

· 综 述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2021.09.034

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20210118.1400.016.html\(2021-01-18\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20210118.1400.016.html(2021-01-18))

基因启动子甲基化与口腔鳞癌的研究进展*

贾玉良^{1,2}综述,陈彬^{1,3},梁文红^{2,3△}审校

(1. 遵义医科大学,贵州遵义 563000;2. 遵义医科大学附属口腔医院,贵州遵义 563000;
3. 贵州省普通高等学校口腔疾病研究特色重点实验室,贵州遵义 563000)

[摘要] 口腔鳞癌(OSCC)是最常见的口腔恶性肿瘤,病死率高且预后差。近年来,越来越多的研究表明,表观遗传修饰特别是基因启动子甲基化在 OSCC 的发展中起到非常重要的作用。基因启动子甲基化可以调节 OSCC 抑癌基因的转录,并有望成为 OSCC 早期检测和治疗的生物标志物。本文就近 5 年研究热门的 6 个 OSCC 基因启动子甲基化的相关进展进行综述。

[关键词] 口腔鳞癌;表观遗传;启动子甲基化;治疗;生物标志物

[中图分类号] R780.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2021)09-1596-05

Research progress of gene promoter methylation and oral squamous cell carcinoma*

JIA Yuliang^{1,2}, CHEN Bin^{1,3}, LIANG Wenhong^{2,3△}

(1. Zunyi Medical University, Zunyi, Guizhou 563000, China; 2. Affiliated Stomatological Hospital, Zunyi Medical University, Zunyi, Guizhou 563000, China; 3. Special Key Laboratory of Oral Diseases Research, Guizhou Provincial General Institutes of Higher Education, Zunyi, Guizhou 563000, China)

[Abstract] Oral squamous cell carcinoma (OSCC) is the most common oral malignant tumor with high mortality rate and poor prognosis. In recent years, more and more studies reveal the epigenetic modification, especially gene promoter methylation, plays a very important role in the development of OSCC. The gene promoter methylation can regulate the transcription of tumor suppressor genes in OSCC, and is expected to become a biomarker for early detection and treatment of OSCC. This article reviews the related progress of promoter methylation of six hot OSCC genes in recent five years.

[Key words] oral squamous cell carcinoma; epigenetic; promoter methylation; treatment; biomarker

口腔鳞癌(OSCC)是头颈部最常见的恶性肿瘤之一,其发病率占头颈部鳞状细胞癌(HNSCC)发病率的 90%,OSCC 病死率高,5 年生存率约 50%,每年新增病例超过 28 万例,其中很大一部分发生在中国^[1]。OSCC 的发生是一个受内源性因素和环境因素调控的多步骤过程,其中长期烟酒摄入是两个主要的危险因素,而慢性炎症、人类乳头瘤病毒(HPV)持续感染、咀嚼槟榔和遗传易感性是其发病机制的辅助因素,这些易感因素可能导致广泛的遗传和表观遗传改变,包括异常的 DNA 甲基化、组蛋白修饰和 miRNAs 表达的改变,这些改变促进了基因组的不稳定和肿瘤的发展^[2]。对于目前的治疗策略,外科手术辅以放疗或化

疗仍是 OSCC 的主要治疗方法。近年来,虽然 OSCC 治疗策略的进展提高了部分患者的疗效,但预后仍不理想。因此,深入了解 OSCC 的发病机制,将有助于评估 OSCC 的进展和预后,可为 OSCC 的分子靶向治疗提供新的思路。

1 基因启动子甲基化的表观遗传修饰

表观遗传修饰是指在无 DNA 序列改变的情况下,基因表达中任何可遗传的改变。目前已知的表观遗传机制有 3 种主要类型:DNA 甲基化、组蛋白修饰和核糖核酸干扰(RNAi),任何一种表观遗传机制的破坏都会导致基因表达失调,从而促进癌症和其他表观遗传病的发展。DNA 甲基化是最常见也是研究最

* 基金项目:国家 863 计划课题(2013AA102503);贵州省重点学科建设项目(黔学位合字 ZDXK[2017]5 号);贵州省遵义市红花岗区科学计划项目(遵红科合社字[2016]03 号)。 作者简介:贾玉良(1991—),在读硕士研究生,主要从事口腔临床与基础研究。△ 通信作者,E-mail: lwh68921@163.com。

深入的表观遗传修饰,其是 S-腺苷甲硫氨酸(SAM)上的甲基,在 DNA 甲基转移酶(DNMT)的催化下,共价结合到 CpG 二核苷酸的胞嘧啶 5 号碳位上的过程。CpG 二核苷酸是发生 DNA 甲基化的主要位点,分散在整个基因组中的 CpG 二核苷酸通常聚集在 0.50~4.00 kb 的区域,该区域称为 CpG 岛,其主要部分位于肿瘤抑制基因的启动子上^[3]。启动子区 CpG 岛发生异常高甲基化可导致肿瘤抑制基因的转录沉默,从而促进癌症进展。研究表明,启动子区 CpG 岛的差异甲基化表型可能是 OSCC 发展的早期事件^[4]。此外,某些基因的甲基化状态,包括死亡相关蛋白激酶(DAPK)1、Dickkopf 相关蛋白 3(DKK3)、大肿瘤抑制因子 2(LATS2)等,有望成为 OSCC 早期检测的生物标志物。因此,有必要进一步探讨启动子的甲基化状态与 OSCC 相关基因表达间的相关性。本文就近 5 年研究热门的 6 个 OSCC 基因启动子甲基化的相关进展进行综述,以期临床防治 OSCC 提供帮助。

2 OSCC 相关启动子甲基化基因

2.1 DAPK1

DAPK 家族包含 5 个成员即 DAPK1、DAPK2、DAPK3、DRAK1 和 DRAK2,其中研究最广泛的成员是 DAPK1,DAPK1 是 1 个 160×10^3 的细胞骨架相关蛋白激酶,由 1 430 个残基组成,被位于 5 号染色体上的 DAP 基因所编码,属于钙/钙调蛋白(Ca^{2+} /CaM)调控的 STK 的超家族。就其大小而言,为该家族中最大的成员,并且以其作为强大的肿瘤抑制因子及细胞凋亡和自噬的调节剂而闻名,因此,与其他成员相比,DAPK1 获得了更多的科学关注。近期有研究表明,在大多数的癌症中,DAPK1 的表达因启动子区 CpG 岛高甲基化而出现下调,从而导致了癌细胞增殖^[5]。CHEN 等^[6]研究发现,DAPK1 基因启动子中包含 1 个 CpG 岛,其高甲基化可导致基因沉默,同时,包括 OSCC 在内,已经有多种类型的癌症检测到了 DAPK1 在 CpG 岛上发生甲基化。此外,BHAT 等^[7]通过亚硫酸氢盐基因组测序(BGS)检测发现,DAPK1 启动子序列在肿瘤组织中的甲基化程度明显高于匹配的正常组织。同样,在一项病例对照研究中发现,DAPK1 启动子甲基化与 OSCC 呈明显相关^[8]。上述多项研究表明,DAPK1 基因启动子高甲基化可作为 OSCC 检测的 1 个有前景的生物标志物。

2.2 DKK3

DKK3 是 Dickkopf Wnt 信号通路抑制剂家族的最新成员,其分子量为 38×10^3 。该家族包含具有两个不同的富含半胱氨酸结构域的分泌蛋白,拮抗 Wnt 配体,从而充当致癌 Wnt 信号传导的负调节剂,然而,DKK3 蛋白并不拮抗 Wnt 蛋白,其机制目前尚不清楚。有研究表明,DKK3 能有效抑制多种肿瘤的生

长,其表达水平可通过 DKK3 启动子基因的超甲基化下调^[9]。ZHOU 等^[10]通过免疫组织化学(IHC)染色和半定量 RT-PCR 检测 DKK3 在正常口腔和 OSCC 组织中的蛋白和 mRNA 水平的表达,发现 DKK3 在 OSCC 组织中表达较强。且在 OSCC 中,DKK3 基因表达下调由启动子区的 CpG 岛甲基化引起。张素欣等^[11]应用 RT-PCR 及甲基化特异性 PCR(MSP)的方法,分别检测 OSCC 组织和正常口腔黏膜组织中的 DKK3 基因启动子区的甲基化状态,发现 OSCC 组织中 DKK3 基因启动子区甲基化状态明显高于相应正常口腔黏膜组织,提示 DKK3 基因启动子区的高甲基化状态可能是 OSCC 发病的重要机制之一。有研究通过建立 DKK3 过表达模型,将表达质粒转染到 OSCC 来源的细胞系中,发现过表达的 DKK3 导致了癌细胞增殖、迁移和侵袭增加,而这种表达下调或丢失主要是由 CpG 岛甲基化引起^[12]。因此,基于这些研究结果,表明 DKK3 可成为 OSCC 早期检测的一个潜在的肿瘤标志物。

2.3 LATS2

LATS2 是 Hippo 信号通路中重要的调控因子,人体内 Hippo 信号可以通过负性调控其下游的转录共激活因子 Yes 相关蛋白(YAP)发挥作用。LATS2 基因位于人类染色体 13q11-q12,负责编码丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶,定位于中心体,通过积累微管蛋白和纺锤体的形成来调控细胞周期而发挥抑癌基因的作用。有研究发现,过表达的 LATS2 基因可明显抑制 OSCC 细胞增殖并促进细胞凋亡^[13]。LADIZ 等^[14]采用 RT-PCR 及 MSP 方法,分别对 OSCC 组织和正常口腔组织中的 LATS2 基因启动子区的甲基化状态进行评估,结果显示,与正常口腔组织相比,OSCC 组织中 LATS2 基因通过启动子的甲基化而出现下调。韦存志等^[15]研究发现,OSCC 组织 LATS2 基因启动子区甲基化发生率明显高于癌旁正常组织,且 LATS2 基因启动子甲基化与 LATS2 mRNA 表达呈负相关关系,提示 LATS2 基因启动子甲基化致其基因表达受到抑制可能是 OSCC 的发病机制之一。文献[13,16]研究也发现,OSCC 中 LATS2 基因低表达与 LATS2 基因启动子甲基化水平明显相关,提示 LATS2 基因启动子高甲基化导致 LATS2 表达下调可能是 OSCC 的一个发生因素。DONG 等^[17]证实了过表达的 LATS2 可以抑制 OSCC 的细胞增殖、克隆形成和细胞侵袭。因此,LATS2 可能在 OSCC 的发生、发展中起一定作用,可成为 OSCC 治疗的潜在靶点。

2.4 婆罗双树样基因(SALL)2

SALL2 又称 SPALT 样转录因子 2,是参与发育和进化过程中保守的 SALL 转录因子家族成员,该基

因位于人类染色体 14q11.10-q12.13。SALL 蛋白的特征是沿着它们的序列存在锌指基序,像 SALL 家族的其他成员一样,SALL2 亚型在整个蛋白质中都有一个 C₂HC 型的 N 端锌指结构域、一个富含谷氨酰胺的区域和几个 C₂H₂ 型的双锌指和三锌指。此外,SALL2 含有谷氨酸、脯氨酸和丝氨酸富集区,这些区域通常存在于转录因子上。有研究表明,SALL2 在多种癌症中表达下调^[18]。SUNG 等^[19] 研究证明,SALL2 的 P2 启动子(包含 1 个功能性 CpG 岛)在大多数原发性肿瘤中被高度甲基化。IMAI 等^[20] 通过研究 SALL2 启动子的甲基化状态,发现 OSCC 细胞系中 SALL2 的标准化甲基化值明显高于正常细胞系,以上研究表明,CpG 位点高甲基化可能是 SALL2 失活的机制之一,SALL2 高甲基化可能在 OSCC 的发生中起一定作用,并可作为重要的临床风险评估指标。汪聪等^[21] 应用 qRT-PCR 法检测口腔组织中 SALL2 mRNA 的表达,发现过表达的 SALL2 基因可降低 OSCC 细胞增殖、迁移能力,且 SALL2 在 OSCC 组织中的表达明显低于正常口腔组织。因此,进一步分析 SALL2 将有助于明确其在 OSCC 中的生物学作用,以及作为早期检测和预后标记物的应用价值。

2.5 双肾上腺素样激酶 1(DCLK1)

DCLK1 是蛋白激酶超家族和双皮质素(DCX)家族的成员,基因定位于人类染色体 13q13。DCLK1 的结构特点是 N 末端结构域与 DCX 具有很高的氨基酸序列同源性(约 70%),其 N-末端区域包括串联的双皮质域(DCX1 和 DCX2),具有驱动微管结合功能,而 C-末端区域包含一个丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶结构域,该结构域与 Ca²⁺/钙调蛋白依赖蛋白 1(CaMKI)激酶结构域高度相关。有研究显示,DCLK1 基因启动子甲基化在多种肿瘤中异常,与肿瘤的发生和发展密切相关^[22]。张建丽等^[23] 选取手术切除的 OSCC 组织和对应的癌旁组织,采用 MSP 检测 DCLK1 基因启动子甲基化情况,结果显示 OSCC 组织中 DCLK1 基因启动子甲基化阳性表达与 DCLK1 mRNA 及蛋白表达之间均呈负相关,并且 DCLK1 基因启动子甲基化状态与患者临床病理特征及预后相关,提示 DCLK1 可能成为评估肿瘤侵袭或转移的有效指标。KADLETZ 等^[24] 通过使用标准的 IHC 技术来评估 DCLK1 的表达,结果显示有 54.30% 的 OSCC 患者表达了 DCLK1。因此,DCLK1 基因启动子甲基化可能成为评估肿瘤侵袭或转移的有效指标,可为 OSCC 的治疗提供一种新思路。

2.6 KN 基序和锚蛋白重复结构域(KANK)1

KANK1 属于 KANK 家族的一员,该基因位于染色体 9p24.30,有一定的生长抑制作用,并可破坏 β-肌动蛋白的分布。KANK1 的蛋白结构由 N-末端的

KN 基序、保守的中心卷曲螺旋结构域和 C-末端锚蛋白(ANK)重复域 3 个部分组成,其可通过这 3 种蛋白区域结合各种靶蛋白发挥生物学作用。有研究发现,KANK1 作为一种候选的抑癌基因,在多种癌组织中低表达甚至不表达,其原因主要是启动子区发生了异常高甲基化^[25]。FAN 等^[26] 通过检测 OSCC 和正常组织中 KANK1 启动子区域的甲基化水平,发现 OSCC 组织中 KANK1 启动子区甲基化频率明显高于相应正常口腔组织中的甲基化频率,且 KANK1 在 OSCC 组织中的表达较低。薛晓寒等^[27] 采用免疫组化 SP 法分别检测 KANK1 在 OSCC 组织及正常口腔黏膜组织中的表达情况时发现,KANK1 在 OSCC 中的表达明显低于正常口腔黏膜组织。这些研究结果表明,KANK1 基因在 OSCC 中存在低表达,且这种低表达与 OSCC 的发生、发展有关,其可作为 OSCC 诊断和治疗的潜在靶点。

此外,近年人们正在研究和关注的还有 EYA4、PAX9、STK33、GPR150、INSM1 和 EPHX3 等众多基因,由于检测方法及样本来源的不同,这些基因的启动子甲基化频率存在差异。虽然存在诸多差异,但多数研究表明,DAPK1、DKK3、LATS2 等基因在 OSCC 组织中甲基化频率较高^[7,11,15]。这些基因甲基化不仅出现在肿瘤阶段,而且在癌前病变中也能检测到,因此,这些 OSCC 相关基因启动子甲基化参与了 OSCC 的发生、发展过程,对其研究有利于 OSCC 的早期检测和治疗。

3 基因启动子甲基化与 OSCC 的治疗

基因启动子甲基化的潜在可逆性为新型抗癌药物的开发提供了机会,这些药物可以重新激活表观沉默的肿瘤抑制基因。近年来,随着表观遗传学的发展,一些 DNMT 抑制剂(如 5-氮胞嘧啶、地西他滨等)的开发,并成功地用于治疗包括 OSCC 在内的多种恶性肿瘤^[28]。DNMT 抑制剂,可有效地逆转基因启动子高甲基化的肿瘤发生过程,如 Zebularine(Zeb)便是一种 DNMT 抑制剂,GAO 等^[29] 用 Zeb 处理 OSCC 细胞后,发现 OSCC 细胞的生长受到了抑制,其表现为细胞生长/增殖减少,G₂/M 细胞周期中积累的细胞数量减少。此外,AMARAL 等^[30] 用去甲基化药物地西他滨(5-Aza-CdR)处理 OSCC 细胞后,观察到 5-Aza-CdR 导致了 O6-甲基鸟嘌呤-DNA-甲基转移酶(MGMT)去甲基化,并上调了 3 个重要抑癌基因的转录。其他 DNMT 抑制剂,包括 5-Aza-CR、天然化合物如绿茶多酚等也具有类似的抑制作用,可导致基因组低甲基化,并得到了广泛的研究。

至今为止,通过手术切除原发肿瘤,并根据病理结果进行辅助放疗或放、化疗仍然是治疗 OSCC 的主要方式,但这些治疗方式都可能导致严重的器官功能

障碍。目前,OSCC 的治疗方式,如手术、放疗、化疗、光动力疗法、免疫疗法等,已经导致了与非特异性细胞死亡相关的主要问题。因此,迫切需要 OSCC 治疗的新方法。表观遗传抑制剂的开发为治疗 OSCC 提供了一种新思路,如 DNMT 抑制剂,可增加放疗的敏感性^[31],以及改善化疗药物的耐药性^[32]。虽然开发这类抑制剂用于 OSCC 治疗的潜力很大,但去甲基化药物单独应用于临床的作用有限,与放疗、化疗或其他抑制剂结合使用是目前去甲基化治疗的最佳方法。

4 展 望

近年来,随着表观遗传学的不断发展,以及对 OSCC 的研究愈加深入,越来越多的研究者认识到表观遗传改变特别是基因启动子甲基化在 OSCC 发展过程中的重要作用。上述研究证实,基因启动子甲基化可以调节 OSCC 抑癌基因的转录,是一种很有前景的 OSCC 生物标志物。此外,基因启动子甲基化状态作为检测 OSCC 的新型生物标志物,相较于癌胚抗原等传统标志物显示出了更高的灵敏度和特异度,对 OSCC 的临床筛查、诊断、治疗及预后具有很大的价值。

目前进行的启动子甲基化的相关研究大多侧重于单个基因位点启动子甲基化在 OSCC 中的作用,但是 OSCC 组织中存在多基因多位点的甲基化,因此,发展和采用高通量的基因甲基化检测方法是该领域的研究趋势。众所周知,基因启动子甲基化是可逆的,针对这个特点,5-Aza-CdR 等去甲基化药物得以开发并应用,但目前该药物的给药剂量、维持时间和不良反应尚无定论,仍需大量试验加以验证。相信在不久的将来,对这些基因启动子甲基化状态的持续性研究,将被普遍用于指导 OSCC 的预防和治疗,并为患者提供个性化治疗方案。

参考文献

[1] CHI A C, DAY T A, NEVILLE B W. Oral cavity and oropharyngeal squamous cell carcinoma-an update[J]. *CA Cancer J Clin*, 2015, 65(5): 401-421.

[2] WERNER R J, KELLY A D, ISSA J J. Epigenetics and precision oncology [J]. *Cancer J*, 2017, 23(5): 262-269.

[3] YAMASHITA K, HOSODA K, NISHIZAWA N, et al. Epigenetic biomarkers of promoter DNA methylation in the new era of cancer treatment[J]. *Cancer Sci*, 2018, 109(12): 3695-3706.

[4] FOY J P, PICKERING C R, PAPADIMITRA-

KOPOULOU V A, 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.

[5] FARAG A K, ROH E J. Death-associated protein kinase (DAPK) family modulators: current and future therapeutic outcomes[J]. *Med Res Rev*, 2019, 39(1): 349-385.

[6] CHEN H Y, LEE Y R, CHEN R H. The functions and regulations of DAPK in cancer metastasis[J]. *Apoptosis*, 2013, 19(2): 364-370.

[7] BHAT S, KABEKKODU S P, JAYAPRAKASH C, et al. Gene promoter-associated CpG island hypermethylation in squamous cell carcinoma of the tongue. [J]. *Virchows Arch*, 2017, 470(4): 445-454.

[8] JAYAPRAKASH C, VARGHESE V K, BELL AMPALLI R, et al. Hypermethylation of death-associated protein kinase (DAPK1) and its association with oral carcinogenesis - an experimental and meta-analysis study[J]. *Arch Oral Biol*, 2017, 80: 117-129.

[9] MOHAMMADPOUR H, FEKRAZAD R. Antitumor effect of combined Dkk-3 and 5-ALA mediated photodynamic therapy in breast cancer cell's colony[J]. *Photodiagnosis Photodyn Ther*, 2016, 14: 200-203.

[10] ZHOU S, ZHU Y, MASHRAH M, et al. Expression pattern of DKK3, dickkopf WNT signaling pathway inhibitor 3, in the malignant progression of oral submucous fibrosis[J]. *Oncol Rep*, 2017, 37(2): 979-985.

[11] 张素欣, 张鑫, 陈中, 等. 口腔鳞状细胞癌中 Dickkopf-3 基因的表达及甲基化状态[J]. *实用口腔医学杂志*, 2018, 34(2): 211-214.

[12] KATASE N, NISHIMATSU S I, YAMAUCHI A, et al. DKK3 overexpression increases the malignant properties of head and neck squamous cell carcinoma cells[J]. *Oncol Res*, 2018, 26(1): 45-58.

[13] 岳增文, 王树斌, 刘进忠. 过表达大肿瘤抑制因子 2 对口腔鳞状细胞癌细胞增殖和凋亡的影响 [J]. *华西口腔医学杂志*, 2018, 36(6): 35-38.

[14] LADIZ M A, NAJAFI M, KORDI-TAMANDANI D M. Contribution of LATS1 and LATS2 promoter methylation in OSCC development[J]. *J Cell Commun Signal*, 2017, 11(1): 49-55.

- [15] 韦存志,肖世强,王建洪,等. 口腔鳞癌组织 LATS2 基因启动子甲基化水平及其意义[J]. 山东医药,2018,58(36):35-37.
- [16] 岳增文,刘进忠. 口腔鳞状细胞癌中大肿瘤抑制因子 2 基因的表达及启动子甲基化水平分析[J]. 中华口腔医学杂志,2017,52(9):569-573.
- [17] DONG C, WEI K J, ZHANG W B, et al. LATS2 induced by TNF-alpha and inhibited cell proliferation and invasion by phosphorylating YAP in oral squamous cell carcinoma[J]. J Oral Pathol Med, 2015,44(6):475-481.
- [18] HERMOSILLA V E, HEPP M I, ESCOBAR D, et al. Developmental SALL2 transcription factor: a new player in cancer [J]. Carcinogenesis, 2017,38(7):680-690.
- [19] SUNG C K, YIM H. Roles of SALL2 in tumorigenesis[J]. Arch Pharm Res, 2016,40(2):1-6.
- [20] 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.
- [21] 汪聪,朱友明,许旭东,等. SALL2 基因在口腔肿瘤中的表达和意义[J]. 安徽医科大学学报, 2017,52(7):988-993.
- [22] KALANTARI E, ASADI LARI M H, ROUDI R, et al. Lgr5High/DCLK1High phenotype is more common in early stage and intestinal subtypes of gastric carcinomas [J]. Cancer Biomark, 2017,20(4):563-573.
- [23] 张建丽,谷峰,田燕晓. DCLK1 基因启动子甲基化与口腔鳞癌临床病理特征及预后的关系[J]. 实用肿瘤杂志, 2019,34(4):337-342.
- [24] KADLETZ L, THURNHER D, WIEBRINGHAUS R, et al. Role of cancer stem-cell marker doublecortin-like kinase 1 in head and neck squamous cell carcinoma[J]. Oral Oncol, 2017,67:109-118.
- [25] LUO F Y, XIAO S, LIU Z H, et al. Kank1 re-expression induced by 5-Aza-2'-deoxycytidine suppresses nasopharyngeal carcinoma cell proliferation and promotes apoptosis[J]. Int J Clin Exp Pathol, 2015,8(2):1658-1665.
- [26] FAN H, TIAN H, CHENG X, et al. Aberrant Kank1 expression regulates YAP to promote apoptosis and inhibit proliferation in OSCC[J]. J Cell Physiol, 2020,235(2):1850-1865.
- [27] 薛晓寒,周阳,李琛,等. Kank1 在口腔鳞状细胞癌中的表达及意义[J]. 中国实用口腔科杂志, 2019,12(12):725-728.
- [28] ZHOU Z, LI H Q, LIU F. DNA Methyltransferase Inhibitors and Their Therapeutic Potential[J]. Curr Top Med Chem, 2019,18(28):2448-2457.
- [29] GAO W, LI J Z, CHEN S Q, et al. Decreased brain-expressed X-linked 4 (BEX4) expression promotes growth of oral squamous cell carcinoma[J]. J Exp Clin Cancer Res, 2016,35(1):92.
- [30] AMARAL G C L S, PLANELLO A C, BORGATO G, et al. 5-Aza-CdR promotes partial MGMT demethylation and modifies expression of different genes in oral squamous cell carcinoma[J]. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol, 2019,127(5):425-432.
- [31] ZIELSKE S P. Epigenetic DNA Methylation in radiation biology: on the field or on the sidelines? [J]. J Cell Biochem, 2015,116(2):212-217.
- [32] HONG Y D, ZHANG J, ZHUANG M, et al. Efficacy of decitabine-loaded gelatinases-stimuli nanoparticles in overcoming cancer drug resistance is mediated via its enhanced demethylating activity to transcription factor AP-2 epsilon[J]. Oncotarget, 2017,8(70):114495-114505.

(收稿日期:2020-09-20 修回日期:2021-01-15)