

## 肿瘤病因探索

DOI: 10.13406/j.cnki.cyx.002468

## 抑癌基因 WWOX 甲基化与肿瘤的研究进展

陈 广, 魏 东, 王 滔, 佟 鑫

(昆明医科大学第二附属医院肝胆胰外科, 昆明 650000)

**【摘 要】**含 WW 域的氧化还原酶(WW domain-containing oxidaseredurase, WWOX)是位于人类 16 号染色体 q23.3~24.1 脆性位点区域的抑癌基因, WWOX 基因参与调控肿瘤细胞的增殖、凋亡、侵袭和转移等生物学行为。近年研究发现 WWOX 基因在乳腺癌、肝癌、胰腺癌、鼻咽癌、肺癌、胃癌、膀胱癌等多种肿瘤中低表达或不表达, 可能与 DNA 甲基化共价修饰抑制其转录有关, DNA 甲基转移酶抑制剂去甲基化治疗能内源性恢复 WWOX 表达, 抑制肿瘤的发生发展。肿瘤的发生由遗传学和表观遗传学共同调控, 抑癌基因甲基化是肿瘤早期发生过程中的频发事件, 有望成为肿瘤早期诊断、预后评估的潜在标志物和抗肿瘤治疗靶点。本文就 WWOX 作为抑癌基因, 着重阐述其甲基化与肿瘤的研究进展。

**【关键词】**抑癌基因; WW 域的氧化还原酶; DNA 甲基化; 甲基转移酶抑制剂

**【中图分类号】**R730.2

**【文献标志码】**A

**【收稿日期】**2019-11-16

## Association between methylation of tumor suppressor gene WW domain-containing oxidaseredurase and tumor

Chen Guang, Wei Dong, Wang Tao, Tong Xin

(Department of Hepatobiliary Surgery, The Second Affiliated Hospital of Kunming Medical University)

**【Abstract】**WW domain-containing oxidaseredurase(WWOX) is a tumor suppressor gene located in the fragile site of human chromosome 16 q23.3-24.1, involving in the regulation of biological behaviors like tumor cell proliferation, apoptosis, invasion and metastasis. In recent years, it has been found that WWOX gene has low-or-non-expression in various tumors, such as breast cancer, liver cancer, pancreatic cancer, nasopharyngeal carcinoma, lung cancer, gastric cancer and bladder cancer, which may be related with the covalent modification of DNA methylation that inhibits its transcription. Demethylation of DNA methyltransferase inhibitors can endogenously restore the expression of WWOX and inhibit tumors' occurrence and development. The occurrence of tumors is co-regulated by genetics and epigenetics. The methylation of tumor suppressor genes is a frequent event in the early stage of tumor development, which is expected to become a potential marker for early diagnosing the tumor and evaluating its prognosis, and a target for anti-tumor therapy. This article focused on the relationship between tumors and methylation of WWOX which acts as a tumor suppressor gene.

**【Key words】**tumor suppressor gene; WW domain-containing oxidaseredurase; DNA methylation; methyltransferase inhibitors

肿瘤的发生是一个包含多种调控机制、多个基因共同作用的繁杂过程。现在的研究普遍认为肿瘤发生的复杂性不能仅通过遗传学改变来解释, 还涉及 DNA 的甲基化共价修饰、组蛋白的乙酰化和去乙酰化, 以及微小 RNA 的调节作用等

表观遗传学改变。DNA 甲基化共价修饰使抑癌基因转录异常、表达降低, 通常伴随在许多肿瘤发生的早期<sup>[1-3]</sup>。WW 域的氧化还原酶(WW domain-containing oxidaseredurase, WWOX)基因是 2000 年由美国科学家 Bednarek A 等<sup>[4-5]</sup>在 16 号染色体的普通脆性位点区域分离鉴定出的一种新抑癌基因, 已证实 WWOX 基因参与调控肿瘤细胞的增殖、凋亡、侵袭和转移等生物学行为。近年研究发现 WWOX 基因在多种肿瘤中低表达或不表达, 可能与 DNA 甲基化共价修饰有关。DNA 甲基化能抑制其转录位点与转录因子结合, 降低 WWOX 的 mRNA 和蛋白表达水平。本文就 WWOX 作为抑癌基因, 阐述其甲基化与肿瘤的研究进展。

**作者简介:**陈 广, Email: 1129425830@qq.com,

研究方向: 消化道肿瘤的基础研究和临床治疗。

**通信作者:**魏 东, Email: mdhiweidong@sina.com。

**基金项目:**云南省应用基础研究资助项目[编号: 2017FE468-(057)、2019FE001-(071)]。

**优先出版:** <https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20200507.1604.004.html>  
(2020-05-08)

## 1 WWOX 基因的结构及功能

WWOX 位于 16 号染色体 q23.3~24.1 的普通脆性位点区域。所谓染色体脆性位点,就是染色体上的不稳定区域,在温和的 DNA 复制应激条件下变得敏感,易诱导形成中期染色体上的缺口、收缩或断裂<sup>[6]</sup>。人类基因组数据库目前记录了 120 个染色体脆弱位点,包括 30 种稀有类型和 90 种普通类型。许多肿瘤的发生都与染色体脆性位点的缺失、突变、转录抑制及蛋白低表达有关。

WWOX 基因在基因库中的编号为 51741,跨越超过 1.11 Mb 的基因组区域,开放读码框为 1 245 bp。WWOX 蛋白包含 414 个氨基酸,相对分子质量为 46.6 kD。WWOX 蛋白-NH<sub>2</sub>末端的 2 个区域(氨基酸 18~47 和 59~88)与泛素连接酶、YES 基因相关信号转导蛋白的 WW 结构域具有高度同源性。第一个 WW 结构域含有 2 个高度保守的色氨酸和 1 个脯氨酸残基;第二个 WW 结构域的其中一个色氨酸被酪氨酸取代<sup>[4]</sup>。WW1 结构域能与富含脯氨酸序列(PPXY 基序,其中 P 是脯氨酸, X 是任何氨基酸, Y 是酪氨酸)的伴侣蛋白相结合,从而介导蛋白-蛋白相互作用而实现其功能<sup>[7-9]</sup>。WW2 结构域具有增强 WW1 结构域与蛋白结合的作用,无结合活性。已知能与 WW1 结构域结合的蛋白质包括 YES、p73、RUNXs、SMADs、Ap2α、Ap2γ、Jun、ErbB4 等,WW 结构域-蛋白质复合物与肿瘤发生发展密切相关<sup>[10]</sup>。Abu-Odeh M 等<sup>[11]</sup>研究证实 WW 结构域不仅可以与含 PPXY 基序的蛋白相互作用,还可与非典型富含脯氨酸的 LPXF 基序(其中 L 是亮氨酸, P 是脯氨酸, F 是苯丙氨酸, X 是任何氨基酸)蛋白相互作用。WWOX 蛋白-COOH 末端(氨基酸 121~330)与短链脱氢酶(short chain dehydrogenase, SDR)具有高度同源性,在催化类固醇物质和肿瘤的形成中起重要作用<sup>[4]</sup>。WWOX 基因有 9 个外显子,大小从 58~1 060 bp 不等,1~4 外显子编码蛋白的 WW 结构域,5~8 外显子主要编码蛋白的 SDR 结构域。WWOX mRNA 有 8 种可变剪接体,在多种肿瘤细胞中检测到 WWOX delta5-8、WWOX delta6-8 异常拼接体和全长 WWOX,在正常组织细胞中一般只有全长 WWOX 转录物<sup>[5]</sup>。如图 1 所示。

## 2 DNA 甲基化

DNA 甲基化是人类在 1983 年发现的第一个表观遗传学修饰。DNA 甲基化是胞嘧啶-磷酸-鸟嘌呤(cytosine-phosphate-guanine, CpG)二核苷酸胞嘧啶环 C5 原子的共价修饰,由 DNA 甲基转移酶催化, S-腺苷甲硫氨酸提供甲基与胞嘧啶的 C5 原子结合<sup>[12-13]</sup>。CpG 二核苷酸广泛分散在整个基因组中,由于 CpG 二核苷酸中的胞嘧啶易自发脱氨基作用转化为胸腺嘧啶,导致其低于正常的丰度(人类基因组中预期的 21%),然而在基因组的一些区域(如启动子)却富含高丰度的 CpG 二核苷酸,被命名为“CpG 岛”。在正常细胞的基因组中大多数散在的 CpG 是被甲基化修饰的,而富含 CpG 岛的启动子序列被特异性识别并保护免受修饰,因此保持未甲基化状态。抑癌基因启动子 CpG 岛的 DNA 甲基化会导致基因沉默, CpG 岛呈现高甲基化状态是细胞恶变的标志<sup>[14-15]</sup>,可能作为肿瘤早期诊断的标志物(图 2)。DNA 甲基化导致基因沉默是通过募集甲基-CpG 结合蛋白改变染色体构象来阻止转录因子与其相关位点的结合<sup>[16]</sup>。大量研究报道了靶向针对肿瘤细胞异常的甲基化修饰对肿瘤治疗具有一定的疗效。DNA 甲基转移酶抑制剂 5-氮杂胞苷和 5-氮杂-2'-脱氧胞苷已被批准用于治疗骨髓增生异常综合征,但能否用于更多其他的肿瘤治疗尚无统一论。

## 3 WWOX 甲基化与肿瘤

WWOX 基因在乳腺癌、肝癌、胰腺癌、鼻咽癌、肺癌、胃癌、膀胱癌等多种肿瘤细胞中表达沉默或缺失, WWOX 基因的 DNA 甲基化共价修饰是其表达沉默或下调的重要因素<sup>[17-24]</sup>。WWOX 的低表达参与肿瘤的发生和进展,过表达 WWOX 能抑制肿瘤的增殖和转移<sup>[25-26]</sup>。

### 3.1 WWOX 甲基化与乳腺癌

乳腺癌是一种高度异质性的疾病,全球发病率持续增高,也是女性患者死亡的主要原因。早期发现和治疗可以获得较好的预后,5 年生存率高,因此加强乳腺癌的初筛和早期诊断十分重要。在正常和恶性乳腺组织之间的 DNA 甲基化差异可以作为乳腺癌早期诊断或预后判断的重要依据。有

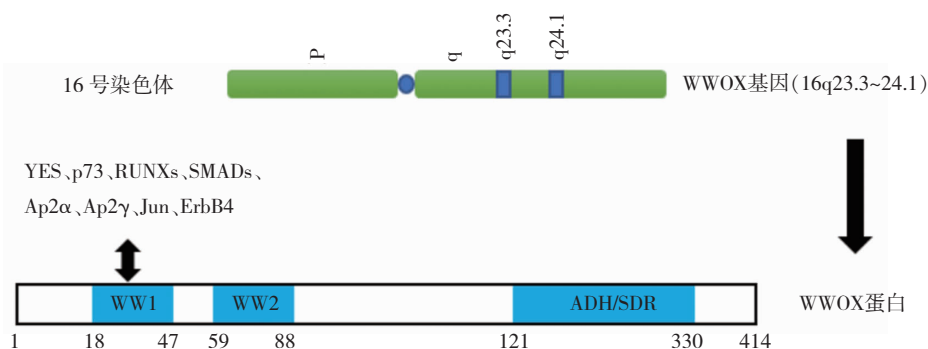


图 1 WWOX 基因的位置和 WWOX 蛋白的结构

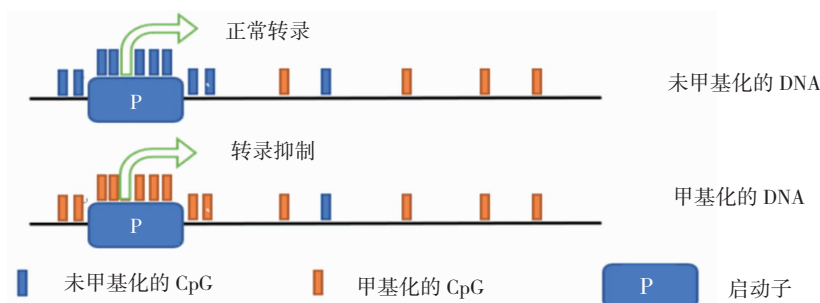


图 2 DNA 启动子的 CpG 甲基化抑制正常转录

研究报道 WWOX 基因的甲基化与乳腺癌的发生有密切关系<sup>[17,27]</sup>。Wang X 等<sup>[28]</sup>通过测定 20 例乳腺癌患者病理组织中的 WWOX 基因启动子和外显子 1 的甲基化水平及 WWOX 表达水平,发现 WWOX 启动子和外显子 1 的 CpG 岛甲基化率分别为 55% 和 45%,在癌旁组织中未发现 WWOX 甲基化。与癌旁组织相比,乳腺癌组织中 WWOX 的转录物水平和蛋白质表达明显降低;与没有发生 WWOX 甲基化的乳腺癌组织相比,WWOX 甲基化的乳腺癌组织中 WWOX 转录物水平和蛋白质表达水平明显降低 ( $P<0.001$ ,  $P=0.008$ )。根据此研究可推测乳腺癌组织中 WWOX 转录物水平和蛋白质表达水平与 WWOX 基因启动子的甲基化率呈负相关,CpG 岛的高甲基化状态抑制了其转录和翻译,并可能参与促进乳腺癌的发生。WWOX 的水平与乳腺癌的 TNM 分期和淋巴结转移呈负相关,是患者总生存率和无病生存期的独立预后因素<sup>[29]</sup>。还有研究报道 WWOX 与乳腺癌骨转移的上皮表型、细胞转移定植和骨转移的自噬有关。在乳腺癌骨转移标本中,WWOX 定位于细胞质核周和细胞核区域。Maroni P 等<sup>[30]</sup>通过构建乳腺癌骨转移的动物模型,对小鼠使用 DNA 甲基转移酶抑制剂地西他滨发现细胞核和细胞质的 WWOX 表达增加,能够抵抗骨转移,延长存活期。这表明 WWOX 可能还参与乳腺癌的侵袭转移过程,DNA 甲基转移酶抑制剂地西他滨能内源性恢复 WWOX 的表达,并且抑制乳腺癌的骨转移,增加患者的生存期,可能具有作为乳腺癌骨转移患者一线治疗药物的潜力。WWOX 基因去甲基化治疗也可能是治疗乳腺癌的新思路和新方法。

### 3.2 WWOX 甲基化与胃癌

胃癌的发病率和死亡率极高,幽门螺杆菌感染、遗传因素、地域环境和饮食习惯等是胃癌发生的重要病因。胃癌早期症状不明显,常被忽略,就诊时多已发展为晚期,加强胃癌致病机制研究是防治胃癌的关键。近年研究发现表观遗传学调控在胃癌的进展过程中发挥重要作用。Guo W 等<sup>[31-32]</sup>发现在食管鳞状细胞癌和胃贲门腺癌组织中,WWOX 的启动子和外显子 1 的甲基化水平明显高于正常组织。WWOX 转录物水平和蛋白质表达水平降低,与 WWOX 基因的杂合性缺失和高甲基化有关。Maeda N 等<sup>[33]</sup>研究发现在胃癌细胞系 (HSC-45、HSC-59) 中,WWOX 呈高甲基化状态,蛋白质和 mRNA 表达降低。用 DNA 甲基转移酶抑制剂 5-氮杂-2'-脱氧胞苷处理 HSC-59 细胞,能够从内源性途径恢复 WWOX 表达,明显抑制胃癌细胞的生长。这表明在胃癌细胞或组织

中 WWOX 基因的甲基化能降低其表达水平,并且可能参与胃癌的发生,DNA 甲基转移酶抑制剂从内源性途径恢复 WWOX 表达的治疗方式也适用于胃癌。但 DNA 甲基转移酶抑制剂能否作为胃癌的一线治疗药物还需要更多的临床试验探究和数据。过表达胃癌细胞系 AGS 中的 SETDB2(组蛋白 H3 赖氨酸 9 三甲基转移酶)可以明显升高 WWOX 基因启动子区域的组蛋白 H3 赖氨酸 9(H3K9)的三甲基化水平,并将 SETDB2 蛋白募集到 WWOX 启动子区域,抑制 WWOX 基因的转录,降低 WWOX 蛋白质的表达,促进肿瘤细胞增殖、浸润和转移<sup>[34]</sup>。Yan J 等<sup>[35]</sup>还通过细胞与幽门螺杆菌共培养的方式,发现幽门螺杆菌感染可以促进 WWOX 基因启动子的甲基化。这些研究表明胃癌细胞中的 SETDB2 可能通过介导 WWOX 基因的甲基化参与胃癌的发生发展。幽门螺杆菌感染导致胃癌发生可能是通过某种途径促进 WWOX 基因启动子甲基化使其自身表达水平降低或缺失,但目前尚未有明确阐述。

### 3.3 WWOX 甲基化与肝癌

我国的肝癌发病率和死亡率极高,严重威胁人类健康,肝癌的防治刻不容缓。目前关于肝癌的防治研究十分广泛,研究报道 WWOX 在肝癌细胞中表达明显降低,过表达 WWOX 能促进肝癌细胞凋亡,抑制肝癌细胞增殖<sup>[18,25]</sup>。Huang C 等<sup>[36]</sup>通过对肝内胆管细胞癌的病理组织分析,发现 WWOX 在肝内胆管细胞癌组织中的表达水平远低于正常组织,并推测与 WWOX 发生高甲基化有关,DNA 甲基转移酶抑制剂 5-氮杂-2'-脱氧胞苷可以内源性激活 WWOX 基因,恢复其表达,抑制肝内胆管细胞癌细胞的增殖和裸鼠移植瘤的浸润生长。WWOX 下调是肝内胆管细胞癌患者总生存率和复发率的不利预测因子。由此可推测 WWOX 基因的甲基化参与了肝癌的发生过程,去甲基化药物 5-氮杂-2'-脱氧胞苷可以抑制肝癌细胞的生长,但能否用于肝癌的临床治疗需要进一步的试验和数据支持。WWOX 可能作为临床上评估肝内胆管细胞癌预后的分子标志物。

### 3.4 WWOX 甲基化与胰腺癌

胰腺癌致死率高,即使手术治疗预后也较差,生存期短。提高胰腺癌的早期诊断和探索更有效的治疗方式是当前研究的主要方向。WWOX 在正常的胰腺导管上皮细胞中有丰富的表达,在胰腺导管内乳头状黏液腺瘤中表达缺失或减少,在胰腺导管内乳头状黏液性癌中表达缺失率较导管内乳头状黏液腺瘤显著增高,WWOX 的甲基化率也随着胰腺导

管上皮细胞的恶性程度而增高<sup>[37]</sup>。由此表明 WWOX 高甲基化导致其表达下调,并可能在胰管上皮细胞的恶性转化过程中起重要作用。Bloomston M 等<sup>[38]</sup>通过免疫组化法检测正常胰腺组织、慢性胰腺炎组织、胰腺癌组织中的 WWOX 表达水平,发现胰腺癌组织中 WWOX 表达明显降低( $P<0.01$ ),WWOX 降低水平与胰腺上皮内瘤变分级呈一致性,并推测染色体脆性位点区域 WWOX 基因的表达缺失是胰腺癌发病机制的早期事件。此研究表明 WWOX 可能作为早期诊断胰腺癌的分子标志物,WWOX 信号通路可能作为胰腺癌靶向治疗的标志物,为胰腺癌的早发现、早治疗提供新的理论基础。

### 3.5 WWOX 甲基化与呼吸系统肿瘤

鼻咽癌和肺癌是我国最常见的呼吸系统肿瘤,发病率和死亡率呈持续增长趋势。DNA 甲基化在肺癌和鼻咽癌中发生率很高,通过检测基因的甲基化作为呼吸系统肿瘤的早期诊断和预后评估提供帮助是目前的研究热点,但呼吸系统肿瘤的特异性甲基化基因目前尚未有统一的阐述。研究发现 WWOX 在鼻咽癌组织中的表达明显下调( $P<0.05$ ),WWOX 的表达水平与临床 TNM 分期显著相关( $P<0.05$ )。在 WWOX 蛋白表达缺失的组织中,WWOX 启动子高甲基化<sup>[39]</sup>,表明 WWOX 启动子的甲基化使 WWOX 表达下调,促进鼻咽癌的发生,WWOX 基因的甲基化可能作为鼻咽癌预后评估的标志物。Baykara O 等<sup>[40]</sup>对 50 名非小细胞肺癌患者的肿瘤组织样品进行 DNA 甲基化检测和 DNA 测序分析。甲基化分析显示 50 名患者中有 38 名存在 WWOX 启动子高甲基化,DNA 测序分析显示外显子 7 突变导致 WWOX 蛋白短链脱氢还原酶改变,推测 WWOX 基因启动子区域的高甲基化和基因突变与肺癌的发生有关。WWOX 在鼻咽癌和肺癌中均呈现高甲基化状态,但能否通过对 WWOX 基因特异性甲基化的检测实现鼻咽癌和肺癌的初筛和早期诊断需要更多的临床研究和数据支持,WWOX 能否作为呼吸系统肿瘤的广谱肿瘤标志物也需进一步研究。

### 3.6 WWOX 甲基化与其他肿瘤

有研究报道头颈部鳞状细胞癌中的 WWOX 由表观遗传改变和遗传突变共同调控,WWOX 基因启动子高甲基化降低 WWOX 表达,6~8 外显子的突变通过影响 WWOX 蛋白的短链脱氢还原酶功能抑制 WWOX 蛋白的功能,头颈部鳞状细胞癌的发生可能是 WWOX 遗传突变和 DNA 甲基化修饰共同促进的<sup>[41]</sup>。Liu CJ 等<sup>[42]</sup>发现 miR-134 在头颈部鳞状细胞癌组织中高表达,并参与介导原位生长和侵袭转移,WWOX 是 miR-134 的靶向基因,WWOX 表达被 miR-134 抑制,过表达 WWOX 能消除其侵袭转移的影响。这些研究表明 WWOX 通路参与头颈部鳞状细胞癌的发生和侵袭转移,WWOX 启动子的高甲基化与 miR-134 的负性调控是否具有相关性需要进一步研究。WWOX 具有作为头颈部鳞状细胞癌靶向基因的可能,外源性导入 WWOX 基因可能作为治疗头颈部鳞状细胞癌的新途径。膀胱癌中 WWOX 表达缺失与肿瘤分级( $P=0.019$ )和吸烟( $P=0.031$ )相关,香烟提取物可以特异性诱导 WWOX 启动子和外显子 1 的高甲基化<sup>[43]</sup>,表明香烟导致膀胱癌的发生可能是通过诱导 WWOX 启动子甲基化使 WWOX 表达下调,WWOX 的缺失也可能作为膀胱癌的

早期诊断标志物。

## 4 总结和展望

检测抑癌基因甲基化水平来实现肿瘤的早期诊断和探索靶向表观遗传治疗方法都是肿瘤防治的研究热点。抑癌基因 WWOX 在多种肿瘤中出现 DNA 甲基化共价修饰,并且与肿瘤发生、浸润和转移密切相关。随着对 WWOX 基因研究的深入,WWOX 基因可能广泛应用于肿瘤的早期诊断、靶向治疗和预后评估等各个方面,但同时也有一些问题待解决。①目前报道的 WWOX 基因甲基化肿瘤样本较少,还需更多的样本数据进行重复验证。②WWOX 对肿瘤发生的调控机制和信号通路尚未有明确的阐述和报道,能否作为广谱抑癌基因需要进一步研究。③DNA 甲基化的检测手段不容易在临床大规模推广使用,具有一定的局限性。使 DNA 甲基化的检测手段变得简便快捷是目前的研究重点。也有报道直接从血液中检测 DNA 的甲基化,WWOX 甲基化能否在血液中检测尚未见报道,也可以作为研究的方向。④DNA 甲基转移酶抑制剂能否更加广泛地应用于临床、能否作为治疗除骨髓增生异常综合征以外的其他与 DNA 甲基化有关的肿瘤有效药物,DNA 甲基转移酶抑制剂是否会激活其他的原癌基因、是否有其他副作用和不良反应也需要进一步的研究和临床试验。

## 参 考 文 献

- [1] Cornel KMC, Wouters K, Van de Vijver K, et al. Gene promoter methylation in endometrial carcinogenesis[J]. *Pathol Oncol Res*, 2019, 25(2):659-667.
- [2] Lee NK, Lee JH, Kim WK, et al. Promoter methylation of PCDH10 by HOTAIR regulates the progression of gastrointestinal stromal tumors[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(46):75307-75318.
- [3] Gayon J. From Mendel to epigenetics: history of genetics[J]. *C R Biol*, 2016, 339(7-8):225-230.
- [4] Bednarek A, Laflin K, Daniel R, et al. WWOX, a novel WW domain-containing protein mapping to human chromosome 16q23.3-24.1, a region frequently affected in breast cancer[J]. *Cancer Res*, 2000, 60(8):2140-2145.
- [5] Bednarek A, Keck-Waggoner C, Daniel R, et al. WWOX, the FRA16D gene, behaves as a suppressor of tumor growth[J]. *Cancer Res*, 2001, 61(22):8068-8073.
- [6] Hussain T, Liu B, Shrock MS, et al. WWOX, the FRA16D gene: a target of and a contributor to genomic instability[J]. *Genes Chromosomes Cancer*, 2019, 58(5):324-338.
- [7] Verma A, Lin F, Tan YC, et al. Biophysical studies and modelling indicate the binding preference of TAZ WW domain for LATS1 PPxY motif[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 502(3):307-312.
- [8] Pucheta-Martinez E, D'Amelio N, Lelli M, et al. Changes in the folding landscape of the WW domain provide a molecular mechanism for an inherited genetic syndrome[J]. *Sci Rep*, 2016, 6:30293.

- [9] Chen YA, Lu CY, Cheng TY, et al. WW domain-containing proteins YAP and TAZ in the Hippo pathway as key regulators in stemness maintenance, tissue homeostasis, and tumorigenesis[J]. Front Oncol, 2019, 9: 60–79.
- [10] Callus BA, Finch-Edmondson ML, Fletcher S, et al. YAPping about and not forgetting TAZ[J]. FEBS Lett, 2018, 593(3): 253–276.
- [11] Abu-Odeh M, Bar-Mag T, Huang H, et al. Characterizing WW domain interactions of tumor suppressor WWOX reveals its association with multiprotein networks[J]. J Biol Chem, 2014, 289(13): 8865–8880.
- [12] Park JW, Han JW. Targeting epigenetics for cancer therapy[J]. Arch Pharm Res, 2019, 4(2): 159–170.
- [13] Dor Y, Cedar H. Principles of DNA methylation and their implications for biology and medicine[J]. Lancet, 2018, 392(10149): 777–786.
- [14] Pfeifer GP. Defining driver DNA methylation changes in human cancer[J]. Int J Mol Sci, 2018, 19(4): 1166–1178.
- [15] Andersen GB, Tost J. A summary of the biological processes, disease-associated changes, and clinical applications of DNA methylation[J]. Methods Mol Biol, 2018, 1708: 3–30.
- [16] Klose RJ, Bird AP. Genomic DNA methylation: the mark and its mediators[J]. Trends Biochem Sci, 2006, 31(2): 89–97.
- [17] Abdeen SK, Aqeilan RI. Decoding the link between WWOX and p53 in aggressive breast cancer[J]. Cell Cycle, 2019, 18(11): 1177–1186.
- [18] Yu J, Hu M, Chen W, et al. Expression of B cell-specific moloney murine leukemia virus integration site 1(BMI-1) and WW domain-containing oxidoreductase(WWOX) in liver cancer tissue and normal liver tissue[J]. Med Sci Monit, 2018, 24: 6673–6679.
- [19] 冯晓洁, 雷 霏, 王 薇. WWOX 对胰腺癌细胞活性、凋亡及 ATP 含量影响及机制初步研究[J]. 临床和实验医学杂志, 2018, 17(13): 1367–1371.
- [20] 黄春妮, 杨 峥, 黄 健, 等. 鼻咽癌患者组织中 WWOX 和 MDR1 基因的表达[J]. 临床检验杂志, 2016, 34(10): 765–768.
- [21] Zheng Q, Zhou Y, You Q, et al. WWOX inhibits the invasion of lung cancer cells by downregulating RUNX2[J]. Cancer Gene Ther, 2016, 23(12): 433–438.
- [22] He D, Zhang Y, Zhang N, et al. Aberrant gene promoter methylation of p16, FHIT, CRBP1, WWOX, and DLC-1 in Epstein-Barr virus-associated gastric carcinomas[J]. Med Oncol, 2015, 32(4): 92.
- [23] Li G, Sun L, Mu Z, et al. Ectopic WWOX expression inhibits growth of 5637 bladder cancer cell *in vitro* and *in vivo*[J]. Cell Biochem Biophys, 2015, 73(2): 417–425.
- [24] Lin JT, Li HY, Chang NS, et al. WWOX suppresses prostate cancer cell progression through cyclin D1-mediated cell cycle arrest in the G<sub>1</sub> phase[J]. Cell Cycle, 2015, 14(3): 408–416.
- [25] Hu B, Tan JW, Zhu GH, et al. WWOX induces apoptosis and inhibits proliferation of human hepatoma cell line SMMC-7721[J]. World J Gastroenterol, 2012, 18(23): 3020–3026.
- [26] Schrock MS, Huebner K. WWOX: a fragile tumor suppressor[J]. Exp Biol Med(Maywood), 2015, 24(3): 296–304.
- [27] Sharma D. Quest for tangible biomarkers for triple-negative breast cancer[J]. Cancer Res, 2019, 79(8): 1746–1748.
- [28] Wang X, Chao L, Jin G, et al. Association between CpG island methylation of the WWOX gene and its expression in breast cancers[J]. Tumour Biol, 2009, 30(1): 8–14.
- [29] Shen R, Wu T, Huang P, et al. The clinicopathological significance of ubiquitin-conjugating enzyme E2C, leucine-rich repeated-containing G protein-coupled receptor, WW domain-containing oxidoreductase, and vasculogenic mimicry in invasive breast carcinoma[J]. Medicine (Baltimore), 2019, 98(16): e15232.
- [30] Maroni P, Matteucci E, Bendinelli P, et al. Functions and epigenetic regulation of WWOX in bone metastasis from breast carcinoma: comparison with primary tumors[J]. Int J Mol Sci, 2017, 18(1): E75.
- [31] Guo W, Wang G, Dong Y, et al. Decreased expression of WWOX in the development of esophageal squamous cell carcinoma[J]. Mol Carcinog, 2013, 52(4): 265–274.
- [32] Guo W, Dong Z, Dong Y, et al. Genetic and epigenetic alterations of WWOX in the development of gastric cardia adenocarcinoma[J]. Environ Mol Mutagen, 2013, 54(2): 112–123.
- [33] Maeda N, Semba S, Nakayama S, et al. Loss of WW domain-containing oxidoreductase expression in the progression and development of gastric carcinoma: clinical and histopathologic correlations[J]. Virchows Arch, 2010, 457(4): 423–432.
- [34] Nishikawaji T, Akiyama Y, Shimada S, et al. Oncogenic roles of the SETDB2 histone methyltransferase in gastric cancer[J]. Oncotarget, 2016, 7(41): 67251–67265.
- [35] Yan J, Zhang M, Zhang J, et al. Helicobacter pylori infection promotes methylation of WWOX gene in human gastric cancer[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2011, 408(1): 99–102.
- [36] Huang C, Tian Y, Peng R, et al. Association of downregulation of WWOX with poor prognosis in patients with intrahepatic cholangiocarcinoma after curative resection[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2015, 30(2): 421–433.
- [37] Nakayama S, Semba S, Maeda N, et al. Hypermethylation-mediated reduction of WWOX expression in intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas[J]. Br J Cancer, 2009, 100(9): 1438–1443.
- [38] Bloomston M, Kneile J, Butterfield M, et al. Coordinate loss of fragile gene expression in pancreatobiliary cancers: correlations among markers and clinical features[J]. Ann Surg Oncol, 2009, 16(8): 2331–2338.
- [39] Yang Z, Lan H, Chen X, et al. Molecular alterations of the WWOX gene in nasopharyngeal carcinoma[J]. Neoplasia, 2014, 61(2): 170–176.
- [40] Baykara O, Demirkaya A, Kaynak K, et al. WWOX gene may contribute to progression of non-small-cell lung cancer(NSCLC)[J]. Tumour Biol, 2010, 31(4): 315–320.
- [41] Ekizoglu S, Bulut P, Karaman E, et al. Epigenetic and genetic alterations affect the WWOX gene in head and neck squamous cell carcinoma[J]. PLoS One, 2015, 10(1): e115353.
- [42] Liu CJ, Shen WG, Peng SY, et al. miR-134 induces oncogenicity and metastasis in head and neck carcinoma through targeting WWOX gene[J]. Int J Cancer, 2014, 134(4): 811–821.
- [43] Yang W, Cui S, Ma J, et al. Cigarette smoking extract causes hypermethylation and inactivation of WWOX gene in T-24 human bladder cancer cells[J]. Neoplasia, 2012, 59(2): 216–223.

(责任编辑:唐秋姗)