

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2018.05.016

· 综述 ·

蛋白质精氨酸甲基转移酶5在肿瘤中的作用及其临床应用

Roles of protein arginine methyltransferase 5 in cancer and its clinical application

孙国壮 综述;毛海燕,孔桂美 审阅(扬州大学医学院 微生物与免疫学实验室,江苏 扬州 225100)

[摘要] 蛋白质精氨酸甲基转移酶5(protein arginine methyltransferase 5, PRMT5)是一种II型蛋白质精氨酸甲基转移酶,在胃癌、肝癌、结直肠癌、肺癌和乳腺癌等多种肿瘤中异常表达。异常表达的PRMT5通过调节细胞周期蛋白、PI3K细胞信号通路等途径影响肿瘤细胞,通过对相关肿瘤抑制基因的调控进而影响肿瘤的发生和发展。本文围绕近年来肿瘤中PRMT5的最新研究进展,包括对雄激素受体、免疫细胞、E2F-1-Bcl-2途径、PTEN和P16等的作用及其机制,并结合目前相关抑制剂的研究,讨论如何在未来临床治疗中靶向PRMT5达到治疗肿瘤的目的。

[关键词] 蛋白质精氨酸甲基转移酶5(PRMT5);肿瘤;Foxp3;EPZ015666;10号染色体缺失的磷酸酶和张力蛋白同源物(PTEN);PR5-LL-CM01

[中图分类号] R730.2; R730.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385X(2018)05-0533-05

恶性肿瘤仍然是严重威胁人类生命健康的恶性肿瘤之一,蛋白质精氨酸甲基转移酶5(protein arginine methyltransferase 5, PRMT5)可能作为一种预测和治疗肿瘤的新靶点而引起人们的关注。在哺乳动物细胞中,PRMT5定位于细胞质和细胞核,其在肾癌、结肠癌、肺癌、肝癌、卵巢癌、胰腺癌、乳腺癌、膀胱癌、皮肤癌、子宫颈癌和前列腺癌等多种肿瘤中过表达^[1-5]。PRMT5也被称为JAK结合蛋白1(Janus tyrosine kinase 1, JAK1),已有研究^[6]表明,白血病患者具有JAK2突变体JAK2V617F,与PRMT5结合强于野生型。PRMT5主要发挥两种生物学作用,一方面是对表观遗传的调控,二是修饰关键的信号分子。对PRMT5靶点的调控,调节其表达的高低,对相关肿瘤的进程、临床用药以及改善患者预后十分重要。

1 PRMT5概述

PRMT可被分类为I型和II型。两种类型都可以催化形成 ω -N单甲基精氨酸(monomethylated arginine, MMA)并作为中间体,I型PRMT(PRMT1、PRMT3、PRMT4和PRMT6)能导致不对称二甲基精氨酸(asymmetric dimethyl arginine, aDMA)的形成,II型PRMT(PRMT5和PRMT7)催化形成对称的二甲基精氨酸(symmetrical dimethylarginine, sDMA)^[7]。

PRMT5属于II型蛋白质精氨酸甲基转移酶,是一种重要的表观遗传改良剂,具有癌基因性质,能抑制肿瘤抑制基因的表达、催化目标蛋白内精氨酸残基对称二甲基化以及多种细胞的生物学活性,包括转录调控、RNA代谢、核糖体生物发生、高尔基体结构维持和细胞周期的调控^[8-11]。PRMT5是一种染色

质修饰酶,能催化甲基从S-腺苷甲硫氨酸转移到精氨酸组蛋白或非组蛋白的残基上^[9,12]。

PRMT5参与一些肿瘤抑制基因的转录抑制,包括肿瘤抑制基因7(suppression of tumorigenicity 7, ST7)、转移抑制基因(NM23)、成视网膜细胞瘤(Rb)家族和程序性细胞凋亡4(PDCD4)^[13-15]。PRMT5可与多种基因相互作用,调控细胞生长^[16-25],如P53、E2F-1、IL-2、CyclinE1、NF-KB、TRAIL、MITF、SC1/PRDM4、CDK4复合物和E-钙黏蛋白(E-cadherin)等。PRMT5还通过调控G1期(Cyclin D1、Cyclin D2和CDK4)的正调节因子和负调节因子G1的表达来影响细胞周期^[26]。

近年来的研究进一步表明,PRMT5的异常表达可促进肿瘤的发生发展,在多种肿瘤中均发现有PRMT5的过表达或缺失。有研究^[18]发现,在人类转移性黑色素瘤细胞系中PRMT5的水平明显高于正常细胞。也有研究^[17]发现,PRMT5在乳腺癌中高表达,并通过改变肿瘤抑制PDCD4来促进肿瘤进展。由于PRMT5具有多种细胞功能,因此它是各种恶性肿瘤转移特性的重要决定因素。最近的一项研究^[1]发现,PRMT5在上皮性卵巢癌中过表达,其过表达与疾病

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(No. 81272537);扬州大学科技创新培育基金项目(No.2016CXJ094)。Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 81272537), and the Science and Technology Innovation Foundation of Yangzhou University(No.2016CXJ094)

[作者简介] 孙国壮(1989-),男,硕士生,主要从事肿瘤生物治疗的研究,E-mail:289969755@qq.com

[通信作者] 孔桂美(KONG Guimei, corresponding author),博士,副教授,硕士生导师,主要从事肿瘤靶向治疗的研究,E-mail: gm-kong@yzu.edu.cn

预后相关。

2 PRMT5在肿瘤发生发展中的作用

2.1 PRMT5调节细胞周期蛋白

有研究^[26]发现, PRMT5可上调G1早期的调节因子Cyclin D1、Cyclin D2、CDK4和CDK6, 以及G1晚期的调节因子Cyclin E1, 这表明PRMT5通过上调G1细胞周期蛋白和CDK来加速G1进展。PRMT5可对CDK4/Cyclin D1上游起作用, 进一步证实了PRMT5在细胞周期中对细胞周期蛋白的调控, 以及在肿瘤细胞的增殖和分化过程中的作用。PRMT5的低表达可以抑制G1期的细胞生长, 过表达可以加速G1期进展^[16]。

Cyclin D1是细胞周期的关键调节因子, 在许多肿瘤中过表达, 包括乳腺癌、结肠癌、肺癌和头颈部癌^[24]等, 而PRMT5可通过调控Cyclin D1的表达调控肿瘤生长^[26]。WEI等^[26]研究表明, Cyclin D1的高表达与患者预后不良相关, 并且与PRMT5核表达直接相关, 可能与细胞周期的正调节因子增加Cyclin D1的表达有关。PRMT5诱导PI3K的磷酸化和PTEN的去磷酸化激活AKT信号通路来调节Cyclin D的表达^[26-27]。Cyclin D1的表达水平与肿瘤复发直接相关, 过表达的患者预后差^[28]。最近的一项研究^[24]发现, PRMT5能被CDK4/Cyclin D1激活的MEP50磷酸化, Cyclin D1通过磷酸化的MEP50增强PRMT5甲基转移酶活性, 导致MEP50-PRMT5复合物的形成。有研究^[29-30]表明, PRMT5-MEP50与促进肺腺癌、肺鳞状细胞癌和乳腺癌细胞中癌细胞侵袭性表型的转录调控直接相关, PRMT5-MEP50高表达患者的预后较差。

有研究^[31]表明, 肿瘤细胞需要摄取大量的葡萄糖。PRMT5可刺激肝葡萄糖的代谢, PRMT5在葡萄糖诱导下可以促进肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)细胞增殖。在HCC组织中, PRMT5与CDK4的蛋白水平呈正相关性, 而葡萄糖可以促进HCC细胞的增殖与分化, 葡萄糖促进PRMT5和CDK4之间的相互作用, 通过CDK4释放CDKN2A而激活CDK4-RB-E2F介导的转录^[32]。CDK4和CDKN2A之间相互作用的PRMT5竞争性抑制, 对于葡萄糖诱导的HCC细胞增殖至关重要。降低CDK4突变体R24A与PRMT5的结合, 可以抑制HCC细胞周期进程和肿瘤生长。

2.2 PRMT5作用于雄激素受体

雄激素受体(androgen receptor, AR)信号是促使前列腺癌发生发展的重要因素。有研究^[9]表明, 在前列腺癌细胞中PRMT5高表达, 通过表观遗传激活转录的AR促进前列腺癌细胞增殖。PRMT5在前列腺

癌组织中的表达显著高于良性前列腺增生组织, 且PRMT5表达与AR表达在蛋白质和mRNA水平上均呈正相关。PRMT5表观遗传激活AR转录是通过对称性二甲基化H4R3。而Sp1、PRMT5和Brg1在AR近端启动子区域也可以通过形成复合物而激活AR转录。敲低PRMT5后, AR表达被明显抑制, 并且抑制小鼠中异种移植肿瘤的生长。

2.3 PRMT5调节Treg中Foxp3的表达

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)是一种炎性病变, 随着病程的延长, 癌变的风险增加。UC的发病机制与免疫调节的失衡有关, 炎性T细胞与Foxp3⁺Treg之间的平衡在维持肠内稳态中起重要作用。有研究^[33]表明, 在炎症环境下PRMT5的抑制剂可以调控Treg的分化及活性, 体内外研究结果显示PRMT5抑制剂AMI-1能增加Treg数目和功能, 可以抑制炎症细胞因子的表达。因为PRMT5的抑制降低DNA甲基转移酶1(DNA methyltransferase, DNMT1)的表达, 而DNMT1可以诱导CpG甲基化, 以及组蛋白H3第27位赖氨酸的三甲基化(trimethyllysine27 of histone H3, H3K27me3), CpG甲基化和H3K27me3在调节Foxp3基因表达中起关键作用。所以, PRMT5的缺失导致Foxp3表达增强, 进而增强Treg的功能^[33]。有研究^[34]发现, 胃癌患者外周血Treg中Foxp3表达明显增加, PRMT5是否也可以通过Foxp3的调控来抑制胃癌细胞的增殖, 为胃癌的治疗提供一个新的靶点。

2.4 PRMT5调控E2F-1-Bcl-2途径

转录因子E2F-1已被确定为PRMT1和PRMT5的直接底物, PRMT5可阻止PRMT1甲基化E2F-1, PRMT1甲基化的E2F-1促进细胞凋亡, 而PRMT5甲基化的E2F-1促进细胞增殖^[35], 表明不同精氨酸的甲基化在调控E2F-1生物活性中起关键作用。LI等^[36]发现, 与PRMT5能下调E2F-1和Bcl-2水平, PRMT5-E2F-1-Bcl-2途径可以作为各种外源凝集素的共同靶点, 他们还发现外源性海洋凝集素DIFBL和SpRBL可通过PRMT5-E2F-1-Bcl-2途径来促进细胞凋亡。

2.5 PRMT5核的高表达与P16和IL-6的关系

细胞核中表达PRMT5的肿瘤被分类为核阳性, 细胞质中表达PRMT5的肿瘤分类为核阴性, 核PRMT5的高表达与预后差相关。P16基因是一种重要的抑癌基因, 在肿瘤的发生发展过程中, 参与细胞周期调控, 对细胞增殖有负向调控作用^[37]。KUMAR等^[28]发现, 与P16阳性肿瘤患者相比, P16阴性肿瘤患者具有明显的死亡风险。在调整分层因素后发现, P16阴性肿瘤患者预后不良, 表明核PRMT5表达与P16表达呈负相关。

有多项研究表明,IL-6可促进头颈癌细胞增殖、迁移、存活、侵袭和EMT,通过IL-6介导的PRMT5磷酸化可以促进PRMT5核易位。E-cadherin表达下降是作为EMT的标志,通过转录因子SNAIL可以抑制E-cadherin的表达。AJUBA家族蛋白可以抑制SNAIL的合成,通过PRMT5甲基化后,AJUBA蛋白的精氨酸可以结合靶基因E-cadherin,从而抑制SNAIL蛋白转录因子合成^[38]。而IL-6靶蛋白SNAIL可以与PRMT5-MEP50形成复合物,该复合物通过与LIM蛋白AJUBA的相互作用转移到细胞核中^[28]。SNAIL将该复合物募集到E-cadherin近端启动子位点,导致H4R3甲基化的增加。上述结果表明,IL-6/SNAIL对E-cadherin和EMT的转录抑制依赖于PRMT5的核移位及其甲基转移酶活性^[39]。还有研究^[25]认为,PRMT5在细胞内定位与波形蛋白(vimentin)和E-cadherin有关,在vimentin高表达和E-cadherin低表达的细胞中,PRMT5位于细胞质;然而在E-cadherin高表达和vimentin低表达的细胞中PRMT5位于细胞核。

2.6 PRMT5与PTEN作用调控肿瘤细胞增殖

有研究^[40]表明,衰老可以通过癌基因的激活或通过PTEN等肿瘤抑制基因来诱导。最近的研究^[41]发现,PRMT5在高分化的成胶质细胞瘤(glioblastoma, GBM)过表达,过表达的程度与生存率呈负相关。PRMT5与PTEN启动子的结合在GBM神经球(GBM neurospheres, GBMNS)中更为丰富,而在GBM分化细胞(GBM differentiated cells, GBMDC)中相对较少,在GBMNS中,PRMT5可以抑制PTEN的表达。GBMNS中PRMT5对PTEN的调控在其自我更新和增殖中起关键作用。在GBMNS中,PTEN调控AKT活性,而PRMT5正向调控AKT和ERK的活性。PTEN基因表达是PRMT5维持未分化GBMNS细胞自我更新和增殖的关键分子之一。

抑制PRMT5可延长GBM小鼠的存活,并抑制小鼠模型中的肿瘤生长速率。而敲低PRMT5可明显提高GBMNS和GBMDC荷瘤小鼠的存活率。PRMT5是GBMNS增殖和自我更新所必需的。PRMT5通过调控GBMNS中P27表达和Rb蛋白活性来调控细胞周期进程。PTEN是PRMT5的直接分子靶标,在控制GBMNS的衰老方面起关键作用。抑制GBMNS和GBMDC中PRMT5可以抑制肿瘤的生长。

3 PRMT5抑制剂

目前,PRMT5的主要抑制剂有精氨酸甲基转移酶抑制剂AMI-1^[42]、化合物46(CMP5或BLL-1)、47(HLCL-61)、48(EPZ007345)、49(EPZ015666)、50

(EPZ019896)^[43]、C9(7664243)、C9a(9032604)^[44]和PR5-LL-CM01^[45]。有研究^[46]表明,AMI-1为I型PRMT抑制剂,通过抑制HCC细胞中的PRMT5活性来抑制HCC的生长。AMI-1通过上调凋亡相关蛋白Bax/Bcl-2的比例、诱导细胞凋亡和降低HCC细胞的迁移能力,达到抑制细胞增殖。此外,AMI-1也降低了PRMT5的组蛋白标志物H4R3me2s的表达水平,表明AMI-1具有抗肿瘤作用^[46]。而A9(AE-848/32000014)和A36(AE-848/34542007)的发现,比AMI-1有更高的抑制活性,对PRMT5的抑制作用更明显^[47]。

化合物46对EB病毒(EBV)相关的B细胞淋巴瘤中过表达的PRMT5有抑制作用^[48]。化合物47、48、49和50对PRMT5都有相对的抑制作用,但是对其中EPZ015666效果比较显著^[42]。本课题组前期研究^[44]证实,化合物C9和C9a通过下调PRMT5的表达抑制肺癌细胞的增殖。最新的研究^[45]表明,PR5-LL-CM01是PRMT5的有效抑制剂,PR5-LL-CM01抑制NF- κ B活化及其下游基因表达,从而抑制胰腺导管腺癌和结直肠癌细胞的增殖。

目前,EPZ015666是市面上唯一可用于临床的PRMT5抑制剂^[48]。CHAN等^[49]发现,EPZ015666在抑制套细胞淋巴瘤方面非常有效。有研究^[45]表明,PR5-LL-CM01在胰腺导管腺癌和结直肠癌细胞模型中比EPZ015666治疗效果强10~15倍,推测PR5-LL-CM01在治疗其他具有PRMT5高表达的肿瘤中,可能比EPZ015666更有效。

4 展望

PRMT5在正常细胞和肿瘤细胞中都有表达。最近研究^[50]发现在表观遗传方面,PRMT的磷酸化和甲基化在恶性肿瘤中的作用也被很多人重视。对PRMT5特异性的靶向治疗是一种新型的治疗策略,特别是PRMT5的免疫疗法Foxp3、PTEN靶点和一些新型的小分子抑制剂EPZ015666和PR5-LL-CM01,相对于普通的AMI-1和化合物46等相关抑制剂,其副作用更少。虽然已经有相关的抑制剂研发出来,但是PRMT5在各种肿瘤中具体的相关机制还是不清楚,针对相关抑制剂的衍生物仍然是有研究的潜力,在临床药物治疗上还需要进一步的研究和完善。相信在将来,针对PRMT5靶点的药物会越来越多,疗效也会越来越好,为治疗PRMT5相关肿瘤提供更多的手段和策略。

[参考文献]

[1] BAO X, ZHAO S, LIU T, et.al. Overexpression of PRMT5 promotes

- tumor cell growth and is associated with poor disease prognosis in epithelial ovarian cancer[J]. *J Histochem Cytochem*, 2013, 61(3): 206-217. DOI: 10.1369/0022155413475452.
- [2] ZHANG J X, LIU Q Q, QIAO L L, et al. Novel role of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor: antitumor effects through inhibition of epithelial-to-mesenchymal transition in esophageal cancer [J/OL]. *OncoTargets Ther*, 2017, 10: 2227-2237[2017-10-22]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5404808/>. DOI: 10.2147/OTT.S133504.
- [3] SHIMIZU D, KANDA M, SUGIMOTO H, et al. The protein arginine methyltransferase 5 promotes malignant phenotype of hepatocellular carcinoma cells and is associated with adverse patient outcomes after curative hepatectomy[J]. *Int J Oncol*, 2017, 50(2): 381-386. DOI: 10.3892/ijo.2017.3833.
- [4] SIPOS A, IVÁN J, BÉCSI B, et al. Myosin phosphatase and RhoA-activated kinase modulate arginine methylation by the regulation of protein arginine methyltransferase 5 in hepatocellular carcinoma cells[J/OL]. *Sci Rep*, 2017, 7: 40590[2017-10-22]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5225440/>. DOI: 10.1038/srep40590.
- [5] DENG X, SHAO G, ZHANG H T, et al. Protein arginine methyltransferase 5 functions as an epigenetic activator of the androgen receptor to promote prostate cancer cell growth[J/OL]. *Oncogene*, 2017, 36(9): 1223-1231[2017-10-22]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5322258/>. DOI: 10.1038/ncr.2016.287.
- [6] LIU F, ZHAO X, PERNA F, et al. JAK2V617F-mediated phosphorylation of PRMT5 downregulates its methyltransferase activity and promotes myeloproliferation[J/OL]. *Cancer Cell*, 2011, 19(2): 283-294[2017-10-22]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4687747/>. DOI: 10.1016/j.ccr.2010.12.020.
- [7] BEDFORD M T, RICHARD S. Arginine methylation an emerging regulator of protein function[J]. *Mol Cell*, 2005, 18(3): 263-272. DOI: 10.1016/j.molcel.2005.04.003.
- [8] JANSSON M, DURANT S T, CHO E C, et al. Arginine methylation regulates the p53 response[J]. *Nat Cell Biol*, 2008, 10(12): 1431-1439. DOI: 10.1038/ncb1802.
- [9] BEDFORD M T, CLARKE S G. Protein arginine methylation in mammals: who, what, and why[J]. *Mol Cell*, 2009, 33(1): 1-13. DOI: 10.1016/j.molcel.2008.12.013.
- [10] REN J, WANG Y, LIANG Y, et al. Methylation of ribosomal protein S10 by protein-arginine methyltransferase 5 regulates ribosome biogenesis[J]. *J Biol Chem*, 2010, 285(17): 12695-12705. DOI: 10.1074/jbc.M110.103911.
- [11] ZHOU Z, SUN X, ZOU Z, et al. PRMT5 regulates Golgi apparatus structure through methylation of the golgin GM130[J]. *Cell Res*, 2010, 20(9): 1023-1033. DOI: 10.1038/cr.2010.56.
- [12] YANG Y, BEDFORD M T. Protein arginine methyltransferases and cancer[J]. *Nat Rev Cancer*, 2013, 13(1): 37-50. DOI: 10.1038/nrc3409.
- [13] WEI H, WANG B, MIYAGI M, et al. PRMT5 dimethylates R30 of the p65 subunit to activate NF- κ B[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2013, 110(33): 13516-13521. DOI: 10.1073/pnas.1311784110.
- [14] PAL S, VISHWANATH S N, ERDJUMENT-BROMAGE H, et al. Human SWI/SNF-associated PRMT5 methylates histone H3 arginine 8 and negatively regulates expression of ST7 and NM23 tumor suppressor genes[J]. *Mol Cell Biol*, 2004, 24(21): 9630-9645. DOI: 10.1128/MCB.24.21.9630-9645.2004.
- [15] POWERS M A, FAY M M, FACTOR R E, et al. Protein arginine methyltransferase 5 accelerates tumor growth by arginine methylation of the tumor suppressor programmed cell death 4[J]. *Cancer Res*, 2011, 71(16): 5579-5587. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-11-0458.
- [16] SCOUMANNE A, ZHANG J, CHEN X. PRMT5 is required for cell-cycle progression and p53 tumor suppressor function[J]. *Nucleic Acids Res*, 2009, 37(15): 4965-4976. DOI: 10.1093/nar/gkp516.
- [17] QUAN X, YUE W H, LUO Y F, et al. The protein arginine methyltransferase PRMT5 regulates A β -induced toxicity in human cells and *Caenorhabditis elegans* models of Alzheimer's disease[J]. *J Neurochem*, 2015, 134(5): 969-977. DOI: 10.1111/jnc.13191
- [18] WEBB L M, AMICI S A, JABLONSKI K A, et al. PRMT5-selective inhibitors suppress inflammatory T cell responses and experimental autoimmune encephalomyelitis[J]. *J Immunol*, 2017, 198(4): 1439-1451. DOI: 10.4049/jimmunol.1601702.
- [19] DONG Y H, SONG C, WANG Y T, et al. Inhibition of PRMT5 suppresses osteoclast differentiation and partially protects against ovariectomy-induced bone loss through downregulation of CXCL10 and RSAD2[J/OL]. *Cell Signal*, 2017, 34: 55-65[2017-10-22]. <http://sciencedirect.com/science/journal/08986568>. DOI: 10.1016/j.cellsig.2017.03.004.
- [20] NICHOLAS C, YANG J, PETERS S B, et al. PRMT5 is upregulated in malignant and metastatic melanoma and regulates expression of MITF and p27(Kip1.)[J/OL]. *PLoS One*, 2013, 8(9): e74710[2017-10-22]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4098663/>. DOI: 10.1371/journal.pone.0074710.
- [21] TANAKA H, HOSHIKAWA Y, OH-HARA T, et al. PRMT5, a novel TRAIL receptor-binding protein, inhibits TRAIL-induced apoptosis via nuclear factor- κ B activation[J]. *Mol Cancer Res*, 2009, 7(4): 557-569. DOI: 10.1158/1541-7786.MCR-08-0197.
- [22] CHU Z, NIU B, ZHU H, et al. PRMT5 enhances generation of induced pluripotent stem cells from dairy goat embryonic fibroblasts via down-regulation of p53[J]. *Cell Prolif*, 2015, 48(1): 29-38. DOI: 10.1111/cpr.12150.
- [23] CHITTKA A. Differential regulation of SC1/PRDM4 and PRMT5 mediated protein arginine methylation by the nerve growth factor and the epidermal growth factor in PC12 cells[J/OL]. *Neurosci Lett*, 2013, 550: 87-92[2017-10-22]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3776221/>. DOI: 10.1016/j.neulet.2013.06.051.
- [24] AGGARWAL P, VAITES L P, KIM J K, et al. Nuclear cyclin D1/CDK4 kinase regulates CUL4 expression and triggers neoplastic growth via activation of the PRMT5 methyltransferase[J]. *Cancer Cell*, 2010, 18(4): 329-340. DOI: 10.1016/j.ccr.2010.08.012.
- [25] IBRAHIM R, MATSUBARA D, OSMAN W, et al. Expression of PRMT5 in lung adenocarcinoma and its significance in epithelial-mesenchymal transition[J]. *Human Pathol*, 2014, 45(7): 1397-1405. DOI: 10.1016/j.humpath.2014.02.013.
- [26] WEI T W, JUAN C C, HISA J Y, et al. Protein arginine methyltransferase 5 is a potential oncoprotein that upregulates G1 cyclins/cyclin-dependent kinases and the phosphoinositide 3-kinase/AKT signaling cascade[J]. *Cancer Sci*, 2012, 103(9): 1640-1650. DOI: 10.1111/j.1349-7006.2012.02367.x.
- [27] ROSENWALD I B, KASPAR R, ROUSSEAU D, et al. Eukaryotic

- translation initiation factor 4E regulates expression of cyclin D1 at transcriptional and post-transcriptional levels[J]. *J Biol Chem*, 1995, 270(36): 21176-21180.
- [28] KUMAR B, YADAV A, BROWN N V, et al. Nuclear PRMT5, cyclin D1 and IL-6 are associated with poor outcome in oropharyngeal squamous cell carcinoma patients and is inversely associated with p16-status[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(9): 14847-14859. DOI: 10.18632/oncotarget.14682.
- [29] ANTONYSAMY S. The structure and function of the PRMT5: MEP50 complex[J/OL]. *Subcell Biochem*, 2017, 83: 185-194[2017-10-22]. https://link.springer.com/chapter/10.1007%2F978-3-319-46503-6_7. DOI:10.1007/978-3-319-46503-6_7.
- [30] SAHA K, FISHER M L, ADHIKARY G, et al. Sulforaphane suppresses PRMT5/MEP50 function in epidermal squamous cell carcinoma leading to reduced tumor formation[J]. *Carcinogenesis*, 2017, 38(8): 827-836. DOI: 10.1093/carcin/bgx044.
- [31] HAN J, ZHANG L, GUO H, et al. Glucose promotes cell proliferation, glucose uptake and invasion in endometrial cancer cells via AMPK/mTOR/S6 and MAPK signaling[J]. *Gynecol Oncol*, 2015, 138(3): 668-675. DOI: 10.1016/j.ygyno.2015.06.036.
- [32] YANG H, ZHAO X P, ZHAO L, et al. PRMT5 competitively binds to CDK4 to promote G1-S transition upon glucose induction in hepatocellular carcinoma[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(44): 72131-72147. DOI: 10.18632/oncotarget.12351.
- [33] ZHENG Y, HUANG L, GE W, et al. Protein arginine methyltransferase 5 inhibition upregulates foxp3⁺ regulatory T cells frequency and function during the ulcerative colitis[J/OL]. *Front Immunol*, 2017, 8: 596[2017-10-22]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5440547/>. DOI: 10.3389/fimmu.2017.00596.
- [34] ZHANG N N, CHEN J N, XIAO L, et al. Accumulation mechanisms of CD4(+)CD25(+)FOXP3(+) regulatory T cells in EBV-associated gastric carcinoma[J/OL]. *Sci Rep*, 2015, 5: 18057[2017-10-22]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4682180/>. DOI: 10.1038/srep18057.
- [35] ZHENG S, MOEHLENBRINK J, LU Y C, et al. Arginine methylation-dependent reader-writer interplay governs growth control by E2F-1[J]. *Mol Cell*, 2013, 52(1): 37-51. DOI: 10.1016/j.molcel.2013.08.039.
- [36] WU L, YANG X, DUAN X, et al. Exogenous expression of marine lectins DIFBL and SpRBL induces cancer cell apoptosis possibly through PRMT5-E2F-1 pathway[J/OL]. *Sci Rep*, 2014, 4: 4505[2017-10-22]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3968455/>. DOI: 10.1038/srep04505.
- [37] MCCONNELL B B, GREGORY F J, STOTT F J, et al. Induced expression of p16(INK4a) inhibits both CDK4- and CDK2-associated kinase activity by reassortment of cyclin-CDK-inhibitor complexes[J]. *Mol Cell Biol*, 1999, 19(3): 1981-1989.
- [38] 许婷, 曹仁贤. 蛋白质精氨酸甲基转移酶家族与肿瘤的关系[J]. *现代医药卫生*, 2015, 31(1): 67-70. DOI: 10.3969/j.issn.1009-5519.2015.01.024.
- [39] YADAV A, KUMAR B, DATTA J, et al. IL-6 promotes head and neck tumor metastasis by inducing epithelial-mesenchymal transition via the JAK-STAT3-SNAIL signaling pathway[J]. *Mol Cancer Res*, 2011, 9(12): 1658-1667. DOI: 10.1158/1541-7786.MCR-11-0271.
- [40] KABIR T D, LEIGH R J, TASENA H, et al. A miR-335/COX-2/PTEN axis regulates the secretory phenotype of senescent cancer-associated fibroblasts[J]. *Aging*, 2016, 8(8): 1608-1635. DOI: 10.18632/aging.100987.
- [41] BANASAVADI-SIDDEGOWDA Y K, RUSSELL L, FRAIR E, et al. PRMT5-PTEN molecular pathway regulates senescence and self-renewal of primary glioblastoma neurosphere cells[J]. *Oncogene*, 2017, 36(2): 263-274. DOI: 10.1038/onc.2016.199.
- [42] CASTELLANO S, MILITE C, RAGNO R, et al. Design, synthesis and biological evaluation of carboxy analogues of arginine methyltransferase inhibitor 1 (AMI-1)[J]. *Chem Med Chem*, 2010, 5(3): 398-414. DOI: 10.1002/cmde.200900459.
- [43] HU H, QIAN K, HO M C, et al. Small molecule inhibitors of protein arginine methyltransferases[J]. *Expert Opin Investig Drugs*, 2016, 25(3): 335-358. DOI: 10.1517/13543784.2016.1144747.
- [44] KONG G M, YU M, GU Z P, et al. Selective small-chemical inhibitors of protein arginine methyltransferase 5 with anti-lung cancer activity[J/OL]. *PLoS One*, 2017, 12(8): e0181601[2017-10-22]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/journals/440/>. DOI: 10.1371/journal.pone.0181601.
- [45] PRABHU L, WEI H, CHEN L, et al. Adapting AlphaLISA high throughput screen to discover a novel small-molecule inhibitor targeting protein arginine methyltransferase 5 in pancreatic and colorectal cancers[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(25): 39963-39977. DOI: 10.18632/oncotarget.18102.
- [46] ZHANG B, DONG S, LI Z, et al. Targeting protein arginine methyltransferase 5 inhibits human hepatocellular carcinoma growth via the downregulation of beta-catenin[J/OL]. *J Transl Med*, 2015, 13: 349[2017-10-22]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC426541651/>. DOI: 10.1186/s12967-015-0721-8.
- [47] WANG J, CHEN L, SINHA S H, et al. Pharmacophore-based virtual screening and biological evaluation of small molecule inhibitors for protein arginine methylation[J]. *J Med Chem*, 2012, 55(18): 7978-7987. DOI: 10.1021/jm300521m.
- [48] ALINARI L, MAHASANAN K V, YAN F, et al. Selective inhibition of protein arginine methyltransferase 5 blocks initiation and maintenance of B-cell transformation[J]. *Blood*, 2015, 125(16): 2530-2543. DOI: 10.1182/blood-2014-12-619783.
- [49] CHAN-PENEBRE E, KUPLAST K G, MAJER C R, et al. A selective inhibitor of PRMT5 with in vivo and in vitro potency in MCL models[J]. *Nat Chem Biol*, 2015, 11(6): 432-437. DOI: 10.1038/NCAHEMBO.1810.
- [50] 周游, 孔祥银, 蒋敬庭. 表观遗传修饰在肿瘤免疫治疗中的意义[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2016, 23(5): 727-732. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2016.05.024.

[收稿日期] 2017-11-23

[修回日期] 2018-02-28

[本文编辑] 党瑞山