

1、18 β -glycyrrhetic acid inhibited mitochondrial energy metabolism and gastric carcinogenesis through methylation regulated TLR2 signaling pathway.

18 β -甘草次酸通过甲基化调控 TLR2 信号通路抑制线粒体能量代谢和胃癌发生。

期刊: Carcinogenesis

影响因子: 5.072

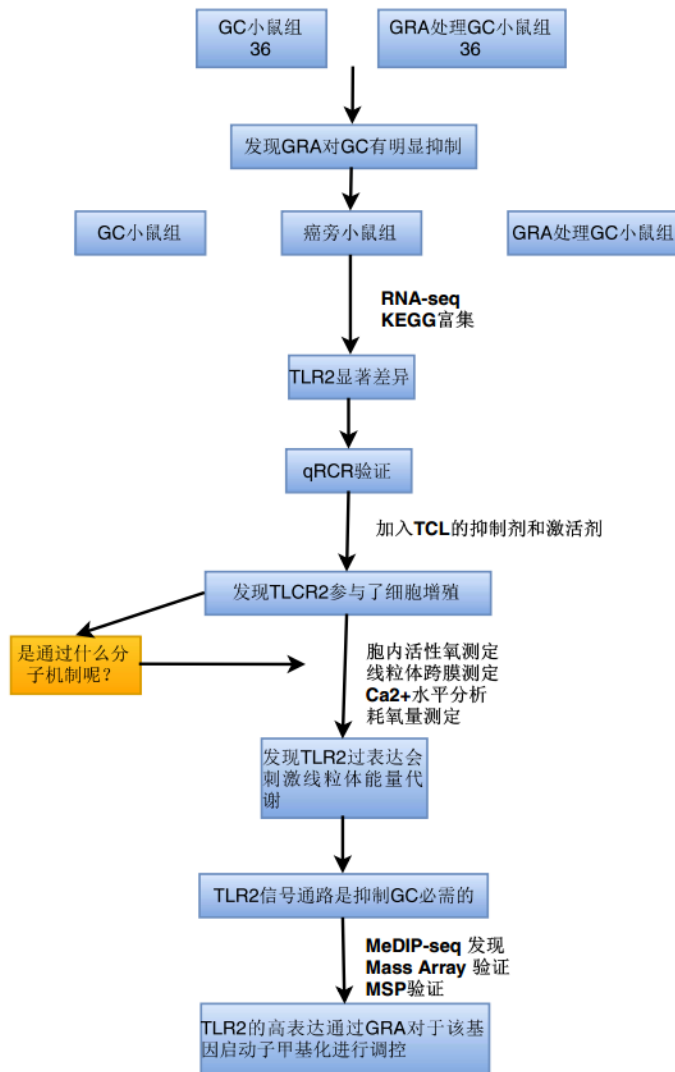
发表时间: 2018/10/26

使用服务: MeDIP-Seq

研究背景

胃癌是最常见的恶性肿瘤之一,来自国际癌症控制联盟(UICC)的统计数据显示,2012年全球发生了95.1万例新病例和72.3万例胃癌死亡,占有恶性肿瘤的发生率和死亡率的第4位和第3位。中国癌症登记报告显示,2013年胃癌新发病例约42.7万例,死亡301万例,估计2015年胃癌发病率和死亡率仅次于肺癌。胃癌已成为严重的公共卫生问题;因此,以降低胃癌的发生率的胃癌的早期干预和化学预防治疗探讨势在必行。18 β -甘草次酸(GRA)是存在于甘草根部的一种天然酚类物质。已有过相关报道,GRA具有抗炎、抗肿瘤等药理作用。虽然各种基因和通路,如典型的Wnt/PGE2-EP2,活性氧(ROS)/PKC- α /ERK途径,都被证明是GRA潜在靶点,但由GRA调控的分子机制还未被了解透彻。

研究思路



研究结果

通过分析胃癌小鼠模型 GRA 治疗前后的整个转录组基因表达的变化，并与甲基化的变化进行关联。最后发现 GRA 预处理可下调 TLR2 信号通路，TLR2 的过表达会促进线粒体能量代谢，ROS 生成、GC 细胞增殖和胃癌发生，证明 GRA 是一种有前途的胃癌预处理和治疗药物。

参考文献

Cao D, Wu Y, Jia Z, et al. 18 β -glycyrrhetic acid inhibited mitochondrial energy metabolism and gastric carcinogenesis through methylation regulated TLR2 signaling pathway[J]. Carcinogenesis.

2、 Genome-wide DNA methylation profiling of primary colorectal laterally spreading tumors identifies disease-specific epimutations on common pathways.

伯豪客户甲基化研究揭示结直肠横向扩散肿瘤的特定通路甲基化改变

期刊: International Journal of Cancer

影响因子: 7.34

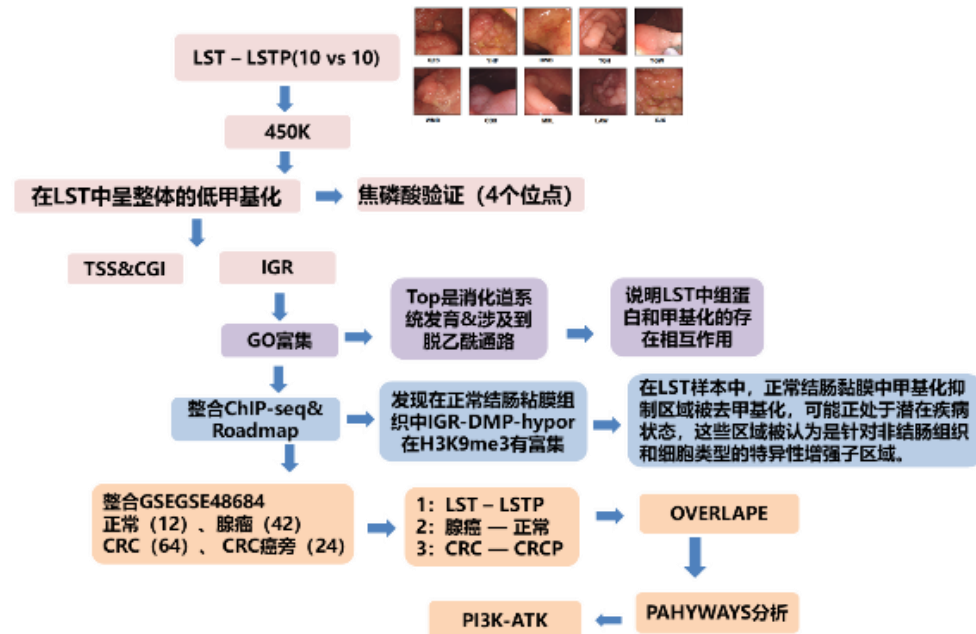
发表时间: 2018/9

使用服务: Infinium Human Methylation 450K BeadChip microarray & 焦磷酸测序验证

研究背景

Colorectal laterally spreading tumors (LSTs, 结直肠横向扩散肿瘤) 可以生长到非常大, 但很少发展到侵袭细胞, 发展到癌症几率也相对较低。作者的目的是对中国 LST 患者的 DNA 甲基化进行系统的定义, 并与正常对照, 检测哪些基因发生了异常甲基化, 开展了两个层面的研究: i) 定义 LSTs 的 DNA 甲基化特征, 特别是对于通常易被忽略的基因组间区域; ii) 明确腺瘤与 LSTs 的主要 DNA 甲基化差异, 加深对 LST 肿瘤发生具体生物学过程的深入了解。

研究思路



研究结果

结果表明 LST 在全基因组范围内呈低甲基化，特别是在 IGR（基因间区）有 1018 个低甲基化位点。与 TSS 和 ICG 区域显著差异探针的富集结果相比，IGR 区域对应的基因，并与特定的组蛋白修饰相关。低甲基化 IGR 区域常被标注为非结肠组织的组织特异性调控元件，在正常结肠黏膜中通常表现为表观遗传沉默。通过整合公共数据，作者定义了腺瘤、LSTs 和结肠腺癌的共性和特异性表观遗传学特征。三种疾病共有 435 个高甲基化差异甲基化探针(DMPs)和差异甲基化区域(DMRs)， 517 个低甲基化差异探针(DMPs)和 DMRs。然而，对通路水平分析发现，不同的疾病可能通过不同的表观遗传变化来扰乱特定的通路。在 LST 和腺瘤之间，发现包括 Ras 信号通路和 Rap1 信号通路在内的 8 条通路是常见的靶向性通路，但表观模式却是相反的。癌前状态和癌发状态的比较揭示了 PI3K-Akt 通路是控制恶性进展的关键通路。

参考文献

Zhu L , Yan F , Wang Z , et al. Genome-wide DNA methylation profiling of primary colorectal laterally spreading tumors identifies disease-specific epimutations on common pathways[J]. International Journal of Cancer, 2018.

3、CpG Methylation Signature Predicts Recurrence in Early-Stage Hepatocellular Carcinoma: Results from a Multicenter Study

伯豪客户发现预测早期肝癌后可复发的甲基化标志物

期刊: J Clin Oncol

影响因子: 20.982

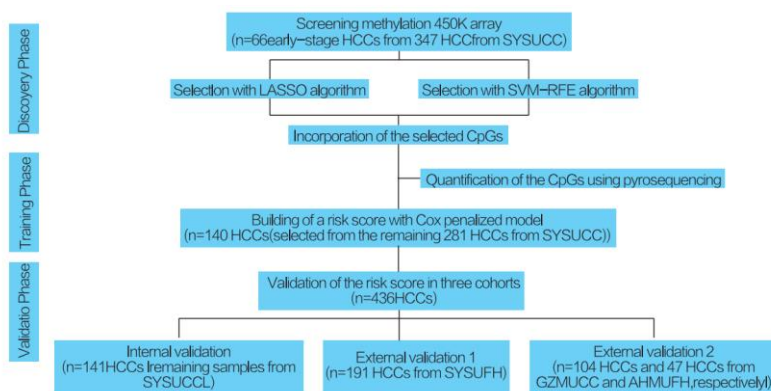
发表时间: 2017

使用服务: Infinium Human Methylation 450K BeadChip microarray

研究背景

在全世界范围内, 每年因肝癌死亡的病例超过 50 万, 是主要的致死恶性肿瘤之一。在过去的十年里, 随着影像学的进步以及健康体检的普及, 越来越多的肝癌病人在患病早期被发现。但由于肝脏捐赠者的短缺, 外科肝脏切除术仍然是治疗早期肝癌病人的最主要方法。目前对于术后患者缺乏准确预测体系或标志物。本研究建立了一种预测早期肝癌病人术后复发的模型。

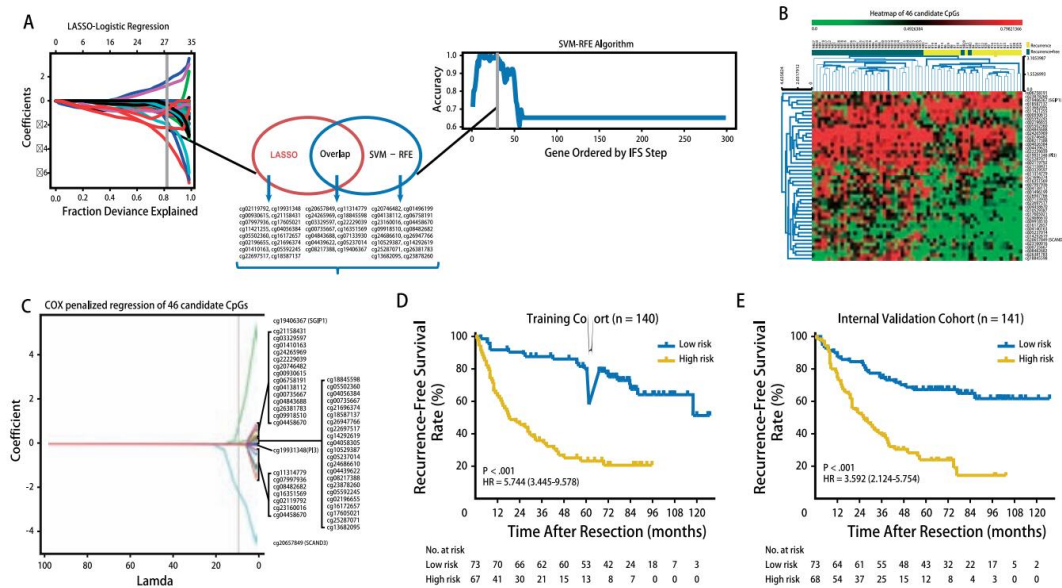
研究思路



研究结果

研究这采用 450K 芯片检测了 66 例病人样本, 过滤得到 2550 个差异位点。通过比较两种算法得到的差异 CpG 位点, 共筛选出 46 个 CpG 位点。研究者随后在一组内部样本和两组外部样本进行了检测。为了建立临床上可用于预测个体复发的模型, 综合考虑了协变量后, 研究者用诺模图建立了可以用来预测的模型, 三个矫正点的检测均得到理想结果。最终, 研究者

建立了一种诺模图，用来预测早期肝癌患者的术后复发风险。



差异CpG位点筛选及诺模图模型建立

寻找早期肝癌预后模型——作者背后故事

在广州工作的一对堂兄弟，接连半年内相继发现肝癌，这对一个家庭来说打击巨大。不幸中的万幸，肿瘤都小，兄弟两诊断为早期肝癌。于是托了关系，找到知名教授手术，顺利的完成手术。但令人意外的是，同样接受根治性手术的早期肝癌，哥哥半年不到就复发了，庆幸的是弟弟一直没有问题。

这样的情况不仅仅出现在这对兄弟上，国内外研究均显示即使早期肝癌，根治术后复发率都是接近一半。到底是什么原因导致的兄弟两如此迥异的结局？这不仅困惑家属，也同样困扰着责任心极强的主刀大夫。分子生物学差异可能是背后的元凶，而如何在浩瀚如海的众多基因中寻找差异，一直制约着转化医学进一步发展。

高通量大数据的技术为上述问题的解决提供了有力工具。最近，中山大学等联合国内数家单位，借助上海国家生物工程中心的伯豪生物芯片有限责任公司平台，完成全基因组 DNA 甲基化高通量芯片检测，筛选出三个与肝癌复发的基因，这些基因能在多中心大样本良好的区分复发和未复发病，相关结果发表在国际临床肿瘤学顶尖杂志 *journal of clinical oncology*。该结果有望为早期肝癌患者提前预警，也为肝癌靶向治疗提供潜在作用靶点。

参考文献

Qiu J , Peng B , Tang Y , et al. CpG Methylation Signature Predicts Recurrence in

Early-Stage Hepatocellular Carcinoma: Results From a Multicenter Study[J]. Journal of Clinical Oncology, 2017, 35(7):734-742.

4 、 HOPX hypermethylation promotes metastasis via activating SNAIL transcription in nasopharyngeal carcinoma

伯豪客户《Nature Communications》甲基化研究揭示鼻咽癌治疗新靶点

期刊：Nat Commun

影响因子：11.329

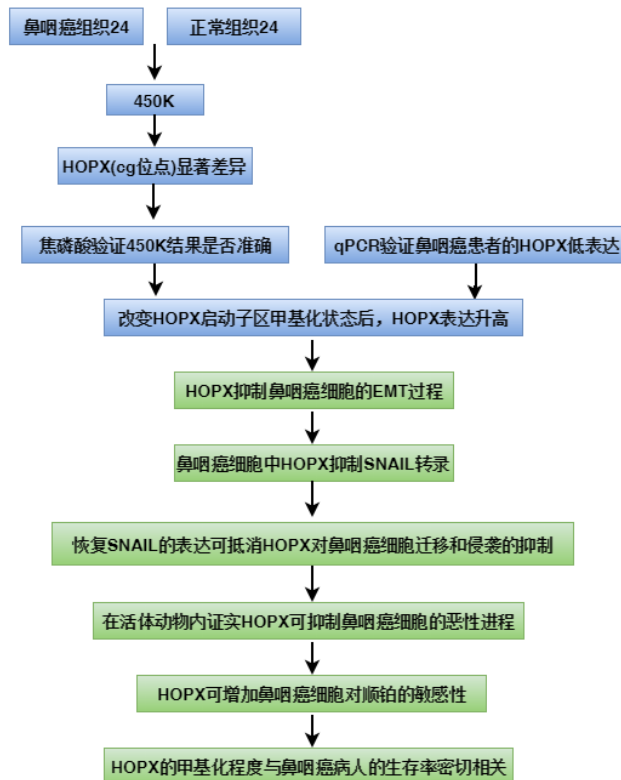
发表时间：2017

使用服务：Infinium Human Methylation 450K BeadChip microarray

研究背景

中国华南地区，鼻咽癌有较高的发病率。目前，鼻咽癌病人的治疗方案主要取决于病人的 TNM 分期。但是，约 30%的鼻咽癌病人虽然处于相同的 TNM 分期，采用相同的治疗方案，其结果也不尽相同。表观层面的改变对于肿瘤起始和发展，发挥着重要的作用。目前，在鼻咽癌转移发生过程中表观的改变并不清楚，也没有预测模型精确的筛选出高转移风险的鼻咽癌病人。中山大学附属肿瘤医院的科学工作者，采用甲基化 450K 芯片在全基因组范围内鉴定了鼻咽癌病人特异的转录因子 HOPX。该研究为鼻咽癌诊断提供了新的生物标记，为鼻咽癌的治疗提供了新的靶点。

研究思路



研究结果

鼻咽癌病人中 HOPX 启动子区高甲基化导致的其表达量降低, 促进了鼻咽癌细胞的迁移和侵袭。这一生物学进程是由于 HOPX 在生物体内与 HDAC2 结合, 能够抑制 SRF 依赖的 SNAIL 的转录。HOPX 的甲基化程度与临床鼻咽癌病人的生存率高度相关。这一研究结果为鼻咽癌病人的恶性诊断提供了重要依据, 丰富了鼻咽癌的治疗靶点。

参考文献

Ren X , Yang X , Cheng B , et al. HOPX hypermethylation promotes metastasis via activating SNAIL transcription in nasopharyngeal carcinoma[J]. Nature Communications, 2017, 8:14053.

5、IFI44L promoter methylation as a blood biomarker for systemic lupus erythematosus

IFI44L 基因甲基化水平可以作为红斑狼疮诊断标志物

期刊：Ann Rheum Dis

影响因子：10.377

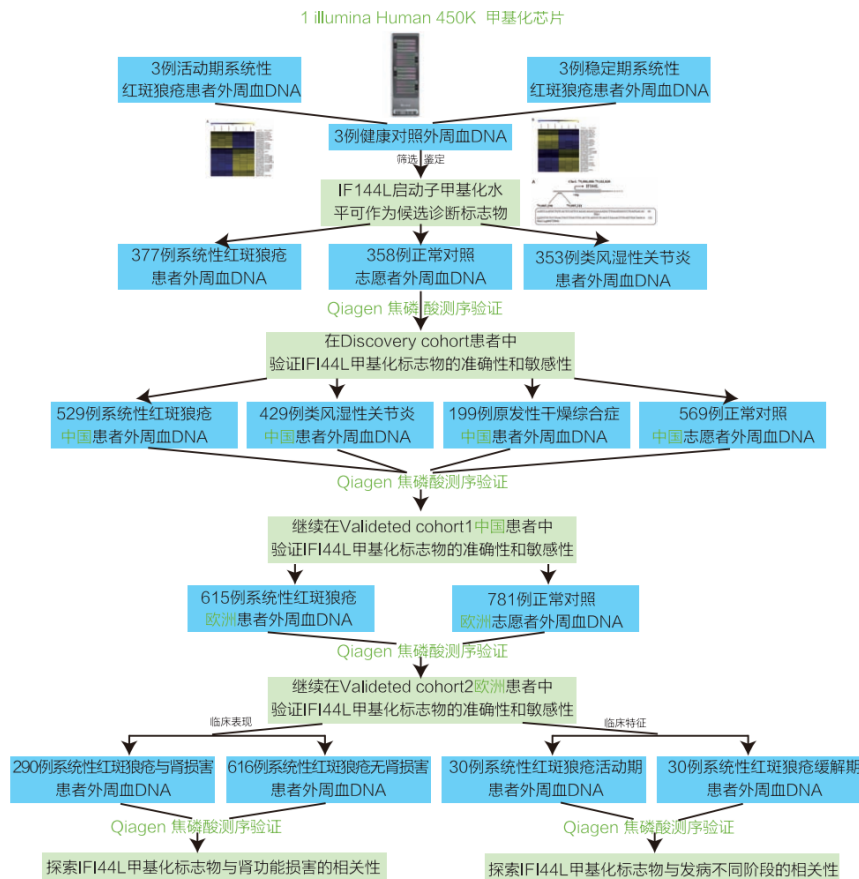
发表时间：2016

使用服务：Infinium Human Methylation 450K BeadChip microarray 及焦磷酸测序

研究背景

系统性红斑狼疮，俗称“蝴蝶病”，是一种以过量产生多种自身抗体和多器官受累为特征的慢性炎症性自身免疫性疾病。患者体内存在多种自身抗体，抗体与抗原结合形成免疫复合物沉淀在靶组织中，引起一系列炎性介质释放，从而造成器官组织的损伤。SLE的一个重要特征是自身抗体的存在，如 anti-核抗体(ANAs)、anti-双链 DNA (dsDNA)抗体、anti-smith (Anti-Sm)抗体等，这些抗体已被作为 SLE 患者的常规血清学标志物。然而，目前可用的 SLE 实验室标记有明显的局限性。由于该疾病的显著异质性，以及验证单个生物标志物所需要的复杂而严格的过程，目前能够帮助诊断 SLE 的共识生物标志物数量非常有限。过去多项研究以表明在红斑狼疮患者中，SLE 呈现出全局的低甲基化，特别是 IFN（干扰素基因中也是显著的低甲基化）

研究思路



研究结果

研究人员首次利用 DNA 甲基化芯片筛选出在系统性红斑狼疮患者外周血 DNA 中的差异甲基化位点，在中南大学湘雅二医院完成了 337 名系统性红斑狼疮患者、353 名类风湿性关节炎患者以及 358 名正常人外周血 DNA 样本检测，筛选鉴定出 IF144L 基因甲基化水平可作为系统性红斑狼疮诊断的标志物，并进一步在 529 名系统性红斑狼疮患者、426 名类风湿性关节炎患者、199 名干燥综合征患者以及 569 名正常人中验证了该标志物的特异性和敏感性。随后，Amr H. Sawalha 教授在欧洲系统性红斑狼疮人群中进行了相关炎症。

该研究成果是基础研究转为临床诊疗应用的一项重大科技突破，对于展开系统性红斑狼疮的精准治疗、提高其临床诊疗水平具有十分重要的意义，拥有巨大的临床推广应有前景，也标志着我国科学家已跻身自身免疫系统疾病研究领域的国际领先行列。

参考文献

Zhao M , Zhou Y , Zhu B , et al. IFI44L promoter methylation as a blood biomarker for systemic lupus erythematosus[J]. Annals of the Rheumatic Diseases, 2016, 75(11):1998.

6、Genome-wide DNA methylation analysis identifies candidate epigenetic markers and drivers of hepatocellular carcinoma

伯豪客户通过数据挖掘确定肝癌的表观标记物和驱动基因

期刊：Brief Bioinform

影响因子：8.399

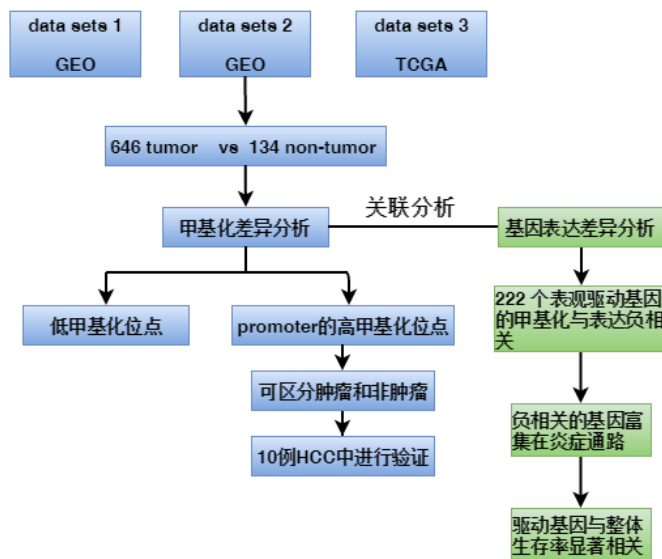
发表时间：2016

使用服务：Infinium Human Methylation 450K BeadChip microarray

研究背景

在全世界范围内，每年因肝癌死亡的病例超过 50 万，是主要的致死恶性肿瘤之一。DNA 甲基化作为关键的表观调控因子，在癌症形成和进程中扮演重要作用。随着临床来源全基因组甲基化数据的积累，作者通过挖掘数据库中现有的甲基化数据和基因表达数据，研究了 HCC 的甲基化模式以及甲基化对基因表达的影响。

研究思路



研究结果

DNA 甲基化改变是分子的标志癌症。主要的改变可以从三个特征方面：全局甲基化的改变，局部位点水平甲基化的改变（特别是 CpG 岛和启动子中的超甲基化）及其对基因表达的影响。作者以 HCC 为例，全基因组的甲基化分析表明，在 HCC 的发展过程中，DNA 甲基化模式表现为在不断变化着：约 90% 的肿瘤样本获得许多 GDH（低甲基化位点）或 CIMP（表型相关的 CGI）。同样差异甲基化分析也显示在肿瘤中许多启动子区域被选择性地高甲基化。该基于 10 个选定的超甲基化位点的分类器可以很好的区分肿瘤和非肿瘤样本。可进一步研究这些位点作为候选分子标记物。通过基因表达的综合分析，确定了 222 个候选表观遗传驱动基因其表达受启动子甲基化的强烈负调控。几个高置信度的候选基因，包括 SFN, SPP1 和 TKT，与 HCC 患者的总体存活率显著相关。总之，这项研究表明候选基因的 DNA 甲基化改变是良好的发现生物标志物，并且其对基因表达的影响可以扩展癌症的认知。

参考文献

Zheng Y, Huang Q, Ding Z, et al. Genome-wide DNA methylation analysis identifies

candidate epigenetic markers and drivers of hepatocellular carcinoma[J]. Briefings in Bioinformatics, 2016:bbw094.

7、High salt promotes autoimmunity by TET2-induced DNA demethylation and driving the differentiation of Tfh cells

伯豪客户发现高盐饮食可通过调控甲基化促进系统性红斑狼疮的进程

期刊: Sci Rep

影响因子: 5.228

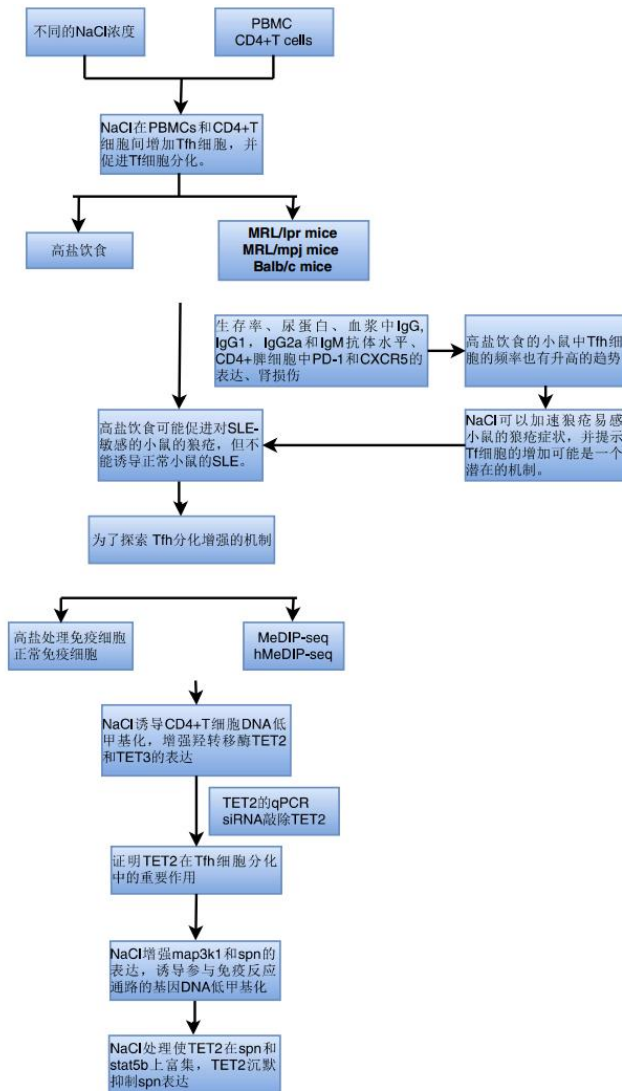
发表时间: 2016

使用服务: MeDIP-Seq

研究背景

系统性红斑狼疮(SLE)是一种多系统的自身免疫性疾病,主要影响女性(男女比例为 9 比 1)。SLE 的特征是患者的循环血液中存在多种自身抗体,以及自身反应性 T 淋巴细胞和 B 淋巴细胞。虽然 SLE 的直接病因尚未明确,但许多因素被认为是导致 SLE 免疫失调的原因,包括遗传易感性、激素和环境因素。系统性红斑狼疮的发生是由于遗传易感性的个体遇到某些可变的环境诱因,可能包括饮食、毒素、运动等。最近发现,通过诱导致病性 Th17 细胞,增加盐(氯化钠, NaCl)的摄取可促进实验性自身免疫性脑脊髓炎(EAE)。NaCl 的这种作用是通过激活 MAPK/p30 通路实现。先前的研究表明,过量的 NaCl 摄取会影响先天免疫系统,主要导致巨噬细胞活化状态的改变,甚至可能影响调节性 T 细胞的抑制能力。因此,本研究的目的之一是研究 NaCl 是否也影响其他免疫细胞,并促进 SLE 的发展。

研究思路



研究结果

高盐饮食加速了狼疮易发(MRL/lpr)小鼠的狼疮样症状。然而，高盐饮食对 Balb/c 和 MRL/mpj 小鼠的影响并不明显。NaCl 处理的 CD4+T 细胞表现出 DNA 低甲基化和 DNA 羟甲基化增加，这可能与羟转移酶 TET2 和 TET3 水平升高有关。加入 NaCl 后，TET2 在 spn 和 stat5b 上富集。沉默 TET2 可降低 spn 基因表达，抑制 Tfh 细胞分化。我们的研究首次阐明了 NaCl 在免疫紊乱中的重要性，并揭示了表观遗传学在潜在机制中的作用。

参考文献

Wu H , Huang X , Qiu H , et al. High salt promotes autoimmunity by TET2-induced DNA demethylation and driving the differentiation of Tfh cells[J]. Scientific Reports, 2016, 6:28065.

8 、 Epigenome-wide association study identifies Behc, et's disease-associated methylation loci in Han Chinese

汉族人群的大规模白塞病 EWAS 研究

期刊：RHEUMATOLOGY

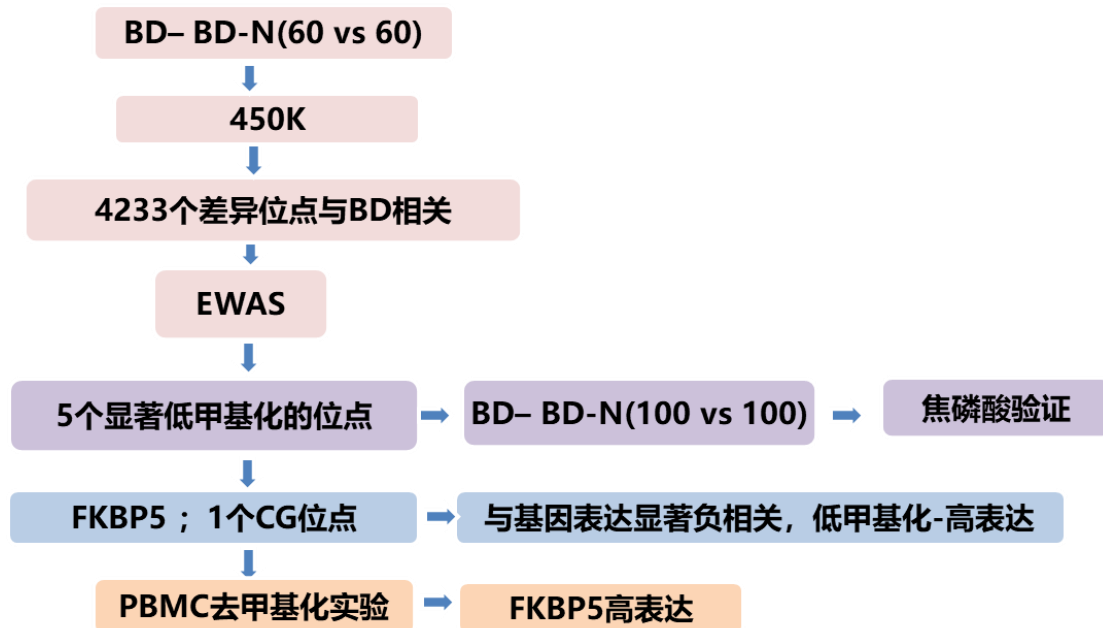
影响因子：5.68

发表时间：2019

使用服务：Infinium Human Methylation 450K BeadChip microarray

研究背景

葡萄膜炎是世界上致盲的主要原因之一。白塞病(BD)是中国最常见的葡萄膜炎之一，是一种全身性血管炎，表现为反复发作的葡萄膜炎、口腔癌、生殖器溃疡、关节炎和皮肤病变等多种症状。但到目前为止，BD的致病机制尚不清楚。因此，作者对60名BD患者和60名健康对照者的全血样本进行全基因组甲基化研究。



研究结果

采用 450K 芯片对 60 例 BD 患者和 60 例健康对照者的全基因组 DNA 甲基化进行比较, 找到 5 个显著差异的 cg 位点。为了进一步证实作者的发现, 又使用焦磷酸测序对发现队列(60 例 BD 患者和 60 例健康对照组)和第二组独立验证队列(40 例 BD 患者和 40 例健康对照组)中对 5 个位点进行了验证。在综合分析中, 所有 5 个位点均与 BD 显著相关, 其中最显著的位点位于 5'utr of FKBP5(cg03546163)。同时采用 qPCR 法检测 FKBP5 和 FLJ43663 在全外周血和 PBMC (外周血单核细胞) 培养物中的 mRNA 水平。结果显示 BD 患者的 FKBP5 mRNA 水平大于健康对照组。另外 PBMC 使用 DAC (地他西滨, 去甲基化药物) 治疗后的 FKBP5 mRNA 水平也大于治疗前的。最后研究结果表明, 异常的 DNA 甲基化, 在 BD 的发病机制中起着重要的作用。

参考文献

Yu H S , Du L P , Yi S L , et al. Epigenome-wide association study identifies Behcet's disease-associated methylation loci in Han Chinese [J]. RHEUMATOLOGY, 2019.