

DOI: 10.13376/j.cblls/2019013

文章编号: 1004-0374(2019)01-0087-06

DNA甲基转移酶与肿瘤关系的研究进展

肖 泉, 王艳林, 黄利鸣*

(三峡大学医学院, 肿瘤微环境与免疫治疗湖北省重点实验室, 宜昌 443002)

摘 要: DNA 甲基化修饰在基因的表达调控中发挥重要作用, 而 DNA 甲基转移酶 (DNMT) 为 DNA 甲基化模式建立和维持所必需。哺乳动物细胞主要含 3 种 DNMT, DNMT1 的主要功能是维持甲基化, DNMT3a 和 DNMT3b 则催化 DNA 的从头甲基化。DNMT 活性与功能改变导致的基因表达异常与多种肿瘤的发生和发展密切相关, 由此成为肿瘤治疗和新型抗肿瘤药物研发的重要分子靶点。

关键词: 表观遗传; DNA 甲基化; DNA 甲基转移酶; 肿瘤

中图分类号: Q355; R730.2 文献标志码: A

Research progress on relationship between DNA methyltransferases and tumors

XIAO Xiao, WANG Yan-Lin, HUANG Li-Ming*

(Hubei Key Laboratory of Tumor Microenvironment and Immunotherapy, Medical College of
China Three Gorges University, Yichang 443002, China)

Abstract: DNA methylation plays an important role in the epigenetic regulation of genes, while DNA methyltransferase (DNMT) is necessary for the establishment and maintenance of DNA methylation pattern. Mammalian cells mainly contain three kinds of DNMT. The main function of DNMT1 is to maintain methylation status of DNA, while DNMT3a and DNMT3b catalyze *de novo* methylation of DNA. The abnormal gene expression caused by the change of activity and function of DNMTs is closely related to the occurrence and development of various tumors, making DNMTs an important molecular target for the tumor therapy and the development of new antitumor drugs. This paper gave a brief overview of the research progress in this field.

Key words: epigenetic; DNA methylation; DNA methyltransferase; tumor

除遗传因素外, 基因表观遗传调控异常也在肿瘤的发生和发展中发挥重要作用。DNA 甲基化是表观遗传调控的重要内容, 参与调节胚胎发育、细胞分化与增殖、基因表达调控等重要的生物学过程。DNA 甲基化模式的建立和维持需要 DNA 甲基转移酶 (DNA methyltransferase, DNMT) 的参与。越来越多的研究发现, DNMT 表达和活性异常所致的 DNA 甲基化状态的改变与肿瘤的恶性行为密切相关, 由此成为肿瘤治疗的新靶点^[1-4]。

1 DNA甲基化与甲基化转移酶

DNA 甲基化一般指在 DNA 链中的 CpG 二核苷酸位点处, 胞嘧啶 (C) 的 5 位碳原子上发生甲基

化修饰。基因组中 CpG 甲基化位点密集的区域被称之为 CpG 岛, 它多出现在基因的启动子和第一外显子区。DNA 的甲基化修饰由 DNMT 催化, 甲基则由 S-腺苷甲硫氨酸提供。在哺乳动物细胞中, 目前已知有 3 种 DNMT 参与了 DNA 的甲基化修饰过程, 其中 DNMT1 的主要功能是维持已有的 DNA 甲基化模式。在 DNA 复制过程中, 亲代 DNA 链中的甲基化 CpG 位点在子代链中变成半甲基化状态, 这种半甲基化的 CpG 位点可被 DNMT1 识

收稿日期: 2018-09-11; 修回日期: 2018-09-29

基金项目: 国家自然科学基金项目(81374024)

*通信作者: E-mail: hlmyj8265@sina.com

别和结合,并催化新合成DNA链上的C甲基化,由此使得CpG的甲基化状态得以维持和传递。DNMT3a和DNMT3b则参与DNA的从头甲基化,即将非甲基化的CpG转化为甲基化的CpG,它们在配子形成期和胚胎早期甲基化模式的建立中发挥重要作用^[1,5]。

除上述3种DNMT外,细胞内还有另外2种DNMT,即DNMT3L和DNMT2。DNMT3L在结构上与DNMT3a/3b同源,但无甲基转移酶活性,它的功能主要是与DNMT3a相互作用而增强后者的催化活性^[6]。DNMT2本身并不是一种DNA甲基转移酶,而是一种RNA甲基转移酶,有研究发现,它能催化天冬氨酸-tRNA反密码环中第38位胞嘧啶发生甲基化修饰^[7]。

DNA甲基化异常与多种疾病的发生密切相关,DNA高甲基化可抑制基因转录,而低甲基化可使染色质不稳定并导致非整倍体细胞出现,特别是肿瘤抑制基因启动子区的高甲基化所致的基因表达沉默,是肿瘤发生和发展的重要驱动因素。启动子高甲基化抑制基因转录的可能机制包括:(1)阻止转录活化因子与启动子结合;(2)将转录抑制因子募集到启动子上;(3)甲基化CpG结合蛋白(MBD)与高甲基化启动子结合后发挥转录抑制作用^[3,8]。

2 DNMT与肿瘤的发生与发展

2.1 造血系统肿瘤

大量研究证实,DNMT结构与功能异常是造血系统恶性肿瘤发生发展的重要致病因素。癌基因受体酪氨酸激酶(PTK)高表达和DNA甲基化异常是急性髓性白血病(AML)的标志性事件。Shen等^[9]研究发现,在ALM细胞中,PTK能显著性上调DNMT1、DNMT3a和DNMT3b的表达水平,而用siRNA沉默PTK表达则使这3种DNMT的活性和全基因组DNA甲基化水平显著下降。用PTK抑制剂Nilotinib处理AML细胞能导致Sp1-依赖的DNMT表达下降,肿瘤抑制基因*p15^{INK4B}*因启动子去甲基化而表达上调,同时抑制细胞克隆形成并诱发细胞凋亡。上述研究提示,对DNMT的表达诱导是PTK促癌效应的重要分子基础。

Yan等^[10]报道,脂肪酸结合蛋白4(FABP4)对白血病细胞的增殖和克隆形成具有促进作用。机制分析发现,在AML细胞中FABP4与DNMT1的表达平行性升高,且两者之间存在一个正反馈性调节环:一方面,FABP4能上调DNMT1表达水平,由

此增加DNA甲基化进而促进AML发生发展;另一方面,DNMT1又能通过上调血管上皮生长因子(VEGF)表达而间接增加细胞内FABP4含量。用特异性靶向FABP4的抑制剂BMS309403处理或用siRNA沉默FABP4表达均可下调DNMT1表达和全基因组DNA甲基化水平,诱导*p15^{INK4N}*重新表达,同时抑制细胞增殖和诱导细胞分化,并阻止模型动物AML进展;而外源性高表达DNMT1则能上调VEGF和FABP4的表达水平,增加细胞的迁移能力。这提示,FABP4-DNMT1正反馈调节环的存在可放大DNMT1、FABP4和VEGF的肿瘤驱动效应,是AML治疗的潜在分子靶点。

Peters等^[11]研究发现,高表达癌基因MYC能在实验小鼠中诱发T细胞淋巴瘤,且DNMT1在这一过程中发挥关键性作用。DNMT1基因失活能通过抑制小鼠的造血功能和瘤细胞增殖而延迟MYC诱导T细胞淋巴瘤发生的过程。在原发性淋巴瘤细胞中,急性失活DNMT1也能迅速诱导细胞凋亡,这提示DNMT1在MYC相关T淋巴瘤发生与维持中的重要意义。Poole等^[12]也发现,在急性T淋巴瘤白血病(T-ALL)和Burkitt淋巴瘤细胞中,DNMT1和DNMT3b呈MYC依赖性过表达。染色质免疫共沉淀分析证实,MYC蛋白能直接结合到DNMT1和DNMT3b的基因启动子上,由此活化这两种DNMT基因的表达。

DNMT3a基因突变是造血系统肿瘤发生的另一重要驱动因素。20%急性单核细胞白血病患者中存在DNMT3a突变,其中Arg882His为突变热点^[13-14]。为分析该种突变促细胞恶变的能力,Xu等^[15]利用逆转录病毒将突变的DNMT3a转染至骨髓细胞,再利用骨髓移植技术将这些转染的骨髓细胞回输到小鼠骨髓内。随后的研究发现,含突变DNMT3b的细胞在骨髓中具备生长优势,突变细胞内造血相关基因(*Mpl*、*Hif*),颗粒单核细胞增殖相关基因(*Hoxb2*、*Hoxa9*、*Meis1*)和血小板活化相关基因(*Pdgfb*、*Itgb3*)表达上调,而与T淋巴细胞发育分化相关的基因表达显著性抑制。该突变基因能诱导造血干细胞和祖细胞异常增殖,移植12个月时,所有模型小鼠均发生慢性单核细胞性白血病,并伴有血小板增多^[15]。

鉴于DNMT3a突变导致的DNMT3a活性下降是白血病发生与发展的驱动因素,故DNMT3a被看作是白血病的一种肿瘤抑制基因。但Yang等^[16]报道,单独DNMT3a突变尚不足以诱发白血病,

该过程还需要其他突变基因的共同参与。FMS 样酪氨酸激酶 3 (fms-like tyrosine kinase 3, FLT3) 是一种具有促癌作用的受体酪氨酸蛋白激酶, 该研究组发现, 发生内部串联重复 (internal tandem duplication, ITD) 突变的 FLT3 能与突变的 DNMT3a 协同作用诱导白血病的发生与发展。在造血干细胞 (HSC) 中敲除 DNMT3a 基因能加速 FLT3-ITD 突变相关淋巴细胞和髓样细胞白血病的发生和发展。在此种白血病细胞中, 全基因组 DNA 甲基化水平下降, 特别是造血相关基因增强子处的低甲基化, 可能是 DNMT3a 活性丧失促白血病发生发展的重要原因。Haney 等^[17]的研究也提示, DNMT3a 是一种单倍体不足性肿瘤抑制基因 (haploinsufficient tumor suppressor), 在 DNMT3a^{+/-} 杂合缺失的小鼠模型中, 仅 10% 实验鼠发生外周 T 淋巴细胞白血病。

2.2 妇科肿瘤

Piyathilake 等^[18]评价了 76 名宫颈癌患者 (其中腺癌 35 例, 鳞癌 41 例) 癌组织中 DNMT1 表达水平与生存预后的关系, 结果发现, 与正常宫颈上皮组织相比, 宫颈癌组织中 DNMT1 免疫组化染色阳性细胞比率和染色强度均显著性升高, 并与不良生存预后正相关, 提示 DNMT1 有可能成为宫颈癌表观遗传治疗的靶点。

Yu 等^[19]的研究则发现, 三阴性乳腺癌 (TNBC) 瘤细胞中 DNMT 的蛋白表达水平可用作预示肿瘤细胞对地西他滨 (decitabine) 治疗敏感性的生物标志。地西他滨是一种以 FAD (flavine adenine dinucleotide) 为辅酶的 DNMT 抑制剂。该研究组发现, 除直接抑制 DNMT 酶活性外, 地西他滨还能通过上调 TRAF6 (一种 E3 泛素连接酶) 表达而促进 DNMTs 经溶酶体途径降解。免疫共沉淀和突变分析证实, DNMT1、DNMT3a 和 DNMT3b 能与 TRAF6 直接相互作用。用 siRNA 沉默 TRAF6 表达或用 CRISPR/Cas9 技术敲除该基因, 都能逆转地西他滨诱导的 DNMT 降解, 导致药物拮抗。

miR-205 是一种具有肿瘤抑制作用的非编码小分子 RNA, 它可通过下调癌基因 *erbB2* 的表达而抑制癌细胞增殖。Hasegawa 等^[20]研究发现, ErbB2 能通过 Ras/Raf/MEK/ERK 信号途径上调 DNMT1 表达水平, 并经启动子高甲基化而使 miR-205 基因表达沉默, 这将解除 miR-205 对 ErbB2 的表达抑制而增强后者的促癌活性, 而用 MEK/Raf-1/ERK 抑制剂或 DNMT1 抑制剂处理 ErbB2 高表达的乳腺上皮细胞均能上调 miR-205 的表达水平。

2.3 消化系统肿瘤

Zhao 等^[21]报道, 食管鳞癌 (ESCC) 组织中 DNMT1 表达阳性细胞数显著性高于癌旁组织, 癌组织中 DNMT1 蛋白表达量与肿瘤的淋巴转移正相关。用 siRNA 沉默 ESCC 细胞株 KYSE30 中 DNMT1 的表达后, *O*⁶-甲基鸟嘌呤 DNA 甲基转移酶 (*O*⁶-methylguanine-DNA methyltransferase, MGMT) 基因和视黄酸受体 β (retinoic acid receptors beta, RAR β) 基因因启动子去甲基化而表达上调, 同时, 细胞增殖能力下降, 细胞凋亡增加。肿瘤干细胞 (CSC) 的存在是肿瘤复发和转移的重要因素, Teng 等^[22]分析了 DNMT1 介导的 DNA 甲基化在 ESCC-CSC 自我更新与维持中的作用, 结果发现在 ESCC-CSC 中 DNMT 表达显著性升高, 用 siRNA 沉默 DNMT1 可导致 ESCC-CSC 数量和自我更新能力显著下降, 并由此抑制 ESCC 的增殖和克隆形成能力, 增加瘤细胞对抗癌药物顺铂的敏感性。上述研究结果表明, DNMT1 在 CSC 自我更新与维持中的重要作用, DNMT 抑制剂是靶向 ESCC 肿瘤干细胞的潜在治疗药物。

Wang 等^[23]对比分析了 15 例胰腺癌组织及癌旁组织中 DNMT3b 与抑癌基因 miR-29b 的表达水平。结果发现, 与癌旁组织相比, 癌组织中 miR-29b 表达显著下降, 但 DNMT3a 表达显著升高, 两者的变化呈负性相关。报告基因分析证实, DNMT3b 是 miR-29b 的直接下游靶点, 在胰腺癌细胞中过表达 miR-29b 能通过靶向抑制 DNMT3b 而降低癌细胞活性, 并诱导细胞凋亡, 用 siRNA 沉默 DNMT3b 也有类似的抑癌效应, 提示上调 miR-29b 和 / 或抑制 DNMT3b 表达可能成为胰腺癌治疗的新策略。

研究发现, 与 DNA 甲基化相关的表观遗传治疗能活化肿瘤细胞的免疫信号, 并敏化荷瘤小鼠对免疫治疗的响应性。Siebenkas 等^[24]对此进行的机制分析发现, 在大肠癌细胞中, 与抗原加工和提呈相关的基因的表达水平显著性降低, 用 DNMT 抑制剂 5-Aza-dC 处理则能上调这些基因的表达, 并显著增加癌睾抗原 (cancer-testis antigen, CTA) 的表达水平, 提示在大肠癌中这些基因的表达受到 DNMT 的抑制。正常生理条件下, CTA 的表达仅限于雄性配子细胞, 但在多种癌变的细胞中 CTA 重新表达, 因而 CTA 可用作一种肿瘤抗原来激发机体的抗肿瘤免疫反应。该研究组发现, 多种大肠癌和卵巢癌细胞经 DNMT 抑制剂处理后, 抗原加工提呈相关基因 B2M、CALR、CD58、PSMB8 和 PSMB9 表达

显著性上调,同时CTA高表达,用siRNA沉默DNMT1表达也具有上调CTA的功能。上述研究提示,靶向DNMT的表观遗传治疗能通过增强肿瘤抗原的表达和加工提呈而提升肿瘤细胞的免疫原性,这可能是表观遗传治疗能增加肿瘤患者对免疫治疗响应的重要原因。

3 DNMT抑制剂与肿瘤治疗

鉴于DNMT活性异常是肿瘤发生与发展的重要驱动因素,靶向DNMT的药物研发和临床应用也成为肿瘤领域的研究热点。除传统的DNMT抑制剂(如5-Aza-dC等)在肿瘤的基础研究和临床治疗中普遍使用外,新的DNMT抑制剂也在不断涌现^[25]。

DNMT和组蛋白去乙酰化酶(HDAC)均是肿瘤治疗的重要药物靶点,研究发现,将这两种酶的抑制剂共用具有协同抑癌效应。在此基础上,Yuan等^[26]利用现有DNMT抑制剂和HDAC抑制剂的药效基团特征,开发了一种能同时抑制这两种酶的新型抑制剂NSC-319745-羟肟酸衍生物15a(图1)。药理活性分析证实,该抑制剂对人K562和U937髓性白血病细胞有细胞毒性,能显著增加细胞中H3K9和H4K8的乙酰化水平,并通过启动子去甲基化作用而上调P16肿瘤抑制基因和促凋亡基因的表达,进而诱导细胞凋亡。

近年来,从天然活性产物中分离和鉴定DNMT抑制剂的研究也取得重要进展。*S*-丙烯半胱氨酸(*S*-allylcysteine, SAC)是一种水溶性大蒜提取物,该化合物在体内均具有抗卵巢癌的功能。机制分析发现, SAC是一种有效的DNMT1抑制剂,用SAC处理卵巢癌A2780细胞能导致剂量和时间依赖性细胞增殖抑制、G₁/S细胞周期阻滞,并降低全基因组的甲基化水平,同时癌细胞中沉默的抑癌基因CDKN1A重新表达,提示SAC的抑癌效应与表观遗传调控相关^[27]。

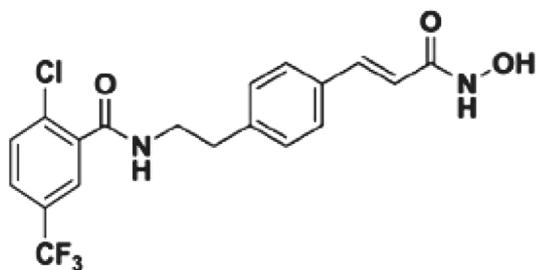


图1 NSC-319745-羟肟酸衍生物15a的分子结构^[26]

莪术醇是中药莪术的主要活性成分之一,常用于妇科肿瘤的治疗。Peng等^[28]研究发现,莪术醇在体内外实验中均能有效抑制绒毛膜癌干细胞(CSLC)的自我更新能力,其机制与莪术醇抑制DNMT和HDAC活性密切相关。重要的是,研究发现,莪术醇比现有DNMT抑制剂5-AzaC和HDAC抑制剂TSA(Trichostatin A)联合应用能更有效地消除肿瘤组织中的CSLC,提示莪术醇在CSLC靶向治疗中的重要应用前景。

天然产物白藜芦醇(resveratrol, RVT)对包括肿瘤在内的多种疾病具有治疗作用。研究发现,RVT能显著下调HCC1806乳腺癌细胞中DNMT1、DNMT3a和DNMT3b的表达水平及活性,但MCF10A对照乳腺上皮细胞却不受此影响。用RVT处理雌激素受体 α (ER α)阴性的MDA-MB-157乳腺癌细胞后,全基因组甲基化水平下降,ER α 基因重新表达,由此增加癌细胞对激素受体依赖性治疗的敏感性。还有研究发现,RVT能降低MCF-7乳腺癌细胞中BRCA-1基因启动子处DNMT1的活性,使BRCA-1基因表达活化^[29]。BRCA-1是一种参与DNA损伤修复的肿瘤抑制基因,其表达沉默与乳腺癌发生密切相关。

细胞内某些非编码小分子RNA可能是DNMT1的天然抑制剂。Zhang等^[30]报道,内源性DNMT1能与多种非编码RNA(ncRNA)共纯化,用RNA酶处理这种纯化的DNMT1可大幅增加其催化活性,提示与DNMT1结合的RNA具有抑制DNMT1活性的功能。进一步分析发现,与DNMT1结合的多种小分子RNA中,miR-155-5p能直接与DNMT1酶活性中心结合并竞争性抑制该酶活性,而且这种抑制作用呈RNA序列依赖性。在HCT116结肠癌细胞中,外源性高表达miR-155-5p能导致全基因组DNA低甲基化和基因表达谱异常,这进一步证实miR-155-5p在细胞内对DNA甲基化的抑制功能。除miR-155-5p外,miR-17-5p、miR-127-3p、miR-373-5p被发现也具有结合并抑制DNMT1活性的功能。上述发现为小分子RNA类DNMT抑制剂的研发打下了重要理论基础。

值得一提的是,在计算机模拟设计DNMT抑制剂的领域,也有些新的进展。Shao等^[31]对SPECS数据库(<http://www.specs.net>)中20万种可购买化合物进行了分级的虚拟筛选,该过程结合了基于药效基团的映射与基于对接的处理。为了验证筛选出的化合物的抑制活性,他们用放射性测甲基化的方法

进行了体外的 DNMT3A 活性测定, 并检测了化合物处理后的细胞活力, 最后得到了 2 种抑制性最高的小分子化合物: 编号 40 与编号 40_3。这两种化合物可以作为小分子探针来评估 DNMT3A 的生物学功能。

4 结语

DNA 甲基化修饰在基因表达的表观遗传调控中发挥重要作用, 而 DNMT 是 DNA 甲基化模式建立和维持所必需的酶, 它们的活性与功能改变导致的基因表达异常与肿瘤的发生和发展密切相关, 由此成为肿瘤治疗和新型抗肿瘤药物研发的重要分子靶点。DNMT 活性异常驱动肿瘤发生发展的分子机制尚未完全阐明, 部分原因是由于 DNMT 活性改变能在全基因组水平上影响 DNA 的甲基化状态, 其对基因表达和肿瘤的影响也复杂多样。在该研究领域的进一步探索, 将为肿瘤的表观遗传治疗提供更多的靶向药物和治疗途径。

[参 考 文 献]

- [1] Subramanian D, Thombre R, Dhar A, et al. DNA methyltransferases: a novel target for prevention and therapy. *Front Oncol*, 2014, 4: 80
- [2] Micevic G, Theodosakis N, Bosenberg M. Aberrant DNA methylation in melanoma: biomarker and therapeutic opportunities. *Clin Epigenetics*, 2017, 9: 34
- [3] Jobe EM, Zhao X. DNA methylation and adult neurogenesis. *Brain Plasticity*, 2017, 3: 5-26
- [4] Baylin SB, Jones PA. A decade of exploring the cancer epigenome - biological and translational implications. *Nat Rev Cancer*, 2011, 11: 726-34
- [5] Cui D, Xu X. DNA Methyltransferases, DNA methylation, and age-associated cognitive function. *Int J Mol Sci*, 2018, 19: E1315
- [6] Bourc'his D, Xu GL, Lin CS, et al. Dnmt3L and the establishment of maternal genomic imprints. *Science*, 2001, 294: 2536-9
- [7] Goll MG, Kirpekar F, Maggert KA, et al. Methylation of tRNA^{Asp} by the DNA methyltransferase homolog Dnmt2. *Science*, 2006, 311: 395-8
- [8] Pan G, Liu G, Zhou F, et al. DNA methylation profiles in cancer diagnosis and therapeutics. *Clin Exp Med*, 2018, 18: 1-14
- [9] Shen N, Yan F, Pang JX, et al. Inactivation of receptor tyrosine kinases reverts aberrant DNA methylation in acute myeloid leukemia. *Clin Cancer Res*, 2017, 23: 6254-66
- [10] Yan F, Shen N, Pang JX, et al. A vicious loop of fatty acid-binding protein 4 and DNA methyltransferase 1 promotes acute myeloid leukemia and acts as a therapeutic target. *Leukemia*, 2018, 32: 865-73
- [11] Peters SL, Hlady RA, Opavska J, et al. Essential role for Dnmt1 in the prevention and maintenance of MYC-induced T-cell lymphomas. *Mol Cell Biol* 2013, 33: 4321-3
- [12] Poole CJ, Zheng W, Lodh A, et al. DNMT3B overexpression contributes to aberrant DNA methylation and MYC-driven tumor maintenance in T-ALL and Burkitt's lymphoma. *Oncotarget*, 2017, 8: 76898-920
- [13] Yan XJ, Xu J, Gu ZH, et al. Exome sequencing identifies somatic mutations of DNA methyltransferase gene *DNMT3A* in acute monocytic leukemia. *Nat Genet*, 2011, 43: 309-15
- [14] Thol F, Damm F, Lüdeking A, et al. Incidence and prognostic influence of *DNMT3A* mutations in acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol*, 2011, 29: 2889-96
- [15] Xu J, Wang YY, Dai YJ, et al. DNMT3A Arg882 mutation drives chronic myelomonocytic leukemia through disturbing gene expression/DNA methylation in hematopoietic cells. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2014, 111: 2620-5
- [16] Yang L, Rodriguez B, Mayle A, et al. DNMT3A loss drives enhancer hypomethylation in FLT3-ITD-associated leukemias. *Cancer Cell*, 2016, 29: 922-34
- [17] Haney SL, Upchurch GM, Opavska J, et al. Dnmt3a is a haploinsufficient tumor suppressor in CD8⁺ peripheral T cell lymphoma. *PLoS Genet*, 2016, 12: e1006334
- [18] Piyathilake CJ, Badiga S, Borak SG, et al. A higher degree of expression of DNA methyltransferase 1 in cervical cancer is associated with poor survival outcome. *Int J Womens Health*, 2017, 9: 413-20
- [19] Yu J, Qin B, Moyer AM, et al. DNA methyltransferase expression in triple-negative breast cancer predicts sensitivity to decitabine. *J Clin Invest*, 2018, 128: 2376-88
- [20] Hasegawa T, Adachi R, Iwakata H, et al. ErbB2 signaling epigenetically suppresses microRNA-205 transcription via Ras/Raf/MEK/ERK pathway in breast cancer. *FEBS Open Bio*, 2017, 7: 1154-65
- [21] Zhao SL, Zhu ST, Hao X, et al. Effects of DNA methyltransferase 1 inhibition on esophageal squamous cell carcinoma. *Dis Esophagus* 2011, 24: 601-10
- [22] Teng Y, Yu X, Yuan H, et al. DNMT1 ablation suppresses tumorigenesis by inhibiting the self-renewal of esophageal cancer stem cells. *Oncotarget*, 2018, 9: 18896-907
- [23] Wang LH, Huang J, Wu CR, et al. Downregulation of miR-29b targets DNMT3b to suppress cellular apoptosis and enhance proliferation in pancreatic cancer. *Mol Med Rep*, 2018, 17: 2113-20
- [24] Siebenkas C, Chiappinelli KB, Guzzetta AA, et al. Inhibiting DNA methylation activates cancer testis antigens and expression of the antigen processing and presentation machinery in colon and ovarian cancer cells. *PLoS One*, 2017, 12; e0179501
- [25] Linnkamp JF, Butter R, Spijker R, et al. Clinical and biological effects of demethylating agents on solid tumours - A systematic review. *Cancer Treat Rev*, 2017, 54: 10-23
- [26] Yuan Z, Sun Q, Li D, et al. Design, synthesis and anticancer potential of NSC-319745 hydroxamic acid derivatives as DNMT and HDAC inhibitors. *Eur J Med*

- Chem, 2017, 134: 281-92
- [27] Xu Y, Su D, Zhu L, et al. S-allylcysteine suppresses ovarian cancer cell proliferation by DNA methylation through *DNMT1*. *J Ovarian Res*, 2018, 11: 39
- [28] Peng Z, Zhou W, Liu H, et al. Curcumol controls choriocarcinoma stem-like cells self-renewal via repression of DNA methyltransferase (DNMT)- and histone deacetylase (HDAC)-mediated epigenetic regulation. *Med Sci Monit*, 2018, 24: 461-72
- [29] Fernandes GFS, Silva GDB, Pavan AR, et al. Epigenetic regulatory mechanisms induced by resveratrol. *Nutrients*, 2017, 9: E1201
- [30] Zhang G, Esteve PO, Chin HG, et al. Small RNA-mediated DNA (cytosine-5) methyltransferase 1 inhibition leads to aberrant DNA methylation. *Nucleic Acids Res*, 2015, 43: 6112-24
- [31] Shao Z, Xu P, Xu W, et al. Discovery of novel DNA methyltransferase 3A inhibitors via structure-based virtual screening and biological assays. *Bioorg Med Chem Lett*, 2017, 27: 342-6