doi:10.11659/jjssx.11E021054

·综 述·

前列腺癌 DNA 甲基化的研究进展

崔 涛[1],云志中[2],马可为[2],乔建坤[2],刘 杰[2],黄翔华[2] (1.内蒙古医科大学研究生学院,内蒙古 呼和浩特 010000;2.内蒙古自治区人民医院泌尿外科,内蒙古 呼和浩特 010000)

[摘 要] DNA 甲基化是表观遗传学重要的组成部分之一。异常的 DNA 甲基化被认为是导致前列腺癌发生的重要因素,DNA 高甲基化可导致与 DNA 修复、细胞黏附、细胞周期、细胞凋亡相关的抑癌基因部分失活,而 DNA 低甲基化可激活癌基因,两者共同影响前列腺癌的形成和发展。目前,由于前列腺癌 DNA 甲基化可逆的特性,其已成为研究的热点,故本研究对前列腺癌 DNA 甲基化研究作一综述,以期为前列腺癌的诊断和预后提供新的生物标记物以及治疗靶点。

[关键词] 前列腺癌;表观遗传学;DNA 高甲基化;DNA 低甲基化;启动子

[中图分类号] R737.25 [文献标识码] A [收稿日期] 2021-11-09

Research progress of DNA methylation in prostate cancer

CUI Tao[1], YUN Zhi-zhong[2], MA Ke-wei[2], QIAO Jian-kun[2], LIU Jie[2], HUANG Xiang-hua[2] (1. Graduate School, Inner Mongolia Medical University, Hohhot Inner Mongolia 010000, China; 2. Department of Urology, Inner Mongolia People's Hospital, Hohhot Inner Mongolia 010000, China)

Abstract: DNA methylation is one of the important components of epigenetics. Abnormal DNA methylation is considered to be an important factor leading to the occurrence of prostate cancer, DNA hypermethylation can cause partial inactivation of tumor suppressor genes related to DNA repair, cell adhesion, cell cycle and apoptosis, while DNA hypomethylation can activate oncogenes, both of which jointly affect the formation and development of prostate cancer. At present, DNA methylation in prostate cancer has become a research hotspot due to its reversible nature. Therefore, this study summarizes the research on DNA methylation in prostate cancer, in order to provide new biomarkers and therapeutic targets for the diagnosis and prognosis of prostate cancer.

Keywords: prostate cancer; epigenetics; DNA hypermethylation; DNA hypomethylation; promoter

前列腺癌是男性最常见的癌症之一,其发病机制非常复杂。有研究发现,表观遗传机制对于前列腺癌的形成非常重要[1]。DNA 结构的表观遗传调控机制是在不改变 DNA 序列的基础上,通过 DNA 复制后修饰及与 DNA 相关蛋白质翻译后修饰来发挥作用。表观遗传机制是一个可逆的过程,是前列腺癌中最具特征性的改变,其可导致基因组不稳定和错误表达的出现。表观遗传机制在前列腺癌的发生发展中具有重要作用,目前已发现全基因组和特定基因的甲基化水平及组蛋白修饰与前列腺癌的发生发展有关[1]。

DNA 甲基化是目前研究最深入的表观遗传机制之一,可分为 DNA 低甲基化及 DNA 高甲基化,两者均可在不同程度影响基因的表达[2]。基因启动子区域的高甲基化会抑制相应基因的表达,而低甲基化则会促进基因的表达。与正常细胞相比,癌细胞的 DNA 甲基化模式发生了改变,表现为全基因组的广泛低甲基化[3],可导致染色体的稳定性下降。另有研究显示,各种肿瘤抑制基因的启动子在癌症中呈高甲基化,从而导致相应的蛋白表达减少[4]。这两种异常甲基化的机制相互关联,某些基因的高甲基化先于反转录转座子的低甲基化[5]。这两种因素共同影响肿瘤的发生、发展、侵袭和转移。本文从 DNA 高甲基化与低甲基化两个方面阐述有关前列腺癌表观遗传机制,以期为该病临床治疗提供参考。

1 DNA 高甲基化

DNA 高甲基化是前列腺癌等人类癌症中最常见的表观遗传修饰之一,其特征为基因启动子中 CpG 岛的高甲基化,启动子区域高甲基化的基因参与了细胞的增殖、迁移和侵袭,也参与激素应答、DNA 的修复及转录调控等多种过程。抑癌基因启动子区域的高甲基化抑制了基因的转录,从而导致前列腺癌的发生[6]。DNA 的高甲基化伴随肿瘤形成的全过程。已有研究证明,前列腺癌中存在一定数量的高甲基化基因[7-8]。

[基金项目] 内蒙古医科大学科技百万工程联合项目[YKD2018KJBW(LH)056];内蒙古自治区自然科学基金(2019MS08083;2019MS08093)

[通信作者] 黄翔华,E-mail:nmgyyhuangxianghua@126.com

研究较多的基因包括与激素应答相关的视黄酸受体β(retinoic acid receptor beta,RARβ)基因、参与 DNA 修复的谷胱甘肽 S-转移酶 P1(glutathione S-transferase Pi 1,GSTP1)基因及参与细胞周期调控的 Ras 相关域家族 1(Ras association domain family 1,RASSF1)基因。此外,在参与各种生物学过程的抑癌基因中大多都有 DNA 高甲基化的证据。

1.1 RARβ 基因

RARβ 基因编码视黄酸受体,该受体是一种核受体,可被维甲酸激活发挥作用,其在多种人类肿瘤中具有肿瘤抑制的功能[9]。在肝癌及肝硬化组织中 RARβ 基因的表达明显降低[10],在大肠癌组织中 RARβ 基因的表达明显低于癌旁组织,且其低表达与患者预后不良有关[11]。研究表明,前列腺癌患者 RARβ 基因的甲基化水平显著高于非癌症对照组,RARβ 基因的高甲基化可能会导致该基因表达改变,从而影响前列腺癌的进展[12]。

1.2 GSTP1 基因

GSTP1 由 GSTP1 基因编码,可防止细胞遭受氧化应激和化学攻击。GSTP1 参与遗传毒性相关化合物的代谢[13],且其在癌细胞的增殖及凋亡中也发挥重要作用[14]。GSTP1 基因是最早被发现的前列腺癌高甲基化基因之一。研究表明,前列腺癌组织中 GSTP1 基因甲基化水平显著高于癌旁组织及正常前列腺组织[15],且在前列腺癌发展的各个阶段都能发现 GSTP1 基因的高甲基化,包括前列腺癌的早期阶段[16],这可能有助于前列腺癌的早期诊断。GSTP1 基因甲基化不仅能在血液中检测到,也可以在尿液中检测到。一项研究表明,87% 的前列腺癌患者尿液中检测出 GSTP1 基因的高甲基化,且首次活检为良性前列腺增生,但 GSTP1 基因呈高甲基化的患者前列腺癌的发生风险显著增加[17]。因此,尿液 GSTP1 基因的甲基化检测可用于鉴别早期前列腺癌与前列腺增生。此外,28% ~32% 的转移性前列腺癌患者的血液中存在 GSTP1 基因的高甲基化[18],而去势抵抗性前列腺癌患者的血液中 GSTP1 基因的甲基化水平与患者的预后有关[19]。

1.3 RASSF1 基因

RASSF1 基因是一个潜在的肿瘤控制基因,其能够调控细胞周期,并与细胞的黏附、运动和凋亡有关。该基因启动子区域的高甲基化与多种癌症(如卵巢癌、肝癌、肺癌)的发生有关,这些癌组织中 RASSF1 启动子区域甲基化水平明显高于良性组织[20-22]。一项荟萃分析显示,RASSF1 启动子区域高甲基化与前列腺癌风险的增加显著相关[23]。另有研究表明,53% 的前列腺癌患者 RASSF1 启动子区域的高甲基化与前列腺特异性抗原水平升高有关[24]。此外,在前列腺癌患者尿液中可检测到 RASSF1 甲基化,且其甲基化程度高于良性前列腺增生患者,但其是否可作为肿瘤标记物仍待进一步研究[25]。

1.4 E-钙黏素(E-cadherin,CDH1)

前列腺癌的迁移和侵袭与 CDH1 基因启动子区域的高甲基化有关。CDH1 能够维持上皮细胞的完整性,在细胞黏附中发挥重要作用。有研究发现,CDH1 表达受到抑制与肿瘤的发生有关[26]。后续研究发现,CDH1 高甲基化可使上皮细胞钙黏蛋白的表达降低,导致细胞黏附功能障碍,并可使上皮细胞向间充质转化,促进肿瘤转化和转移[27-28]。在前列腺癌中肿瘤组织 CDH1 甲基化水平显著高于癌旁组织,其甲基化水平与 Gleason 评分呈正相关[29]。

1.5 CD44

CD44 是一种跨膜受体,其在细胞黏附、细胞间相互作用和细胞迁移中发挥重要作用[30]。研究发现,CD44 的表达水平与多种癌症的转移及预后密切相关。CD44 与胰腺癌的远处转移及恶性程度有关[31]。CD44 基因的高甲基化可促进前列腺癌的发生发展,研究表明约 78% 的前列腺癌患者存在 CD44 基因高甲基化[32]。此外,CD44 基因启动子高甲基化是非前列腺恶性肿瘤上皮细胞向间充质转化的特征[33]。

1.6 腺瘤性结肠息肉(adenomatous polyposis coli,APC)基因

APC 基因编码 APC 蛋白,参与调节多种细胞过程,包括细胞的分裂、迁移、黏附和分化,其启动子区域高甲基化与胃癌[34]、膀胱癌[35]及乳腺癌[36]等多种癌症的发生有关。APC 基因启动子高甲基化与高级别和晚期前列腺癌有关[37]。还有研究发现,前列腺癌组织中 APC 基因启动子甲基化水平高于癌旁组织及前列腺增生组织[38]。

2 DNA 低甲基化

前列腺癌组织中虽然存在一些基因启动子区域的高甲基化,但在其基因组内却是广泛低甲基化[39]。这些低甲基化主要发生在 DNA 的重复序列中,在癌症中 DNA 低甲基化的机制尚未明确。目前已有研究证实,DNA 低甲基化可降低基因组的稳定性,同时也可降低染色体稳定性并激活原癌基因[40]。

2.1 长散布核元件-1(long interspersed nuclear element-1,LINE-1)

LINE-1 是人类基因组中的重复序列,能够维持基因组的稳定性,其甲基化程度常与全基因组甲基化程度有关。目前已在多种癌症中发现 LINE-1 呈低甲基

化状态,并与癌症患者的预后有关。LINE-1 在正常组织中通常为高甲基化,但在前列腺癌组织中呈低甲基化状态[41],且在晚期前列腺癌中这一现象更为明显[42]。

2.2 其他相关基因

尿激酶型纤维蛋白溶酶原激活因子(urokinase-type plasminogen activator,uPA)在组织降解、细胞迁移、血管生成、肿瘤侵袭及转移等过程中发挥重要作用。已有研究证实,uPA 在癌症中的高表达是由其启动子区域低甲基化所致[43]。有研究表明,uPA 基因的高表达与前列腺癌的侵袭、转移及患者预后不良有关[44]。乙酰肝素酶(heparanase,HPSE)是一种内切β-D-葡萄糖醛酸酶,参与细胞外基质的降解过程,其基因的表达下调可以抑制肿瘤的生长,目前已在多种癌症中发现 HPSE 基因的高表达[45]。有研究证实,前列腺癌中 HPSE 基因的高表达是由其启动子区域低甲基化所致[46]。细胞色素 P450 1B1(cytochrome P450 family 1 subfamily B member 1,CYP1B1)由 CYP1 基因家族成员 CYP1B1 基因编码,是参与雌激素代谢和潜在致癌物活化的主要酶之一。CYP1B1 在前列腺癌组织中的表达高于前列腺增生组织,其高表达被证实是由该基因启动子区域低甲基化所致[47],且在膀胱癌组织中也发现 CYP1B1 表达显著高于正常组织[48]。

3 总结与展望

目前已发现多种基因的异常甲基化与前列腺癌相关,这些基因几乎覆盖了前列腺癌发生发展的全过程。由于 DNA 甲基化的可逆性,使其可能成为前列腺癌治疗的潜在靶点,为前列腺癌的治疗提供全新的方向。近年来,随着医疗器械的不断改进,检测尿液中 DNA 甲基化作为前列腺癌生物标记物有巨大的发展潜力。随着前列腺癌 DNA 甲基化研究的不断深入,前列腺癌的发生发展过程也会逐渐清晰,可为其临床诊疗提供全新的思路。

[参考文献]

[1] Sugiura M,Sato H,Kanesaka M,et al. Epigenetic modifications in prostate cancer[J]. Int J Urol,2021,28(2):140 - 149. doi:10.1111/iju.14406.

[2] Liao Y,Xu K. Epigenetic regulation of prostate cancer:the theories and the clinical implications[J]. Asian J Androl,2019,21(3):279 - 290. doi:10.4103/aja.aja_53_18.

[3] Nowacka-Zawisza M,Wi śnik E. DNA methylation and histone modifications as epigenetic regulation in prostate cancer[J]. Oncol Rep,2017,38(5):2587 - 2596. doi:10.3892/or.2017.5972.

[4] Wu Y,Sarkissyan M,Vadgama JV. Epigenetics in breast and prostate cancer[J]. Methods Mol Biol,2015,1238:425 - 466. doi:10.1007/978 - 1 - 4939 - 1804 - 1_23.

[5] Ngollo M,Dagdemir A,Karsli-Ceppioglu S,et al. Epigenetic modifications in prostate cancer[J]. Epigenomics,2014,6(4):415 - 426. doi:10.2217/epi.14.34.

[6] Park JY. Promoter hypermethylation in prostate cancer[J]. Cancer Control,2010,17(4):245 - 255. doi:10.1177/107327481001700405.

[7] Mishra DK,Chen Z,Wu Y,et al. Global methylation pattern of genes in androgen-sensitive and androgen-independent prostate cancer cells[J]. Mol Cancer Ther,2010,9(1):33 - 45. doi:10.1158/1535 - 7163.MCT - 09 - 0486.

[8] Kumar Mamidi TK,Wu J,Hicks C. Elucidation of the genomic-epigenomic interaction landscape of aggressive prostate cancer[J]. Biomed Res Int,2021,2021:6641429. doi:10.1155/2021/6641429.

[9] di Masi A,Leboffe L,DeMarinis E,et al. Retinoic acid receptors:from molecular mechanisms to cancer therapy[J]. Mol Aspects Med,2015,41:1 - 115. doi:10.1016/j.mam.2014.12.003.

[10] Cortes E,Lachowski D,Rice A,et al. Retinoic acid receptor-β is downregulated in hepatocellular carcinoma and cirrhosis and its expression inhibits myosin-driven activation and durotaxis in hepatic stellate cells[J]. Hepatology,2019,69(2):785 - 802. doi:10.1002/hep.30193.

[11] Wang W,Liu S,Jiang C,et al. High expression of RARβ is a favorable factor in colorectal cancer[J]. Dis Markers,2019,2019:7138754. doi:10.1155/2019/7138754.

[12] Gao T,He B,Pan Y,et al. The association of retinoic acid receptor beta2(RARβ2) methylation status and prostate cancer risk:a systematic review and meta-analysis[J]. PLoS One,2013,8(5):e62950. doi:10.1371/journal.pone.0062950.

[13] Laborde E. Glutathione transferases as mediators of signaling pathways involved in cell proliferation and cell death[J]. Cell Death Differ,2010,17(9):1373 - 1380. doi:10.1038/cdd.2010.80.

[14] Singh S. Cytoprotective and regulatory functions of glutathione S-transferases in cancer cell proliferation and cell death[J]. Cancer Chemother Pharmacol,2015,75(1):1 - 15. doi:10.1007/s00280 - 014 - 2566 - x.

[15] Steiner I,Jung K,Schatz P,et al. Gene promoter methylation and its potential relevance in early prostate cancer diagnosis[J]. Pathobiology,2010,77(5):260 - 266. doi:10.1159/000318017.

[16] Schnekenburger M,Karius T,Diederich M. Regulation of epigenetic traits of the glutathione S-transferase P1 gene:from detoxification toward cancer prevention and diagnosis[J]. Front Pharmacol,2014,5:170. doi:10.3389/fphar.2014.00170.

[17] Minciu R,Dumache R,Gheorghe P,et al. Molecular diagnostic of prostate cancer from body fluids using methylation-specific PCR (MS-PCR) method[J]. Clin Lab,2016,62(6):1183 - 1186. doi:10.7754/clin.lab.2015.151019.

[18] Witt JH,Friedrich M,Jandrig B,et al. Molecular margin status after radical prostatectomy using glutathione S-transferase P1 (GSTP1) promoter hypermethylation[J]. BJU Int,2021. doi:10.1111/bju.15618.

[19] Mahon KL,Qu W,Devaney J,et al. Methylated glutathione S-transferase 1 (mGSTP1) is a potential plasma free DNA epigenetic marker of prognosis and response to chemotherapy in castrate-resistant prostate cancer[J]. Br J Cancer,2014,111(9):1802 - 1809. doi:10.1038/bjc.2014.463.

[20] Rattanapan Y,Korkiatsakul V,Kongruang A,et al. EGFL7 and

RASSF1 promoter hypermethylation in epithelial ovarian cancer[J]. Cancer Genet,2018(224/225):37-40. doi:10.1016/j.cancergen.2018.04.117.

[21] Xu G, Zhou X, Xing J, et al. Identification of RASSF1A promoter hypermethylation as a biomarker for hepatocellular carcinoma[J]. Cancer Cell Int,2020,20(1):547. doi:10.1186/s12935-020-01638-5.

[22] Walter RFH, Rozynek P, Casjens S, et al. Methylation of L1RE1, RARB, and RASSF1 function as possible biomarkers for the differential diagnosis of lung cancer[J]. PLoS One,2018,13(5):e0195716. doi:10.1371/journal.pone.0195716.

[23] Ge YZ, Xu LW, Jia RP, et al. The association between RASSF1A promoter methylation and prostate cancer:evidence from 19 published studies[J]. Tumour Biol,2014,35(4):3881-3890. doi:10.1007/s13277-013-1515-3.

[24] Liu W, Xie A, Tu C, et al. REX-1 represses RASSF1a and activates the MEK/ERK pathway to promote tumorigenesis in prostate cancer[J]. Mol Cancer Res,2021,19(10):1666-1675. doi:10.1158/1541-7786.MCR-20-0974.

[25] Daniunaite K, Jarmalaite S, Kalinauskaite N, et al. Prognostic value of RASSF1 promoter methylation in prostate cancer[J]. J Urol,2014,192(6):1849-1855. doi:10.1016/j.juro.2014.06.075.

[26] Mostafavi-Pour Z, Kianpour S, Dehghani M, et al. Methylation of integrin α4 and E-cadherin genes in human prostate cancer[J]. Pathol Oncol Res,2015,21(4):921-927. doi:10.1007/s12253-015-9917-8.

[27] Keil KP, Abler LL, Mehta V, et al. DNA methylation of E-cadherin is a priming mechanism for prostate development[J]. Dev Biol,2014,387(2):142-153. doi:10.1016/j.ydbio.2014.01.020.

[28] Odero-Marah V, Hawsawi O, Henderson V, et al. Epithelial-mesenchymal transition (EMT) and prostate cancer[J]. Adv Exp Med Biol,2018,1095:101-110. doi:10.1007/978-3-319-95693-0_6.

[29] Zhang SQ, Zhang GQ, Zhang L. Correlation between methylation of the E-cadherin gene and malignancy of prostate cancer[J]. Genet Mol Res,2016,15(2):gmr.15028046. doi:10.4238/gmr.15028046.

[30] Srinivasan D, Senbanjo L, Majumdar S, et al. Androgen receptor expression reduces stemness characteristics of prostate cancer cells (PC3) by repression of CD44 and SOX2[J]. J Cell Biochem,2018,120(2):2413-2428. doi:10.1002/jcb.27573.

[31] Li XP, Zhang XW, Zheng LZ, et al. Expression of CD44 in pancreatic cancer and its significance[J]. Int J Clin Exp Pathol,2015,8(6):6724-6731.

[32] Singh AN, Sharma N. Identification of key pathways and genes with aberrant methylation in prostate cancer using bioinformatics analysis[J]. Onco Targets Ther,2017,10:4925-4933. doi:10.2147/OTT.S144725.

[33] Lai CJ, Lin CY, Liao WY, et al. CD44 promotes migration and invasion of docetaxel-resistant prostate cancer cells likely via induction of Hippo-Yap signaling[J]. Cells,2019,8(4):295. doi:10.3390/cells8040295.

[34] Zhou X, Jiao D, Dou M, et al. Association of APC gene promoter methylation and the risk of gastric cancer:a meta-analysis and bioinformatics study[J]. Medicine (Baltimore),2020,99(16):e19828. doi:10.1097/MD.0000000000019828.

[35] Bai ZJ, Liu Q, Wang XS, et al. APC promoter methylation is correlated with development and progression of bladder cancer, but not linked to overall survival:a meta-analysis[J]. Neoplasma,2019,66(3):470-480. doi:10.4149/neo_2018_181009N753.

[36] Shakeri H, Fakhrjou A, Nikanfar A, et al. Methylation analysis of BRCA1 and APC in breast cancer and it's relationship to clinicopathological features[J]. Clin Lab,2016,62(12):2333-2337. doi:10.7754/Clin.Lab.2016.160418.

[37] Zhang W, Jiao H, Zhang X, et al. Correlation between the expression of DNMT1, and GSTP1 and APC, and the methylation status of GSTP1 and APC in association with their clinical significance in prostate cancer[J]. Mol Med Rep,2015,12(1):141-146. doi:10.3892/mmr.2015.3402.

[38] Richiardi L, Fiano V, Grasso C, et al. Methylation of APC and GSTP1 in non-neoplastic tissue adjacent to prostate tumour and mortality from prostate cancer[J]. PLoS One,2013,8(7):e68162. doi:10.1371/journal.pone.0068162.

[39] Liao Y, Xu K. Epigenetic regulation of prostate cancer:the theories and the clinical implications[J]. Asian J Androl,2019,21(3):279-290. doi:10.4103/aja.aja_53_18.

[40] De Smet C, Loriot A. DNA hypomethylation in cancer:epigenetic scars of a neoplastic journey[J]. Epigenetics,2010,5(3):206-213. doi:10.4161/epi.5.3.11447.

[41] Sharma A, Jamil MA, Nuesgen N, et al. Detailed methylation map of LINE-1 5'-promoter region reveals hypomethylated CpG hotspots associated with tumor tissue specificity[J]. Mol Genet Genomic Med,2019,7(5):e601. doi:10.1002/mgg3.601.

[42] Wu A, Cremaschi P, Wetterskog D, et al. Genome-wide plasma DNA methylation features of metastatic prostate cancer[J]. J Clin Invest,2020,130(4):1991-2000. doi:10.1158/0008-5472.CAN-07-6088.

[43] Hagelgans A, Menschikowski M, Fuessel S, et al. Deregulated expression of urokinase and its inhibitor type 1 in prostate cancer cells:role of epigenetic mechanisms[J]. Exp Mol Pathol,2013,94(3):458-465. doi:10.1016/j.yexmp.2013.03.006.

[44] Ma J, Qi G, Xu J, et al. Overexpression of forkhead box M1 and urokinasetype plasminogen activator in gastric cancer is associated with cancer progression and poor prognosis[J]. Oncol Lett,2017,14(6):7288-7296. doi:10.3892/ol.2017.7136.

[45] Gutter-Kapon L, Alishekevitz D, Shaked Y, et al. Heparanase is required for activation and function of macrophages[J]. Proc Natl Acad Sci USA,2016,113(48):E7808-E7817. doi:10.1073/pnas.1611380113.

[46] Barbosa GO, Cervigne NK, Carvalho HF, et al. Heparanase 1 involvement in prostate physiopathology[J]. Cell Biol Int,2017,41(11):1194-1202. doi:10.1002/cbin.10748.

[47] Chang I, Mitsui Y, Kim SK, et al. Cytochrome P450 1B1 inhibition suppresses tumorigenicity of prostate cancer via caspase-1 activation[J]. Oncotarget,2017,8(24):39087-39100. doi:10.18632/oncotarget.16598.

[48] Al-Saraireh YM, Alshammari F, Youssef A, et al. Profiling of CYP4Z1 and CYP1B1 expression in bladder cancers[J]. Sci Rep,2021,11(1):5581. doi:10.1038/s41598-021-85188-4.

(编辑:龙小芬)