429-8439
- [39] Huang KT, Dobrovic A, Yan M, *et al.* DNA methylation profiling of phyllodes and fibroadenoma tumours of the breast [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2010, **124**(2):555-565
- [40] Rauch T, Wang Z, Zhang X, *et al.* Homeobox gene methylation in lung cancer studied by genome-wide analysis with a microarray-based methylated CpG island recovery assay [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2007, **104**(13):5527-5532
- [41] Hatada I, Fukasawa M, Kimura M, *et al.* Genome-wide profiling of promoter methylation in human [J]. *Oncogene*, 2006, **25**(21):3059-3064
- [42] Miura A, Yonebayashi S, Watanabe K, *et al.* Mobilization of transposons by a mutation abolishing full DNA methylation in *Arabidopsis* [J]. *Nature*, 2001, **411**(6834):212-214
- [43] Howard G, Eiges R, Gaudet F, *et al.* Activation and transposition of endogenous retroviral elements in hypomethylation induced tumors in mice [J]. *Oncogene*, 2008, **27**(3):404-408

- [44] Filkowski JN, Ilhnytsky Y, Tamminga J, *et al.* Hypomethylation and genome instability in the germline of exposed parents and their progeny is associated with altered miRNA expression [J]. *Carcinogenesis*, 2010, **31**(6):1110-1115
- [45] Wilson AS, Power BE, Molloy PL. DNA hypomethylation and human diseases [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2007, **1775**(1):138-162
- [46] Pogribny IP, Beland FA. DNA hypomethylation in the origin and pathogenesis of human diseases [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2009, **66**(14):2249-2261
- [47] Shen L, Kondo Y, Guo Y, *et al.* Genome-wide profiling of DNA methylation reveals a class of normally methylated CpG island promoters [J]. *PLoS Genet*, 2007, **3**(10):2023-2036
- [48] Lister R, Pelizzola M, Dowen RH, *et al.* Human DNA methylomes at base resolution show widespread epigenomic differences [J]. *Nature*, 2009, **462**(7271):315-322
- [49] Scholz C, Nimmrich I, Burger M, *et al.* Distinction of acute lymphoblastic leukemia from acute myeloid leukemia through microarray-based DNA methylation analysis [J]. *Ann Hematol*, 2005, **84**(4):236-244
- [50] Sun YL, Jiang XF, Xu Y, *et al.* Histone H3 methylation links DNA damage detection to activation of the tumour suppressor Tip60 [J]. *Nat Cell Biol*, 2009, **11**(11):1376-1382
- [51] Sun Y, Jiang X, Price BD. Tip60: connecting chromatin to DNA damage signaling [J]. *Cell Cycle*, 2010, **9**(5):930-936
- [52] Wang L, Zou X, Berger AD, *et al.* Increased expression of histone deacetylases (HDACs) and inhibition of prostate cancer growth and invasion by HDAC inhibitor SAHA [J]. *Am J Transl Res*, 2009, **1**(1):62-71
- [53] Song J, Noh JH, Lee JH, *et al.* Increased expression of histone deacetylase 2 is found in human gastric cancer [J]. *APMIS*, 2005, **113**(4):264-268
- [54] Halkidou K, Gaughan L, Cook S, *et al.* Upregulation and nuclear recruitment of HDAC1 in hormone refractory prostate cancer [J]. *Prostate*, 2004, **59**(2):177-189
- [55] Pfister S, Rea S, Taipale M, *et al.* The histone acetyltransferase hMOF is frequently downregulated in primary breast carcinoma and medulloblastoma and constitutes a biomarker for clinical outcome in medulloblastoma [J]. *Int J Cancer*, 2008, **122**(6):1207-1213
- [56] Wei YK, Xia WY, Zhang ZH, *et al.* Loss of trimethylation at lysine 27 of histone H3 is a predictor of poor outcome in breast, ovarian, and pancreatic cancers [J]. *Mol Carcinog*, 2008, **47**(9):701-706
- [57] Kleer CG, Cao Q, Varambally S, *et al.* EZH2 is a marker of aggressive breast cancer and promotes neoplastic transformation of breast epithelial cells [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2003, **100**(20):11606-11611
- [58] Raman JD, Mongan NP, Tickoo SK, *et al.* Increased expression of the polycomb group gene, EZH2, in transitional cell carcinoma of the bladder [J]. *Clin Cancer Res*, 2005, **11**(24 Pt 1):8570-8576
- [59] Kondo Y, Shen L, Suzuki S, *et al.* Alterations of DNA methylation and histone modifications contribute to gene silencing in hepatocellular carcinomas [J]. *Hepatol Res*, 2007, **37**(11):974-983
- [60] Lelievre SA. Tissue polarity-dependent control of mammary epithelial homeostasis and cancer development: an epigenetic perspective [J]. *J Mammary Gland Biol Neoplasia*, 2010, **15**(1):49-63
- [61] Lim S, Janzer A, Becker A, *et al.* Lysine-specific demethylase 1 (LSD1) is highly expressed in ER-negative breast cancers and a biomarker predicting aggressive biology [J]. *Carcinogenesis*, 2010, **31**(3):512-520
- [62] Grant S. Targeting histone demethylases in cancer therapy [J]. *Clin Cancer Res*, 2009, **15**(23):7111-7113
- [63] Mosammaparast N, Shi Y. Reversal of histone methylation: biochemical and molecular mechanisms of histone demethylases [J]. *Annu Rev Biochem*, 2010, **79**(1):155-179
- [64] Sebova K, Fridrichova I. Epigenetic tools in potential anticancer therapy [J]. *Anticancer Drugs*, 2010, **21**(6):565-577
- [65] Zhou W, Zhu WG. The changing face of HDAC inhibitor depsipeptide [J]. *Curr Cancer Drug Targets*, 2009, **9**(1):91-100
- [66] Gowher H, Jeltsch A. Mechanism of inhibition of DNA methyltransferases by cytidine analogs in cancer therapy [J]. *Cancer Biol Ther*, 2004, **3**(11):1062-1068
- [67] Zheng YG, Wu J, Chen Z, *et al.* Chemical regulation of epigenetic modifications: opportunities for new cancer therapy [J]. *Med Res Rev*, 2008, **28**(5):645-687
- [68] Duvic M, Vu J. Vorinostat: a new oral histone deacetylase inhibitor approved for cutaneous T-cell lymphoma [J]. *Expert Opin Investig Drugs*, 2007, **16**(7):1111-1120
- [69] Botrugno OA, Santoro F, Minucci S. Histone deacetylase inhibitors as a new weapon in the arsenal of differentiation therapies of cancer [J]. *Cancer Lett*, 2009, **280**(2):134-144