

组蛋白赖氨酸甲基转移酶 SET8 对蛋白的甲基化修饰及与肿瘤相关性的研究进展*

刘奔^① 张熙凝^{①②} 陈可欣^①

摘要 组蛋白赖氨酸甲基转移酶 SET8 属于 SET 基因家族成员,是目前发现的唯一可以特异性催化 H4 赖氨酸 20 单甲基化 (H4K20me1) 的赖氨酸甲基转移酶 (KMTs);此外,SET8 还可甲基化 p53、TWIST、Wnt 及 ER α 等非组蛋白,并通过调节转录过程影响相应基因的表达,进而参与调控细胞周期、染色质固缩和 DNA 的复制。有研究提示,SET8 的单核苷酸多态性与多种肿瘤的发生发展有潜在的相关性。本文就 SET8 对组蛋白和非组蛋白的修饰、microRNA 对 SET8 的调节及 SET8 与肿瘤相关性的研究进展进行了综述,旨在为揭示肿瘤的发病机制和筛选治疗靶点提供帮助。

关键词 SET8 组蛋白甲基转移酶 表观遗传修饰 肿瘤发生

doi:10.3969/j.issn.1000-8179.20150553

Research progress on histone lysine methyltransferase SET8 in methylation modification and association with tumor

Ben LIU¹, Xining ZHANG^{1,2}, Kexin CHEN¹

Correspondence to: Kexin CHEN; E-mail: chenkexin@tjmu.edu.cn

¹Department of Epidemiology and Biostatistics, Department of Clinical Laboratory, Tianjin Medical University Cancer Institute and Hospital; National Clinical Research Center for Cancer; Tianjin Key Laboratory of Cancer Prevention and Therapy; Key Laboratory of Breast Cancer Prevention and Therapy, Tianjin Medical University, Ministry of Education, Tianjin 300060, China; ²Graduate School of Tianjin Medical University, Tianjin 300070, China.

This study was supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 81071627) and the Science & Technology Development Project Foundation of Tianjin Colleges and Universities (No. 20090137).

Abstract SET8 is a member of SET gene family. SET8 is the only histone methyltransferase (KMT) that can uniquely catalyze histone monomethylation of H4 lysine 20 (H4K20me1). Furthermore, SET8 can methylate other non-histone proteins, such as p53, TWIST, Wnt, and ER α . SET8 can affect the expression of the corresponding genes through gene transcription regulation. SET8 subsequently contributes to the regulation of gene transcription, cell cycle, chromatin condensation, and DNA replication. Population studies suggested that a single nucleotide polymorphism on SET8 gene is potentially associated with the development of various tumors. In this review, we focus on research progress on SET8 function in histone and non-histone modifications, microRNA regulatory role on SET8, and SET8's correlation with tumor. We aim to reveal cancer pathogenesis and contribute to the screening of therapeutic targets.

Keywords: SET8, histone methyltransferase, epigenetic modification, tumorigenesis

SET 基因家族的成员 SET8 (又称 SETD8、PR-SET7、KMT5A),位于人类第 12 号染色体长臂 (12q24.31) 上,是迄今发现的唯一可以特异性催化 H4 赖氨酸 20 位单甲基化 (H4K20me1) 的赖氨酸甲基转移酶 (KMTs)^[1]。组蛋白赖氨酸甲基化转移酶 (HKMTs) 可以催化组蛋白赖氨酸甲基化,大多数的 HKMTs 中含有一个由 130 个氨基酸残基组成的功能域,包括 Su9 (var)3-9、Enhancer of zeste [E(z)] 和 trithorax (trx) 组成 SET 结构域。目前发现含有 SET 结构域的 HKMTs

有 SUV39、SET1、SET2、SMYD、EZ、SUV4~20、RIZ、SET7/9 及 SET8。SET8 可通过 H4K20me1 参与多种生物过程,如调控基因转录、调节复制起点、维持基因稳定性,调控细胞周期等。这些现象均提示 SET8 可能参与肿瘤的形成过程。虽然目前尚无 SET8 基因致瘤的直接证据,但推测 SET8 通过对组蛋白和非组蛋白的修饰功能,有可能参与肿瘤的发生发展^[2]。本综述就 SET8 在肿瘤发生发展过程中的作用与关联进行总结,为揭示乳腺癌的发病机制打下基础 (图 1)。

作者单位:①天津医科大学肿瘤医院,肿瘤研究所肿瘤分子流行病学与生物统计研究室,国家肿瘤临床医学研究中心,天津市肿瘤防治重点实验室,乳腺癌防治教育部重点实验室 (天津市 300060);②天津医科大学研究生院

*本文课题受国家自然科学基金项目 (编号:81071627) 和天津市高等学校科技发展基金项目 (编号:20090137) 资助

通信作者:陈可欣 chenkexin@tjmu.edu.cn



图1 SET8 调控肿瘤相关靶基因网络图

Figure 1 Schematic network diagram that summarizes SET8's regulatory role in tumor-related target genes

1 SET8对组蛋白修饰作用

组蛋白 H3、H4 残基的甲基化修饰已被证明是肿瘤细胞的标记之一。H3K4 与 H4K20 三甲基化缺失、H3K9 单甲基化和 H3K27 三甲基化均与肿瘤发生发展有关。在哺乳动物中,至少有三种甲基转移酶(SET8、Suv4-20H1 和 Suv-20H2)和一种脱甲基酶(PHF8)可直接调控 H4K20 甲基化^[3-4],其中 SET8 是唯一可以特异性催化 H4K20 单甲基化的赖氨酸甲基转移酶^[5]。SET8 通过催化 H4K20 单甲基化发挥着重要的生理作用,在小鼠发育过程中 SET8 的缺失可以导致 DNA 损伤和细胞周期的异常^[6]。在染色质固缩^[5]、细胞周期调控^[7]和对基因转录调控^[8]中 H4K20me1 均起着重要的作用。H4K20me1 通过结合其他蛋白质发挥功能,包括 L3MBTL1、53BP1 和 Condensin II。L3MBTL1 通过其 MBT 结构域与 H4K20me1 和 H4K20me3 结合发挥抑制转录和染色质固缩的作用。53BP1 通过 tandem tudor 结构域与 H4K20me1 结合并在 DNA 损伤应答通路中起一定的作用。Condensin II 通过 N-CAPD3 和 N-CAPG2 两个亚基识别 H4K20me1 并参与有丝分裂过程。

2 SET8对非组蛋白的调控作用

2.1 SET8调控p53表达

抑癌基因 p53 是目前发现的 SET8 最重要的非组蛋白底物,SET8 可以特异性单甲基化 p53 的 382 赖氨酸位点(p53K382me1),抑制 p53 靶基因转录,导致细胞凋亡增多和细胞周期阻滞。在 H1299 细胞中,p53K382me1 的增加,并未影响 p53 的表达,却使 P53 靶基因 p21 和 PUMA 的表达降低。p53K381me1 修饰后,发现 p53 与 p21 和 PUMA 的启动子结合减少,但并未引起启动子区发生 H4K20me1 修饰。有研究发现,SET8 介导的 P53K382me1 修饰可增强 L3MBTL1 与 p53 的相互作用,抑制 p53 的转录作用。DNA 损伤

时,SET8 含量减少导致 p53K382me1 水平下降,L3MBTL1 与 p53 的结合作用减弱,L3MBTL1 从 p53 靶基因解离,有利于 p53 靶基因转录活化^[9]。

2.2 SET8-Numb-p53 信号轴

细胞命运决定因子 Numb 表达的缺失和 Notch 活性增强在人类乳腺癌中表现较多,与此相反在星形胶质细胞中 Numb 的高表达与星形细胞瘤和恶性胶质瘤有关。Numb 与 p53 及泛素连接酶 E3 成员 MDM2 可形成复合体调控 p53 的泛素化和降解,同时 Numb 与 p53 和 PUMA 作用可诱发凋亡。研究发现 SET8 可催化 Numb 的酪氨酸磷酸化结合区域(PTB)内的 Lys158、Lys163 位点发生甲基化修饰,使 Numb 失去了与 p53 结合及促凋亡的能力。在癌细胞中敲低 SET8 或者用阿霉素(可降低 SET8mRNA 的表达水平)处理癌细胞时,Numb-p53 的相互作用和 Numb 促凋亡作用均增强。这表明 SET8-Numb-p53 信号轴是一种重要的调控凋亡的通路,靶向 SET8 或者 Numb 脱甲基酶能够为癌症治疗提供一种有效的策略^[10]。

2.3 SET8与TWIST存在直接相互作用

上皮-间质转化(EMT)是上皮细胞在形态上发生改变向成纤维细胞或间充质细胞转变并获得迁移能力。EMT 被认为是肿瘤转移的第一步,是恶性上皮肿瘤发生迁移的重要基础。转录因子 TWIST(也称 TWIST1)可以诱导 EMT 的发生和细胞迁移,在肿瘤转移中起重要作用^[11]。TWIST 具有双重转录模式,一方面可以抑制上皮蛋白标志物 E-cadherin 转录,另一方面上调间质蛋白标志物 N-cadherin 的表达。Yang 等^[12]发现 SET8 可以与 TWIST 在体内相互作用,并通过催化 H4K20 单甲基化来调控 TWIST 的靶基因 E-cadherin 和 N-cadherin 的转录。这表明 SET8 可通过调控 TWIST 促进 EMT 发生,影响肿瘤侵袭和转移。

2.4 SET8可甲基化PCNA参与癌症发生

增殖细胞核抗原(PCNA)是一种在进化上高度保守的蛋白质,其功能与重要的细胞进程有关,如 DNA 复制、染色质重塑、DNA 修复、姐妹染色体凝集和细胞周期调控等相关^[13]。SET8 可通过甲基化赖氨酸 248 位点调控 PCNA 活性。SET8 的敲除可引起一些表型的异常改变如 DNA 损伤、S 期阻滞和染色体凝聚,这些改变可能是由于 PCNA 蛋白的功能紊乱造成。FEN1 核酸酶的异常增加被报道与人类癌症相关,所以 PCNA 和 FEN1 的异常相互作用可能会引起癌症的发生,而赖氨酸甲基化可以增强 PCNA 和核苷酸内切酶 FEN1 的相互作用,说明在 PCNA 和 FEN1 蛋白的相互作用中甲基化具有重要的作用。PCNA 甲基化的缺失可阻滞冈崎片段的成熟、减慢 DNA 复制

过程并诱导 DNA 损伤。已知在癌细胞中甲基化的 PCNA 含量明显增加, SET8 和 PCNA 的表达情况在癌组织样本中也有一定的关联, 推测依赖 SET8 的 PCNA 甲基化途径可能为很多类型的癌症提供新的治疗靶点^[14]。

2.5 SET8 参与 Wnt 通路

Wnt 通路在很多生物过程中起着重要的作用, 其异常激活可引起细胞的异常增殖和分化^[15]。经典的 Wnt/ β -catenine 信号通路通过降解 Axin/Adenomatous Polyposis Coli (APC)/glycogen synthase kinase 3 β (GSK3 β) 复合物来维持 β -catenine 细胞溶质的稳定性。 β -catenin 进入细胞核中并与 LEF1/TCFs 形成转录复合体, 同时一些组蛋白调控酶被招募到 β -catenin/TCF4 复合体, 通过改变染色质的状态促进基因转录, 如 CBP/P300 和 SET1^[16]。有研究发现在 Wnt 的刺激下, SET8 可被 β -catenin/TCF4 复合体招募起到共刺激因子的作用, 释放阻遏蛋白如 Groucho, SET8 可能通过催化 H4K20 单甲基化而成为转录激活标志物。敲除 SET8 可减少 H4K20 单甲基化在 Wnt 靶基因启动子的富集并可抑制靶基因的表达。Wnt 通路在癌症的发生过程中起着重要的作用, SET8 可以参与 Wnt 信号通路, 提示 SET8 和癌症发生有密切关系^[17]。

2.6 SET8 影响雌激素受体 ER α 靶基因表达

雌激素受体 α (ER α) 属于转录因子核受体超家族中的一员, 在乳腺癌、卵巢癌等女性肿瘤的发生发展过程中起着重要的作用。SET8 通过催化 ER α 靶基因的启动区和编码区发生 H4K20me1 修饰, 参与 ER α 靶基因调控转录的起始和延长。ER α 的激活使得其靶基因 TFF1 不同区域 H4K20me1 的含量有所改变, 以启动区和编码区尤为明显。在 MCF-7 细胞中共转染 SET8 表达载体和雌激素报告基因进行荧光素酶报告基因实验表明, SET8 过表达与 ER α 调控的转录增强存在一定的剂量依存关系。除此之外实时定量 RT-PCR 分析结果表明 SET8 过表达可以导致雌二醇 (E2) 诱导的 ER α 靶基因 (TFF1、CATD、GRIP1 和 EBAG9) mRNA 表达增强。表明 SET8 参与 ER α 调控的转录过程, SET8 与 ER α 和磷酸化的 RNA 合成酶 II (RNA pol II) 都有关系, SET8 与 ER α 仅在 TFF1 的启动子区同时存在。而 SET8 与 RNA pol II 在 TFF1 的编码区共存^[18]。

2.7 SET8 可与雄激素受体 AR 相互作用

在 AR 的刺激下, H4K20me1 和 SET8 在 AR 靶基因 PSA 的启动子区富集。免疫沉淀实验证实 SET8 与 AR 相互作用, 并促进 AR 介导的转录激活。这些表明 SET8 单甲基化 H4K20 在 AR 介导的转录调控和细

胞增殖中起着重要的作用, 由于 AR 与多种恶性肿瘤存在关联, 所以推测 SET8 可作为一个与 AR 相关肿瘤的潜在治疗靶标^[19]。

3 调控 SET8 的 microRNA

3.1 microRNA-7

表观遗传学修饰可以从多个水平对基因的表达进行调控, 形成错综复杂的调控网络。SET8 也受到 miRNA 的调控。microRNA-7 (miR-7) 在多种恶性肿瘤中异常表达^[20-21], 被认为是肿瘤抑制基因, 并在恶性肿瘤的转录和转移中起着重要的作用。MiR-7 通过靶向 SET8 mRNA 的 3'-UTR 抑制 H4K20 单甲基化, 并抑制 EMT 和乳腺癌细胞的侵袭性^[22]。这些提示 miR-7 对 SET8 起到负调节的作用, 并通过抑制 SET8 的表达发挥抑癌基因的作用。

3.2 microRNA-502

本课题组研究发现 SET8 基因 3'-UTR 存在 miR-502 结合靶序列, 位于靶序列上的单核苷酸多态性 (rs16917496) 与绝经前乳腺癌发病风险显著相关^[23]。随后对此 SNP 的研究在小细胞肺癌^[24]、非小细胞肺癌^[25]、上皮性卵巢癌^[26] 和肝癌^[27] 中得到了证实。已有报道 MiR-502 的异常表达可以抑制自噬、结肠癌细胞生长、细胞周期进程, 并且可以在小鼠肿瘤异种移植模型中抑制结肠癌细胞的生长^[28]。以上提示 SET8 为 miR-502 的靶基因, 其调控关系有待进一步深入研究。

4 SET8 与肿瘤的相关性

越来越多的研究表明, 位于某些基因 3'-UTR 上核苷酸基因多态性 (SNP) 位点在肿瘤的发生、发展和预后中起到重要的作用^[29-31]。Yu 等^[32] 发现了 12 个 SNPs 在肿瘤中有异常等位基因频率, 其中包括 SET8 3'-UTR 上的 SNP 位点 rs16917496。另有在中国人中进行大规模的病例对照研究, 发现 rs16917496 可以改变 SET8 基因的表达水平, 并且影响乳腺癌的发病年龄。与 SET8 TT 基因型相比, CC 基因型在绝经前女性中可增加乳腺癌的风险, C 等位基因在这一人群中充当了风险等位基因, 首次从人群水平提示了 SET8 可能参与乳腺癌的发生, 为乳腺癌的治疗提供了新的潜在靶标^[23]。随后更多研究发现, SET8 3'-UTR 上的 rs16917496 位点在其他类型的肿瘤中也起到了重要的作用。Ding 等^[24] 发现 SET8 CC+CT 基因型的小细胞肺癌患者的预后较好, 表明 SET8 可以用于筛选预后不良的高危人群。在肝癌中, Guo 等^[27] 发现具有 SET8 CC 基因型的肝癌患者术后生存时间更长。Wang 等^[26] 也进行了病例对照研究, 发现 SET8 CC 基因型可以降低上皮性卵巢癌患者的发病风险, SET8 可以作为识别上皮性卵巢癌高危人群的

分子标志物。Xu 等^[33]研究发现携带 SET8 CC 基因型的非小细胞肺癌患者(NSCLC)生存时间更长,死于 NSCLC 风险更低。对 192 例 NSCLC 患者的癌组织进行免疫组化染色,结果发现 SET8 CC 基因型的 SET8 蛋白表达水平比较低。在非霍奇金淋巴瘤(NHL)中, Diao 等^[34]发现携带 SET8 CC 基因型 NHL 患者的生存时间显著长于 SET8 CT 或 TT 基因型患者,并且 rs16917496 是 NHL 患者生存的独立预后因素。Hashemi 等^[35]首次在 Zahedan 人群中研究 SET8 不同基因型与儿童急性淋巴细胞白血病(ALL)的关系,结果发现与 CC 基因型相比,CT 和 CT+TT 基因型可以显著降低 ALL 的发病风险。

大量的临床数据表明,组蛋白甲基化修饰的异常与肿瘤的发生密切相关。如主要催化 H3K2me3 的组蛋白赖氨酸甲基转移酶 EZH2 在乳腺癌、前列腺及膀胱癌等组织中表达水平较高,已成为乳腺癌和转移性前列腺癌预后的分子标志物^[36]。主要催化 H3K9me2 修饰的组蛋白甲基转移酶 Suv39h1 的异常表达与结肠癌的发生密切相关,组蛋白甲基转移酶 MII 也可以催化 H3K4me2,并且其异常表达与白血病的发生密切相关^[37]。迄今为止发现的组蛋白甲基转移酶约有 60 多种^[38],大多与肿瘤的发生发展密切相关,很多化学家致力于寻找和发现可以靶向组蛋白甲基转移酶的小分子抑制剂,希望可以应用于抗肿瘤的治疗中。目前有多个组蛋白甲基转移酶已经被视为新的抗肿瘤药物研发的新靶标,并且每个靶点都有多个相应的抑制剂,其中 EZH2 抑制剂 EPZ-6438 和 DOT1L 抑制剂 EPZ-5676 都已进入临床研究。SET8 作为特异性催化 H4K20me1 的甲基转移酶,与多种肿瘤的发生发展和预后关系密切,有望成为治疗肿瘤的新靶标,其相应的抑制剂也值得学者们深入研究。

5 展望

SET8 在肿瘤发生及转移过程中的功能研究可以为肿瘤的治疗提供新的靶点。目前有很多组蛋白修饰酶已成为肿瘤治疗的靶点,SET8 对组蛋白的作用现已比较明确,但是对于非组蛋白的调控目前仅处于探索性阶段,需在人群标本和细胞学中对其开展深入的研究,以期能为肿瘤治疗和药物研发提供理论和实验依据。

参考文献

- [1] Xiao B, Jing C, Kelly G, et al. Specificity and mechanism of the histone methyltransferase Pr-Set7[J]. *Genes Dev*, 2005, 19(12): 1444-1454.
- [2] Qin Y, Ouyang H, Liu J, et al. Proteome identification of proteins interacting with histone methyltransferase SET8[J]. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*, 2013, 45(4):303-308.
- [3] Liu W, Tanasa B, Tyurina OV, et al. PHF8 mediates histone H4 lysine 20 demethylation events involved in cell cycle progression[J]. *Nature*, 2010, 466(7305):508-512.
- [4] Qi HH, Sarkissian M, Hu GQ, et al. Histone H4K20/H3K9 demethylase PHF8 regulates zebrafish brain and craniofacial development[J]. *Nature*, 2010, 466(7305):503-507.
- [5] Oda H, Okamoto I, Murphy N, et al. Monomethylation of histone H4-lysine 20 is involved in chromosome structure and stability and is essential for mouse development[J]. *Mol Cell Biol*, 2009, 29(8):2278-2295.
- [6] Oda H, Hubner MR, Beck DB, et al. Regulation of the histone H4 monomethylase PR-Set7 by CRL4(Cdt2)-mediated PCNA-dependent degradation during DNA damage[J]. *Mol Cell*, 2010, 40(3):364-376.
- [7] Wu S, Rice JC. A new regulator of the cell cycle: the PR-Set7 histone methyltransferase[J]. *Cell Cycle*, 2011, 10(1):68-72.
- [8] Congdon LM, Houston SI, Veerappan CS, et al. PR-Set7-mediated monomethylation of histone H4 lysine 20 at specific genomic regions induces transcriptional repression[J]. *J Cell Biochem*, 2010, 110(3):609-619.
- [9] West LE, Roy S, Lachmi-Weiner K, et al. The MBT repeats of L3MBTL1 link SET8-mediated p53 methylation at lysine 382 to target gene repression[J]. *J Biol Chem*, 2010, 285(48):37725-37732.
- [10] Dhami GK, Liu H, Galka M, et al. Dynamic methylation of numb by Set8 regulates its binding to p53 and apoptosis[J]. *Mol Cell*, 2013, 50(4):565-576.
- [11] Taube JH, Herschkowitz JI, Komurov K, et al. Core epithelial-to-mesenchymal transition interactome gene-expression signature is associated with claudin-low and metaplastic breast cancer subtypes[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2010, 107(35):15449-15454.
- [12] Yang F, Sun L, Li Q, et al. SET8 promotes epithelial-mesenchymal transition and confers TWIST dual transcriptional activities[J]. *EMBO J*, 2012, 31(1):110-123.
- [13] Stoimenov I, Helleday T. PCNA on the crossroad of cancer[J]. *Biochem Soc Trans*, 2009, 37(Pt 3):605-613.
- [14] Takawa M, Cho HS, Hayami S, et al. Histone Lysine Methyltransferase SETD8 Promotes Carcinogenesis by Deregulating PCNA Expression[J]. *Cancer Res*, 2012, 72(13):3217-3227.
- [15] Logan CY, Nusse R. The Wnt signaling pathway in development and disease[J]. *Annu Rev Cell Dev Biol*, 2004, 20:781-810.
- [16] Sierra J, Yoshida T, Joazeiro CA, et al. The APC tumor suppressor counteracts beta-catenin activation and H3K4 methylation at Wnt target genes[J]. *Genes Dev*, 2006, 20(5):586-600.
- [17] Ferro A, Peleteiro B, Malvezzi M, et al. Worldwide trends in gastric cancer mortality (1980-2011), with predictions to 2015, and incidence by subtype[J]. *Eur J Cancer*, 2014, 50(7):1330-1344.
- [18] Li Y, Sun L, Zhang Y, et al. The histone modifications governing TFF1 transcription mediated by estrogen receptor[J]. *J Biol Chem*, 2011, 286(16):13925-13936.
- [19] Yao L, Li Y, Du F, et al. Histone H4 Lys 20 methyltransferase SET8 promotes androgen receptor-mediated transcription activa-

tion in prostate cancer[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2014, 450(1):692–696.

[20] Kong X, Li G, Yuan Y, et al. MicroRNA-7 inhibits epithelial-to-mesenchymal transition and metastasis of breast cancer cells via targeting FAK expression[J]. *PLoS One*, 2012, 7(8):e41523.

[21] Skalsky RL, Cullen BR. Reduced expression of brain-enriched microRNAs in glioblastomas permits targeted regulation of a cell death gene[J]. *PLoS One*, 2011, 6(9):e24248.

[22] Yu N, Huangyang P, Yang X, et al. microRNA-7 Suppresses the Invasive Potential of Breast Cancer Cells and Sensitizes Cells to DNA Damages by Targeting Histone Methyltransferase SET8[J]. *J Biol Chem*, 2013, 288(27):19633–19642.

[23] Song F, Zheng H, Liu B, et al. An miR-502-binding site single-nucleotide polymorphism in the 3'-untranslated region of the SET8 gene is associated with early age of breast cancer onset[J]. *Clin Cancer Res*, 2009, 15(19):6292–6300.

[24] Ding C, Li R, Peng J, et al. A polymorphism at the miR-502 binding site in the 3' untranslated region of the SET8 gene is associated with the outcome of small-cell lung cancer[J]. *Exp Ther Med*, 2012, 3(4):689–692.

[25] Xu J, Yin Z, Shen H, et al. A genetic polymorphism in pre-miR-27a confers clinical outcome of non-small cell lung cancer in a Chinese population[J]. *PLoS One*, 2013, 8(11):e79135.

[26] Wang C, Guo Z, Wu C, et al. A polymorphism at the miR-502 binding site in the 3' untranslated region of the SET8 gene is associated with the risk of epithelial ovarian cancer[J]. *Cancer Genet*, 2012, 205(7–8):373–376.

[27] Guo Z, Wu C, Wang X, et al. A polymorphism at the miR-502 binding site in the 3'-untranslated region of the histone methyltransferase SET8 is associated with hepatocellular carcinoma outcome[J]. *Int J Cancer*, 2012, 131(6):1318–1322.

[28] Zhai H, Song B, Xu X, et al. Inhibition of autophagy and tumor growth in colon cancer by miR-502[J]. *Oncogene*, 2013, 32(12):1570–1579.

[29] Chen K, Song F, Calin GA, et al. Polymorphisms in microRNA targets: a gold mine for molecular epidemiology[J]. *Carcinogenesis*, 2008, 29(7):1306–1311.

[30] Pu X, Roth JA, Hildebrandt MAT, et al. MicroRNA-Related Genetic Variants Associated with Clinical Outcomes in Early-Stage Non-Small Cell Lung Cancer Patients[J]. *Cancer Res*, 2013, 73(6):1867–1875.

[31] Saetrom P, Biesinger J, Li SM, et al. A Risk Variant in an miR-125b Binding Site in BMPR1B Is Associated with Breast Cancer Pathogenesis[J]. *Cancer Res*, 2009, 69(18):7459–7465.

[32] Yu ZB, Li Z, Jolicoeur N, et al. Aberrant allele frequencies of the SNPs located in microRNA target sites are potentially associated with human cancers[J]. *Nucleic Acids Res*, 2007, 35(13):4535–4541.

[33] Xu J, Yin Z, Gao W, et al. Genetic variation in a microRNA-502 binding site in SET8 gene confers clinical outcome of non-small cell lung cancer in a Chinese population[J]. *PLoS One*, 2013, 8(10):e77024.

[34] Diao L, Su H, Wei G, et al. Prognostic value of microRNA 502 binding site SNP in the 3'-untranslated region of the SET8 gene in patients with non-Hodgkin's lymphoma[J]. *Tumori*, 2014, 100(5):553–558.

[35] Hashemi M, Sheybani-Nasab M, Naderi M, et al. Association of functional polymorphism at the miR-502-binding site in the 3' untranslated region of the SET8 gene with risk of childhood acute lymphoblastic leukemia, a preliminary report[J]. *Tumour Biol*, 2014, 35(10):10375–10379.

[36] Beguelin W, Popovic R, Teater M, et al. EZH2 Is Required for Germinal Center Formation and Somatic EZH2 Mutations Promote Lymphoid Transformation[J]. *Cancer Cell*, 2013, 23(5):677–692.

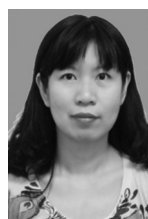
[37] Rathert P, Dhayalan A, Murakami M, et al. Protein lysine methyltransferase G9a acts on non-histone targets[J]. *Nat Chem Biol*, 2008, 4(6):344–346.

[38] Helin K, Dhanak D. Chromatin proteins and modifications as drug targets[J]. *Nature*, 2013, 502(7472):480–488.

(2015-05-15 收稿)

(2015-07-20 修回)

(编辑:郑莉)



作者简介

刘奔 专业方向为肿瘤表观遗传学及非编码 RNA 与肿瘤 EMT 的分子机理研究。

E-mail: benliu100@tmu.edu.cn