



精氨酸甲基转移酶与肿瘤关系的研究进展

何媛, 蔡慧, 赵洪波, 傅忠星, 杜琰

引用本文:

何媛, 蔡慧, 赵洪波, 等. 精氨酸甲基转移酶与肿瘤关系的研究进展[J]. 中国临床医学, 2021, 28(2): 310–315.

在线阅读 View online: <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2021.20200272>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

蛋白质精氨酸甲基化转移酶5在肝细胞肝癌中的表达及其临床意义

Expression of PRMT5 in hepatocellular carcinoma and its clinical significance

中国临床医学. 2018, 25(5): 710–715 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2018.20180473>

泛素特异性蛋白酶15相关研究进展

Research progresses on ubiquitin-specific protease 15

中国临床医学. 2018, 25(2): 296–299 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2018.20170674>

不同病程2型糖尿病伴脂肪肝患者代谢参数与胰岛功能的相关性分析

Relationships between metabolic parameters and islet function in type 2 diabetes complicated with fatty liver disease patients with different duration

中国临床医学. 2018, 25(1): 65–69 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2018.20170709>

自噬调控多功能蛋白p62/SQSTM1参与肿瘤及其微环境的研究进展

Advances in autophagy-regulated multifunctional protein p62/SQSTM1 in tumor and its microenvironment

中国临床医学. 2020, 27(2): 321–326 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2020.20191876>

哺乳动物雷帕霉素靶蛋白及其抑制剂在乳腺癌临床诊治中的应用进展

Research progress on the role of mTOR and its inhibitors in clinical diagnosis and treatment of breast cancer

中国临床医学. 2018, 25(4): 649–654 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2018.20180184>

DOI:10.12025/j.issn.1008-6358.2021.20200272

精氨酸甲基转移酶与肿瘤关系的研究进展

何媛¹, 蔡慧², 赵洪波¹, 傅忠星³, 杜琰^{1*}

1. 复旦大学附属妇产科医院临床流行病学研究室, 上海 200011

2. 海军军医大学长海医院普通外科, 上海 200433

3. 宁国百立德生物科技有限公司, 安徽 242300

引用本文 何媛, 蔡慧, 赵洪波, 等. 精氨酸甲基转移酶与肿瘤关系的研究进展[J]. 中国临床医学, 2021, 28(2):310-315.
HE Y, CAI H, ZHAO H B, et al. Research progress of the relationship between arginine methyltransferase and tumor[J]. Chinese Journal of Clinical Medicine, 2021, 28(2):310-315.

[摘要] 蛋白精氨酸甲基转移酶(protein arginine methyltransferases, PRMTs)介导一系列含精氨酸残基蛋白质底物的甲基化,在癌症的发生、发展和侵袭等过程中起关键作用。本文对9种PRMTs家族成员与肿瘤的关系进行综述。目前关于PRMT1、PRMT5与肿瘤关系的研究较多,而其他类型(如PRMT2、PRMT3、PRMT4、PRMT7等)在肿瘤中的作用尚不清楚。一些PRMTs已成为癌症治疗的潜在靶点。目前多项研究致力于研发PRMTs抑制剂,用于恶性肿瘤的治疗。PRMTs抑制剂对癌细胞、免疫细胞、炎症因子等的影响有待进一步探索。

[关键词] 蛋白精氨酸甲基转移酶;肿瘤;治疗靶点

[中图分类号] R 730.231 **[文献标志码]** A

Research progress of the relationship between arginine methyltransferase and tumor

HE Yuan¹, CAI Hui², ZHAO Hong-bo¹, FU Zhong-xing³, DU Yan^{1*}

1. Office of Clinical Epidemiology, Obstetrics and Gynecology Hospital, Fudan University, Shanghai 200011, China

2. Department of General Surgery, Changhai Hospital, Navy Medical University, Shanghai 200433, China

3. Ningguo Bio-Leader Biotechnology Co., Ltd, Anhui 242300, China

[Abstract] Protein arginine methyltransferases (PRMTs) mediate the methylation of a series of arginine residue protein substrates, and play a key role in the occurrence, development, and invasion of cancer. In this paper, the association between 9 types of PRMT family members and cancer was reviewed. Currently, there are more studies on the relationship between PRMT1, PRMT5 and different types of tumors, while the mechanism of other types (such as PRMT2, PRMT3, PRMT4, and PRMT7) in tumor is still unclear. Some PRMTs have become potential targets for cancer treatment. Currently, several studies have been conducted to develop PRMT inhibitors for treating malignant tumors. Future studies should further focus on the effects of PRMT inhibitors on cancer cells, immune cells, and inflammatory factors, and explore therapeutic targets, so as to provide precise treatment for PRMTs-related tumors.

[Key Words] protein arginine methyltransferases; tumor; treatment target

蛋白质的精氨酸甲基化是真核细胞蛋白质翻译后修饰的一种常见形式,是表观遗传学和信号转导的核心。在哺乳动物中,精氨酸甲基化由蛋白精氨酸甲基转移酶(protein arginine methyltransferases, PRMTs)介导^[1]。目前已知120种包括组蛋白和非组蛋白在内的精氨酸甲基化蛋白。蛋白质分子中的精氨酸残基在PRMTs的催化作用下,以S-腺苷-甲硫氨酸为甲基供体,将甲基转移到蛋白质精氨酸胍基的氮

原子上,形成精氨酸甲基化蛋白,从而在DNA损伤修复、RNA剪接加工、转录调控、信号转导、蛋白质-蛋白质相互作用和细胞分化等细胞生物学进程中发挥作用。

1 PRMTs的分类和特点

根据PRMTs的催化活性和产物类型,可将其分为3大类:I、II、III型。I型主要包括PRMT1、

[收稿日期] 2020-02-14 **[接受日期]** 2020-07-05

[基金项目] 国家自然科学基金(81973119)。Supported by the National Natural Science Foundation of China (81973119).

[作者简介] 何媛,博士,助理研究员。E-mail:snowy816@126.com

*通信作者(Corresponding author). Tel: 021-33189900, E-mail:sophiedu_61@163.com

PRMT2、PRMT3、PRMT4、PRMT6、PRMT8,负责催化底物形成不对称二甲甲基化精氨酸(ω -NG, N'G-asymmetric dimethylarginine, aDMA)。II型包括PRMT5及PRMT9,负责催化形成对称二甲甲基化精氨酸(ω -NG, N'G-symmetric dimethylation, sDMA)。III型仅包括PRMT7,负责催化底物形成单甲基化精氨酸(ω -NG-monomethylarginine, MMA)^[1]。

精氨酸甲基化会影响信号转导、转录、mRNA剪接及DNA损伤反应,并影响蛋白质-蛋白质相互作用和蛋白质定位。精氨酸甲基化与癌症的发生、发展和耐药性有关,而PRMTs的失调与不同类型的癌症有关^[2]。PRMTs在癌症的发生、发展、侵袭、T淋巴细胞激活和肝糖异生等过程中起关键作用,在白血病、肺癌、乳腺癌、结直肠癌、前列腺癌、膀胱癌等肿瘤中呈异常表达^[2]。

2 PRMTs与肿瘤的关系

2.1 PRMT1与肿瘤的关系 PRMT1是I型精氨酸甲基化修饰酶中的主要催化酶,PRMT1存在于90%的哺乳动物细胞中。PRMT1能促进细胞内诸多底物的甲基化,包括转录因子FOXO1、RNA结合蛋白SERBP1、组蛋白H4R3、DNA修复因子53BP1等^[3]。PRMT1被募集到ZEB1启动子区域,使组蛋白H4中的第3位精氨酸甲基化,诱导上皮-间质化,这也是转录激活的标志^[4]。PRMT1在乳腺癌、前列腺癌、肺癌、结肠癌、膀胱癌等中过表达和异常剪接^[5-7],原因可能为过表达的PRMT1可以异常激活致癌转录子,从而导致异常的信号转导、转录抑制、RNA剪切等一系列变化^[6]。PRMT1在白血病中的致癌活性已得到证实。混合谱系白血病(mixed lineage leukemia, MLL)融合蛋白与转录中介因子2(也称为NCoA-2)招募PRMT1和赖氨酸特异性脱甲基酶4C,激活修饰H4R3me2a并去除抑制性修饰H3K9me3,以激活白血病基因^[8-9]。

2.2 PRMT2与肿瘤的关系 PRMT2相关研究较少。PRMT2促进H3R8不对称甲基化(H3R8me2a),其在启动子和增强子上的富集与组蛋白的活性密切相关。此外,PRMT2依赖基因参与有丝分裂细胞周期的核查和G₁/S期的过渡,在乳腺癌中,PRMT2减少能影响细胞周期蛋白D1的转录活性,从而一定程度抑制乳腺癌的细胞增殖^[10]。PRMT2表达可能与乳腺癌预后有关,在雌激素受体 α (ER α)阳性乳腺癌细胞株中的表达水平明显高于

ER α 阴性乳腺癌细胞株^[4]。PRMT2结合雌激素受体,并通过S-腺苷甲硫氨酸(Ado-Met)间接发挥甲基转移酶活性,从而增强雌激素相关的转录^[11]。PRMT2在胶质母细胞瘤(glioblastoma multiforme, GBM)中过表达,其沉默或失活不仅抑制GBM细胞的生长,而且抑制GBM干细胞的体外自我更新和原位肿瘤的生长,同时促进与肿瘤细胞周期相关基因的异常表达^[12]。

2.3 PRMT3与肿瘤的关系 PRMT3虽属I型PRMT家族,但PRMT3的大部分生物学功能及其与肿瘤发生的关系尚未明确。PRMT3在其N端有1个参与RNA相关底物识别的锌指模型。40S核糖体蛋白S2是其主要底物。在体外,PRMT3可以甲基化I型PRMTs底物,包括高迁移率族蛋白。PRMT3在大脑某些区域中高表达,可能促进海马神经元细胞中树突棘的形成;同时,PRMT3与X受体相互作用影响胆固醇代谢和肝脂肪生成,可能促进脂肪肝的发生^[13-14]。PRMT3与肿瘤差异表达基因DAL-1/4.1B相互作用,抑制甲基转移酶的活性。吉西他滨是中晚期胰腺癌的主要化疗药物。PRMT3在对吉西他滨耐药的胰腺癌细胞中异常表达,抑制PRMT3可能是提高胰腺癌细胞对吉西他滨敏感性的治疗策略之一^[15]。

2.4 PRMT4与肿瘤的关系 PRMT4是一种同时存在于细胞核和细胞质中的精氨酸甲基转移酶,也称为共激活因子相关的精氨酸甲基转移酶1(coactivator-associated arginine methyltransferase 1, CARM1),能转录共激活因子。PRMT4可修饰的底物包括H3N末端17和26位点氨基酸残基(H3R17和H3R26),以及非组蛋白,如共激活因子p160家族、PABP1、Med12、SWI/SNF和NUMAC等^[16]。失调的PRMT4可能对某些癌细胞的生长产生影响。PRMT4在白血病、乳腺癌、前列腺、肝癌和结直肠癌等肿瘤中过表达^[17]。在胰腺癌中,PRMT4通过苹果酸脱氢酶1的R248甲基化负调节谷氨酰胺代谢和细胞增殖^[18]。在卵巢癌中,PRMT4能与伏隔核相关蛋白1(nucleus accumbens-associated protein 1, NAC1)结合。NAC1是一种肿瘤相关转录调节因子,通过siRNA同时敲除NAC1和PRMT4蛋白,能抑制卵巢肿瘤细胞的增殖^[19]。同时,PRMT4不仅在G₃期乳腺肿瘤中表达上调^[20],还能诱导BAF155的甲基化,而BAF155是SWI/SNF染色质重塑复合体的关键组成部分,从而促进乳腺癌的进展和转移^[21]。

PRMT4 在髓样白血病中与致癌转录因子相关联,而对正常造血功能的影响不大,提示 PRMT4 可能是髓样白血病靶标药物的研发方向^[17]。

2.5 PRMT5 与肿瘤的关系 PRMT5 是主要的 II 型精氨酸甲基转移酶,位于人类染色体 14q11.2。PRMT5 可将 2 个甲基对称地转移至精氨酸,参与转录调控、RNA 代谢、核糖体生成和细胞周期调控等多种生理过程。其过表达在几种类型的癌症中发挥关键作用,包括肺癌、乳腺癌、肝细胞癌、胃癌、白血病、前列腺癌、卵巢癌、口咽鳞状细胞癌等。在肺癌患者中,PRMT5 在肿瘤样本中呈现显著的免疫染色,而从 35 例肺癌患者中提取的良性肺组织样本中无该现象^[22]。PRMT5 mRNA 的水平在非小细胞肺癌(non-small cell lung carcinoma, NSCLC)组织中,比在非肿瘤性肺实质组织中高 6 倍;在肺腺癌(lung adenocarcinoma, ADC)和肺鳞状细胞癌(lung squamous cell carcinoma, SQC)中观察到精氨酸 3(H4R3me2s)上高水平的 PRMT5 和 PRMT 介导的组蛋白 H4 对称甲基化,但在非肿瘤性人类肺泡和支气管上皮细胞系中未观察到该现象^[23]。在乳腺肿瘤中,PRMT5 通过组蛋白甲基化和 FOXP1 表达调节乳腺肿瘤干细胞(breast cancer stem cells, BCSCs)的功能和自我更新。BCSCs 的特征是细胞分裂慢、药物外排泵高表达、DNA 修复和耐药性强^[24]。此外,PRMT5 在人类慢性粒细胞白血病、肝细胞肝癌、胃癌、前列腺癌中过表达。PRMT5 在肝癌组织中的表达明显高于对应的正常肝脏组织,提示 PRMT5 的表达可能是肝癌预后影响因素之一^[25]。在肝细胞癌中,PRMT5 表达与肿瘤大小、患者总生存率低及复发率高正相关;与正常的癌旁细胞相比,PRMT5 在肝癌细胞中的表达显著上调,且 PRMT5 的过表达与肝癌分期高和不良预后有关,提示 PRMT5 可能是肝癌预后标志物和分子治疗的一个研究方向^[26]。与前列腺增生组织相比,PRMT5 在前列腺癌组织中的表达上调。有研究^[27]显示,PRMT5 在头颈癌中起关键作用;口咽部鳞状细胞癌(oropharyngeal squamous cell carcinoma, OPSCC)样本中,特别是在吸烟超过 10 年患者的样本中,细胞核 PRMT5 表达显著增高。在 118 例上皮性卵巢癌(epithelial ovarian cancer, EOC)患者中,PRMT5 过表达者占 83.1% (98/118),其过表达与浆液型、国际妇产科联盟(International Federation of Gynecology and Obstetrics, FIGO)分期晚期、分化差、淋巴结浸润

和肿瘤残留均密切相关^[28],从而突出了 PRMT5 的关键作用。上述结果提示,PRMT5 与多种肿瘤细胞的增殖、分化、侵袭和迁移有关,说明 PRMT5 可能是一种致癌基因。PRMT5 通过精氨酸甲基化和泛素化之间的相互作用调节关键的干细胞转录因子,并作为表观遗传调节分子靶向多种途径,进而促进肿瘤细胞的生长和存活^[29]。PRMT5 的敲除或抑制在不同肿瘤细胞系中会导致 Krüppel 样锌指转录因子(Krüppel-like factor 4, KLF4)泛素化和周转率升高,提示对 PRMT5 深入研究可能会促进相关疾病的诊断和治疗的突破性进展。

2.6 PRMT6 与肿瘤的关系 PRMT6 是唯一在细胞核表达的 PRMTs 蛋白。PRMT6 能催化不对称甲基化组蛋白,其主要目标为组蛋白 H3(生成 H3R2me2a)和 DNA 聚合酶 β ,因此 PRMT6 表达的改变可能广泛影响基因的表达;PRMT6 负向调节 DNA 甲基化,其上调能引起癌症中 DNA 低甲基化^[30]。PRMT6 促进 PTEN R159 处的不对称二甲基化,是 PTEN-AKT 轴的重要调节分子^[31]。此外,PRMT6 是一种转录抑制因子,可通过直接与转录因子如核转录因子(nuclear transcription factor- κ B, NF- κ B)和 G 蛋白信号通路抑制因子 2(G-protein pathway suppressor 2, GPS2)相互作用来控制基因表达。小鼠实验^[32]显示,PRMT6 直接与 NF- κ B 的亚基 RelA 结合,使 RelA 进入细胞核。PRMT6 通过催化精氨酸 323 和 312 位点甲基化而调节 GPS2^[32]。GPS2 是一种多功能蛋白,属于转录辅助因子。GPS2 在 G 蛋白 MAPK 信号通路途径起作用,可能负向调控 RAS、MAPK 和 JAK 介导的信号级联反应。上述酶都是与炎症反应相关的主要信号调节因子,而 NF- κ B 和 GPS2 是炎症反应的重要分子。因此 PRMT6 也可能参与调控炎症反应^[33]。然而,PRMT6 调控炎症反应的确切机制仍不清晰。有研究^[30]显示,在 PRMT6 高表达的肿瘤中,p53 通路的功能被表观遗传调控所抑制。

目前关于 PRMT6 的研究多局限于其在细胞核中的功能,而缺乏其在肿瘤中的生物学意义及相关靶分子。PRMT6 是参与 H3R2(H3R2me2a)不对称二甲基化的主要酶^[34]。PRMT6 通过损害 UHRF1 与染色质的关系来负向调节 DNA 甲基化,其过表达导致癌症中 DNA 普遍低甲基化^[34]。PRMT6 同时具有转录抑制因子和激活因子的功能,但其在正常细胞和癌细胞中的作用仍有争议,在不同的类型肿瘤中过表达或受到抑制。PRMT6

是抑制 p53、p21 和 p16 功能的致癌基因。临床研究^[35-37]显示,PRMT6 在乳腺癌、宫颈癌、膀胱癌、肺癌、前列腺癌和结肠癌组织中高表达,而在黑色素瘤及肝细胞肝癌中的表达则下调^[2,38]。在结肠癌患者中,PRMT6 高表达者的生存率显著低于 PRMT6 低表达者,敲除 PRMT6 能抑制结直肠癌细胞系的生长及集落形成,同时上调抑癌基因 p21 的蛋白表达,促进细胞系的凋亡^[37]。而在肝细胞肝癌中,PRMT6 在癌组织中低表达,且表达量与癌症的侵袭性呈负相关;PRMT6 通过 CRAF 甲基化调控 RAS/RAF 结合和 MEK/ERK 介导的癌症干细胞活性^[2]。

2.7 PRMT7 与肿瘤的关系 PRMT7 是唯一的 III 型 PRMT,负责 MMA 的生成。PRMT7 和 PRMT9 都包含一个氨基酸重复序列,这是第 2 个假定的 SAM 结合基序^[39]。PRMT7 的底物常结合被碱性氨基酸包围的 RXR 基序。目前,已明确的 PRMT7 底物不多,真核生物起始因子 2 α (残基 52~56,RRIRR)和神经胶质瘤相关癌基因 2(残基 225 和 227)可能为其底物^[40-41]。也有报道显示,PRMT7 在 C 端结构域的 R531 处发生自甲基化,而自甲基化在调节乳腺癌细胞迁移和侵袭中起重要作用。PRMT7 的自甲基化增强了其与转录因子 YY1 的相互作用,后者将自甲基化的 PRMT7 募集到 E-钙黏蛋白启动子,介导转录 H4R3me2Ss,导致上皮间质转化,促进乳腺癌的转移^[42]。此外,PRMT7 在维持胚胎干细胞干性中发挥作用,并且对神经元分化产生负调节作用^[43]。PRMT7 还可能与非小细胞肺癌(NSCLC)的转移有关联^[44]。

2.8 PRMT8 与肿瘤的关系 PRMT8 于 2005 年首次被发现,其与 PRMT1 具有高度的结构同源性。PRMT8 是膜结合的 I 型 PRMT,特异性地存在于脑组织中。PRMT8 的 N 末端有豆蔻酰化基序,该基序使 PRMT8 与细胞膜发生关联。PRMT8 能促进海马回、突触成熟,以及调节运动神经元的功能^[45-46]。PRMT8 能促进结肠癌干细胞特性的发挥。PRMT8 在结肠癌干细胞中高表达,可能通过 Sox2 甲基化减少 Sox2 降解,增加 Sox2 蛋白含量,进而提高 Oct4 和 Nanog 多能转录因子的表达来发挥作用^[47]。此外,在乳腺癌和卵巢癌患者中,PRMT8 高表达与患者生存率升高相关;而在胃癌中,PRMT8 高表达与患者生存率降低相关^[48]。

2.9 PRMT9 与肿瘤的关系 PRMT9 相比其他亚型具有其独特性,目前没有 PRMT9 甲基化组蛋白

或含有 GAR 基序蛋白质的报道,已知剪接体相关蛋白 SAP145 为其底物^[39]。也有研究在包含剪接因子 SF3B2 和 SF3B4 的复合物中发现 PRMT9,PRMT9 使 SF3B2 甲基化,但不确定 PRMT9 是否通过 SF3B2 甲基化维持剪接保真度而在癌症进展中发挥作用^[49]。PRMT9 与肿瘤的相关性报道较少。在骨肉瘤中,PRMT9 显著减少,且与 miR-543 表达负相关^[50]。相比正常的癌旁组织,PRMT9 在肝细胞肝癌中表达上调,PRMT9 可以通过激活 PI3K-AKT-GSK3 β 的信号通路调控转移关键基因的表达,从而促进肝癌细胞的侵袭和转移^[51]。

3 PRMTs 抑制剂及其疗效探索

蛋白甲基化修饰,尤其是非组蛋白甲基化,在细胞分化、增殖、维持细胞特性等方面具有重要作用。近年来,一些 PRMTs 已成为癌症治疗的潜在靶点。目前多项研究致力于研发 PRMTs 抑制剂,用于恶性肿瘤的治疗^[52-53]。现有的 PRMTs 抑制剂分为 2 类:泛精氨酸甲基化转移酶抑制剂和特异性精氨酸甲基化酶抑制剂。前者包括 AMI-1(一种细胞渗透性的蛋白精氨酸 N-甲基转移酶抑制剂),可抑制人 PRMT5;后者包括选择性 PRMT5 抑制剂,如 EPZ015666。目前已有 3 种 PRMT 抑制剂处于临床试验阶段,包括 PRMT5 抑制剂 GSK3326595 和 JNJ-64619178 以及 PRMT1 抑制剂 GSK3368715(<https://www.clinicaltrials.gov/>)。目前有一项 PRMT5 抑制剂 GSK3326595 I 期临床试验和一项 GSK3326595 II 期临床试验,主要评估 PRMTs 抑制剂对骨髓增生异常综合征、慢性骨髓单核细胞白血病、急性髓细胞性白血病等的安全性和有效性;针对复发/难治性 B 细胞非霍奇金淋巴瘤或晚期实体瘤的 JNJ-64619178 也已进行 I 期临床试验^[54]。

4 小结

PRMTs 通过对蛋白和非蛋白的甲基化作用,催化细胞核或细胞质中的各类底物,进而参与多种细胞生物学过程。PRMTs 的表达异常与肝癌、肺癌、胃癌、前列腺癌、结直肠癌、胰腺癌、白血病、胶质母细胞瘤、卵巢癌等多种肿瘤的发生及发展密切相关。目前关于 PRMT1、PRMT5 与肿瘤关系的研究较多,而关于 PRMT2、PRMT3、PRMT4、PRMT7 等在肿瘤中作用的研究较少。PRMTs 是很有潜力的肿瘤药物靶标,相关抑制剂的研发仍处

于初始阶段,针对相关抑制剂的衍生物是未来研究的热点,尤其是分子抑制剂研究。PRMTs 抑制剂对癌细胞、免疫细胞、炎症因子等的影响,以及潜在的治疗靶点有待进一步研究,以期为 PRMTs 相关肿瘤提供精准化治疗。

参考文献

- [1] BLANC R S, RICHARD S. Arginine methylation: the coming of age[J]. *Mol Cell*, 2017, 65(1): 8-24.
- [2] CHAN L H, ZHOU L, NG K Y, et al. PRMT6 regulates RAS/RAF binding and MEK/ERK-mediated cancer stemness activities in hepatocellular carcinoma through CRAF methylation[J]. *Cell Rep*, 2018, 25(3):690-701.e8.
- [3] JAIN K, WARMACK R A, DEBLER E W, et al. Protein arginine methyltransferase product specificity is mediated by distinct active-site architectures[J]. *J Biol Chem*, 2016, 291(35):18299-18308.
- [4] WANG S M, DOWHAN D H, MUSCAT G E O. Epigenetic arginine methylation in breast cancer: emerging therapeutic strategies[J]. *J Mol Endocrinol*, 2019, 62(3):R223-R237.
- [5] HERRMANN F, PABLY P, ECKERICH C, et al. Human protein arginine methyltransferases in vivo—distinct properties of eight canonical members of the PRMT family[J]. *J Cell Sci*, 2009, 122(Pt 5):667-677.
- [6] LI X, WANG C, JIANG H, et al. A patent review of arginine methyltransferase inhibitors (2010-2018) [J]. *Expert Opin Ther Pat*, 2019, 29(2):97-114.
- [7] LE ROMANCER M, TREILLEUX I, LECONTE N, et al. Regulation of estrogen rapid signaling through arginine methylation by PRMT1 [J]. *Mol Cell*, 2008, 31(2): 212-221.
- [8] GUCCIONE E, RICHARD S. The regulation, functions and clinical relevance of arginine methylation[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2019, 20(10):642-657.
- [9] SHIA W J, OKUMURA A J, YAN M, et al. PRMT1 interacts with AML1-ETO to promote its transcriptional activation and progenitor cell proliferative potential [J]. *Blood*, 2012, 119(21):4953-4962.
- [10] OH T G, BAILEY P, DRAY E, et al. PRMT2 and RORγ expression are associated with breast cancer survival outcomes[J]. *Mol Endocrinol*, 2014, 28(7):1166-1185.
- [11] ZENG S Y, LUO J F, QUAN H Y, et al. Protein arginine methyltransferase 2 inhibits angiotensin II-induced proliferation and inflammation in vascular smooth muscle cells [J]. *Biomed Res Int*, 2018, 2018:1547452.
- [12] DONG F, LI Q, YANG C, et al. PRMT2 links histone H3R8 asymmetric dimethylation to oncogenic activation and tumorigenesis of glioblastoma [J]. *Nat Commun*, 2018, 9(1):4552.
- [13] KIM D I, PARK M J, LIM S K, et al. PRMT3 regulates hepatic lipogenesis through direct interaction with LXRα[J]. *Diabetes*, 2015, 64(1):60-71.
- [14] MIYATA S, MORI Y, TOHYAMA M. PRMT3 is essential for dendritic spine maturation in rat hippocampal neurons[J]. *Brain Res*, 2010, 1352:11-20.
- [15] HSU M C, PAN M R, CHU P Y, et al. Protein arginine methyltransferase 3 enhances chemoresistance in pancreatic cancer by methylating hnRNPA1 to increase ABCG2 expression[J]. *Cancers (Basel)*, 2018, 11(1):8.
- [16] LI A S M, LI F, ERAM M S, et al. Chemical probes for protein arginine methyltransferases [J]. *Methods*, 2020, 175: 30-43.
- [17] GUO Z H, ZHANG Z Q, YANG H, et al. Design and synthesis of potent, selective inhibitors of protein arginine methyltransferase 4 against acute myeloid leukemia [J]. *J Med Chem*, 2019, 62(11):5414-5433.
- [18] WANG Y P, ZHOU W, WANG J, et al. Arginine methylation of MDH1 by CARM1 inhibits glutamine metabolism and suppresses pancreatic cancer[J]. *Mol Cell*, 2016, 64(4):673-687.
- [19] NAKAYAMA N, SAKASHITA G, NARIAI Y, et al. Cancer-related transcription regulator protein NAC1 forms a protein complex with CARM1 for ovarian cancer progression [J]. *Oncotarget*, 2018, 9(47):28408-28420.
- [20] EL MESSAOUDI S, FABBRIZIO E, RODRIGUEZ C, et al. Coactivator-associated arginine methyltransferase 1 (CARM1) is a positive regulator of the cyclin E1 gene[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2006, 103(36):13351-13356.
- [21] WANG L, ZHAO Z, MEYER M B, et al. CARM1 methylates chromatin remodeling factor BAF155 to enhance tumor progression and metastasis[J]. *Cancer cell*, 2016, 30(1):179-180.
- [22] 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):235-241.
- [23] XIAO W, CHEN X, LIU L, et al. Role of protein arginine methyltransferase 5 in human cancers [J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 114:108790.
- [24] 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):3498-3513.
- [25] 朱凯,战昊,代智,等.蛋白质精氨酸甲基化转移酶5在肝细胞肝癌中的表达及其临床意义[J]. *中国临床医学*, 2018, 25(5): 710-715. ZHU K, ZHAN H, DAI Z, et al. Expression of PRMT5 in hepatocellular carcinoma and its clinical significance[J]. *Chinese Journal of Clinical Medicine*, 2018, 25(5):710-715.
- [26] 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.
- [27] 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.

- [28] 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.
- [29] SHAILESH H, ZAKARIA Z Z, BAIOCCHI R, et al. Protein arginine methyltransferase 5 (PRMT5) dysregulation in cancer[J]. *Oncotarget*, 2018, 9(94): 36705-36718.
- [30] YANG Y, BEDFORD M T. Protein arginine methyltransferases and cancer[J]. *Nat Rev Cancer*, 2013, 13(1):37-50.
- [31] FENG J W, DANG Y P, ZHANG W Q, et al. PTEN arginine methylation by PRMT6 suppresses PI3K-AKT signaling and modulates pre-mRNA splicing[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2019, 116(14):6868-6877.
- [32] DI LORENZO A, YANG Y Z, MACALUSO M, et al. A gain-of-function mouse model identifies PRMT6 as a NF- κ B coactivator[J]. *Nucleic Acids Res*, 2014, 42(13):8297-8309.
- [33] HUANG J W, CARDAMONE M D, JOHNSON H E, et al. Exchange factor TBL1 and arginine methyltransferase PRMT6 cooperate in protecting G protein pathway suppressor 2 (GPS2) from proteasomal degradation[J]. *J Biol Chem*, 2015, 290(31):19044-19054.
- [34] VELAND N, HARDIKAR S, ZHONG Y, et al. The arginine methyltransferase PRMT6 regulates DNA methylation and contributes to global DNA hypomethylation in cancer[J]. *Cell Rep*, 2017, 21(12):3390-3397.
- [35] YOSHIMATSU M, TOYOKAWA G, HAYAMI S, et al. Dysregulation of PRMT1 and PRMT6, type I arginine methyltransferases, is involved in various types of human cancers[J]. *Int J Cancer*, 2011, 128(3):562-573.
- [36] ALMEIDA-RIOS D, GRACA I, VIEIRA F Q, et al. Histone methyltransferase PRMT6 plays an oncogenic role of in prostate cancer [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(33): 53018-53028.
- [37] LIM Y, YU S, YUN J A, et al. The prognostic significance of protein arginine methyltransferase 6 expression in colon cancer[J]. *Oncotarget*, 2017, 9(10): 9010-9020.
- [38] LIMM K, OTT C, WALLNER S, et al. Deregulation of protein methylation in melanoma[J]. *Eur J Cancer*, 2013, 49(6):1305-1313.
- [39] YANG Y, HADJIKYRIACOU A, XIA Z, et al. PRMT9 is a type II methyltransferase that methylates the splicing factor SAPI45[J]. *Nat Commun*, 2015, 6:6428.
- [40] HAGHANDISH N, BALDWIN RM, MORETTIN A, et al. PRMT7 methylates eukaryotic translation initiation factor 2 α and regulates its role in stress granule formation[J]. *Mol Biol Cell*, 2019, 30(6):778-793.
- [41] VUONG T A, JEONG H J, LEE H J, et al. PRMT7 methylates and suppresses GLI2 binding to SUFU thereby promoting its activation[J]. *Cell Death Differ*, 2020, 27(1): 15-28.
- [42] GENG P Y, ZHANG Y, LIU X Q, et al. Automethylation of protein arginine methyltransferase 7 and its impact on breast cancer progression [J]. *FASEB J*, 2017, 31(6): 2287-2300.
- [43] FENG Y, MAITY R J, WHITELEGGE J P, et al. Mammalian protein arginine methyltransferase 7 (PRMT7) specifically targets RXR sites in lysine- and arginine-rich regions[J]. *J Biol Chem*, 2013, 288(52):37010-37025.
- [44] CHENG D Z, HE Z F, ZHENG L C, et al. PRMT7 contributes to the metastasis phenotype in human non-small-cell lung cancer cells possibly through the interaction with HSPA5 and EEF2 [J]. *Onco Targets Ther*, 2018, 11: 4869-4876.
- [45] PENNEY J, SEO J, KRITSKIY O, et al. Loss of protein arginine methyltransferase 8 alters synapse composition and function, resulting in behavioral defects [J]. *J Neurosci*, 2017, 37(36):8655-8666.
- [46] SIMANDI Z, PAJER K, KAROLYI K, et al. Arginine methyltransferase PRMT8 provides cellular stress tolerance in aging motoneurons [J]. *J Neurosci*, 2018, 38(35): 7683-7700.
- [47] LIN H S, WANG B, YU J, et al. Protein arginine methyltransferase 8 gene enhances the colon cancer stem cell (CSC) function by upregulating the pluripotency transcription factor[J]. *J Cancer*, 2018, 9(8):1394-1402.
- [48] HERNANDEZ S J, DOLIVO D M, DOMINKO T. PRMT8 demonstrates variant-specific expression in cancer cells and correlates with patient survival in breast, ovarian and gastric cancer[J]. *Oncol Lett*, 2017, 13(3):1983-1989.
- [49] HADJIKYRIACOU A, YANG Y, ESPEJO A, et al. Unique features of human protein arginine methyltransferase 9 (PRMT9) and its substrate RNA splicing factor SF3B2[J]. *J Biol Chem*, 2015, 290(27):16723-16743.
- [50] ZHANG H, GUO X F, FENG X, et al. MiRNA-543 promotes osteosarcoma cell proliferation and glycolysis by partially suppressing PRMT9 and stabilizing HIF-1 α protein [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(2):2342-2355.
- [51] JIANG H, ZHOU Z Y, JIN S W, et al. PRMT9 promotes hepatocellular carcinoma invasion and metastasis via activating PI3K/Akt/GSK-3 β /Snail signaling[J]. *Cancer Sci*, 2018, 109(5):1414-1427.
- [52] WANG C, JIANG H, JIN J, et al. Development of potent type I protein arginine methyltransferase (PRMT) inhibitors of leukemia cell proliferation[J]. *J Med Chem*, 2017, 60(21):8888-8905.
- [53] ZHANG B L, DONG S H, LI Z X, et al. Targeting protein arginine methyltransferase 5 inhibits human hepatocellular carcinoma growth *via* the downregulation of beta-catenin[J]. *J Transl Med*, 2015, 13:349.
- [54] ZHU K K, SHAO J W, TAO H R, et al. Rational design, synthesis and biological evaluation of novel triazole derivatives as potent and selective PRMT5 inhibitors with antitumor activity[J]. *J Comput Aided Mol Des*, 2019, 33(8): 775-785.