

[DOI] 10.12016/j.issn.2096-1456.2020.10.001

· 专家论坛 ·

表观遗传与口腔鳞状细胞癌

王安训

中山大学附属第一医院口腔颌面外科, 广东 广州(510080)



【通信作者简介】 王安训,男,1993年毕业于中山医科大学口腔系,2001年毕业于中山医科大学肿瘤学专业,获博士学位,现任中山大学附属第一医院口腔颌面外科教授、博士生导师。兼任广东省口腔医学会口腔颌面外科专业委员会副主任委员、中国抗癌协会肿瘤微创外科治疗专业委员会副主任委员。主要从事口腔颌面部肿瘤的临床及基础研究,致力于提高早期预测口腔鳞癌的侵袭转移能力以及提高口腔鳞癌疗效的研究。目前已公开发表学术论文170余篇,其中SCI论文70余篇。培养的多名研究生获得广东省优秀研究生和优秀研究生论文。负责多项国家级及省部级基金资助项目研究,包括教育部新世纪优秀人才支持计划、国家自然科学基金面上项目、广东省自然科学基金重点项目等。主编并编写了多本口腔医学专业著作,包括《口腔疾病》(副主编,科学技术文献出版社)、《牙槽外科手术视听教材》(主编,人民卫生电子音像出版社,“十五”国家重点音像出版规划)等。获教育部提名国家科技进步奖二等奖。

【摘要】 近几十年来,尽管口腔鳞状细胞癌(oral squamous cell carcinoma, OSCC)的诊断和治疗取得了很大的进步,但其5年生存率仍未有显著提高,其根本原因在于发病机制仍未清楚、缺乏有效的针对侵袭转移及监测复发的分子标志物和治疗靶点。目前的观点认为OSCC的发生、发展存在着遗传和表观遗传的异常,表观遗传是可调控和逆转的生物学行为,在恶性肿瘤的发生发展中起重要作用。本评述结合笔者课题组的研究以及当前表观遗传的最新研究进展,阐述表观遗传修饰的改变在OSCC发生发展中的作用,包括DNA甲基化、RNA甲基化、短链非编码RNA(miRNA等)、长链非编码RNA、环状RNA、组蛋白修饰(乙酰化和甲基化)、染色质重塑和基因组印记等;同时分析表观遗传研究在OSCC预防、诊断、靶向治疗中的作用。

【关键词】 表观遗传; 口腔鳞状细胞癌; DNA甲基化; RNA甲基化; 非编码RNA; 组蛋白修饰; 生物标志物; 预防; 诊断; 靶向治疗

【中图分类号】 R78;Q3 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 2096-1456(2020)10-0613-10

【引用著录格式】 王安训. 表观遗传与口腔鳞状细胞癌[J]. 口腔疾病防治, 2020, 28(10): 613-622.

Epigenetic and oral squamous cell carcinoma WANG Anxun. Department of Oral and Maxillofacial Surgery, the First Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou 510080, China

Corresponding author: WANG Anxun, Email: wang_anxun@aliyun.com, Tel: 86-20-87755766-8414

【Abstract】 In recent decades, although great progress has been made on the diagnosis and treatment of oral squamous cell carcinoma (OSCC), its 5-year survival rate has not been significantly improved. The basic reason is the unclear pathogenesis, lack of effective molecular markers for assessing invasion, metastasis, and recurrence as well as therapeutic targets. The present view is that genetic and epigenetic abnormalities are related to the occurrence and development of OSCC. Epigenetic inheritance is a biological behavior that can be regulated and reversed, and it plays an important role in the occurrence and development of malignant tumors. First, this review will describe the role of epigenetic modifications in the development of OSCC in combination with our research and the latest research progress of epi-



开放科学(资源服务)标识码(OSID)

【收稿日期】 2020-01-20; **【修回日期】** 2020-03-04

【基金项目】 国家自然科学基金(NSFC81672659、NSFC81472523);广州市产学研协同创新重大专项民生科技研究专题(201704020112)

【通信作者】 王安训,教授,博士, Email: wang_anxun@aliyun.com, Tel: 86-20-87755766-8414

genetics, including DNA methylation, RNA methylation, short noncoding RNAs (miRNAs, etc.), long noncoding RNAs, circular RNAs, histone modifications (acetylation and methylation), chromatin remodeling and genomic imprinting. Then, we will analyze the value of epigenetic studies in the prevention, diagnosis, and targeted therapy of OSCC.

【Key words】 epigenetic; oral squamous cell carcinoma; DNA methylation; RNA methylation; non-coding RNA; histone modification; biomarker; prevention; diagnosis; target therapy

J Prev Treat Stomatol Dis, 2020, 28(10): 613-622.

肿瘤遗传学是研究基于基因序列改变所致的表达水平变化的学科,如基因突变、基因杂合丢失和微卫星不稳定等;而肿瘤表观遗传学是研究基于非基因序列改变所致的基因表达水平变化,包括:DNA甲基化(DNA methylation)、RNA甲基化(RNA methylation)、非编码RNA(no-coding RNA)、组蛋白修饰(histone modification)、染色质重塑(chromatin remodeling)、基因组印记(genomic imprinting)等。长期以来,人们普遍认为恶性肿瘤是一种“遗传性”疾病,即主要由若干基因突变累积导致靶细胞的持续增殖、凋亡失控、侵袭能力增强,最终导致癌变。然而,近几十年来的研究发现恶性肿瘤相关基因的激活或失活,并不一定要通过DNA序列改变,表观遗传调控失常也可产生与基因突变一样的致癌后果,即表观遗传的改变在癌症的发生发展中同样起重要作用。本文将综合评述表观遗传在口腔鳞状细胞癌(oral squamous cell carcinoma, OSCC)发生发展中的作用及其在OSCC诊断、治疗和预防中的价值。

1 表观遗传与OSCC的发生发展

1.1 DNA甲基化

DNA甲基化是指在DNA甲基转移酶(DNA methyltransferase, DNMT)的催化下,以S-腺苷甲硫氨酸为甲基供体,在DNA序列上的CpG二核苷酸胞嘧啶上第5位碳原子甲基化的过程,其产物称为5-甲基胞嘧啶(5-mC)。DNA甲基化是最早被发现、研究最深入的表观遗传调控机制之一。在基因组中CpG序列密度较高的区域称为CpG岛,主要位于基因的启动子区,通常处于非甲基化状态,当其发生甲基化时,可导致基因转录沉默及功能丧失^[1]。大量研究显示在恶性肿瘤的发生发展过程中常常出现DNA的异常甲基化改变,主要表现为肿瘤细胞呈现全基因组的低甲基化,并伴随特定基因(抑癌基因、DNA修复基因)的高甲基化;同时肿瘤细胞中DNA甲基化酶的表达明显增高^[2-3]。

目前研究显示OSCC的发生发展同样存在抑癌基因、DNA修复基因的高甲基化现象,如CRABP2、p16、RUNX3等基因的高甲基化,它们与细胞的转录、凋亡、DNA修复等密切相关^[2-3]。Foy等^[2]研究显示扁平苔藓(oral lichen planus, OPL)恶变或不恶变的患者之间存在86个差异甲基化基因,而在正常组织中这86个基因绝大部分为非甲基化,进一步研究显示血管紧张素II型受体(angiotensin II type1 receptor, AGTR1)基因,叉头框基因家族(forkhead box, FOX)成员FOX12和前脑啡肽(proenkephalin, PENK)基因启动子甲基化和长散布核元件-1(long spread nuclear element-1, LINE1)基因启动子低甲基化与扁平苔藓恶变密切相关,该研究提示OSCC发生早期即存在异常的DNA甲基化现象。Don等^[3]对OSCC的DNA甲基化研究的Meta分析显示:43%的患者存在P16启动子的高甲基化,39.7%的患者存在死亡相关蛋白激酶基因(death-associated protein kinase, DAPK)启动子的高甲基化,39.8%的患者存在O~6-甲基鸟嘌呤-DNA甲基转移酶基因(O~6-methylguanine-DNA methyltransferase, MGMT)启动子的高甲基化;由此可见P16、DAPK和MGMT等基因启动子高甲基化有望成为OSCC的分子标志物。Basu等^[4]的研究也发现了多个OSCC相关的DNA甲基化基因,如Latexin(LXN)、锌指蛋白154(ZNF154)、Runt相关转录因子1(Runt-related transcription factor 1, RUNX1)、CD28和CD80基因。另外, DNMT、Tet蛋白等的突变或失活已被证实与多种恶性肿瘤密切相关,包括OSCC^[5-6]。Supic等^[6]发现OSCC组织中DNMT1(36.9%), DNMT3A(26%)和DNMT3B(23%)存在高表达,其中DNMT1高表达与5年生存率密切相关,可作为OSCC患者独立的预后因素。

1.2 RNA甲基化

RNA甲基化修饰约占所有RNA修饰的60%以上,最常见的是6-甲基腺嘌呤(N~6-methyladenosine, m6A)和尿苷化修饰。m6A甲基化修饰

位于 mRNA 终止密码子附近和 3' 非翻译区; 涉及 RNA 的所有生物过程, 包括 RNA 的加工、剪切、出核、翻译和降解, 可影响生物的昼夜节律、细胞有丝分裂、胚胎干细胞的增殖等^[7]。m6A 甲基化修饰同时受到甲基化转移酶[如: 甲基化转移酶 3 (methyltransferase-like protein 3, METTL3)、METTL14、肾母细胞瘤 1 关联蛋白(Wilms' tumour 1-associated protein, WTAP)等], 去甲基化酶[如: 肥胖相关蛋白(fat mass and obesity-associated protein, FTO), AlkB 同源蛋白 5(alkylation repair homologue 5, ALKBH5)等]以及 m6A 修饰结合蛋白[如: YTH 结构域家族蛋白(YTH domain containing family, YTHDF)/核不均一核糖核蛋白(heterogeneous nuclear ribonucleoprotein, hnRNP)等]的共同调控^[7-8]。在细胞核中 hnRNP C 和 hnRNP A2B1 分别负责识别 m6A 甲基化 mRNA 前体的选择性剪接和促进甲基化原 miRNA(primary miRNA, pri-miRNA)加工成前体 miRNA(precursor miRNA, pre-miRNA), 在细胞质中 YTHDF1/3 和 YTHDF2 分别识别 m6A 甲基化 mRNA 的翻译和降解^[8]。RNA m6A 甲基化修饰与肿瘤的发生发展密切相关, 可影响肿瘤细胞的增殖、侵袭迁移、肿瘤干细胞的自我更新、肿瘤免疫、放疗抵抗和化疗耐药等^[9-12]。研究显示甲基转移酶样蛋白 3(methyltransferase-like 3, METTL3) siRNA 转染可显著抑制肝细胞癌 m6A 甲基化水平、抑制体外细胞增殖、侵袭迁移能力以及体内成瘤和肺转移能力^[9]。METTL3 在非小细胞肺癌组织中高表达并可调控肿瘤的增殖和侵袭, METTL3 可催化 EGFR 等癌基因的 m6A 修饰, 并直接调控这些基因的翻译^[10]。Vu 等^[11]研究显示 m6A 甲基化水平对保持肿瘤细胞的干性起重要作用, METTL3 siRNA 转染人造血干/祖细胞可促进细胞分化, 相反过表达 METTL3 可抑制细胞分化。另外, m6A 甲基化修饰还与肿瘤放疗抵抗和化疗耐药密切相关, Taketo 等^[12]采用 METTL3 siRNA 转染胰腺癌细胞, 可见 m6A 甲基化水平下降, 同时显示对化疗(5-氟尿嘧啶、顺铂)和放疗敏感性增高。

目前国内外有关 m6A 甲基化修饰与 OSCC 的报道很少, 笔者课题组研究发现: 头颈鳞癌组织中(TCGA 数据库)m6A 甲基化相关基因 METTL3、WTAP 和 YTHDF1 的表达显著升高, 而其他 m6A 甲基化相关基因未见表达差异; OSCC 组织中 m6A 甲基化相关基因(qRT-PCR 检测)METTL3/METTL14/WTAP、FTO、YTHDF1/2 等基因的表达均显著升高;

METTL3 在 OSCC 中显著高表达, 且与肿瘤大小、淋巴结转移、预后密切相关, METTL3 可作为 OSCC 患者独立的预后预测因素; 体外实验结果显示 METTL3 的过表达或敲低均与 OSCC 细胞的增殖、克隆形成、侵袭迁移密切相关; 另外, 体内裸鼠移植瘤模型、肺转移模型、足垫淋巴结转移模型以及转基因动物模型等研究均显示 METTL3 与 OSCC 的发生、发展、转移密切相关; RNA m6A 甲基化测序、蛋白质和 RNA 稳定性实验、核糖体新生肽链复合物(RNC)技术等机理研究显示: METTL3 可通过 m6A 甲基化原癌基因 BMI1(B-cell-specific moloney murine leukemia virus insertion site 1), 靶向调控 BMI1 翻译, 最终调控 OSCC 的发生发展及转移。

1.3 非编码 RNA

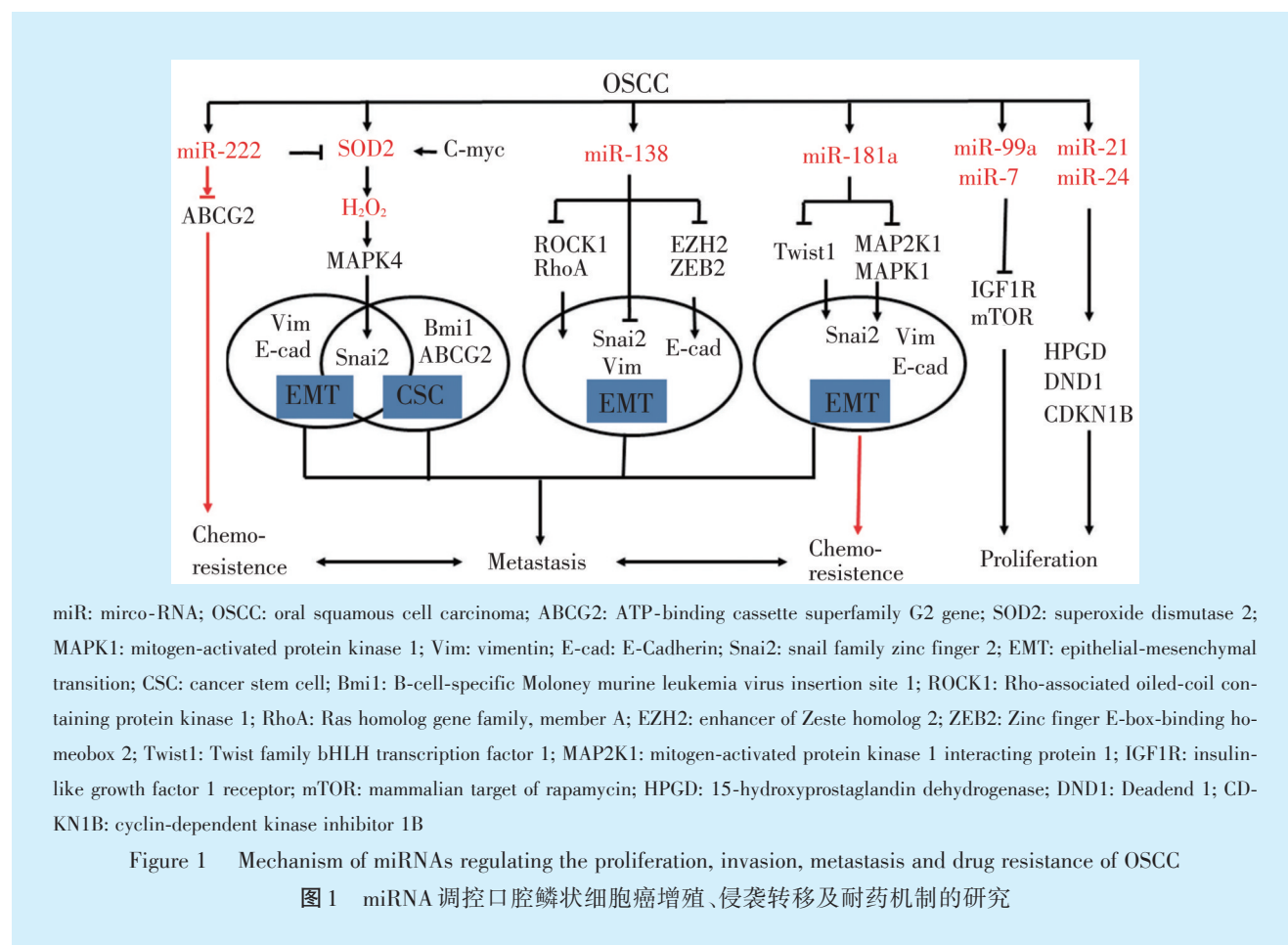
在人类基因组中编码蛋白质的基因仅占总基因的 2%~3%, 而 90% 以上的基因转录的 RNA 不具有蛋白质编码功能, 这些 RNA 称为非编码 RNA; 长度小于 200 个核苷酸的 RNA 称为短链非编码 RNAs, 包括: 小干扰 RNA(small interfering RNAs, siRNAs), PIWI 相互作用 RNA(PIWI-interacting RNAs, piRNAs)和微小 RNA(microRNA, miRNA)等; 长度大于 200 个核苷酸的 RNA 称为长链非编码 RNA(LncRNAs), 常由 RNA 聚合酶 II 转录形成, 少数由 RNA 聚合酶 III 转录形成^[13]。

1.3.1 miRNA miRNA 为长度 18~25 个核苷酸的单链非编码 RNA, 通过靶向结合靶基因的 3'-UTR, 抑制靶基因的翻译和(或)促进 mRNA 降解; 一个 miRNA 可以有多个靶基因, 而一个靶基因可受多个 miRNA 调控, 据推测, miRNA 调节着人类 1/3 基因。编码 miRNA 的基因一般成簇转录, 转录出来的 pri-miRNA 经过 Drosha 酶切形成 pre-miRNA, 再经 Dicer 酶切形成成熟 miRNA^[14]。大量研究已显示 miRNA 表达异常在多种恶性肿瘤的发生发展中起重要作用, 笔者课题组对与 OSCC 相关的 miRNA 开展了一系列的临床及基础研究^[15-30]。首先应用 miRNA 表达谱芯片检测 OSCC 组织样本^[15]和细胞株^[16], 同时 meta 分析有关 OSCC miRNA 芯片检测文献^[17], 初步筛查出多个与 OSCC 发生发展、侵袭转移相关的异常 miRNA; 同时对这些异常表达 miRNA 调控 OSCC 增殖、侵袭转移及耐药机制作进一步研究, 结果显示: ①miR138 作为抑癌基因可靶向调控波形蛋白(vimentin, Vim)/Zeste 基因增强子同源物 2(enhancer of Zeste homolog 2, EZH2)/Ras 同源物基因家族成员 A(Ras homolog gene family,

member A, RhoA)/Rho 相关蛋白激酶 1 (Rho-associated oiled-coil containing protein kinase 1, ROCK1) 等基因, 从而逆转 OSCC 细胞上皮间质转化 (epithelial-mesenchymal transition, EMT) 和抑制侵袭转移^[16, 18-21]; ② miR222 通过靶向超氧化物歧化酶 2 (superoxide dismutase 2, SOD2) 抑制 OSCC 细胞的侵袭能力, 靶向三磷酸腺苷结合盒蛋白 G2 基因 (ATP-binding cassette superfamily G2 gene, ABCG2) 抑制 OSCC 细胞的增殖和肺转移能力, 同时提高顺铂的化疗敏感性^[22-23]; ③ miR-181a 可通过靶向 Twist 家族 bHLH 转录因子 1 (Twist family bHLH transcription factor 1, Twist1) 逆转 OSCC 细胞顺铂化疗耐药、

抑制 EMT 和转移潜能^[24]; ④ miR99a/100 和 miRNA-7 可通过靶向调控胰岛素样生长因子 1 受体 (insulin-like growth factor 1 receptor, IGF1R)/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR) 等基因, 抑制 OSCC 细胞的增殖, 并诱导细胞凋亡^[17, 26]; ⑤ miR21 和 miR-24 可分别通过靶向 15-羟基前列腺素脱氢酶 (15-hydroxyprostaglandin dehydrogenase, HPGD) 和 Deadend 1 (DND1)/细胞周期依赖性激酶阻滞基因 1B (cyclin-dependent kinase inhibitor 1B, CDKN1B) 促进 OSCC 细胞的增殖^[27-28]。见图 1。

目前 miRNA 已有望成为许多恶性肿瘤的诊断



和治疗标志物, 笔者课题组根据以上研究结果开展了两项临床研究: ①采用 qRT-PCR 检测口腔黏膜脱落细胞 miRNAs 的表达水平, 结果显示 OSCC 脱落细胞 miR-21、miR-100、miR-375 和 miR-125b 等呈现异常表达, 随机森林法和分类回归树 (classification and regression trees, CART) 模型分析均显示 miR-21 和 miR-375 可作为 OSCC 的诊断标记物, 该组合预测口腔癌的敏感度为 100%, 特异度为 64%,

因此 miR-21/miR-375 组合可作为筛查 OSCC 的方法, 该检测手段具有快捷、微创, 可替代传统的活检方法^[29]; ②采用 qRT-PCR 检测 OSCC 血清 miRNAs 的表达水平, 结果显示血清 miR-31 在 OSCC 患者和健康人群中存在显著性差异, 术前和术后之间也存在显著性差异, 逻辑回归模型显示 5 个候选 miRNAs 组合可有效区分 OSCC 与正常健康人, 其 ROC 曲线下面积 (AUC) 为 0.776, 诊断模型为: logit

[oral cancer] $= -5.816 + (0.608 \times \Delta Ct^{miR-99a}) - (0.659 \times \Delta Ct^{miR-31}) + (0.228 \times \Delta Ct^{miR-138}) - (0.475 \times \Delta Ct^{miR-21}) + (0.349 \times \Delta Ct^{miR-375})$,其诊断灵敏度和特异度分别为76.8%和73.6%;进一步应用人源肿瘤异种移植(patient-derived xenograft, PDX)模型动物模型验证miR-31的靶点治疗作用,结果显示miR-31可显著抑制移植瘤的生长,2例PDX模型的抑瘤率分别为37.5%和49.5%;该研究提示血清标志物miR-31可作为OSCC的独立标志物,用于OSCC诊断和疗效监测,同时miR-31可作为OSCC的治疗靶点^[30]。

1.3.2 siRNA/shRNA siRNA是一类20~25个核苷酸长度的双链RNA(dsRNA),主要参与RNA干扰(RNAi)现象,以专一的方式抑制特定基因的表达。shRNA(short hairpin RNA)是一段具有紧密发卡环的RNA序列,常被用于RNA干扰沉默靶基因的表达。目前siRNA/shRNA主要作为一种研究工具,用于研究特定基因在肿瘤发生发展中的作用^[31,32],同时还可应用于各种载体介导特定基因的靶向治疗^[33]。笔者课题组应用该技术开展了多个基因在OSCC发生发展中的作用及其机制的研究,包括肝再生磷酸酶3(phosphatase of regenerating liver, PRL)、催化素(chemerin)等。

1.3.3 piRNA piRNA是一类长度为26~31 nt的非编码RNA,可与PIWI蛋白结合,形成核酸诱导的沉默复合物(RISC)调控转录基因沉默、修饰异染色质和维持生殖系和干细胞功能等。近年来研究发现piRNA在多种癌组织中表达异常,与肿瘤的发生发展、预后密切相关,有望成为肿瘤诊断和治疗的新靶点^[34]。目前有关OSCC piRNAs的研究较少,Wu等^[35]应用二代测序研究4-硝基喹啉-1-氯化物(4NQO)诱导的OSCC模型,发现了14个已知的piRNAs和435个新发现的piRNAs差异表达,其中260个下调和189个上调。目前还未发现有piRNAs在口腔癌发生发展中的功能研究。

1.3.4 lncRNA lncRNAs可分为正义lncRNA、反义lncRNA、双向lncRNA、基因内lncRNA和基因间lncRNA;具有重要的生理功能,包括:①通过抑制RNA聚合酶II和(或)诱导染色质重构促进或抑制下游基因的表达;②与pre-mRNA杂交,干扰剪接体对剪接位点的识别,从而产生不同的mRNA剪接转录物;③与miRNA结合,导致miRNA功能沉默;④可加工成siRNAs,等。lncRNAs可以在转录、转录后以及表观遗传水平等多层次调控基因表达,进而参与机体生长发育以及影响疾病发生发

展^[36]。近年来大量研究证实lncRNA表达水平与多种恶性肿瘤的发生、发展密切相关^[37]。Tang等^[38]发现OSCC组织HOTAIR呈高表达,且与肿瘤TNM分期及预后相关,患者唾液中HOX转录反义RNA(HOX transcript antisense RNA, HOTAIR)和肺癌转移相关转录本1(metastasis-associated lung adenocarcinoma transcript 1, MALAT-1)也呈高表达,且HOTAIR的表达与转移密切相关,因此,HOTAIR有望成为OSCC诊断和预后的标志物与治疗靶点,同时唾液lncRNAs检测也可作为OSCC无创和迅速的诊断方法。研究显示尿路上皮癌相关基因1(Urothelial carcinoma associated 1, UCA1)可作为miR-184的分子海绵,调控SF1表达,促进OSCC细胞的增殖、诱导顺铂化疗耐药^[39]。

1.3.5 环状RNA(circular RNA, circRNA) circRNA是一类不同于miRNA和lncRNA的共价闭环环状非编码RNA,可分为3类:①存在于细胞质中,由外显子构成的circRNA;②存在于细胞核中,由内含子构成的circRNA;③包含外显子之间的内含子的circRNA。circRNA可作为miRNA的“分子海绵”,竞争性结合miRNA,解除miRNA对其靶基因的抑制作用,从而在疾病调控中发挥重要作用。目前,已有许多关于circRNA在肿瘤发生发展中作用的研究,为肿瘤的预防、诊断和治疗提供一种全新的理论依据^[40]。近年来的研究也显示circRNA在OSCC发生发展中起重要作用,Li等^[41]研究显示OSCC组织中circ0004491表达显著下降,低表达与淋巴结转移密切相关,circ000449过表达可抑制OSCC细胞的侵袭和迁移能力。Fan等^[42]研究也显示circMAN1A2可作为OSCC的复发和预后血清标志物。

1.4 组蛋白修饰

组蛋白是染色质中的基本结构蛋白,组蛋白修饰是指组蛋白在相关酶作用下发生乙酰化、甲基化、磷酸化、腺苷酸化、泛素化以及ADP核糖基化等修饰的过程,其中以乙酰化和甲基化最为重要。组蛋白修饰调控DNA的转录、复制以及损伤修复,迄今已发现数百种蛋白酶参与组蛋白修饰^[43]。肿瘤细胞普遍存在组蛋白修饰异常,尤其是组蛋白乙酰化酶和甲基化酶的异常^[43,44]。

1.4.1 组蛋白乙酰化 组蛋白乙酰化最关键的酶为组蛋白乙酰化酶(histone acetyltransferases, HAT)和去乙酰化酶(histone deacetylase, HDAC),二者决定着组蛋白的乙酰化程度。HATs催化乙酰基转移至组蛋白赖氨酸侧链,减弱了DNA与组蛋白的亲

和力,使染色质结构变松散,从而促进相关基因的转录;HDACs则能逆转赖氨酸残基的乙酰化,稳定染色质的致密结构。组蛋白乙酰化修饰的异常与许多恶性肿瘤、代谢性疾病或炎症等疾病密切相关^[44]。目前有关OSCC组蛋白修饰的研究主要集中在HDAC异常^[45,46]。Rastogi等^[45]研究显示OSCC患者HDAC9表达显著升高,HDAC9高表达患者5年生存率明显下降,HDAC9可靶向调控肌细胞增强因子2(myocyte enhancer factor 2, MEF2)家族成员MEF2D,从而导致OSCC的发生发展。笔者课题组研究显示,HDAC抑制剂——丁酸钠可显著抑制OSCC细胞的增殖,诱导细胞周期G1期阻滞^[46]。

1.4.2 组蛋白甲基化 组蛋白甲基化修饰是发生在精氨酸和赖氨酸上的共价修饰作用。组蛋白甲基化过程由含SET结构域的组蛋白甲基转移酶(histone methyltransferases, HMTs)催化,包括组蛋白赖氨酸甲基转移酶(HKMTs)和组蛋白精氨酸甲基转移酶(PRMTs)。组蛋白去甲基化过程也有两种酶催化:赖氨酸特异性的组蛋白去甲基化酶LSD和Jumonji家族去甲基化酶(Jumonji domain-containing protein, JMJD)。目前许多组蛋白甲基化酶和去甲基化酶已被发现与癌症发生发展相关^[1],其与OSCC的发生发展及预后密切相关,如Zeste基因增强子同源物2(enhancer of zeste homolog 2, EZH2), JMJD1A^[47-49]。笔者课题组发现miR138可靶向调控EZH2,逆转OSCC细胞EMT和抑制其侵袭转移^[18]。

1.5 染色质重塑

染色质重塑是指在DNA和组蛋白共价修饰变化的情况下,染色质结构发生的变化,包括核小体的解体(DNA和组蛋白的分离)、移位、DNA-组蛋白之间亲和力的变化以及染色质三维结构的变化。染色质重塑复合物包括酵母交配型转换/蔗糖不发酵复合物(switch/sucrosenonfermentable, SWI/SNF)、Imitation Switch(ISWI)等,它们通过影响染色质结构而调控转录、复制、DNA甲基化、DNA损伤修复等等。大量研究显示染色质重塑复合物,尤其是SWI/SNF复合物与多种恶性肿瘤相关^[50,51]。SWI/SNF、染色质重塑因子1(remodeling and spacing factor 1, RSF-1)、染色质重塑因子Brahma(BRM)、染色质重构复合物核心催化亚基(Brahma-related gene 1, Brg1)等基因的异常在OSCC中已被证实^[52,53]。BRM为SWI/SNF染色质重塑复合物的调节关键因子,BRM启动子多态性(BRM-741和BRM-1321)可导致BRM功能缺失和诱发癌

症的发生,Wang等^[53]发现25%的头颈癌细胞株和16%头颈癌样本中BRM表达缺失,BRM启动子多态性(BRM-741和BRM-1321)可显著提高头颈癌的发病风险,可作为头颈癌的易感性标志物,在筛查、预防和治疗中具有潜在的应用价值。

1.6 基因组印记

基因组印记是指来自父方和母方的等位基因在通过精子和卵子传递给子代时发生了修饰,使带有亲代印记的等位基因具有不同表达特性,这种修饰常为DNA甲基化修饰,也包括组蛋白乙酰化、甲基化等修饰。这类基因称作印记基因,其表达与否取决于它们所在染色体的来源(父系或母系)以及在其来源的染色体上该基因是否发生沉默。目前认为印记缺失是引起肿瘤的常见因素之一。Goovaerts等^[54]认为基因组印记丢失在恶性肿瘤中普遍存在,他们在乳腺组织中鉴定出30个印记基因,同时发现乳腺癌组织中印记基因HM13具有印记丢失和表达上调的特征,表现为HM13基因去甲基化,而其他印记基因则为低表达。目前有关OSCC印记基因研究较少,Hsu等^[55]研究发现印记丢失与头颈鳞癌的发病相关,头颈鳞癌中多个印记基因的表达改变,包括羧肽酶A4基因(carboxypeptidase A4, CPA4)、PPP1R9A、PEG3-AS1、反转录转座子1基因(retrotransposon-like-1, RTL1)、IGF2基因、 γ 氨基丁酸A受体基因(gamma-aminobutyric acid A receptor β 3, GABRB3)等,其中PPP1R9A和GABRB3表达下降与肿瘤进展相关,PEG3-AS1和GABRB3表达下降与淋巴结转移相关,CPA4高表达或PEG3-AS1/IGF2低表达与预后不佳相关;同时还发现化疗可影响印记基因表达。

2 表观遗传与OSCC诊断、治疗和预后

2.1 诊断价值

研究显示许多表观遗传的改变可作为OSCC诊断、预后、疗效及复发监测的标志物^[56-60]。①诊断应用,利用与OSCC发生发展相关的DNA甲基化、miRNA等表观遗传标志物,开发出简单、快速、灵敏、可靠的诊断试剂盒,用于早期筛查OSCC或监测OSCC的侵袭转移能力等^[29,56],采用qRT-PCR检测口腔黏膜脱落细胞miRNAs(miR-21和miR-375)的表达水平用于筛查OSCC,该检测手段快捷、微创,可替代传统活检方法^[29];②癌症的预后分析对确定治疗策略和选择治疗强度至关重要,目前已发现多种表观遗传调控因子和OSCC预后

相关^[6,57], Supic等^[6]发现DNA甲基化转移酶DNMT1高表达与OSCC5年生存率密切相关,可作为OSCC患者独立的预后因素; Imai等^[57]发现SALL2基因DNA甲基化与OSCC预后密切相关; ③疗效监测和评估,许多表观基因改变可应用于化疗、放疗、手术疗效的预测评估^[30,59],例如:OSCC患者术后miR-31血清水平显著下降,可用于手术疗效的评估^[30]; OSCC患者MGMT启动子甲基化状态可用于预测其化疗敏感性^[59]; OSCC患者miR-222、miR-181a的表达水平可用于预测其化疗敏感性^[22,24]; ④OSCC的许多表观遗传标志物,不仅在血清和组织中表现异常,在唾液中也常常表达异常,因此可应用于OSCC的诊断、疗效复发监测及预后等^[38,60], Tang等^[38]研究显示OSCC患者唾液lncRNAs的检测可作为OSCC的诊断方法,由于获取唾液简单、快速、无创,因此对OSCC唾液表观遗传标志物的研究,应成为未来的研究方向。

2.2 靶向治疗

表观遗传在肿瘤发生发展过程中起相当重要的作用,研发表观遗传靶向药物已成为肿瘤治疗的新途径。目前国内外均投入了大量的研发经费,并已开发出大量的靶向药物,部分已进入了Ⅲ期临床试验,少量已应用于临床。

目前表观遗传药物的研究热点主要集中在针对DNA甲基化和组蛋白异常修饰的潜在药物。国内外已研发出许多针对DNA甲基化的DNMT抑制剂,如阿扎胞苷(Vidaza)和地西他滨(Decitabine)^[61],以及针对组蛋白去乙酰化HDAC酶,如伏立诺他(vorinostat)、罗米地辛(Romidepsin)、贝利司他(Belinostat)以及西达本胺(Chidamide),以上这些药物均已进入临床应用,其中西达本胺是中国首个授权美国等发达国家专利使用的原创新药,主要应用于复发及难治性外周T细胞淋巴瘤,它的出现意味着中国药物研发从仿制、高仿,逐步走入与发达国家同水平甚至超前的独立创新阶段。

目前针对其他表观遗传调控因子的靶向药物的研发也初现端倪,包括:①研发特异性更强的DNMT抑制剂、HDAC酶的药物^[62]; ②研发针对新一代组蛋白甲基化酶和去甲基化酶(例如EZH2^[63]、MLL^[64]、DOT1^[65])活性的抗癌药物; ③研发针对miRNA靶点的药物,如miRNA类似物MRX34,它包裹于NOV40的纳米脂质载体,目前已进入临床研究阶段^[66]。由于传统的观点认为化学治疗在OSCC治疗中获益较少,因此OSCC化学治

疗,包括靶向治疗的研究远远滞后,目前有关表观遗传药物在OSCC的临床应用少之又少,大部分处于实验阶段,因此必须开展更多的临床和基础研究,以造福患者。Bundela等^[67]对OSCC具有潜在治疗作用的288个新合成的靶向药物进行研究,发现以下靶向药物具有潜在治疗作用,包括vorinostat(HDAC抑制试剂)、nimbolide/andrographolide(NF- κ B抑制剂)、deguelin(Akt抑制剂)、bortezomib(蛋白酶体抑制剂)、lovastatin(甲基羟二戊酰辅酶A还原酶抑制剂)、resveratrol/pterostilbene(抗氧化剂)等。笔者课题组应用PDX动物模型也证实了miR-31可作为OSCC潜在的治疗靶点^[30]。

2.3 预防应用

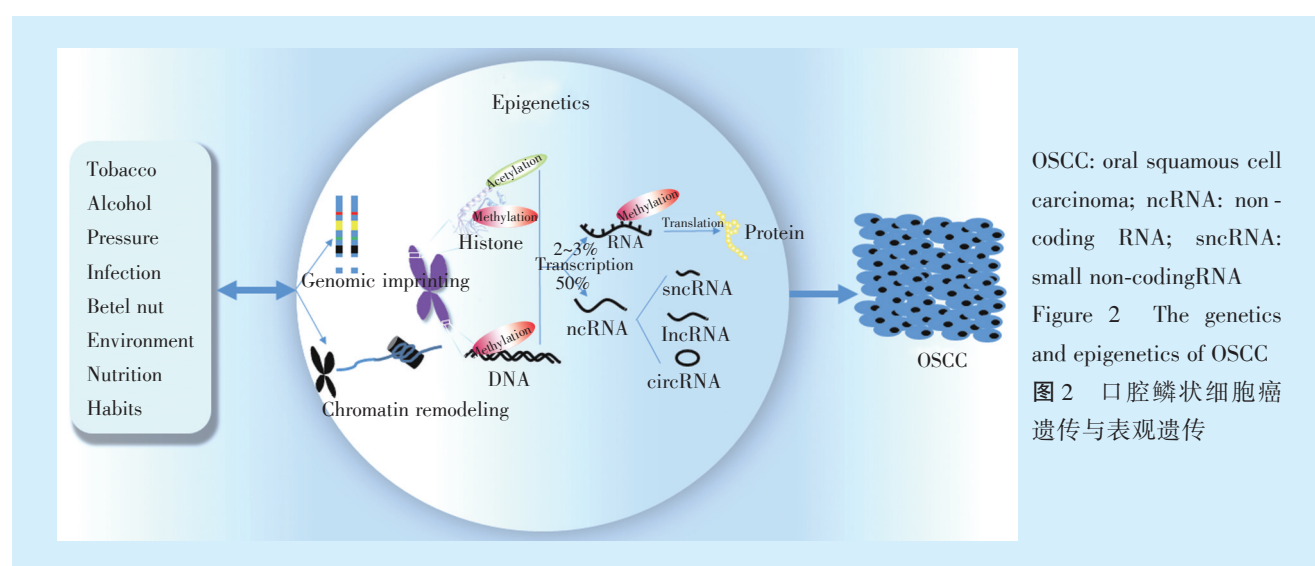
许多研究表明在癌变过程中,表观遗传变化先于DNA序列变化,且表观遗传相对容易调控和逆转,这为预防癌症提供了新思路。很多致癌因素,如吸烟、酗酒、高脂饮食均可导致DNA甲基化的变化^[68];慢性炎症,如幽门螺杆菌、乙型/丙型肝炎病毒、人感染埃博拉病毒导致的慢性炎症也可通过表观遗传的改变导致食道癌、肝癌、结直肠癌、宫颈癌、淋巴瘤等的发生^[69-72]。由于口腔黏膜长期处于暴露状态,易于受到各种致癌因素的影响,导致表观基因的改变和OSCC的发生,因此通过干预口腔致癌因素可有效地预防口腔癌的发生。研究发现吸烟和饮酒均可导致OSCC组织中表观遗传的改变,包括:①抑癌基因启动子高甲基化、全基因组低甲基化、非编码RNAs以及组蛋白修饰的改变;②吸烟可通过DNA损伤、抑癌基因启动子高甲基化和癌基因(FGF3)启动子低甲基化增加OSCC的发病风险;③饮酒诱发OSCC的机制包括:诱发DNA损伤、影响DNA甲基化和DNMT活性,低剂量饮酒可导致全基因组低甲基化而高剂量饮酒则可诱导多个抑癌基因启动子的DNA高甲基化(P16、DAPK和MGMT),诱发组蛋白异常修饰,如组蛋白H3K9/14、H3K27乙酰化和H3K27、H3K9甲基化,组蛋白异常修饰与OSCC患者预后不良、转移和复发密切相关;诱发口腔上皮角化细胞lncRNAs(lnc-PSD4-1和lnc-NETO1-1)和miRNAs(miR-30a, miR-934, miR-3164和miR-3178)的异常表达;④吸烟和饮酒导致的表观遗传改变具有剂量依赖性,戒烟和戒酒可逆转其异常的表观遗传改变,但并非完全可逆,因此尽早戒烟酒具有重要意义^[73]。饮食营养也可以改变机体的表观遗传^[74-75],研究发现褪黑素具有抑癌作用,它的抑癌

作用与以下表观遗传机制有关:DNA 甲基化,染色质重塑和非编码 RNA^[75]。Sannigrahi 等^[76]研究也显示人乳头瘤病毒可影响头颈鳞癌细胞的表观遗传,包括 miRNA、DNA 甲基化和组蛋白修饰。

3 总结与展望

近年来表观遗传学的研究进展为肿瘤的研究提供了新的思路,随着对 OSCC 表观遗传异常的深入研究,包括:染色质重塑、基因组印记、DNA 甲基化、组蛋白异常修饰、RNA 甲基化和非编码 RNA (miRNA、siRNA、lncRNA 等),OSCC 表观遗传发病

机理逐步呈现(图2),并将其应用于临床,如:利用 OSCC 表观遗传标志物进行 OSCC 的早期筛查、转移复发监测、治疗疗效评价;开发更为简捷、敏感、微创/无创的检测手段,如研究口腔黏膜脱落细胞、血液/唾液表观遗传标志物的检测;研发 OSCC 的表观遗传靶向药物,目前 OSCC 最有希望的表观遗传药物是组蛋白去乙酰化抑制剂;由于饮食营养、烟酒、压力、感染、咀嚼槟榔等均可导致表观遗传的异常和 OSCC 的发生,因此,通过改变这些不良的生活状态可逆转异常的表观遗传改变,从而达到防癌、治癌目的。



OSCC: oral squamous cell carcinoma; ncRNA: non-coding RNA; sncRNA: small non-coding RNA
Figure 2 The genetics and epigenetics of OSCC
图2 口腔鳞状细胞癌遗传与表观遗传

参考文献

- [1] Michalak EM, Burr ML, Bannister AJ, et al. The roles of DNA, RNA and histone methylation in ageing and cancer[J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2019, 20(10): 573-589.
- [2] Foy JP, Pickering CR, Papadimitrakopoulou VA, et al. New DNA methylation markers and global DNA hypomethylation are associated with oral cancer development[J]. Cancer Prev Res (Phila), 2015, 8(11): 1027-1035.
- [3] Don KR, Ramani P, Ramshankar V, et al. Promoter hypermethylation patterns of P16, DAPK and MGMT in oral squamous cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis[J]. Indian J Dent Res, 2014, 25(6): 797-805.
- [4] Basu B, Chakraborty J, Chandra A, et al. Genome-wide DNA methylation profile identified a unique set of differentially methylated immune genes in oral squamous cell carcinoma patients in India [J]. Clin Epigenetics, 2017, 9: 13.
- [5] Liang G, Weisenberger DJ. DNA methylation aberrancies as a guide for surveillance and treatment of human cancers[J]. Epigenetics, 2017, 12(6): 416-432.
- [6] Supic G, Kozomara R, Zeljic K, et al. Prognostic value of the DNMTs mRNA expression and genetic polymorphisms on the clinical outcome in oral cancer patients[J]. Clin Oral Investig, 2017, 21(1): 173-182.
- [7] Vu LP, Cheng Y, Kharas MG. The biology of m(6)A rna methylation in normal and malignant hematopoiesis[J]. Cancer Discov, 2019, 9(1): 25-33.
- [8] Kooshapur H, Choudhury NR, Simon B, et al. Structural basis for terminal loop recognition and stimulation of pri-miRNA-18a processing by hnRNP A1[J]. Nat Commun, 2018, 9(1): 2479.
- [9] Chen M, Wei L, Law CT, et al. RNA N6-methyladenosine methyltransferase-like 3 promotes liver cancer progression through YTHDF2-dependent posttranscriptional silencing of SOCS2[J]. Hepatology, 2018, 67(6): 2254-2270.
- [10] Lin S, Choe J, Du P, et al. The m(6)A methyltransferase METTL3 promotes translation in human cancer cells[J]. Mol Cell, 2016, 62(3): 335-345.
- [11] Vu LP, Pickering BF, Cheng Y, et al. The N(6)-methyladenosine (m(6)A)-forming enzyme METTL3 controls myeloid differentiation of normal hematopoietic and leukemia cells[J]. Nat Med, 2017, 23(11): 1369-1376.
- [12] Taketo K, Konno M, Asai A, et al. The epitranscriptome m6A writer METTL3 promotes chemo- and radioresistance in pancreatic cancer cells[J]. Int J Oncol, 2018, 52(2): 621-629.
- [13] Fonseca Cabral G, Azevedo Dos Santos Pinheiro J, Vidal AF, et

- al. piRNAs in gastric cancer: a new approach towards translational research[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(6): 2126.
- [14] Tassinari V, Cesarini V, Silvestris DA, et al. The adaptive potential of RNA editing-mediated miRNA-retargeting in cancer[J]. *Biochim Biophys Acta Gene Regul Mech*, 2019, 1862(3): 291-300.
- [15] Chen Z, Yu T, Cabay RJ, et al. miR-486-3p, miR-139-5p, and miR-21 as Biomarkers for the detection of oral tongue squamous cell carcinoma[J]. *Biomark Cancer*, 2017, 9: 1-8.
- [16] Liu X, Jiang L, Wang A, et al. MicroRNA-138 suppresses invasion and promotes apoptosis in head and neck squamous cell carcinoma cell lines[J]. *Cancer Lett*, 2009, 286(2): 217-222.
- [17] Chen Z, Jin Y, Yu D, et al. Down-regulation of the microRNA-99 family members in head and neck squamous cell carcinoma[J]. *Oral Oncol*, 2012, 48(8): 686-691.
- [18] Jin Y, Chen D, Cabay RJ, et al. Role of microRNA-138 as a potential tumor suppressor in head and neck squamous cell carcinoma [J]. *Int Rev Cell Mol Biol*, 2013, 303: 357-385.
- [19] Jin Y, Wang C, Liu X, et al. Molecular characterization of the microRNA - 138 - Fos - like antigen 1 (FOSL1) regulatory module in squamous cell carcinoma[J]. *J Biol Chem*, 2011, 286(46): 40104-40109.
- [20] Jiang L, Liu X, Kolokythas A, et al. Downregulation of the Rho GTPase signaling pathway is involved in the microRNA-138-mediated inhibition of cell migration and invasion in tongue squamous cell carcinoma[J]. *Int J Cancer*, 2010, 127(3): 505-512.
- [21] Jiang L, Dai Y, Liu X, et al. Identification and experimental validation of G protein alpha inhibiting activity polypeptide 2 (GNAI2) as a microRNA-138 target in tongue squamous cell carcinoma[J]. *Hum Genet*, 2011, 129(2): 189-197.
- [22] Zhao L, Ren Y, Tang H, et al. Deregulation of the miR - 222 - ABCG2 regulatory module in tongue squamous cell carcinoma contributes to chemoresistance and enhanced migratory/invasive potential[J]. *Oncotarget*, 2015, 6(42): 44538-44550.
- [23] Liu X, Yu J, Jiang L, et al. MicroRNA-222 regulates cell invasion by targeting matrix metalloproteinase 1 (MMP1) and manganese superoxide dismutase 2 (SOD2) in tongue squamous cell carcinoma cell lines[J]. *Cancer Genomics Proteomics*, 2009, 6(3): 131-139.
- [24] Liu M, Wang J, Huang H, et al. miR-181a-Twist1 pathway in the chemoresistance of tongue squamous cell carcinoma[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2013, 441(2): 364-370.
- [25] Chen D, Cabay RJ, Jin Y, et al. MicroRNA deregulations in head and neck squamous cell carcinomas[J]. *J Oral Maxillofac Res*, 2013, 4(1): e2.
- [26] Jiang L, Liu X, Chen Z, et al. MicroRNA-7 targets IGF1R (insulin-like growth factor 1 receptor) in tongue squamous cell carcinoma cells[J]. *Biochem J*, 2010, 432(1): 199-205.
- [27] Liu X, Wang A, Heidbreder CE, et al. MicroRNA - 24 targeting RNA-binding protein DND1 in tongue squamous cell carcinoma [J]. *FEBS Lett*, 2010, 584(18): 4115-4120.
- [28] He Q, Chen Z, Dong Q, et al. MicroRNA-21 regulates prostaglandin E2 signaling pathway by targeting 15-hydroxyprostaglandin dehydrogenase in tongue squamous cell carcinoma[J]. *BMC Cancer*, 2016, 16(1): 685.
- [29] He Q, Chen Z, Cabay RJ, et al. microRNA-21 and microRNA-375 from oral cytology as biomarkers for oral tongue cancer detection [J]. *Oral Oncol*, 2016, 57: 15-20.
- [30] Lu Z, He Q, Liang J, et al. miR-31-5p Is a Potential Circulating Biomarker and Therapeutic Target for Oral Cancer[J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2019, 16: 471-480.
- [31] Lu Z, Liang J, He Q, et al. The serum biomarker chemerin promotes tumorigenesis and metastasis in oral squamous cell carcinoma[J]. *Clin Sci (Lond)*, 2019, 133(5): 681-695.
- [32] Dong Q, Ding X, Chang B, et al. PRL-3 promotes migration and invasion and is associated with poor prognosis in salivary adenoid cystic carcinoma[J]. *J Oral Pathol Med*, 2016, 45(2): 111-118.
- [33] Senapati D, Patra BC, Kar A, et al. Promising approaches of small interfering RNAs (siRNAs) mediated cancer gene therapy[J]. *Gene*, 2019, 719: 144071.
- [34] Liu Y, Dou M, Song X, et al. The emerging role of the piRNA/piwi complex in cancer[J]. *Mol Cancer*, 2019, 18(1): 123.
- [35] Wu L, Jiang Y, Zheng Z, et al. mRNA and piRNA profile in chemical-induced oral squamous cell carcinoma mice model[J]. *Exp Anim*, 2020, 69(2): 168-177.
- [36] Zhang L, Meng X, Zhu XW, et al. Long non-coding RNAs in Oral squamous cell carcinoma: biologic function, mechanisms and clinical implications[J]. *Mol Cancer*, 2019, 18(1): 102.
- [37] Bhan A, Soleimani M, Mandal SS. Long Noncoding RNA and Cancer: A New Paradigm[J]. *Cancer Res*, 2017, 77(15): 3965-3981.
- [38] Tang H, Wu Z, Zhang J, et al. Salivary lncRNA as a potential marker for oral squamous cell carcinoma diagnosis[J]. *Mol Med Rep*, 2013, 7(3): 761-766.
- [39] Fang Z, Zhao J, Xie W, et al. LncRNA UCA1 promotes proliferation and cisplatin resistance of oral squamous cell carcinoma by suppressing miR - 184 expression[J]. *Cancer Med*, 2017, 6(12): 2897-2908.
- [40] Shan C, Zhang Y, Hao X, et al. Biogenesis, functions and clinical significance of circRNAs in gastric cancer[J]. *Mol Cancer*, 2019, 18(1): 136.
- [41] Li X, Zhang H, Wang Y, et al. Silencing circular RNA hsa_circ_0004491 promotes metastasis of oral squamous cell carcinoma[J]. *Life Sci*, 2019, 239: 116883.
- [42] Fan CM, Wang JP, Tang YY, et al. circMAN1A2 could serve as a novel serum biomarker for malignant tumors[J]. *Cancer Sci*, 2019, 110(7): 2180-2188.
- [43] Daskalaki MG, Tsatsanis C, Kampranis SC. Histone methylation and acetylation in macrophages as a mechanism for regulation of inflammatory responses[J]. *J Cell Physiol*, 2018, 233(9): 6495 - 6507.
- [44] Demetriadou C, Kirmizis A. Histone acetyltransferases in cancer: Guardians or hazards?[J]. *Crit Rev Oncog*, 2017, 22(3-4): 195-218.
- [45] Rastogi B, Raut SK, Panda NK, et al. Overexpression of HDAC9 promotes oral squamous cell carcinoma growth, regulates cell cycle progression, and inhibits apoptosis[J]. *Mol Cell Biochem*,

- 2016, 415(1-2): 183-196.
- [46] Wang A, Zeng R, Huang H. Retinoic acid and sodium butyrate as cell cycle regulators in the treatment of oral squamous carcinoma cells[J]. *Oncol Res*, 2008, 17(4): 175-182.
- [47] Maia LL, Peterle GT, Dos Santos M, et al. JMJD1A, H3K9me1, H3K9me2 and ADM expression as prognostic markers in oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma[J]. *PLoS One*, 2018, 13(3): e0194884.
- [48] Saloura V, Vougiouklakis T, Sievers C, et al. The role of protein methyltransferases as potential novel therapeutic targets in squamous cell carcinoma of the head and neck[J]. *Oral Oncol*, 2018, 81: 100-108.
- [49] Shih C H, Chang Y J, Huang W C, et al. EZH2-mediated upregulation of ROS1 oncogene promotes oral cancer metastasis[J]. *Oncogene*, 2017, 36(47): 6542-6554.
- [50] Milanovic M, Fan DNY, Belenki D, et al. Senescence-associated reprogramming promotes cancer stemness[J]. *Nature*, 2018, 553(7686): 96-100.
- [51] Masliah-Planchon J, Bieche I, Guinebretiere JM, et al. SWI/SNF chromatin remodeling and human malignancies[J]. *Annu Rev Pathol*, 2015, 10: 145-171.
- [52] Mohd-Sarip A, Teeuwssen M, Bot AG, et al. DOC1-dependent recruitment of NURD reveals antagonism with SWI/SNF during epithelial-mesenchymal transition in oral cancer cells[J]. *Cell Rep*, 2017, 20(1): 61-75.
- [53] Wang JR, Gramling SJ, Goldstein DP, et al. Association of two BRM promoter polymorphisms with head and neck squamous cell carcinoma risk[J]. *Carcinogenesis*, 2013, 34(5): 1012-1017.
- [54] Goovaerts T, Steyaert S, Vandebussche CA, et al. A comprehensive overview of genomic imprinting in breast and its deregulation in cancer[J]. *Nat Commun*, 2018, 9(1): 4120.
- [55] Hsu CM, Lin PM, Lin HC, et al. Altered expression of imprinted genes in squamous cell carcinoma of the head and neck[J]. *Anticancer Res*, 2016, 36(5): 2251-2258.
- [56] Shridhar K, Walia GK, Aggarwal A, et al. DNA methylation markers for oral pre-cancer progression: a critical review[J]. *Oral Oncol*, 2016, 53: 1-9.
- [57] Imai A, Mochizuki D, Misawa Y, et al. SALL2 is a novel prognostic methylation marker in patients with oral squamous carcinomas: associations with SALL1 and SALL3 methylation status[J]. *DNA Cell Biol*, 2019, 38(7): 678-687.
- [58] Cristaldi M, Mauceri R, Di Fede O, et al. Salivary biomarkers for oral squamous cell carcinoma diagnosis and follow-up: current status and perspectives[J]. *Front Physiol*, 2019, 10: 1476.
- [59] Wang W, Li X, Wang F, et al. Effect of TET1 regulating MGMT on chemotherapy resistance of oral squamous cell carcinoma stem cells[J]. *J Cell Biochem*, 2018, 119(1): 723-735.
- [60] Arantes L, De Carvalho AC, Melendez ME, et al. Serum, plasma and saliva biomarkers for head and neck cancer[J]. *Expert Rev Mol Diagn*, 2018, 18(1): 85-112.
- [61] Giri AK, Aittokallio T. DNMT inhibitors increase methylation in the cancer genome[J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10: 385.
- [62] Yuan Z, Chen S, Gao C, et al. Development of a versatile DNMT and HDAC inhibitor C02S modulating multiple cancer hallmarks for breast cancer therapy[J]. *Bioorg Chem*, 2019, 87: 200-208.
- [63] Bissierier M, Wajapeyee N. Mechanisms of resistance to EZH2 inhibitors in diffuse large B-cell lymphomas[J]. *Blood*, 2018, 131(19): 2125-2137.
- [64] Liang K, Volk AG, Haug JS, et al. Therapeutic targeting of MLL degradation pathways in MLL-rearranged leukemia[J]. *Cell*, 2017, 168(1-2): 59-72.e13.
- [65] van Welsem T, Korthout T, Ekkebus R, et al. Dot1 promotes H2B ubiquitination by a methyltransferase-independent mechanism[J]. *Nucleic Acids Res*, 2018, 46(21): 11251-11261.
- [66] Beg MS, Brenner AJ, Sachdev J, et al. Phase I study of MRX34, a liposomal miR-34a mimic, administered twice weekly in patients with advanced solid tumors[J]. *Invest New Drugs*, 2017, 35(2): 180-188.
- [67] Bundela S, Sharma A, Bisen PS. Potential compounds for oral cancer treatment: resveratrol, nimbolide, lovastatin, bortezomib, vorinostat, berberine, pterostilbene, deguelin, andrographolide, and colchicine[J]. *PLoS One*, 2015, 10(11): e0141719.
- [68] Wang TH, Hsia SM, Shih YH, et al. Association of smoking, alcohol use, and betel quid chewing with epigenetic aberrations in cancers[J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(6): 1210.
- [69] Muhammad JS, Eladl MA, Khoder G. Helicobacter pylori-induced DNA methylation as an epigenetic modulator of gastric cancer: recent outcomes and future direction[J]. *Pathogens*, 2019, 8(1): 23.
- [70] Farhana L, Banerjee HN, Verma M, et al. Role of microbiome in carcinogenesis process and epigenetic regulation of colorectal cancer[J]. *Methods Mol Biol*, 2018, 1856: 35-55.
- [71] Wang M, Gu B, Chen X, et al. The function and therapeutic potential of epstein-barr virus-encoded microRNAs in cancer[J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2019, 17: 657-668.
- [72] Di Domenico M, Giovane G, Kouidhi S, et al. HPV epigenetic mechanisms related to Oropharyngeal and Cervix cancers[J]. *Cancer Biol Ther*, 2018, 19(10): 850-857.
- [73] Ghantous Y, Schussel JL, Brait M. Tobacco and alcohol-induced epigenetic changes in oral carcinoma[J]. *Curr Opin Oncol*, 2018, 30(3): 152-158.
- [74] Riscuta G, Xi D, Pierre-Victor D, et al. Diet, Microbiome, and epigenetics in the era of precision medicine[J]. *Methods Mol Biol*, 2018, 1856: 141-156.
- [75] Capote-Moreno A, Ramos E, Egea J, et al. Potential of melatonin as adjuvant therapy of oral cancer in the era of epigenomics[J]. *Cancers (Basel)*, 2019, 11(11): 1712.
- [76] Sannigrahi MK, Sharma R, Singh V, et al. DNA methylation regulated microRNAs in HPV-16-induced head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC)[J]. *Mol Cell Biochem*, 2018, 448(1-2): 321-333.

(编辑 周春华, 曾曙光)



官网



公众号