

DOI:10.3872/j.issn.1007-385x.2018.12.018

· 综述 ·

精氨酸甲基转移酶5在肿瘤发生发展中作用的研究进展

Role and progress of arginine methyltransferase 5 in tumorigenesis and progression

全兴萍 综述;侯晓莹,孙立 审阅(中国药科大学江苏省新药筛选重点实验室江苏省药效评价与服务中心,江苏南京 210009)

[摘要] 蛋白精氨酸甲基化过程与蛋白的磷酸化、泛素化过程类似,是细胞中常见的翻译后修饰过程。精氨酸甲基转移酶(protein arginine methyltransferase, PRMT)是催化蛋白精氨酸残基氮原子发生甲基化的关键酶。PRMT5能够催化产生对称性二甲甲基化精氨酸(symmetrically dimethylated arginine,sDMA),参与调解生命活动。近年来,越来越多的研究表明,PRMT5与肿瘤的发生发展及肿瘤转移密切相关,并将其作为新靶点进行抗肿瘤药物研究。本文旨在阐述PRMT5与肿瘤发生发展的相关性和以PRMT5为靶点的抗肿瘤药物开发及未来的研究发展方向。

[关键词] 精氨酸甲基转移酶;肿瘤;靶点;精氨酸

[中图分类号] R730.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385X(2018)12-1322-05

蛋白精氨酸甲基化是细胞翻译后修饰的过程,蛋白精氨酸甲基转移酶(protein arginine methyl transferase, PRMT)根据理化性质的不同,可以分为4类:I型PRMT能够催化产生 ω -N单甲基和不对称二甲甲基化产物;II型PRMT能够催化产生 ω -N单甲基和对称二甲甲基化产物;III型PRMT只催化产生 ω -N单甲基化产物;IV型的PRMT能催化产生 δ -N甲基化产物。多种PRMTs在细胞的生长、增殖和分化等多种过程中发挥着十分重要的作用,近年来多项研究表明,PRMT5与肿瘤的发生发展和肿瘤转移密切相关,因此,本文主要阐述PRMT5与多种肿瘤的关系并说明其可能是潜在的抗肿瘤靶点。

1 PRMT和PRMT5的基本生物学功能

精氨酸甲基化是一种常见的翻译后修饰,作为转录的表观遗传调节因子参与前体mRNA剪接与翻译、DNA损伤信号传导及细胞信号传导等过程。精氨酸甲基化过程是在蛋白精氨酸甲基转移酶(protein arginine methyltransferase, PRMT)的催化作用下完成。PRMT催化底物S-腺苷甲硫氨酸(S-adenosylmethionine,SAM或AdoMet)中的甲基转移到精氨酸的胍基氮原子上,在细胞生长、炎症反应^[1]、肿瘤发生、发展^[2]、肿瘤侵袭^[3]及T-淋巴细胞激活^[4]等过程中发挥重要作用。到目前为止已经鉴定了9种哺乳动物的PRMT,并发现其中8种酶能催化甲基从AdoMet转移到精氨酸的胍基氮上。PRMT会催化产生3种类型的甲基化产物:(1)单甲基化精氨酸(monomethylated arginine,MMA),是二甲甲基化的中间产物,通常不稳定会继续甲基化产生稳定的二甲甲基化产物,PRMT7只

能够催化产生MMA;(2)对称二甲甲基化精氨酸(symmetrically dimethylated arginine,sDMA),在PRMT5和PRMT9的催化作用下产生 ω -N^G,N^{G'}-对称性二甲甲基化产物;(3)非对称二甲甲基化精氨酸(asymmetrically dimethylated arginine,aDMA),在PRMT1、PRMT3、PRMT4(CARM1)、PRMT6和PRMT8的催化作用下产生 ω -N^G,N^{G'}-非对称性二甲甲基化产物^[1,5-6]。PRMT9目前没有研究报道其具有催化精氨酸甲基化的作用。PRMT不仅与正常的生长发育过程密切相关,在药物开发和药效评价中也起到了关键的作用^[7]。

PRMT5是PRMTs家族中的一员,体外研究^[8]发现,PRMT5通常以复合多聚体的形式发挥催化作用产生sDMA,复合多聚体的核心组分是WD40蛋白MEP50/WDR77/p44,其介导结合配偶体和底物的相互作用。相比PRMT5单体形式,PRMT5-MEP50构成的异源八聚体复合物具有更高的催化活性,但是过量的MEP50反而会抑制复合体酶的活性^[9]。PRMT5的辅助因子pICln、RioK1激酶等对其催化活性的调节至关重要,辅助因子之间通过相互排斥来控制底物的特异性^[10]。PRMT5主要是通过调节组蛋白甲基化来控制基因表达,通过诱导组蛋白H3(H3R8)上的Arg-8和组蛋白H4上的Arg-3(H4R3)的

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(No. 81573456)。Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 81573456)

[作者简介] 全兴萍(1993-),女,硕士生,主要从事抗肿瘤药物筛选及肿瘤转移相关机制的研究,E-mail:quanxp@stu.cpu.edu.cn

[通信作者] 孙立(SUN Li, corresponding author),博士,副研究员,硕士生导师,主要从事抗肿瘤药物筛选及肿瘤转移相关机制的研究,E-mail:sunli@cpu.edu.cn

二甲基化来抑制基因转录^[11]。相反,PRMT5在特定条件下也可以促进基因转录^[12]。PRMT5同时也参与非组蛋白P53的甲基化,P53是肿瘤的抑制蛋白,参与调解细胞增殖、细胞周期进程发展和细胞死亡等过程,当DNA损伤时,PRMT5与P53相互作用并使其发生甲基化,PRMT5可以通过直接修饰P53并改变其生物化学性质或者通过翻译后修饰其相关的共激活剂并影响其催化活性来靶向p53调节的途径^[13-14]。PRMT5诱导的精氨酸甲基化还涉及到其他的细胞过程,包括高尔基体装配^[15]、核糖体生物合成^[16]和染色质重塑^[12,17]等过程。近年来,越来越多的研究发现,PRMT5催化的甲基化过程参与调节细胞生长、分化,细胞凋亡,DNA损伤修复,RNA转录后修饰加工以及表观遗传等过程,与肿瘤的发生、发展和肿瘤转移密切相关,并提出将PRMT5作为新靶点用于抗肿瘤药物的开发。

2 PRMT5与肿瘤的发生发展

有研究^[6]显示,PRMT5在胎儿时期的卵巢中高表达,其他组织器官中表达量很低,成人的各器官中均呈现出低表达,表明PRMT5过表达与多种肿瘤的发生和发展密切相关。

2.1 PRMT5与肺癌

肺癌是对人类健康和生命威胁最大的恶性肿瘤之一,其发病率和致死率均占有恶性肿瘤的第一位。GU等^[18]研究发现,PRMT5在肺癌中高表达,在非瘤性肺泡细胞和支气管上皮细胞等正常的细胞中不表达,并且PRMT5的表达及其酶活性是肺癌细胞增殖所必需的。后来有研究者^[19]认为,这种生长依赖性可能与内源性野生型的P53相关。进一步研究^[20]发现,PRMT5/p44通过增加Rb磷酸化和抑制P21表达促进细胞周期由G1期到S期,同时会改变癌基因和肿瘤抑制因子的表达,启动细胞生长;还会通过TGF β 信号通路调节细胞生长和分化过程。此外,PRMT5在肿瘤侵袭和转移过程中也起到了关键的作用^[21]。ZAKRZEWICZ等^[22]研究发现,LPS会刺激肺腺癌细胞的PRMT5催化糖酵解酶Eno-1的精氨酸50(R5Ome)的单甲基化,产物Eno1R5Ome是肿瘤细胞运动必需的,抑制PRMT5的活性,进一步抑制肿瘤的侵袭能力。此外,PRMT5可以通过调控组蛋白H4R3的对称二甲基化抑制miR-99家族的转录,从而增加FGFR3表达进而激活Erk1/2和AKT,导致肺癌细胞生长和转移^[23]。不仅如此,PRMT5的定位还与肺癌的分级密切相关^[24]。由此可见,PRMT5与肺癌的发生发展及其转移过程密切相关,并且其具有特异性的组织分布,因此可以针对PRMT5进行抗肿瘤作用

研究。

2.2 PRMT5与乳腺癌

乳腺癌的发病率位居女性恶性肿瘤的首位。目前针对乳腺癌筛查和综合治疗的开展,在一定程度上控制了乳腺癌的发病率,但是克服乳腺癌仍面临巨大的挑战。YANG等^[25]实验发现,乳腺癌细胞中PRMT5的表达要远高于正常细胞,肿瘤坏死因子相关受体4(TRAFF4)通过调节PRMT5的表达促进乳腺癌细胞增殖,该过程可能与NF- κ B相关。在乳腺癌原位模型中,PDCD4和PRMT5的共表达会促进肿瘤生长,这种生长促进作用依赖于PRMT5的催化活性和PDCD4的N-末端区域内的甲基化位点^[26]。PRMT5通过调节乳腺癌中的OCT4/A、KLF4和C-MYC改变乳腺癌细胞的干性,从而降低乳腺癌对化疗药物的敏感性,这种干性的改变是通过调节组蛋白甲基化和FOXP1的表达^[27-28]。因此,PRMT5不仅与乳腺癌的发生、发展紧密相关,还参与调节乳腺癌细胞的干性,调节乳腺癌细胞的对化疗药物的敏感性。由此推测,PRMT5可能作为乳腺癌治疗的潜在靶点。

2.3 PRMT5与卵巢癌

卵巢癌是女性生殖器官常见的恶性肿瘤之一,发病率仅次于宫颈癌和子宫体癌;但其亚型卵巢上皮癌死亡率却占各类妇科肿瘤的首位。研究^[29]发现,PRMT5会促进上皮卵巢癌细胞的生长、增殖和凋亡抑制,这种凋亡抑制作用可能与下调E2F-1相关,并且PRMT5的过表达与肿瘤分期、淋巴浸润、肿瘤转移等显著相关。PRMT5与卵巢癌发生和发展过程的具体分子机制还有待进一步研究。

2.4 PRMT5与结直肠癌

结肠癌是常见发生于结肠部位的消化道恶性肿瘤,其发病率占胃肠道肿瘤的第3位。PRMT5与结直肠癌的发生发展和肿瘤转移相关,在促进肿瘤细胞生长和抑制肿瘤细胞凋亡过程中起到重要的作用。ZHANG等^[30]研究发现,PRMT5通过表观遗传学调节eIF4E和FGFR3等致癌基因的精氨酸甲基化而在结直肠癌发病机制中起着重要作用,表明PRMT5可能成为结直肠癌研究的新靶点。

2.5 PRMT5与其他肿瘤

PRMT5还与其他肿瘤的发生发展密切相关。靶向PRMT5治疗肝癌是通过下调 β -连环蛋白和细胞周期蛋白D1从而抑制肿瘤细胞的生长,对正常肝细胞的生长无影响,说明PRMT5是肝癌研究的潜在靶点^[31]。LI等^[32]发现,LINCO1138/PRMT5轴是肝癌治疗的理想靶点。LINCO1138作为一种致癌驱动因子,通过与PRMT5相互作用促进细胞增殖、肿瘤侵袭

和转移,并通过阻断肝癌中泛素/蛋白酶体依赖性降解来增强其蛋白稳定性。NICHOLAS等^[33]首次报道了人类黑色素瘤标本中PRMT5高表达,并表明其可能调控人类黑色素瘤细胞中MITF和p27Kip1的表达。与正常组织相比,慢性淋巴瘤中miR-92b/96调节PRMT5的过表达^[34-35]。PRMT5同时也是成胶质细胞瘤的候选预后因子和治疗靶点^[36]。作为世界上诊断最多的恶性肿瘤之一,胃癌的发生和发展与PRMT5之间也有一定的联系。研究^[37]显示,PRMT5与胃癌细胞的增殖、侵袭和转移过程相关。

3 以PRMT5为靶点的抗肿瘤药物开发

PRMT5在多种肿瘤中高表达,与肿瘤的不良预后相关。通过促进肿瘤细胞增殖,加速肿瘤转移,抑制肿瘤细胞凋亡等促进肿瘤的发生发展和肿瘤侵袭。因此,PRMT5可以作为肿瘤研究潜在的新靶点。以PRMT5为靶点的抗肿瘤药物开发是当前的热点,虽然目前尚没有上市药物,但以其为靶点进行药物的筛选进展还比较顺利。首先,ALINARI等^[38]通过使用Epstein-Barr病毒诱导的B细胞转化模型来观察PRMT5与淋巴瘤形成期间表观遗传抑制标记的调节的相关性,确认相关性之后,由于缺乏晶体结构,利用建模的PRMT5的结构筛选出对PRMT5具有抑制作用的化合物46(CMP5)。然后使用多配体同时对接方法对CMP5进行结构优化得到化合物47(HLCL-61),增强对PRMT5的抑制作用,而对PRMT1、CARM1和PRMT7没有明显的抑制作用^[39]。EPIZYME研究小组^[40-41]通过多种生物化学分析(TR-FRET和SPA)与具有37万个小分子的多样性文库相结合进行几轮筛选,筛选出化合物48(EPZ007345),其对PRMT5-MEP50复合物IC₅₀值约0.3 μmol/L,然后通过迭代结构优化以提高效力。在进一步优化后,获得化合物49(EPZ015666),其对PRMT5具有高度选择性且不会被肝微粒体代谢失活。EPZ015666(GSK3235025)是现在公认的PRMT5的小分子抑制剂,在体外和体内对套细胞淋巴瘤均有很好的效果。

目前,针对PRMT5进行抗肿瘤药物的开发取得了一定的进展。JOSHUA等^[42]采用与EPZ015666相似的筛选方法,利用计算机辅助高通量筛选并经过结构优化,得到能够竞争性与PRMT5的辅因子SAM相互结合的小分子化合物,其对PRMT5具有选择性和特异性,并对该化合物进行了一系列的药效和毒性评价。此外,BREHMER等^[43]采用临床前肺癌模型(NCI-H1048)筛选出在体内外均有活性的新型的PRMT5的抑制剂JNJ-64619178。目前该药物正在进行临床I期试验(clinicaltrials.gov。<https://clinicaltrials.gov>)

),进行安全性、药代动力学和药效学的研究。RASCO等^[44]筛选出对血液瘤和实体瘤均有效果的新型PRMT5抑制剂GSK3326595,可以通过抑制PRMT5作用于P53-MDM4轴,调节MDM4的同种型转换和随后的P53活化,进而抑制肿瘤细胞增殖,发挥抗肿瘤作用。目前该化合物正在进行临床I期试验(clinicaltrials.gov。<https://clinicaltrials.gov>)

4 小结与展望

与正常组织相比,PRMT5在多种肿瘤中高表达,如肺癌、乳腺癌、肝癌、结肠癌、卵巢癌、恶性胶质瘤、淋巴瘤、黑色素瘤等,其主要通过促进肿瘤细胞的增殖,促进细胞周期由G1期到S期,抑制肿瘤细胞凋亡,促进肿瘤细胞侵袭、迁移和转移能力,影响DNA损伤修复,RNA转录后修饰加工,参与肿瘤的发生发展及侵袭等过程。虽然目前PRMT5在肿瘤中的作用得到一定的阐述,但是其很多作用机制有待进一步研究,以PRMT5可以作为靶点进行抗肿瘤药物的开发仍面临巨大的挑战。期望未来能够开发出高效低毒甚至无毒的PRMT5抑制剂,为肿瘤治疗提供新的靶向药物。

[参考文献]

- [1] HYE K J, CHUL Y B, YANG W S, et al. The role of protein arginine methyltransferases in inflammatory responses[J/OL]. *Mediators Inflamm*, 2016, 2016: 4028353[2018-09-19]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4793140/>. DOI: 10.1155/2016/4028353.
- [2] YANG Y, BEDFORD M T. Protein arginine methyltransferases and cancer[J]. *Nat Rev Cancer*, 2013, 13(1): 37-50. DOI: 10.1038/nrc3409.
- [3] CHEN H, LORTON B, GUPTA V, et al. A TGFβ-PRMT5-MEP50 axis regulates cancer cell invasion through histone H3 and H4 arginine methylation coupled transcriptional activation and repression [J]. *Oncogene*, 2017, 36(3): 373-386. DOI: 10.1038/ncr.2016.205.
- [4] GEOGHEGAN, VINCENT L. The role of protein arginine methylation in T-lymphocyte activation[D]. Oxford: University of Oxford, 2012.
- [5] BLANC R S, RICHARD S. Arginine methylation: the coming of age [J]. *Mol Cell*, 2017, 65(1):8-24.DOI: 10.1016/j.molcel.2016.11.003.
- [6] STOPA N, KREBS J E, SHECHTER D. The PRMT5 arginine methyltransferase: many roles in development, cancer and beyond[J]. *Cell Mol Sci Cml*, 2015, 72(11): 2041-2046. DOI: 10.1007/s00018-015-1847-9.
- [7] KRAUSE C D, YANG Z H, KIM Y S, et al. Protein arginine methyltransferases: evolution and assessment of their pharmacological and therapeutic potential[J]. *Pharmacol Ther*, 2007, 113(1): 50-57. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2006.06.007.
- [8] ANTONYSAMY S, BONDAY Z, CAMPBELL R M, et al. Crystal

- structure of the human PRMT5:MEP50 complex[J/OL]. *Nat Acad*, 2012, 109(44): 17960[2018-09-19]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3581573/>. DOI: 10.1073/pnas.1209814109.
- [9] MENG-CHIAO H, CAROLA W, BONANNO J B, et al. Structure of the arginine methyltransferase PRMT5-MEP50 reveals a mechanism for substrate specificity[J/OL]. *PLoS One*, 2013, 8(2):e57008 [2018-09-15]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3581573/>. DOI: 10.1371/journal.pone.0057008.
- [10] GUDERIAN G, PETER C, WIESNER J, et al. RioK1, a new interactor of protein arginine methyltransferase 5 (PRMT5), competes with picln for binding and modulates PRMT5 complex composition and substrate specificity[J]. *J Biol Chem*, 2011, 286(3): 1976-1983. DOI: 10.1074/jbc.M110.148486.
- [11] LACROIX M, MESSAOUDI S E. The histone-binding protein COPR5 is required for nuclear functions of the protein arginine methyltransferase PRMT5[J]. *Embo J*, 2008, 9(5): 452-458. DOI: 10.1038/embor.2008.45.
- [12] DACWAG C S, OHKAWA Y, PAL S, et al. The protein arginine methyltransferase PRMT5 is required for myogenesis because it facilitates ATP-dependent chromatin remodeling[J]. *Mol Cell Biol*, 2007, 27(1): 384-394. DOI: 10.1128/MCB.01528-06.
- [13] 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): 4965-4978. DOI: 10.1093/nar/gkp516.
- [14] KARKHANIS V, HU Y J, BAIOCCHI R A, et al. Versatility of PRMT5-induced methylation in growth control and development [J]. *Trends Biochem Sci*, 2011, 36(12): 633-641. DOI: 10.1016/j.tibs.2011.09.001.
- [15] 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.
- [16] 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.
- [17] DACWAG C S, BEDFORD M T, SIF S, et al. Distinct protein arginine methyltransferases promote ATP-dependent chromatin remodeling function at different stages of skeletal muscle differentiation [J]. *Mol Cell Biol*, 2009, 29(7): 1909-1913. DOI: 10.1128/MCB.00742-08.
- [18] GU Z, GAO S, ZHANG F, et al. Protein arginine methyltransferase 5 is essential for growth of lung cancer cells[J]. *Biochem J*, 2012, 446(2):235-41. DOI: 10.1042/BJ20120768.
- [19] OTTERSON G A, WU X, WELLIVER M, et al. 57 PRMT5, a novel epigenetic target in lung cancers[J]. *Eur J Cancer*, 2012, 48(2): 171-177. DOI:10.1016/S0959-8049(12)72354-7.
- [20] SHENG X, WANG Z. Protein arginine methyltransferase 5 regulates multiple signaling pathways to promote lung cancer cell proliferation[J]. *Bmc Cancer*, 2016, 16(1): 567-573. DOI: 10.1186/s12885-016-2632-3.
- [21] FU T, LV X, KONG Q, et al. A novel sharpin-PRMT5-H3R2me1 axis is essential for lung cancer cell invasion[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(33): 54809-54820. DOI: 10.18632/oncotarget.18957.
- [22] ZAKRZEWICZ D, DIDIASOVA M, KRÜGER M, et al. Protein arginine methyltransferase 5 mediates enolase-1 cell surface trafficking in human lung adenocarcinoma cells[J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2018, 1864(5 Pt A): 1816-1827. DOI: 10.1016/j.bbadi.2018.02.021.
- [23] JING P, ZHAO N, YE M, et al. Protein arginine methyltransferase 5 promotes lung cancer metastasis via the epigenetic regulation of miR-99 family/FGFR3 signaling[J]. *Cancer Lett*, 2018, 427(1): 38-48. DOI: 10.1016/j.canlet.2018.04.019.
- [24] SHILO K, WU X, SHARMA S, et al. Cellular localization of protein arginine methyltransferase-5 correlates with grade of lung tumors[J]. *Diagnost Pathol*, 2013, 8(1):201-206. DOI: 10.1186/1746-1596-8-201.
- [25] YANG F, WANG J, REN H Y, et al. Proliferative role of TRAF4 in breast cancer by upregulating PRMT5 nuclear expression[J]. *Tumour Biol*, 2015, 36(8): 5901-5911. DOI: 10.1007/s13277-015-3262-0.
- [26] 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):5579-5583. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-11-0458.
- [27] WANG Z, KONG J, WU Y, et al. PRMT5 determines the sensitivity to chemotherapeutics by governing stemness in breast cancer[J]. *Breast Cancer Res*, 2017, 24(7): 1-12. DOI: 10.1007/s10549-017-4597-6.
- [28] CHIANG K, ZIELINSKA A E, SHAABAN A M, et al. PRMT5 is a critical regulator of breast cancer stem cell function via histone methylation and FOXP1 expression[J]. *Cell Rep*, 2017, 21(12): 3498-3503. DOI: 10.1016/j.celrep.2017.11.096.
- [29] 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.
- [30] ZHANG B, DONG S, ZHU R, et al. Targeting protein arginine methyltransferase 5 inhibits colorectal cancer growth by decreasing arginine methylation of eIF4E and FGFR3[J]. *Oncotarget*, 2015, 6(26): 22799-22803. DOI: 10.18632/oncotarget.4332.
- [31] 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]. *J Transl Med*, 2015, 13(1): 349-356. DOI: 10.1186/s12967-015-0721-8.
- [32] LI Z, ZHANG J, LIU X, et al. The LINC01138 drives malignancies via activating arginine methyltransferase 5 in hepatocellular carcinoma[J]. *Nat Commun*, 2018, 9(1): 36-39. DOI: 10.1038/s41467-018-04006-0.
- [33] NICHOLAS C, YANG J, PETERS S B, et al. PRMT5 is upregulated in malignant and metastatic melanoma and regulates expression of MITF and p27Kip1[J/OL]. *PLoS One*, 2013, 8(9):e74710[2018-09-15]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3786975/>. DOI: 10.1371/journal.pone.0074710.
- [34] WANG L, PAL S, SIF S. Protein arginine methyltransferase 5 suppresses the transcription of the RB family of tumor suppressors in leukemia and lymphoma cells[J]. *Mol Cell Biol*, 2008, 28(20): 6262-6268. DOI: 10.1128/MCB.00923-08.
- [35] PAL S, BAIOCCHI R A, BYRD J C, et al. Low levels of miR-92b/96 induce PRMT5 translation and H3R8/H4R3 methylation in mantle cell lymphoma[J]. *Embo J*, 2007, 26(15): 3558-3569. DOI: 10.1038/sj.

- emboj.7601794.
- [36] YAN F, ALINARI L, LUSTBERG M E, et al. Genetic validation of the protein arginine methyltransferase PRMT5 as a candidate therapeutic target in glioblastoma[J]. *Cancer Res*, 2014, 74(6): 1752-1758. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-13-0884.
- [37] KANDA M, SHIMIZU D, FUJII T, et al. Protein arginine methyltransferase 5 is associated with malignant phenotype and peritoneal metastasis in gastric cancer[J]. *Int J Oncol*, 2016, 49(3):1195-1199. DOI: 10.3892/ijo.2016.3584.
- [38] 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.
- [39] TARIGHAT S S, SANTHANAM R, FRANKHOUSER D, et al. The dual epigenetic role of PRMT5 in acute myeloid leukemia: gene activation and repression via histone arginine methylation[J]. *Leukemia*, 2015, 30(4): 1388-1395. DOI: 10.1038/leu.2015.308.
- [40] CHANPENEBRE 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): 432-438. DOI: 10.1038/nchembio.1810.
- [41] DUNCAN K W, RIOUX N, BORIACKSJODIN P A, et al. Structure and property guided design in the identification of PRMT5 tool compound EPZ015666[J]. *Acs Med Chem Lett*, 2017, 7(2): 162-166. DOI: 10.1021/acsmchemlett.5b00380.
- [42] JOSHUA O, LIC L. A multidisciplinary approach to cancer treatment: computationally guided discovery of novel prmt5 inhibitors[J]. *J Undergrad Res*, 2017, 22(7): 229-236.
- [43] BREHMER D, WU T, MANNENS G, et al. Abstract DDT02-04: A novel PRMT5 inhibitor with potent in vitro and in vivo activity in preclinical lung cancer models[J]. *Cancer Res*, 2017, 77(13 Suppl): 129-134. DOI: 10.1158/1538-7445.
- [44] RASCOD, TOLCHERA, SIU L L, et al. Abstract CT038: A phase I, open-label, dose-escalation study to investigate the safety, pharmacokinetics, pharmacodynamics, and clinical activity of GSK3326595 in subjects with solid tumors and non-Hodgkin's lymphoma[J]. *Cancer Res*, 2017, 77(13 Suppl): CT038-CT038. DOI: 10.1158/1538-7445.
- [45] 孙国壮, 毛海燕, 孔桂美. 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[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2018, 25(5): 533-537. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2018.05.016.
- [46] GERHART S V, KELLNER W A, THOMPSON C, et al. Activation of the p53-MDM4 regulatory axis defines the anti-tumour response to PRMT5 inhibition through its role in regulating cellular splicing [J]. *Sci Rep*, 2018, 26(8) : 9711-9718. DOI: 10.1038/s41598-018-28002-y.

[收稿日期] 2018-07-09

[修回日期] 2018-11-12

[本文编辑] 王映红