

DNA 甲基化——拨动肿瘤开关的隐形之手



导读

DNA 甲基化是表观遗传调控的一种，在 DNA 甲基化转移酶（Dnmt）作用下将甲基选择性的添加在 C 或 G 碱基上。基因启动子甲基化以后基因表达就会减弱甚至关闭，简单来说就是基因的开关。DNA 甲基化与恶性肿瘤的发生密切相关，几乎所有肿瘤中都会伴随 DNA 甲基化的改变，多数发生在肿瘤早期，且常常高甲基化与低甲基化并存：抑癌基因启动子甲基化后其表达受抑制就丧失了抑癌功能，从而促进癌症的发生；低甲基化通常是整个基因组低甲基化或原癌基因启动子低甲基化，前者会导致染色体结构稳定性降低，突变率增加，后者则会激活原癌基因，诱导细胞癌变。总之，DNA 甲基化模式异常常导致抑癌基因失活、原癌基因激活、染色体失稳、基因突变及 miRNA 表达失调，任何一方面异常都有可能导致肿瘤的发生。

DNA 甲基化与抑癌基因失活

抑癌基因启动子区高甲基化可抑制基因表达，导致抑癌基因功能丧失。抑癌基因失活是多种肿瘤发生过程的常见现象，是非常具有潜力的肿瘤早期诊断标志物。

【案例 1】肺癌：SHOX2 基因高甲基化与肺癌密切相关，有助于鉴别肺部良性病变与恶性肿瘤。SHOX2 甲基化检测对肺癌诊断的特异性高达 95%，灵敏度为 68%。且对肺鳞癌和小细胞肺癌的诊断灵敏度更高，分别为 82%和 97%，目前已获 CE 批准应用于临床。此外，RASSF1A 作为一种新型的肿瘤抑制基因，其甲基化与肺癌发生密切相关。研究发现 71%的 NSCLC 细胞株和 44%的原发肺癌中存在 RASSF1A 的甲基化，而在正常肺组织中却没有出现该基因的甲基化，且该基因的甲基化与患者的年龄、性别以及肿瘤的组织类型、分化程度和病理分型无明显相关性。两者相结合将有效提高对肺癌诊断的特异性。

【案例 2】结直肠癌：研究发现 SEPT9 基因在结直肠癌发生发展过程中常被甲基化，甲基化率高达 90%以上。多个临床中心实验研究表明 SEPT9 基因甲基化可作为结直肠癌早期诊断最佳生物标志物之一。《2015 年美国癌症筛查指南》明确提出将 DNA 甲基化检测列入结直肠癌筛查的可选指标。

DNA 甲基化与癌基因激活

癌基因重新激活是癌变过程中常见变化之一，癌基因激活是促进细胞癌变的重要因素。而原癌基因启动子的去甲基化是其激活的重要原因。

【案例 1】直肠癌：早期直肠癌中 LINE-1 启动子区甲基化水平显著降低，是增加直肠癌病死率的独立危险因素。

【案例 2】乳腺癌：乳腺癌组织中白介素-10（IL-10）启动子甲基化水平远低于正常组织，其低甲基化与 KI-67 高表达显著相关。

DNA 甲基化与染色体失稳

恶性肿瘤细胞中常见整体基因组低甲基化。低甲基化可导致基因突变率提高，增加杂合性缺失、降低染色体凝聚度、改变原有构象，使其更易受外界因素的影响。

【案例】肝癌全基因组呈低甲基化：肝脏全基因组低甲基化主要发生在 DNA 重

复序列，影响基因组甲基化区重复序列的稳定性，使得长核苷酸元件 LINE-1、逆转录病毒脑池内 A 颗粒及 Alu 序列因去甲基化而重新活跃。

DNA 甲基化与基因突变

DNA 甲基化引起基因突变主要是由于 DMT 催化反应形成。DMT 可以加快胞嘧啶的脱氨成为尿嘧啶，并封闭尿嘧啶的修复，最终完成胞嘧啶向胸腺嘧啶的转变，产生 T:G 的错配，在 DNA 复制过程中，改变遗传信息。

【案例】抑癌基因 p53 的突变与很多癌症相关，如肝癌、乳腺癌、膀胱癌、胃癌、结肠癌、前列腺癌、软组织肉瘤、卵巢癌、脑瘤、淋巴细胞肿瘤、食道癌、肺癌、成骨肉瘤等。50%的实体肿瘤患者出现 p53 基因突变，突变中 24% 是 CpG 甲基化后脱氨引起的 C→T 突变。

DNA 甲基化与 miRNA 表达失活

miRNA 在很多生物过程和细胞途径中扮演着非常重要的角色，通过抑制目标基因的表达实现对细胞生物学功能的调控。恶性肿瘤中常常出现 miRNA 表达缺失，这主要是由于 miRNA 启动子区高甲基化所致。

【案例】头颈部鳞状细胞癌：部分患者 miR-137 启动子区高甲基化使其表达受抑制，这些患者总生存率显著降低。

大量研究表明，DNA 甲基化异常改变与肿瘤发生发展密切相关，这就为 DNA 甲基化检测作为癌症的诊断和治疗提供了新的思路。由于在肿瘤发生早期就有 DNA 甲基化发生，而且部分甲基化水平与肿瘤发展成正相关，因此，DNA 甲基化检测在肿瘤的早期筛查、临床分期和预后评估方面极具潜力。加快推动 DNA 甲基化在临床中的应用，可为广大肿瘤患者带来福音。