·综 述·

DNA 甲基化与多发性骨髓瘤

张家铭, 胡维新*

（中南大学 生物科学与技术学院, 分子生物学研究中心, 中国湖南 长沙 410078）

摘 要: DNA 甲基化是目前肿瘤领域研究中研究最多的表观遗传学机制之一. 主要发生在 DNA 的 CpG 岛. DNA 的甲基化通过甲基转移酶(DNA methyltransfeases, DNMTs)完成. DNA 甲基化在多种肿瘤的发生、发展中都起到了重要的作用. 大量研究发现, 甲基化与多发性骨髓瘤的发生、发展及诊断治疗等有密切关系. 深入探讨多发性骨髓瘤(MM)相关的甲基化可为 MM 发病机制的研究及治疗提供新的思路.

关键词: 甲基化; 基因; 多发性骨髓瘤(MM)

中图分类号: R733.3 **文献标识码**: A **文章编号**: 1007-7847(2013)03-0278-05

DNA Methylation and Mutiple Myeloma

ZHANG Jia-ming, HU Wei-xin*

(*Molecular Biology Research Center, School of Biological Science and Technology, Central South University, Changsha* 410078, *Hunan, China*)

Abstract: DNA methylation is one of the most widely studied epigenetic events in tumor research. DNA methylation usually occurs at CpG island. DNA methylation is mediated by DNA methyltransfeases (DNMTs). DNA methylation plays an important role in the development and progression of lots of cancers. A great number of studies had indicated a strong correlation between the multiple myeloma (MM) and methylation. Further studies on the MM associated methylation may provide new sights into MM pathogenesis and its diagnosis and treatment.

Key words: methylation; gene; multiple myeloma (MM)

(*Life Science Research*, 2013, 17(3): 278~282)

多发性骨髓瘤(mutiple myeloma, MM)是来源于终末分化的 B 淋巴细胞的恶性肿瘤, 以患者中大量浆细胞的克隆性增生为特征, 并且会造成骨质破坏和异常免疫球蛋白大量生成. 在造血系统肿瘤中占 10%, 占全部恶性肿瘤的 1%. 目前临床 MM 治疗的有效率和完全转换率有所提高, 但其复发率依然很高, 使多发性骨髓路成为一种不能治愈的疾病. 目前研究发现, MM 发生涉及多基因的功能异常, 如基因缺失、基因表观遗传学改变. DNA 甲基化是表观遗传学改变的主要改变方式之一, 与多发性骨髓瘤的发生有着密切的关系, 是近几年研究的热点, 本文就 MM 中 DNA 甲基化的研究状况综述如下.

1 DNA 甲基化与肿瘤

DNA 甲基化属于表观遗传学的范畴, 即非基因序列改变而导致的可遗传的基因表达的改变. DNA 甲基化是在 DNA 甲基转移酶(DNA methyltransferase, DNMT)的催化下, 将 S 腺苷甲硫氨酸的甲基转移到胞嘧啶的第 5 位碳原子上, 形成 5-甲基胞嘧啶, 从而生成甲基化的 DNA. 在真核细胞中, CpG 二核苷酸是 DNA 甲基化的主要位点,

收稿日期: 2013-01-03; **修回日期**: 2013-02-21

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81071947); 中南大学研究生自主探索创新基金资助项目(2012zzts131)

作者简介: 张家铭(1987-), 男, 山西原平人, 硕士研究生, 主要从事基因结构与功能的研究; * 通讯作者: 胡维新(1950-), 男, 湖南汝城人, 中南大学生命科学与技术学院教授, 博士生导师, 主要从事基因结构与功能的研究, Tel: 0731-2355280, E-mail: weixinhu@yahoo.com.cn.

在人类基因组中占 10%左右，在基因组中分布不均匀，处于某些区域的 CpG 的密度比其他区域高出 10~20 倍. 这些区域称为 CpG 岛. CpG 岛长度一般为 0.5~2 kb，通常位于管家基因或组织特异表达基因 5′端调控区的启动子区，也可以延伸至基因外显子区[1]. CpG 岛的甲基化状态与基因的表达密切相关. 正常情况下 CpG 岛处于非甲基化状态，此时基因可以正常表达，当其发生甲基化时，则会抑制基因的转录调控，从而抑制基因的表达. 鉴于甲基化在基因表达调控中所起的重要作用. 近年来，对肿瘤细胞中 DNA 甲基化异常现象的分析成为了一个热点，目前已取得了许多重大的进展，但依然有许多问题有待解决. 甲基化异常分为超甲基化和低甲基化，前者是指正常组织中不发生甲基化的位点被甲基化，后者是指在正常组织中甲基化的位点发生了去甲基化.

2　DNA 超甲基化与 MM

前面已经提到基因启动子区的 CpG 岛在正常状态下一般是非甲基化的，当其发生甲基化时，会导致基因转录沉寂，使重要基因如抑癌基因、DNA 修复基因等丧失功能，从而导致正常细胞的生长分化调控失常，以及 DNA 损伤不能被及时修复，这与多种肿瘤形成密切相关. Paz 等[2]通过对 70 个肿瘤细胞系中 15 个基因的启动子区域进行甲基化分析，该研究共涉及到 12 种不同的肿瘤，包括了结直肠癌、甲状腺瘤、神经胶质瘤、肺癌、黑素瘤、乳腺癌、前列腺癌、头颈部肿瘤、膀胱瘤、肾肿瘤、白血病和淋巴瘤. 研究的目标基因有 *P*16、*P*14、*P*15、*P*73、*TIMP*-3、*GSTP*-1、*BRACA*1 等，研究发现每种肿瘤中至少有一个基因的启动子区域发生了甲基化. Yoo 等[3]对肾透明细胞癌的甲基化状态进行了分析，通过正常细胞比较筛选出了许多候选基因，其中 *IL*-8 的甲基化尤为显著. 同时对组织的研究也发现了同样的结果. Ozdemir 等[4]分析了 75 例卵巢癌中 24 个抑癌基因的甲基化状态，发现有 17 个抑癌基因呈现甲基化异常，其中 *CDKN*2*B* 基因的 *CDKN*2*B*、*CDH*13 和 *RASSF*1 这 3 个基因甲基化异常出现的频率最高. Hibi 等[5, 6]对 42 例肝癌患者进行了研究，在 11 例（26%）患者中检测到 *UNC*5*C* 基因启动子区呈甲基化状态. 又对 38 例胃癌患者进行了研究，在 7 例（18%）患者中检测到 W*NT*5*A* 基因处于甲基化状态.

近年来随着研究的深入，发现 MM 中甲基化现象非常普遍，在 MM 的形成过程中起到了非常重要的作用. Heller 等[7]通过芯片技术分析了多株用 5-Aza-2′-Deoxycytidine 和 Trichostatin A 处理后的 MM 细胞株基因组后，筛出了许多表达上调的基因，并发现这些上调基因中 73%都包含有一个 CpG 岛. Walker 等[8]同样通过甲基化芯片分析了在 MM 形成过程中不同时期细胞的甲基化状态，包括正常 B 细胞、正常浆细胞、意义未明的单克隆免疫球蛋白疾病（MGUS）患者的细胞、骨髓瘤细胞、浆细胞白血病细胞. 该研究发现这些细胞内基因组的甲基化程度各不相同. 以上两个研究证明了甲基化现象在 MM 中的广泛性.

随着研究的深入，越来越多的研究报道在 MM 患者组织以及 MM 细胞株中检测到了超甲基化的存在. *P*53 基因是一种肿瘤抑制基因，编码一种磷酸化蛋白，P53 蛋白能通过一定的机制使 DNA 受损伤的细胞停滞在 G1/S 期，从而使细胞有充足的时间来修复损伤. 如果修复失败，P53 则通过细胞凋亡途径来组织有癌变潜质的基因突变细胞的产生，进而抑制肿瘤的生长. 在多种肿瘤中都检测到了 P53 功能的缺失，一般是通过基因突变或基因缺失而改变了 *P*53 基因的表达. Hurt 等[9]研究发现 P53 功能在多株多发性骨髓瘤中出现缺失，但他们分析发现，在 MM 细胞株中 *P*53 基因很少会发生突变，在 MM 细胞株中 *P*53 基因的失活是由于 *P*53 基因启动子区域 CpG 岛超甲基化造成的；BiK (bcl2-interacting killer) 是 Bcl-2 家族的成员，能够诱导细胞凋亡. Hatzimichael 等[10]发现该基因在 MM 中表达沉默. 并通过对 50 例 MM 患者进行研究发现该基因启动子区域处于甲基化状态. Wnt 信号通路是目前研究得较为透彻的一条通路，该通路在多种肿瘤的形成中都起到了重要的作用[11]. 有研究发现该通路在 MM 中异常活化进而促进 MM 肿瘤的形成[12]. Kocemba 等[13]研究发现 Wnt 信号通路在 MM 中的异常活化是由于 Wnt 通路抑制蛋白 DKK1 的表达沉默造成的. 进一步发现 DKK1 的表达沉默是由于该基因启动子区域甲基化造成的. 干扰素调节因子 8（interferon regulatory factors，ICSBP/IRF8）是一个转录因子，是 IRF 家族的一员，它是由免疫系统细胞产生的，不仅对清除病毒感染细胞起关键作用，对肿瘤细胞的清除也有重要作用. 在 MM 细胞株以及 MM 患者骨髓单核细胞中都检测到该基因表达沉默，并发现该基因的沉默是由于启动子区

甲基化造成的[14, 15]. CD9 是一种细胞粘附分子, 属于四跨膜素超家族, 在调节细胞迁移、粘附、增殖、分化、信号传导、细胞骨架重组等方面都起到了很重要的作用[16]. 已经有很多研究发现 CD9 的表达水平与多种实体瘤的发展以及转移能力呈负相关[17, 18]. Barrena 等[19]比较了 MM 患者与MGUS 患者胞表面 CD9 分子的表达情况, 发现在 MM 患者细胞表面的 CD9 明显低于 MGUS. Bruyne 等[20]发现在鼠 5T33MM 模型中, CD9 的下调与组蛋白的修饰以及 CpG 岛一定程度的甲基化有关. 死亡相关蛋白受体激酶 (death-associated protein ki-nase, *DAPK*)是一个肿瘤抑制基因, 由钙离子/钙调蛋白调节的丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶具有抑制肿瘤作用, *DAPK* 是一种细胞凋亡的正性调控因子, 当细胞内一些原癌基因异常表达时, *DAPK* 则被激活进而启动凋亡途径, 诱导凋亡的发生. Chim 等[21]对 55 例 MM 骨髓样品以及 MM 细胞株研究发现在 *DAPK* 基因启动子区呈超甲基化状态. 肝癌缺失基因-1(deleted in liver cancer-1, *DLC*1)是在人肝癌和肝癌细胞株中发现的一个抑癌基因. *DLC*1 可抑制肿瘤迁移以及侵袭的能力. Ullmannova-Benson 等[22]发现在 MM 细胞株中*DLC*1 启动子区存在甲基化, 导致该基因的表达或者沉默. 转录因子 PU.1 在骨髓和淋巴系统中起着重要的作用, 如果破坏 PU.1 的正常表达会导致白血病. Tatetsu 等[23]研究发现在 MM 细胞株中 PU.1 呈低表达, 如果通过在 MM 细胞中过表达 PU.1, 会导致细胞生长停滞和细胞死亡, 并且发现 PU.1 5′端增强子区和启动子区处于超甲基化状态. 细胞因子信号转导抑制分子 (suppressor of cytokine signaling, SOCS) 蛋白家族可抑制多种信号途径转导通路, 尤其是 Janus 酪氨酸激酶-信号传导子及转录激活子 (Janus tyrosine kinase-signal transducer and activator of transcription, JAK-STAT)途径. SOCS-1 是 socs 蛋白家族的一员, 也可抑制 JAK-STAT 途径, 一旦 *SOCS*-1 基因表达降低或沉默, 会导致 JAK-STAT 通路持续激活, 一些细胞因子和生长因子则通过该途径刺激细胞的生长、增殖, 最终导致肿瘤的发生[24]. 在 MM 细胞株中 *SOCS*-1 基因处于沉默状态, 因此生长因子 IL-6 可促进 MM 细胞的生长与增殖. Galm 等[25]发现在 MM 细胞株中 SOCS-1 的沉默是由于超甲基化造成的; 与 DNA 损伤修复相关的基因失活在肿瘤的形成过程中起到了重要的作用. 例如染色体结构发生改变, 这是 MM 早期的一个特征, 但由于缺乏与损伤修复相关基因, 导致这些改变不断积累从而使病情加重. 核酸切除修复是 DNA 损伤修复的一种方式, hHR23B 蛋白则是该过程中的一个重要组成部分. Peng 等[26]发现在 MM 细胞株 KAS-6/1 中 *hHR23B* 基因启动子区域发生了甲基化而导致了该基因沉默. 碱基切除修复是 DNA 损伤修复的另一种方式, 胸腺嘧啶 DNA 糖苷酶(thymine-DNA glycosy-lase, TDG) 是碱基切除修复过程中的一种重要的酶, 能够识别受损碱基并通过水解糖苷键切除碱基. Peng 等 [27] 在 MM 细胞株 KAS-6/1 中检测到 *TDG* 基因的表达沉默是由于其启动子区呈超甲基化而造成的. 有研究发现 *DAZAP*2(deleted in a-zoospermia associated protein 2)基因在 MM 患者中呈显著下调, 因此提示 *DAZAP*2 可能是一个抑瘤基因[28, 29]. Luo 等[30]在多株 MM 细胞株中对该候选抑瘤基因进行了甲基化分析, 结果发现在 KM3、MM1.S、OPM-2 中该基因的启动子区呈超甲基化. MicroRNA 是一类小单链 RNA, 与其它蛋白质编码基因的 mRNA 转录本反向互补, 长度为 18~25 个核苷酸. 近年来研究发现 miRNA 在重要的生命过程中都起到了重要的作用, 例如细胞生长、分化和凋亡, 发育调节等. 由于 miRNA 在基因表达调控方面起着重要的作用, miRNA 的表达失调可引起人类多种疾病, 在肿瘤方面 miRNA 可能起癌基因或抑癌基因的作用[31]. *miR*34*B*/*C* 与 *miR*-124-1 都有抑癌基因的作用, 已有研究发现在 MM 细胞株中编码这两种 miRNA 基因的启动子区都处于甲基化状态[32, 33].

3 DNA 低甲基化与 MM

低甲基化主要发生在一些原癌基因的启动子区域. 原癌基因种类很广, 涵盖了细胞信号传递系统的各个层次, 例如生长因子、受体、Ras 蛋白及核蛋白等. 这些原癌基因产物只有在时间上和空间上很好地相互配合才能维持细胞的正常的状态, 如果这些原癌基因高表达那将会导致肿瘤的产生. 已经证实每种肿瘤都有一种或一种以上的原癌基因的表达增强. 其中 *c-myc*、*c-fos*、*c-H-ras*、*c-N-ras* 几乎在所有的肿瘤中都呈现出高表达. Tao 等[34]在化学致癌诱发的大鼠肝癌结节中观察到原癌基因 *c-jun* 和 *c-myc* 基因都出现低甲基化, 证明了原癌基因低甲基化与肿瘤发生的相关性.

在 MM 中低甲基化现象也十分普遍. Notch

信号转导途径对于细胞的生长发育具有广泛影响，主要通过调控细胞的分化、增殖和凋亡从而影响正常组织和细胞生长、发育. 研究表明许多肿瘤都与该通路的活性改变有关. JAG2 是 NOTCH 信号通路的配体，它能够特异地激活 Notch 信号通路[35]. Houde 等[36]发现在从 MM 患者分离出的恶性浆细胞中 *JAG2* 基因高表达，并发现 *JAG2* 在 MM 中的高表达是由于其启动子区域与正常浆细胞相比处于低甲基化状态. 进一步研究发现 *JAG2* 能够诱导 IL-6、VEGF、IGF-1 的表达，从而促进 MM 的生长；Walker 等[8]通过甲基化芯片分析技术发现从 MGUS 发展到 MM 的过程当中，有 1 428 个基因发生去甲基化，但这些基因的功能以及表达的变化还有待进一步确定. 基因组低甲基化会造成染色体结构的改变、DNA 甲基转移酶活性的改变、基因印记的丢失以及基因拷贝数的变异，这些变化可能是造成 MGUS 发展成 MM 的一个重要因素.

4　展望

甲基化作为表观遗传学的一个重要分支，是导致肿瘤最常见的表观遗传学事件. 因此研究 MM 与甲基化的关系为研究 MM 提供了一个新的思路. MM 的发病机制复杂，对 MM 表观遗传的认识将有助于更好地理解 MM 的发生、发展和机制，从而知道 MM 的诊断、治疗和预防. 虽然肿瘤表观遗传的治疗和应用刚刚起步，但是肿瘤表观遗传治疗的有效性已在体外及动物实验中得到证实，部分临床实验也取得了令人鼓舞的结果. 有报道用细胞和转移技术证实了通过改变受精卵的表观遗传信息会逆转肿瘤的表型[37]. 更深入地研究 DNA 甲基化有望在基因表达调控和肿瘤发生上获得新的突破，并可能提出新的治疗靶点，这将成为 MM 基因治疗的新方向.

参考文献(References):

[1] JAIR K W, BACHMAN K E, SUZUKI H, *et al*. De novo CpG island methylation in human cancer cells[J]. Cancer Research, 2006, 66 (2): 682-692.

[2] PAZ M F, FRAGA M F, AVILA S, *et al*. A systematic profile of DNA methylation in human cancer cell lines[J]. Cancer Research, 2003, 63(5): 1114-1121.

[3] YOO K H, PARK Y K, CHANG S G, *et al*. DNA hypomethylation of interleukin 8 in clear cell renal cell carcinoma[J]. Oncology Letter, 2013, 5(1): 39-42.

[4] OZDEMIR F, ALTINISIK J, KARATEKE A, *et al*. Methylation of tumor suppressor genes in ovarian cancer[J]. Experimental and Therapeutic Medicine, 2012, 4(6): 1092-1096.

[5] HIBI K, SAKUREBA K, SHIRAHATA A, *et al*. Methylation of the *UNC5C* gene is frequently detected in hepatocellular carcinoma[J]. Hepato-gastroenterology, 2012, 59(120): 2573-2575.

[6] HIBI K, SAKATA M, YOKOMIZI K, *et al*. Methylation of the *WNT5A* gene is frequently detected in early gastric carcinoma[J]. Hepato-gastroenterology, 2012, 59(120): 2661-2663.

[7] HELLETR G, SCHMIDT W M, ZEGLER B, *et al*. Genome-wide transcriptional response to 5-aza-2′-deoxycytidine and trichostatin a in multiple myeloma cells[J]. Cancer Research, 2008, 68(1): 44-54.

[8] WALKER B A, WARDELLL C P, CHIECCHIO L, *et al*. Aberrant global methylation patterns affect the molecular pathogenesis and prognosis of multiple myeloma[J]. Blood, 2011, 117(2): 553-562.

[9] HURT E M, THOMAS S B, PENG B J, *et al*. Reversal of p53 epigenetic silencing in multiple myeloma permits apoptosis by a p53 activato[J]. Cancer Biology & Therapy, 2006, 5(9): 1154-1160.

[10] HATZIMICHAEL E, DASOULA A, KOUNNIS V, *et al*. Bcl2-interacting killer CpG methylation in multiple myeloma: a potential predictor of relapsed/refractory disease with therapeutic implications[J]. Leukemia & Lymphoma, 2012, 53(9): 1709-1713.

[11] POLAKIS P. Wnt signaling and cancer[J]. Genes & Development, 2000, 14(15): 1837-1851.

[12] DERKSEN P W, TJIN E, MEIJER H P, *et al*. Illegitimate WNT signaling promotes proliferation of multiple myeloma cells[J]. Proceeding of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2004, 101(16): 6122-6127.

[13] KOCEMBA K A, GROEN R W, VAN ANDEL H, *et al*. Transcriptional silencing of the Wnt-antagonist DKK1 by promoter methylation is associated with enhanced Wnt signaling in advanced multiple myeloma[J]. PLoS One, 2012, 7(2): e30359.

[14] TSHUIKINA M, JERNBERG-WIKLUND H, NILSSON K, *et al*. Epigenetic silencing of the interferon regulatory factor ICSBP/IRF8 in human multiple myeloma[J]. Experiment Hematology, 2008, 36 (12): 1673-1681.

[15] 贾谷，马艳萍，张灵，等. 多发性骨髓瘤患者骨髓单个核细胞与 U266 细胞中 ICSBP/IRF8 基因表达沉默的初步研究[J]. 中国实验血液学杂志（JIA Gu, MA Yan-ping, ZHANG Ling, *et al*. Silencing of ICSBP/IRF8 expression in U226 cells and bone marrow mononuclear cells from patients with multiple myeloma[J]. Journal of Experimental Hematology), 2012, 20(5): 1127-1130.

[16] HEMLER M E. Specific tetraspanin functions[J]. The Journal of Cell Biology, 2001, 155(7): 1103-1107.

[17] ADACHI M, TAKI T, KONISHI T, *et al*. Novel staging protocol for non-small cell lung cancers according to *MRP*-1/*CD*9 and *KAI*1/*CD*82 gene expression[J]. Journal of Clinical Oncology, 1998, 16(4): 1397-1406.

[18] HOULE C D, DING X Y, FOLRY J F, *et al*. Loss of expression and altered localization of KAI1and CD9 protein are associated with epithelial ovarian cancer progression[J]. Gynecologic Oncology, 2002, 86(1): 69-78.

[19] BARRENA S, ALMEIDA J, YUNTA M, *et al*. Aberrant expression of tetraspanin molecules in B-cell chronic lymphoproliferative disorders and its correlation with normal B-cell maturation[J]. Leukemia, 2005, 19(8): 1376-1383.

[20] DEBRUYNE E, BOS T J, ASOSNGH K, *et al*. Epigenetic silencing of the tetraspanin CD9 during disease progression in multiple myeloma cells and correlation with survival[J]. Clinical Cancer Research, 2008, 14(10): 2918-2926.

[21] CHIM C S, LIANG R, FUNG T K, *et al*. Epigenetic dysregulation of the death-associated protein kinase/p14/HDM2/p53/Apaf-1 apoptosis pathway in multiple myeloma[J]. Journal of Clinical Pathology, 2007, 60(6): 664-669.

[22] ULLMANNOVA-BENSON V, GUAN M, ZHOU X, *et al*. DLC1 tumor suppressor gene inhibits migration and invasion of multiple myeloma cells through RhoA GTPase pathway[J]. Leukemia, 2009, 23(2): 383-390.

[23] TATESU H, UENO S, HATA H, *et al*. Down-regulation of PU.1 by methylation of distal regulatory elements and the promoter is required for myeloma cell growth[J]. Cancer Research, 2007, 67(11): 5328-5336.

[24] BIBIKOVA M, BARNES B, TSAN C, *et al*. High density DNA methylation array with single CpG site resolution[J]. Genomics, 2011, 98(4): 288-295.

[25] GALM O, YOSHIKAWA H, ESTELLER M, *et al*. SOCS-1, a negative regulator of cytokine signaling, is frequently silenced by methylation in multiple myeloma[J]. Blood, 2003, 101(7): 2784-2788.

[26] PENG B, HODGE D R, THOMAS S B, *et al*. Epigenetic silencing of the human nucleotide excision repair gene, *hHR23B*, in Interleukin-6-responsive Multiple Myeloma KAS-6/1[J]. The Journal of Biological Chemistry, 2005, 280(6): 4182-4187.

[27] PENG B, HURT E M, HODGE D R, *et al*. DNA hypermethylation and partial gene silencing of human thymine-DNA glycosylase in multiple myeloma cell lines[J]. Epigenetics, 2006, 1(3): 138-145.

[28] SHI Y W, LUO S Q, PENG J B, *et al*. The structure, expression and function prediction of DAZAP2, a down-regulated gene in multiple myeloma[J]. Genomics, Proteomics & Bioinformatics, 2004, 2(1): 47-54.

[29] SHI Y W, SHEN R, REN W, *et al*. The molecular features and expression of DAZAP2 in human multiple myeloma[J]. Chinese Medical Journal, 2007, 120(19): 1659-1665.

[30] LUO S Q, HU J P, QU Q, *et al*. The effects of promoter methylation on downregulation of DAZAP2 in multiple myeloma cell lines[J]. PLoS One, 2012, 7(7): e40475.

[31] OLSON P, LU J, ZHANG H, *et al*. MicroRNA dynamics in the stages of tumorigenesis correlate with hallmark capabilities of cancer[J]. Genes Development, 2009, 23(18): 2152-2165.

[32] WONG K Y, SO C C, LOONG F, *et al*. Epigenetic inactivation of the *miR*-124-1 in haematological malignancies[J]. PLoS One, 2011, 6(4): e19027.

[33] WONG K Y, YIM R L, SO C C, *et al*. Epigenetic inactivation of the *MIR34B/C* in multiple myeloma[J]. Blood, 2011, 118(22): 5901-5904.

[34] TAO L, LI Y, KRAMER P M, WANG W, *et al*. Hypomethylation of DNA and the insulin-like growth factor-II gene in dichloroacetic and trichloroacetic acid-promoted mouse liver tumors[J]. Toxicology, 2004, 196(1-2): 127-136.

[35] DANG T P. Notch, apoptosis and cancer[J]. Advances in Experimental Medicine and Biology Volume, 2012, 727: 199-209.

[36] HOUDE C, LI Y, SONG L, *et al*. Overexpression of the NOTCH ligand JAG2 in malignant plasma cells from multiple myeloma patients and cell lines[J]. Blood, 2004, 104(12): 3697-3704.

[37] HOCHEDLINGER K, BLELLOH R, BRENNAN C, *et al*. Reprogramming of a melanoma genome by nuclear transplantation[J]. Genes Development, 2004, 18(15): 1875-1885.

关于《生命科学研究》杂志网上投稿系统正式运行的公告

《生命科学研究》杂志网上投稿系统从 2013 年 1 月试运行至今已有半年，目前状态良好，已进入正式运行的阶段。请有意投稿的作者登陆本刊网站 http://smkx.hunnu.edu.cn 进行在线投稿。通过 E-mail 投稿的作者必须重新在网站注册投稿，稿件状态及过刊信息均可通过登陆网站查询。

特此公告！

《生命科学研究》编辑部