DOI:10.16016/j.1000-5404.202006058

卵巢癌中组蛋白赖氨酸去甲基化酶的表达及其临床意义

任 芳[1],李彩瑜[1],马源蔚[1],韩 品[1],杨思远[1],张飞跃[2],温 静[1] 450052 郑州,郑州大学第一附属医院妇科[1];472000 河南 三门峡,黄河三门峡医院妇科[2]

[摘要] **目的** 研究卵巢癌(ovarian cancer, OC)中组蛋白赖氨酸去甲基化酶(histone lysine demethylase, KDMs)的表达水平及其与生存预后和临床病理特征间的关系。**方法** 分别应用配对 t 检验和 Kaplan-Meier 法研究公共数据库 GEO 和 TCGA 中 KDM5A 在不同卵巢组织中的表达差异及其与 OC 生存预后的关系;实时荧光定量 PCR 技术和组织芯片技术用于测定临床标本中 KDM5A 的表达情况,绘制临床标本中 KDM5A mRNA 表达热图和 KDM5A 蛋白分布图;Kaplan-Meier 法绘制 68 例卵巢癌患者生存曲线;分析 KDM5A 与预后及病理参数间的关系使用卡方检验和 Cox 回归模型。**结果** 对公共数据库资料和临床病例分析得到,无论在基因水平还是蛋白质水平,KDM5A 在卵巢癌组织中的水平都高于正常卵巢组织,并且在卵巢癌患者中,KDM5A 高表达者的生存预后都劣于低表达者,分析临床卵巢癌患者的病理信息发现,KDM5A 高表达与更晚的 FIGO 分期($P=0.012$)和淋巴结转移($P=0.005$)具有相关性。**结论** KDM5A 高表达促进卵巢癌的发生、侵袭和转移,并且可用于预测卵巢癌患者的生存预后。

[关键词] 组蛋白赖氨酸去甲基化酶;卵巢癌;预后;病理特征
[中图法分类号] R345; R730.23; R737.31 [文献标志码] A

Expression and clinical significance of histone lysine demethylase 5A in ovarian cancer

REN Fang[1], LI Caiyu[1], MA Yuanwei[1], HAN Pin[1], YANG Siyuan[1], ZHANG Feiyue[2], WEN Jing[1] [1]Department of Gynecology, the First Affiliated Hospital, Zhengzhou University, Zhengzhou, Henan Province, 450052; [2]Department of Gynecology, Sanmenxia Hospital of the Yellow River, Sanmenxia, Henan Province, 472000, China

[**Abstract**] **Objective** To study the expression level of histone lysine demethylase 5A (KDM5A) in ovarian cancer (OC) and its association with prognosis and clinicopathological features. **Methods** Paired *t*-test and Kaplan-Meier analysis were employed to analyze the variation of KDM5A expression level in OC tissue and normal ovarian tissues and its level with survival rate in OC patients, based on the data from GEO and TCGA public databases. The expression of KDM5A in clinically collected OC tissues (51 samples by radical resection and 17 formalin-fixed samples) and normal ovarian tissues (40 samples by surgeries due to benign uterine diseases) was also examined by real-time quantitative PCR (RT-qPCR) and tissue microarray (TMA). The results were used to draw the expression heat map and protein distribution profile of KDM5A in normal and cancerous tissues. Kaplan-Meier analysis was used to plot the survival curve of the 68 OC patients. *Chi*-square test and Cox regression model were adopted to analyze the correlation between KDM5A level and prognosis as well as pathological parameters. **Results** According to the data from the public databases and clinical analyses, the expression of KDM5A at both mRNA and protein levels was significantly higher in the OC tissues than normal ovarian tissues ($P<0.05$), and the OC patients with high KDM5A expression had poorer prognosis than those with low expression. Analysis of clinical pathological data showed that high expression level of KDM5A was associated with advanced stage by International Federation of Gynecology and

[基金项目] 国家自然科学基金杰出青年科学基金(81903114);河南省医学科技攻关计划项目(201702057)
[通信作者] 任 芳,E-mail:renfang@foxmail.com

Obstetrics (FIGO) staging ($P=0.012$) and lymph node metastasis ($P=0.005$). **Conclusion** The high expression of KDM5A contributes to the occurrence, invasion and metastasis of OC, and can be used to predict the prognosis of the patients.

[**Key words**] KDM5A; ovarian cancer; prognosis; pathological features

Supported by the National Natural Science Foundation for Distinguished Young Scholars of China (81903114) and the Tackling Project of Medical Science and Technology Research of Henan Province (201702057). Corresponding author: REN Fang, E-mail: renfang@foxmail.com

世界范围内,卵巢癌(ovarian cancer, OC)在女性群体内的发病率处于第7位,病死率为第8位[1]。基于美国国立卫生研究院(National Institutes of Health, NIH)统计结果,2012-2016年美国卵巢癌的发病率和病死率分别为11.4/10万和7.0/10万。中国作为人口第一大国,据估算中国大陆2015年的新发卵巢癌约52 100例,死亡约22 500例[2]。卵巢癌的致死率位居妇科3大肿瘤之首,原因包括:缺乏典型症状和特异性筛查方法、组织学类型复杂多样、容易复发及耐药等,在过去的几十年,治疗卵巢癌的标准方案为手术联合化疗,即尽可能切除癌灶并辅助紫杉醇-铂类化疗药物,但患者的总体生存时间没有明显改善[3],迫切需要为卵巢癌的治疗寻找新靶点。

组蛋白修饰与癌症的发生密切相关,是表观遗传学研究的一项重要内容。组蛋白赖氨酸去甲基化酶(histone lysine demethylase, KDMs)可修饰组蛋白脱去甲基,催化位点为突出的非结构性N末端赖氨酸[4-5]。KDM5A是KDMs家族中的一员,在1991年以视网膜母细胞瘤结合蛋白-2(retinoblastoma binding protein-2, RBP2)的身份被发现[6],到2007年,RBP2被判定为Jumonji/AT富集互作结构域蛋白(jumonji AT-rich interactive domain, JARID)家族成员,可依赖JmjC结构域去除H3组蛋白4号位赖氨酸(H3K4)的二甲基(me2)或三甲基(me3),故KDM5A又名RBP2或JARID1A[7]。KDM5A具有致瘤促瘤作用,ZENG等[8]发现KDM5A在原发性胃癌中表达增高,敲除KDM5A基因能诱导癌细胞衰老并抑制其增殖。TENG等[9]研究表明KDM5A在肺癌中过表达,一方面与整合素β1(ITGB1)和细胞周期相关蛋白(cyclin)D1基因的启动子结合,上调ITGB1和cyclin D1/E1表达,另一方面作为转录障碍物抑制p27的表达,两种机制共同作用加速癌细胞增殖和侵袭。但目前鲜有KDM5A与卵巢癌关系的报道。本研究旨在探究KDM5A在卵巢癌中的临床意义,对比KDM5A在不同卵巢组织中的表达差异,分析其与卵巢癌生存预后和病理参数间的关系。

1 资料与方法

1.1 临床标本

选取郑州大学第一附属医院妇科住院部在2010年3月至2014年12月期间的卵巢癌组织标本和正常卵巢组织标本,各51例。卵巢癌标本取自因卵巢恶性肿瘤行根治术患者,正常卵巢组织标本取自因子宫良性疾病要求行子宫双附件切除的患者。为保证组织活性,51对标本均在离体后30 min内完成取材并暂存于液氮罐内,后转至-80 ℃环境下保存。另从病理科获得17例福尔马林液浸泡的卵巢癌标本。卵巢恶性肿瘤患者年龄32~78(51.33±8.97)岁,≤51岁40例,>51岁28例;高分化者30例,中低分化38例;组织学类型为上皮浆液性癌的32例,为黏液性和其他类型36例;FIGO分期为Ⅰ/Ⅱ期有38例,Ⅲ/Ⅳ期有30例;生存>5年者33例,5年内死亡病例数35例。

病例纳入标准:①经病理诊断为卵巢恶性肿瘤、子宫良性疾病;②初治患者,术前未接受新辅助放/化疗;③依据分期进行标准手术,术后给予标准辅助治疗;④病历资料完整;⑤患者知情同意并取得医院科研伦理委员会批准(伦理审批号:2020-KY-359)。

排除标准:①合并其他恶性肿瘤或为非原发性卵巢癌;②术前接受其他辅助治疗,影响癌组织的基因表达或FIGO分期;③患者死因非卵巢癌引起。

1.2 主要药品与试剂

TRIzol Reagen试剂购自美国Invitrogen公司,miRNA逆转录试剂盒、荧光定量PCR试剂盒购自日本宝生物工程公司,第2代通用型S-P免疫组化试剂盒、浓缩DAB显色试剂盒购自北京中杉金桥生物技术有限公司,兔抗人KDM5A多克隆抗体购自美国Abcam公司。

1.3 分析公共数据库中KDM5A的表达

从GEO数据库获得表达芯片谱GSE66957(包含69例标本,其中57例为卵巢癌,12例为正常卵巢组织),应用BRB-array导入芯片,进行数据分析。再应用R语言包TCGA-assmbler从TCGA数据库获得KDM5A基因表达谱文件,内含304例伴有生存随访信息的卵巢癌病例,然后应用BRB-Arraytools (v4.5.0 Beta2)导入基因表达谱和其注释文件,提取KDM5A表达值,下载随访资料,进行匹配分析。

1.4 实时定量 PCR 技术检测 KDM5A 基因在卵巢组织中的表达

步骤参照 TRIzol 试剂和逆转录及 PCR 试剂盒说明书进行:从临床收集的 51 对标本中剪取组织,提取细胞 RNA,检测基因完整性,逆转录得到 cDNA,SYBR Green Ⅰ法进行 RT-qPCR,最后以 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法计算 KDM5A 基因的相对表达水平。

1.5 免疫组化技术检测卵巢癌中 KDM5A 蛋白的表达

参照 S-P 试剂盒说明书进行两步法:组织切片、脱蜡水化;以枸橼酸盐缓冲液(CBS)行微波抗原修复,以磷酸缓冲盐溶液(PBS)冲洗;质量分数 3% H_2O_2 溶液孵育 15 min;PBS 冲洗;血清封闭 10 min,甩干;添加稀释兔抗人 KDM5A 多克隆抗体,低温过夜孵育,PBS 冲洗;滴加辣根过氧化物酶(HRP)标记羊抗兔 IgG,室温孵育 60 min,PBS 冲洗;HRP 标记链酶卵白素工作液水浴 20 min,PBS 冲洗;DAB 显色,PBS 冲洗;苏木精复染,脱水;封片,显微镜下观察。阴性对照一抗以 PBS 代替。

由 2 名病理医师独立、双盲阅片,每人选择 2 处典型区域(200 倍视野),根据标本染色程度和范围进行评分:阳性细胞范围小于 1%、1%~20%、21%~40%、41%~60%和超过 60%分别为 1、2、3、4 分和 5 分。

1.6 统计学分析

利用 GraphPad Prism 8 进行统计分析。定量资料结果以 $\bar{x}\pm s$ 或 M 表示,采用配对 t 检验,定性资料应用 χ^2 检验和 Cox 回归模型,Kaplan-Meier 法绘制生存曲线。检验水准 $\alpha=0.05$。

2 结果

2.1 KDM5A 在卵巢癌中高表达

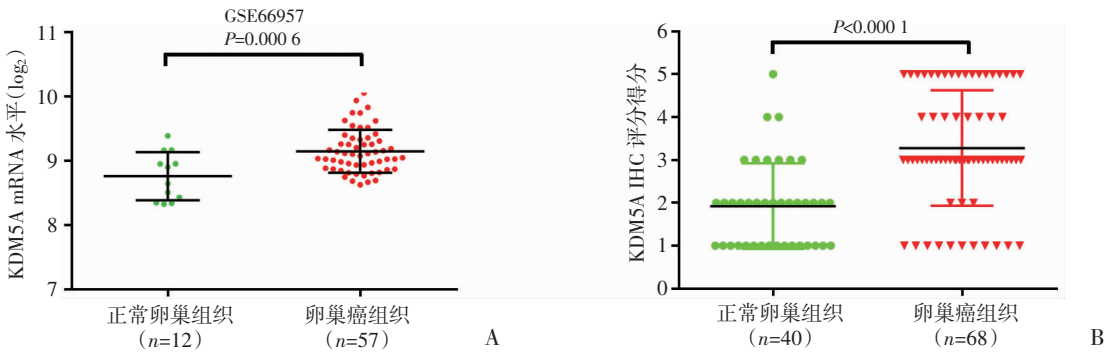
由 GEO 数据库资料得到:相比于 12 例正常卵巢组织,KDM5A mRNA 在 57 例卵巢癌中的表达显著升高,差异具有统计学意义($P=0.000\ 6$,图 1A)。对临床标本应用 RT-qPCR 技术检测 51 对标本中 KDM5A 基因水平并绘制出 Heml 热图(图 2A)。将临床获得的全部卵巢癌标本和选取 40 例正常卵巢组织标本利用组织芯片染色技术(TMA)检测 KDM5A 蛋白的表达,根据染色所得评分描绘其在两种卵巢组织中的分布(图 1B)。从临床标本可得:KDM5A 在卵巢癌中的表达水平显著高于正常卵巢组织,差异具有统计学意义($P<0.000\ 1$)。

2.2 卵巢癌中 KDM5A 表达增高和不良生存预后相关

K-M 法分析 TCGA 数据库中 304 例卵巢癌结果显示:KDM5A 低表达者(151 例)的无复发生存期显著优于高表达者(153 例),差异具有统计学意义($P<0.000\ 1$,图 3A)。对临床获得的卵巢癌标本进行免疫组化染色显示:褐染的 KDM5A 蛋白主要位于分布于癌细胞的胞质和胞膜,依据免疫组化染色结果进行评分后,将 1、2、3 分定义为 KDM5A 蛋白低表达组($n=21$),4、5 分为高表达组($n=47$)。同样应用 K-M 法绘制生存曲线显示:KDM5A 低表达组总生存期较高表达组明显延长,差异具有统计学意义($P=0.020\ 8$,图 3B)。

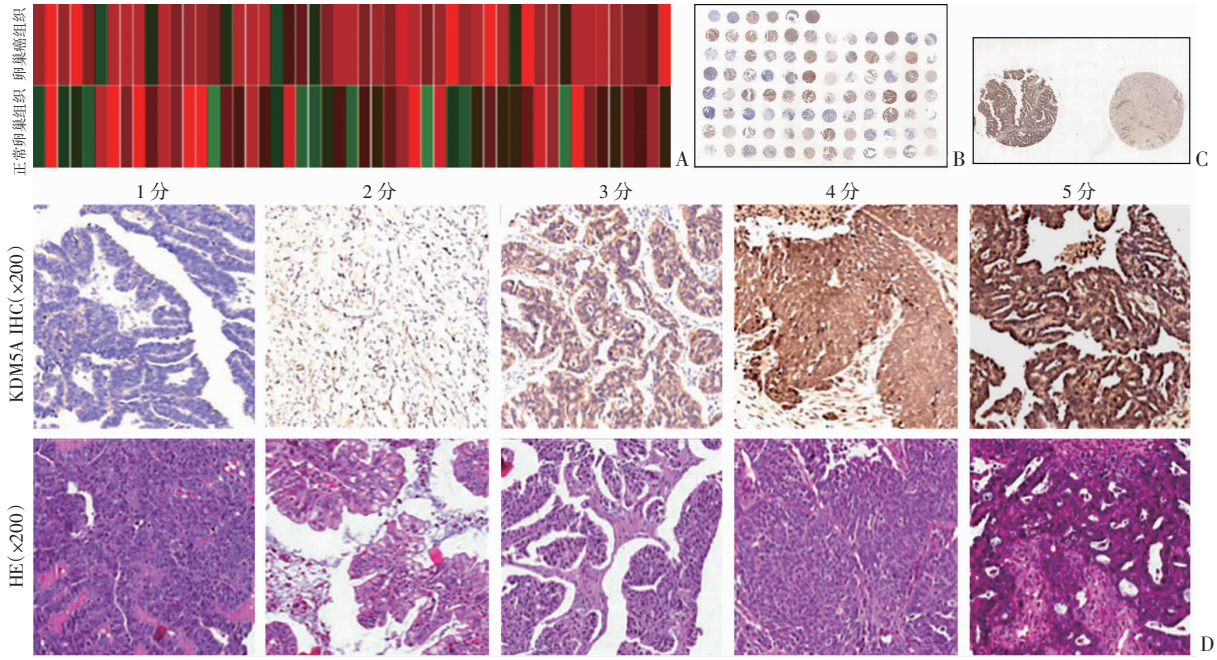
2.3 KDM5A 与病理参数间有相关性

从临床收集的 68 例卵巢癌病例中分析 KDM5A 与病理参数间关系显示:不同的 FIGO 分期、淋巴结有无转移与 KDM5A 不同的表达水平具有相关性($P=0.012$,0.005),可以认为 KDM5A 高表达与较晚分期和淋巴结转移有关。而不同年龄、不同组织学类型和不同病理分级与 KDM5A 阳性表达率之间无明显相关,且证明:KDM5A 不同表达水平对应的生存期差异具有统计学意义($P=0.000\ 9$,表 1)。另对生存预后进行多因素分析得到 KDM5A 是影响预后的其中一个独立因素($HR=1.849$,$P=0.041$,表 2)。



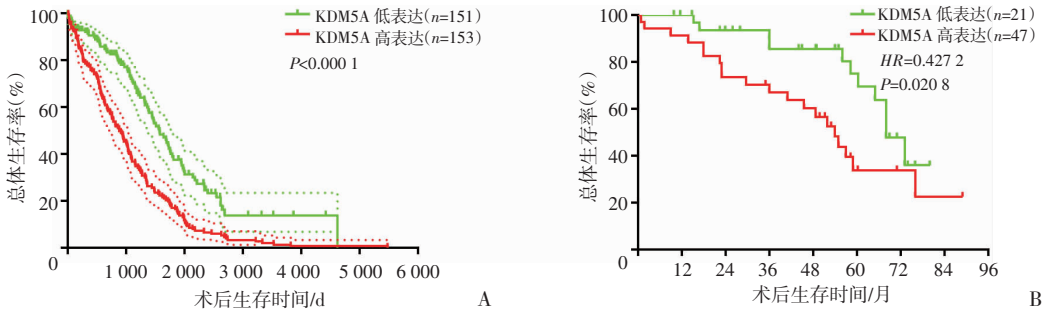
A:GEO 数据库中 KDM5A 的表达水平;B:临床标本中 KDM5A 的 TMA 染色评分分布

图 1 两种卵巢组织中 KDM5A 的不同表达水平



A:KDM5A mRNA 水平的热图;B:KDM5A 的 TMA 染色结果;C:卵巢癌组织(左)和正常卵巢组织(右)KDM5A 染色;D:KDM5A 在卵巢癌组织中的染色评分

图 2 临床标本中 KDM5A 的不同表达水平和癌组织免疫组化染色结果



A:TCGA 数据库中 KDM5A 不同表达水平对应的 OC 总生存率曲线;B:临床标本中 KDM5A 不同表达水平对应的 OC 总生存率曲线

图 3 K-M 法分析 KDM5A 不同表达水平对应的卵巢癌生存曲线

表 1 KDM5A 与卵巢癌临床病理参数间的关系

临床病理特征	KDM5A 表达水平		χ^2 值	*P* 值	5 年生存期		χ^2 值	*P* 值
	低(*n*=21)	高(*n*=47)			存活(*n*=33)	死亡(*n*=35)		
年龄/岁								
>51	9	19	0.006	0.937	10	18	2.32	0.128
≤51	12	28			23	17		
FIGO 分期								
Ⅰ/Ⅱ期	17	21	6.344	0.012	25	13	8.77	0.003
Ⅲ/Ⅳ期	4	26			8	22		
组织学类型								
浆液性	10	22	0.04	0.841	19	13	2.09	0.149
粘液性及其他类型	11	25			14	22		
病理分级								
G_1(高分化)	8	22	0.163	0.686	17	13	0.89	0.343
G_2/G_3(中低分化)	13	25			16	22		
淋巴结转移								
无	16	17	7.773	0.005	25	8	16.97	0.000
有	5	30			8	27		
KDM5A 表达水平								
低	–	–		–	17	4	10.978	0.0009
高	–	–		–	16	31		

表 2 卵巢癌患者生存预后的多因素分析

临床病理特征	相对危险度	95%*CI*	*P* 值
FIGO 分期(Ⅲ和Ⅳ期 *vs* Ⅰ和Ⅱ期)	2.915	2.561-3.452	0.032
转移(阳性 *vs* 阴性)	1.573	1.309-2.014	0.043
KDM5A 表达水平(高 *vs* 低)	1.849	1.616-2.207	0.041

3 讨论

表观遗传是指基因在表达过程中出现的可遗传变化,但无基因序列的改变。组蛋白修饰是表观遗传学研究的重要组成部分,参与细胞生命过程,与癌症、炎症反应、免疫应答等有关[10],其中组蛋白去甲基修饰酶 KDM5A 在多种癌症中处于高水平表达状态。

KDM5A 基因位于第 12 号染色体的短臂上(12 p13.33),含有 28 个外显子,所编码的 KDM5A 蛋白是一种属于 KDM5/JARID1 家族的去甲基酶,这个家族中还包括 KDM5B(PLU1/JARID1B),KDM5C(SMCX/JARID1C)和 KDM5D(SMCY/JARID1D),家族成员都拥有 5 个高度保守的结构域,即:JmjN、JmjC、ARID、C5HC2 锌指和 2~3 个植物同源结构域(plant homeodomain,PHD)[11]。在 KDM5A 中,JmjN、JmjC 是发挥去甲基活性的关键部位[11],ARID 和 PHD1 位于两活性区域之间,ARID 和 DNA CCGCCC 基序结合,调控转录过程[12]。PHD 既可以和去甲基后的赖氨酸结合[13],也可以同 C5HC2 锌指、LxCxE 基序等结构一样介导 KDM5A 与 pRb、p107、p130 等蛋白结合,多个功能性结构域共同作用或调控细胞的增殖或影响细胞的分化[14-16]。

本研究通过公共数据库资料和临床收集标本发现与正常卵巢组织相比,无论在 mRNA 水平和蛋白水平,KDM5A 在卵巢癌组织中都呈现过表达,提示 KDM5A 可能与卵巢癌发生具有一定的关联。分析 304 例公共资料和 68 例临床标本得到:KDM5A 高表达组卵巢癌对应的无进展生存期和总生存期较低表达组缩短。已知卵巢癌的生存结局主要取决于确诊时的分期、手术和辅助治疗的效果[17],故推测 KDM5A 可能参与卵巢癌细胞的产生、转移及耐药等。此前,已有学者发现 KDM5A 与血管内皮生长因子升高有关[18-19],还可借助 ITGB1 介导肺癌细胞转移[9]。在胰腺导管癌中 KDM5A 与 MPC-1 启动子结合后,通过抑制糖酵解、激活线粒体丙酮酸代谢而增强癌细胞的增殖和侵袭能力[20]。另外 KDM5A 通过抑制 NOTCH2 和 NOTCH 靶基因,促进小细胞肺癌分化为神经内分泌表型[21]。在肾癌中 KDM5A 可以诱导上皮细胞向间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT),促使癌干细胞的生成[22]。另外 KUMAR 等[23]发现 H3K4 甲基化的程度和肾细胞癌的 TNM 分期有关,随后本研究针对临床标本恶性肿瘤的资料特征和 KDM5A 表达情况进行分析,证明:年龄、组织学类型和病理学分级与 KDM5A 无明显的相关性,FIGO 分期和淋巴结转移与 KDM5A 表达情况具有一定的关联,以上结果表明 KDM5A 不参与卵巢癌细胞的分化方向和程度,但可以促进癌细胞的侵袭、转移。这与 FENG 等[24]研究中,KDM5A 通过 EMT 参与卵巢癌细胞侵袭、转移相符。本研究也显示 KDM5A 对卵巢癌的总体生存预后具有显著的影响,通过对临床标本和公共数据库资料进行生存分析发现低表达者的术后 5 年生存率明显优于高表达者。因此,KDM5A 水平或许也可作为一项参考指标纳入患者生存预测或指导治疗方案的选择。

综上,组蛋白去甲基酶 KDM5A 高表达可促进卵巢癌实现增殖和转移等恶性生物学行为,是卵巢癌患者的独立预后预测因素,或许可作为一个潜在的抗肿瘤靶点和生存预测参数。

参考文献:

[1] COBURN S B, BRAY F, SHERMAN M E, *et al*. International patterns and trends in ovarian cancer incidence, overall and by histologic subtype[J]. Int J Cancer, 2017, 140(11): 2451-2460. DOI:10.1002/ijc.30676.

[2] CHEN W Q, ZHENG R S, BAADE P D, *et al*. Cancer statistics in China, 2015[J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(2): 115-132. DOI:10.3322/caac.21338.

[3] ALEKSANDRA KUJAWA K, LISOWSKA K M. Ovarian cancer—from biology to clinic[J]. Postepy Hig Med Dosw, 2015, 69: 1275-1290. DOI:10.5604/17322693.1184451.

[4] HYUN K, JEON J, PARK K, *et al*. Writing, erasing and reading histone lysine methylations[J]. Exp Mol Med, 2017, 49(4): 1-22. DOI:10.1038/emm.2017.11.

[5] MCGRATH J C, TROJER P. Targeting histone lysine methylation in cancer[J]. Pharmacol Ther, 2015, 150: 1-22. DOI:10.1016/j.pharmthera.2015.01.002.

[6] DEFEO-JONES D, HUANG P S, JONES R E, *et al*. Cloning of cDNAs for cellular proteins that bind to the retinoblastoma gene product[J]. Nature, 1991, 352(6332): 251-254. DOI:10.1038/352251a0.

[7] CHRISTENSEN J, AGGER K, CLOOS P A C, *et al*. RBP2

belongs to a family of demethylases, specific for tri-and dimethylated lysine 4 on histone 3[J]. Cell, 2007, 128(6): 1063-1076. DOI:10.1016/j.cell.2007.02.003.

[8] ZENG J, GE Z, WANG L, *et al*. The histone demethylase RBP2 is overexpressed in gastric cancer and its inhibition triggers senescence of cancer cells[J]. Gastroenterology, 2010, 138(3): 981-992. DOI:10.1053/j.gastro.2009.10.004.

[9] TENG Y C, LEE C F, LI Y S, *et al*. Histone demethylase RBP2 promotes lung tumorigenesis and cancer metastasis[J]. Cancer Res, 2013, 73(15): 4711-4721. DOI:10.1158/0008-5472.CAN-12-3165.

[10] ALLIS C D, JENUWEIN T. The molecular hallmarks of epigenetic control[J]. Nat Rev Genet, 2016, 17(8): 487-500. DOI:10.1038/nrg.2016.59.

[11] BLAIR L P, CAO J, ZOU M R, *et al*. Epigenetic regulation by lysine demethylase 5 (KDM5) enzymes in cancer[J]. Cancers, 2011, 3(1): 1383-1404. DOI:10.3390/cancers3011383.

[12] TU S J, TENG Y C, YUAN C H, *et al*. The ARID domain of the H3K4 demethylase RBP2 binds to a DNA CCGCCC motif[J]. Nat Struct Mol Biol, 2008, 15(4): 419-421. DOI:10.1038/nsmb.1400.

[13] LONGBOTHAM J E, CHIO C M, DHARMARAJAN V, *et al*. Histone H3 binding to the PHD1 domain of histone demethylase KDM5A enables active site remodeling[J]. Nat Commun, 2019, 10(1): 94. DOI:10.1038/s41467-018-07829-z.

[14] GUTIERREZ G M, KONG E, HINDS P W. Master or slave: the complex relationship of RBP2 and pRb[J]. Cancer Cell, 2005, 7(6): 501-502. DOI:10.1016/j.ccr.2005.05.021.

[15] LOPEZ-BIGAS N, KISIEL T A, DEWAAL D C, *et al*. Genome-wide analysis of the H3K4 histone demethylase RBP2 reveals a transcriptional program controlling differentiation[J]. Mol Cell, 2008, 31(4): 520-530. DOI:10.1016/j.molcel.2008.08.004.

[16] ZARGAR Z U, KIMIDI M R, TYAGI S. Dynamic site-specific recruitment of RBP2 by pocket protein p130 modulates H3K4 methylation on E2F-responsive promoters[J]. Nucleic Acids Res, 2018, 46(1): 174-188. DOI:10.1093/nar/gkx961.

[17] LHEUREUX S, BRAUNSTEIN M, OZA A M. Epithelial ovarian cancer: Evolution of management in the era of precision medicine[J]. CA Cancer J Clin, 2019, 69(4): 280-304. DOI:10.3322/caac.21559.

[18] LI L P, WANG L X, SONG P, *et al*. Critical role of histone demethylase RBP2 in human gastric cancer angiogenesis[J]. Mol Cancer, 2014, 13(1): 1-13. DOI:10.1186/1476-4598-13-81.

[19] WANG Z Y, YANG J, LIU C K, *et al*. High expression of retinoblastoma-binding protein 2 (RBP2) in patients with hepatocellular carcinoma and its prognostic significance[J]. Med Sci Monit, 2017, 23: 2736-2744.

[20] CUI J J, QUAN M, XIE D C, *et al*. A novel KDM5A/MPC-1 signaling pathway promotes pancreatic cancer progression via redirecting mitochondrial pyruvate metabolism[J]. Oncogene, 2020, 39(5): 1140-1151. DOI:10.1038/s41388-019-1051-8.

[21] OSER M G, SABET A H, GAO W H, *et al*. The KDM5A/RBP2 histone demethylase represses NOTCH signaling to sustain neuroendocrine differentiation and promote small cell lung cancer tumorigenesis[J]. Genes Dev, 2019, 33(23/24): 1718-1738. DOI:10.1101/gad.328336.119.

[22] ZHOU D H, KANNAPPAN V, CHEN X, *et al*. RBP2 induces stem-like cancer cells by promoting EMT and is a prognostic marker for renal cell carcinoma[J]. Exp Mol Med, 2016, 48(6): e238. DOI:10.1038/emm.2016.37.

[23] KUMAR A, KUMARI N, SHARMA U, *et al*. Reduction in H3K4me patterns due to aberrant expression of methyltransferases and demethylases in renal cell carcinoma: prognostic and therapeutic implications[J]. Sci Rep, 2019, 9(1): 8189. DOI:10.1038/s41598-019-44733-y.

[24] FENG T F, WANG Y, LANG Y, *et al*. KDM5A promotes proliferation and EMT in ovarian cancer and closely correlates with PTX resistance[J]. Mol Med Rep, 2017, 16(3): 3573-3580. DOI:10.3892/mmr.2017.6960.

(收稿:2020-06-07;修回:2020-08-14)

(编辑 王 红)