

# 肾细胞癌的表观遗传学研究进展

岳根全

内蒙古医科大学附属医院泌尿外科, 内蒙古 呼和浩特 010050

**关键词:** 肾细胞癌; DNA 甲基化; 组蛋白修饰; 基因沉默; 表观遗传学

**中图分类号:** R 737.11 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2017)03-0410-04

肾细胞癌(renal cell carcinoma)是一种主要由肾小管发生病变导致的好发于成年人的泌尿系统肿瘤。其主要分为四种类型:透明细胞癌(clear cell carcinoma)、乳头状肾细胞癌(papillary renal cell carcinoma)、嫌色肾细胞癌(color renal cell carcinoma)、集合管癌(collecting duct carcinoma)。最常见的类型是透明肾细胞癌和乳头状肾细胞癌,二者约占所有肾细胞癌的85%~90%。嫌色肾细胞癌约占肾肿瘤总数的5%,其组织结构类似于嗜酸性肾细胞癌。而嗜酸性肾细胞癌是一种良性的肾肿瘤,约占肾肿瘤总数的5%<sup>[1-3]</sup>。研究表明,近年来肾细胞癌的发病率和死亡率都随着老龄化人口的增加而增加<sup>[4]</sup>。尽管靶向治疗已经在一定程度上延长了转移性肾细胞癌患者的寿命,但是疗效还不显著。肾细胞癌的治疗主要局限于肾实质,目前主要是通过手术治疗,术后总存活率可达60%~70%<sup>[5-6]</sup>。然而,用这种有限的方法治疗晚期肾细胞癌,其预后效果并不是很理想<sup>[7]</sup>。为了寻找更有效的治疗途径,人们通过各种方式去探究与肾细胞癌发生密切相关的基因靶点。表观遗传学(epigenetics)是指在不改变基因序列的基础上,通过基因修饰及蛋白质与蛋白质、DNA与其他分子的相互作用调节基因表达和功能的一种遗传学机制。这种变化是可遗传及可逆的。其内容主要包括DNA的甲基化、组蛋白的修饰、染色质重塑、基因沉默及RNA编辑等调控机制。近年来,研究表明表观遗传学在肿瘤的进程中扮演重要角色。大量研究表明,肾细胞癌具有某些表观遗传学特点,如肾细胞癌组织中会出现DNA的甲基化、组蛋白的修饰亦或者基因沉默,因此表观遗传学成为肾癌研究领域的聚焦点。

## 1 DNA 甲基化(DNA methylation)与肾细胞癌

DNA甲基化是指在DNA甲基转移酶的催化作用下,由活性甲基供体,如S-腺苷甲硫氨酸,提供甲基,将其转移到特定DNA序列的某个碱基上。最常发生在富含胞嘧啶和鸟嘌呤的基因序列。这是一种不改变DNA一级结构的DNA修饰方式,通过这种方式的修饰调节基因组的相关功能,从而调节生物的生理和病理活动<sup>[8-10]</sup>。最常见的DNA甲基化一般发生在5'-CpG-3'的5'端,生成5'-甲基CpG。体内富含胞嘧啶和鸟

嘌呤的基因组CpG以两种方式存在,即一种是散在于DNA序列中,另一种是呈高度聚集化状态存在于基因序列中。人们把后者称为CpG岛<sup>[11]</sup>。在正常组织中,人类基因中大约有80%~90%的CpG已经被甲基化,而CpG岛处于未甲基化状态<sup>[12]</sup>。研究表明,CpG岛的甲基化与肾癌的预后相关<sup>[13-15]</sup>。

DNA甲基化既能使原癌基因激活,又能够使抑癌基因失活。研究指出,恶性肿瘤的发生一般都会出现DNA甲基化改变,且这种变化在基因转录和维持基因稳定性方面具有重要作用<sup>[16]</sup>。尽管之前的研究也都集中于启动子的表观遗传学改变,但近期的研究表明,异常甲基化能影响基因整体的转录<sup>[17]</sup>。基因内甲基化与基因转录有关,但不确定异常的甲基化是否能够影响基因的任意调控区域<sup>[18]</sup>。近期的研究数据表明,增强子在调控基因转录方面有很重要的作用,其变化可能影响癌变<sup>[19-21]</sup>。有研究人员用Infinium人类甲基化450微珠芯片测定嫌色肾细胞癌和嗜酸性肾细胞癌标本中的甲基化特点,结果发现,嫌色肾细胞癌和嗜酸性肾细胞癌标本中基因位点肿瘤特异性高度甲基化的概率分别是9.4%和5.2%。在这两种肾细胞癌中,约有30%的基因发生高度甲基化,而有31%的基因发生低度甲基化。还包括一些通路中高度甲基化基因,如Wnt通路的EN2基因,MAPK通路的CACNG7基因、TGF $\beta$ 通路的AMH基因、Hippo通路的NPHP4基因以及细胞死亡和凋亡通路的SPG20, NKX6-2, PAX3和BAG2基因<sup>[22]</sup>。尽管大多数的甲基化研究更关注启动子区,但肾细胞癌组织某些特定区域的增强子也发生了异常的高度甲基化,据此可以推断患者的存活率,即增强子的甲基化状态与肾细胞癌的预后息息相关<sup>[23]</sup>。此外,DNA甲基化还对原癌基因及抑癌基因的表达产生影响。如对抑癌基因甲状腺激素 $\beta$ 受体(thyroid hormones receptor, THRB)基因表达的影响。研究发现,肾细胞癌进程中常发生CpG岛的甲基化修饰。而THRB基因位于3p染色体区域内,而这个区域与肾透明细胞癌发病机理中基因发生突变有关<sup>[24]</sup>。可能的机制包括基因突变及其异常表达等<sup>[25-26]</sup>。目前,DNA甲基化可以导致抑癌基因失活、通路信号受阻从而引发肾细胞癌,且基因的甲基化程度可以作为肾细胞癌患者预后的生物学指标之一。CpG岛超甲基化可作为化疗、激素治疗和靶向治疗疗效评价的标准<sup>[27-28]</sup>。所以,以靶基因为出发点,研究肾细胞癌的治疗方案具有广阔的前景。虽然去甲基化的相关技术大大改善了肾细胞癌患者的生存状态,但对于转移性肾细胞癌的治疗尚未有可靠的治疗技术。因此,DNA的甲基化研究有助于这一难点的突破。

## 2 组蛋白修饰与肾细胞癌

DNA、组蛋白以及非组蛋白高度凝集成核蛋白结构,构成染色质,以异染色质或以常染色质形式存在。这二者都与活性基因的转录密切相关<sup>[29]</sup>。N 端的组蛋白修饰包括乙酰化、甲基化、泛素化、苏素化、脱氨基或 ADP 核糖基化<sup>[30-31]</sup>。组蛋白所处的位置不同,或者修饰方式不同,可导致 DNA 转录激活或抑制。例如 H3K4、H3K26 和 H3K79 的甲基化与 DNA 活化有关,而 H3K9、H3K27 和 H4K20 的甲基化与 DNA 抑制有关<sup>[32]</sup>。研究表明,组蛋白去乙酰化酶(histone deacetylase, HDACs)、组蛋白乙酰转移酶(histone acetyltransferase, HATs)、组蛋白甲基转移酶(histone methyltransferase, HMTs)介导的表观遗传学的机制在不同的生物学和细胞内过程中均有重要的作用。其中包括细胞增殖、血管生成、缺氧相关效应以及细胞周期调控<sup>[33-34]</sup>。此外,这些酶在多种癌症中的表达下调,有望成为癌症治疗的新靶点。以这些酶为靶点,逆转了的表现基因修饰能够重新激活抑癌基因,从而影响肿瘤的生长与增殖<sup>[35]</sup>。当肾癌发生时,常常伴随抑癌基因(VHL 和 p53)的表现修饰、组蛋白甲基化及组蛋白酶的去甲基化(EZH<sub>2</sub>, PBRM1 和 UTX)的变化<sup>[36]</sup>。此外,肾透明细胞癌中常见的基因突变还包括 VHL 基因功能丧失, I 型肾小管癌 c-NET 基因的过表达, II 型肾小管癌的 FH 基因缺失,嫌色细胞癌的 BHD 杂合性缺失等<sup>[37-38]</sup>。在近期的临床研究中,通过应用 HDAC、DNA 甲基转移酶和 HMTs 等抑制剂可能导致这些表观遗传标记在肾癌发生中的改变<sup>[39]</sup>。

**2.1 组蛋白修饰及其酶系** 乙酰化是最常见的组蛋白修饰,常发生在赖氨酸残基端。其意义在于通过乙酰化中和组蛋白末端的基本电荷,从而减弱其与 DNA 的亲合力,因此相邻核糖体间组蛋白-组蛋白间的作用发生变化;通过创建新的结合界面,来改变组蛋白与其他调节蛋白之间的相互作用<sup>[40]</sup>。组蛋白的乙酰化常导致转录激活,而去乙酰化常导致转录染色质区失活。乙酰化的位点包括组蛋白 H2、H2 变体、H3 以及 H4, HATs 和 HDACs 这两类酶影响这些位点。HDAC 酶分为 I、II、III、IV 四种类型。I 类主要存在于细胞核,包括 HDAC1、HDAC2、HDAC3 和 HDAC8。II 类主要在细胞核和细胞质间迁移,包括 HDAC4、HDAC5、HDAC6、HDAC7 和 HDAC9。III 类包括去乙酰化酶,IV 类包括 HDAC11。I、II、IV 类的结构和序列都是同源性的,它们的催化活性取决于锌离子的存在<sup>[41-42]</sup>。

**2.2 组蛋白修饰与癌症** 在乳腺癌、肺癌和结肠癌中,随着组蛋白 H4 的 DNA 重复序列 K20 的甲基化,导致 K16 脱掉一个单乙酰基。但目前尚未有充足的证据来说明组蛋白的这些变化与癌症的发展及预后具有相关性。然而,研究人员推测组蛋白的这些修饰过程,类似于 DNA 低甲基化和 CpG 岛高甲基化,可能是正常细胞向恶性细胞转变的另一个标志<sup>[43]</sup>。近期研究证实,一些癌症的特点就是有不同的组蛋白标记以及组蛋白修饰酶的降解。更确切的说,在一些癌症中会发生组蛋白 H3、H4 的乙酰化和甲基化作用丧失,而在前列腺癌、宫颈癌以及乳腺癌中,分别会发生 HDAC1、HDAC2 以及 HDAC6 的

过表达<sup>[44]</sup>。在食道癌和肺癌中, JMJD2C 过表达会导致 H3K9Me2 和 H3K9Me3 水平下降,这样会有助于肿瘤形成<sup>[45]</sup>。在另一项前列腺癌的相关研究中, LSD1 过表达和肿瘤分级之间建立了相关性<sup>[46]</sup>。小鼠的 SIRT1 高表达会导致 p53 高乙酰化,且导致一些生长缺陷。p53 的乙酰化破坏了其与 Mdm2 的关系,因此引发 p53 功能应答 DNA 损伤<sup>[47]</sup>。前列腺癌细胞株 HDAC 的体外研究表明, p53 乙酰化后会激活 p21, 从而导致细胞周期阻滞。与此相似的是, HDAC1 与 Rb-E2F 复合物相互作用,共同调控细胞周期的基因,包括 X 细胞周期蛋白 E<sup>[48]</sup>。还有研究表明,在结直肠癌肿瘤样本中, HDAC1、5 和 7A 组蛋白修饰酶进行不同水平的表达,乳腺癌中 EZH<sub>2</sub> 和 HDAC4 过表达<sup>[49]</sup>。这些证据都为研发组蛋白修饰酶抑制剂提供了理论基础。

**2.3 组蛋白修饰,组蛋白修饰酶和肾癌** 肿瘤细胞在低氧或缺氧时有频繁生长成团块的特点。近年来,已有人发现了低氧诱导因子(HIF)亚型与组蛋白修饰酶之间的关系。Qian 等<sup>[50]</sup>已经表明, HDAC4 和 HIF-1 $\alpha$  能保护 HIF-1 $\alpha$  免受蛋白酶降解。这主要是由 LAQ284 发挥作用,它能增加 HIF-1 $\alpha$  的乙酰化,从而降低肾癌细胞株 HIF-1 $\alpha$  的稳定性。然而,有研究报道称,在不同类型的肾癌中, HIF-1 $\alpha$  与 HDACs 以及其他 HMTs 能够相互作用,例如,在缺氧条件下, HIF-2 $\alpha$  诱导 JARID1C 转录<sup>[51]</sup>。JARID1C 是另一个 HIF-靶向的 HDMT,一般认为其是 VHL 空质肿瘤的肿瘤抑制因子。与正常组织相比,肾癌组织中的 JMJD1A 存在过表达现象,这表明, VHL 突变或丧失的肾癌中,组蛋白修饰酶是很重要的<sup>[52]</sup>。在肾近端小管上皮细胞中, 2,3,5-三异丙基乙磺酰-对二苯酚通过活性氧信号诱导 H3 磷酸化,从而导致染色质过早凝集,最终导致细胞死亡<sup>[53]</sup>。组蛋白修饰是一种典型的表观遗传学修饰,主要是通过组蛋白及其酶系进行各种修饰,来调控基因表达,从而影响肿瘤的发生发展及预后。对于难以治愈的肾细胞癌而言,从组蛋白修饰的角度去寻找新的靶向治疗药物和治疗技术将成为医学研究领域的重大使命。

## 3 基因沉默与肾细胞癌

基因沉默实质上是指染色质形成的过程,被沉寂的基因呈现高度浓缩的状态。这是基因表达调控的一种手段。组蛋白 N 端赖氨酸的乙酰化或去甲基化修饰,都可能使基因沉默<sup>[54]</sup>。有研究表明, RNAi 介导的 S-期-S-激酶相关蛋白(S-phase-S-kinase related proteins, SKP-2)基因沉默能够抑制人类肾细胞癌生长并诱导其凋亡<sup>[55]</sup>。

SKP-2 在许多人类肿瘤中都表现出过表达现象,且在包含肾癌在内的多种癌症中都有重要的预后作用,即 SKP-2 可以作为一个治疗的潜在靶点<sup>[56]</sup>。有人通过短双链 RNA(shRNA)技术研究了 SKP-2 作为潜在的肾癌治疗靶点。在高度恶化的肾癌细胞株 ACHN 中引入合成的 shRNA,以双重抗 SKP-2 并使其表达下调。结果显示, SKP-2 的靶点 siRNA 能够有效地并特异地抑制内源性 SKP-2 的活性<sup>[57]</sup>。此外,研究还表明,在大量凋亡细胞死亡后, SKP-2 的耗损能够导致细胞周期急剧停滞,最后导致肾细胞癌细胞株生长显著减慢、生存能

力明显下降,且肿瘤形成能力显著减弱<sup>[54]</sup>。SKP-2 是泛素连接酶 E3 的组成成分之一,在多种人类的癌症中,SKP2 都存在过表达现象,且与不良预后相关。SKP-2 位于染色体 5 p13 的位置,产生一种底物识别的泛素连接酶 E3,通过 26S 蛋白酶降解其靶点 p27Kip1<sup>[58]</sup>。SKP-2 蛋白是 SKP1-CUL1-F-box (SCF) 复合物的一部分,是细胞周期抑制剂 p27Kip1 的一种负调节因子,同时对 G1/S 期呈现正调节作用。在人类肺癌、头颈部癌及肾透明细胞癌中,都会出现 SKP-2 过表达<sup>[59]</sup>。研究表明,SKP-2 蛋白过表达能促进癌细胞的侵袭及转移。SKP 蛋白的过表达还可能增加了肾细胞癌患者对放化疗的抗性<sup>[60-61]</sup>。

基因沉默是基因表达调控的另一种方式。随着基因治疗的深入研究,基因沉默用于癌症的治疗也将成为一种新颖手段。

#### 4 展望

对于肾细胞癌的表现遗传学研究正处于迅猛发展的阶段,尽管近几年来,表现遗传学研究在肾细胞癌方面取得了很大的成果与进展,但目前还有很多机制尚未能明确阐述。随着后基因组计划的不断开展和分子生物学水平的不断提高,癌症发生时的表现遗传学机制将得到进一步阐明,并为肾细胞癌的诊断、预后及治疗提供帮助,同时成为基因功能研究和基因治疗的强大武器。

#### 参考文献

[1] Lamba J, Anido U, Etxúniz O, et al. The wide experience of the sequential therapy for patients with metastatic renal cell carcinoma [J]. *Curr Oncol Rep*, 2016, 18(11): 66.

[2] Deng FM, Melamed J. Histologic variants of renal cell carcinoma: does tumor type influence outcome? [J]. *Urol Clin North Am*, 2012, 39(2): 119 - 132.

[3] Mikami S, Oya M, Mizuno R, et al. Recent advances in renal cell carcinoma from a pathological point of view [J]. *Pathol Int*, 2016, 66(9): 481 - 490.

[4] Chang A, Finelli A, Berns JS, et al. Chronic kidney disease in patients with renal cell carcinoma [J]. *Adv Chronic Kidney Dis*, 2014, 21(1): 91 - 95.

[5] Diamond E, Riches J, Faltas B, et al. Immunologies and chemotherapeutics for renal cell carcinoma [J]. *Semin Intervent Radiol*, 2014, 31(1): 91 - 97.

[6] Penticuff JC, Kyprianou N. Therapeutic challenges in renal cell carcinoma [J]. *Am J Clin Exp Urol*, 2015, 3(2): 77 - 90.

[7] Krabbe LM, Bagrodia A, Margulis V, et al. Surgical management of renal cell carcinoma [J]. *Semin Intervent Radiol*, 2014, 31(1): 27 - 32.

[8] Celik H, Kramer A, Challen GA. DNA methylation in normal and malignant hematopoiesis [J]. *Int J Hematol*, 2016, 103(6): 617 - 626.

[9] Keating ST, El-Osta A. Epigenetics and metabolism [J]. *Circ Res*, 2015, 116(4): 715 - 736.

[10] Demetriou CA, van Veldhoven K, Relton C, et al. Biological embedding of early - life exposures and disease risk in humans: a role for

DNA methylation [J]. *Eur J Clin Invest*, 2015, 45(3): 303 - 332.

- [11] Du Q, Luu PL, Stirzaker C, et al. Methyl-CpG-binding domain proteins: readers of the epigenome [J]. *Epigenomics*, 2015, 7(6): 1051 - 1073.
- [12] Suzuki H, Yamamoto E, Maruyama R, et al. Biological significance of the CpG island methylator phenotype [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2014, 455(1/2): 35 - 42.
- [13] Arai E, Kanai Y. Genetic and epigenetic alterations during renal carcinogenesis [J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2010, 4(1): 58 - 73.
- [14] Wei JH, Haddad A, Wu KJ, et al. A CpG-methylation-based assay to predict survival in clear cell renal cell carcinoma [J]. *Nat Commun*, 2015, 6: 8699.
- [15] Peters I, Dubrowskaja N, Kogosov M, et al. Decreased GATA5 mRNA expression associates with CpG island methylation and shortened recurrence-free survival in clear cell renal cell carcinoma [J]. *BMC Cancer*, 2014, 14: 101.
- [16] Arai E, Kanai Y. DNA methylation profiles in precancerous tissue and cancers: carcinogenetic risk estimation and prognostication based on DNA methylation status [J]. *Epigenomics*, 2010, 2(3): 467 - 481.
- [17] Meng H, Cao Y, Qin J, et al. DNA methylation, its mediators and genome integrity [J]. *Int J Biol Sci*, 2015, 11(5): 604 - 617.
- [18] Ji L, Chen X. Regulation of small RNA stability: methylation and beyond [J]. *Cell Res*, 2012, 22(4): 624 - 636.
- [19] Steidl U, Steidl C, Ebralidze A, et al. A distal single nucleotide polymorphism alters long-range regulation of the PU. 1 gene in acute myeloid leukemia [J]. *J Clin Invest*, 2007, 117(9): 2611 - 2620.
- [20] Lamprecht B, Walter K, Kreher S, et al. Derepression of an endogenous long terminal repeat activates the CSF1R proto-oncogene in human lymphoma [J]. *Nat Med*, 2010, 16(5): 571 - 579.
- [21] Lovén J, Hoke HA, Lin CY, et al. Selective inhibition of tumor oncogenes by disruption of super-enhancers [J]. *Cell*, 2013, 153(2): 320 - 334.
- [22] Slater AA, Alokail M, Gentle D, et al. DNA methylation profiling distinguishes histological subtypes of renal cell carcinoma [J]. *Epigenetics*, 2013, 8(3): 252 - 267.
- [23] Lasseigne BN, Burwell TC, Patil MA, et al. DNA methylation profiling reveals novel diagnostic biomarkers in renal cell carcinoma [J]. *BMC Med*, 2014, 12(235): 1 - 10.
- [24] Hagenkord JM, Gatalica Z, Jonasch E, et al. Clinical genomics of renal epithelial tumors [J]. *Cancer Genet*, 2011, 204(6): 285 - 297.
- [25] Wojcicka A, Piekietko-Witkowska A, Kedzierska H, et al. Epigenetic regulation of thyroid hormone receptor beta in renal cancer [J]. *PLoS One*, 2014, 9(5): e97624.
- [26] Master A, Wojcicka A, Piekietko-Witkowska A, et al. Untranslated regions of thyroid hormone receptor beta 1 mRNA are impaired in human clear cell renal cell carcinoma [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2010, 1802(11): 995 - 1005.
- [27] Jahed M, Ebadi N, Mivehchi M, et al. MGMT hypermethylation and BCL-2 overexpression associated with superficial bladder cancer and recurrence [J]. *Cancer Biomark*, 2016, 16(4): 627 - 632.
- [28] Atschekzei F, Hennenlotter J, Jänisch S, et al. SFRP1 CpG island methylation locus is associated with renal cell cancer susceptibility

- and disease recurrence[J]. *Epigenetics*, 2012, 7(5):447-457.
- [29] Ellis L, Atadja PW, Johnstone RW. Epigenetics in cancer: targeting chromatin modifications [J]. *Mol Cancer Ther*, 2009, 8(6):1409-1420.
- [30] Hake SB, Xiao A, Allis CD. Linking the epigenetic 'language' of covalent histone modifications to cancer [J]. *Br J Cancer*, 2004, 90(4):761-769.
- [31] Wang GG, Allis CD, Chi P. Chromatin remodeling and cancer, Part I: Covalent histone modifications [J]. *Trends Mol Med*, 2007, 13(9):363-372.
- [32] Ellinger J, Kahl P, Mertens C, et al. Prognostic relevance of global histone H3 lysine 4 (H3K4) methylation in renal cell carcinoma [J]. *Int J Cancer*, 2010, 127(10):2360-2366.
- [33] Li Z, Zhu WG. Targeting histone deacetylases for cancer therapy: from molecular mechanisms to clinical implications [J]. *Int J Biol Sci*, 2014, 10(7):757-770.
- [34] Sun WJ, Zhou X, Zheng JH, et al. Histone acetyltransferases and deacetylases; molecular and clinical implications to gastrointestinal carcinogenesis [J]. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*, 2012, 44(1):80-91.
- [35] Ma X, Ezzeldin HH, Diasio RB. Histone deacetylase inhibitors; current status and overview of recent clinical trials [J]. *Drugs*, 2009, 69(14):1911-1934.
- [36] Ramakrishnan S, Ellis L, Pili R. Histone modifications; implications in renal cell carcinoma [J]. *Epigenomics*, 2013, 5(4):453-462.
- [37] Brannon AR, Haake SM, Hacker KE, et al. Meta-analysis of clear cell renal cell carcinoma gene expression defines a variant subgroup and identifies gender influences on tumor biology [J]. *Eur Urol*, 2012, 61(2):258-268.
- [38] Ljungberg B, Campbell SC, Choi HY, et al. The epidemiology of renal cell carcinoma [J]. *Eur Urol*, 2011, 60(4):615-621.
- [39] Ge N, Guo L, Zhang J, et al. Impact of O6-methylguanine-DNA methyltransferase expression on the drug resistance of clear cell renal cell carcinoma [J]. *Jpn J Clin Oncol*, 2015, 45(9):860-866.
- [40] Iizuka M, Smith MM. Functional consequences of histone modifications [J]. *Curr Opin Genet Dev*, 2003, 13(2):154-160.
- [41] Milne JC, Denu JM. The Sirtuin family; therapeutic targets to treat diseases of aging [J]. *Curr Opin Chem Biol*, 2008, 12(1):11-17.
- [42] Arya G, Schlick T. A tale of tails; how histone tails mediate chromatin compaction in different salt and linker histone environments [J]. *J Phys Chem A*, 2009, 113(16):4045-4059.
- [43] Fraga MF, Ballestar E, Villar-Garea A, et al. Loss of acetylation at Lys16 and trimethylation at Lys20 of histone H4 is a common hallmark of human cancer [J]. *Nat Genet*, 2005, 37(4):391-400.
- [44] Bhaskara S. Histone deacetylases 1 and 2 regulate DNA replication and DNA repair: potential targets for genome stability-mechanism-based therapeutics for a subset of cancers [J]. *Cell Cycle*, 2015, 14(12):1779-1785.
- [45] Cloos PA, Christensen J, Agger K, et al. The putative oncogene GASC1 demethylates tri- and dimethylated lysine 9 on histone H3 [J]. *Nature*, 2006, 442(7100):307-311.
- [46] Kurdistan SK. Histone modifications as markers of cancer prognosis: a cellular view [J]. *Br J Cancer*, 2007, 97(1):1-5.
- [47] Cheng HL, Mostoslavsky R, Saito S, et al. Developmental defects and p53 hyperacetylation in Sir2 homolog (SIRT1)-deficient mice [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2003, 100(19):10794-10799.
- [48] Kai L, Samuel SK, Levenson AS. Resveratrol enhances p53 acetylation and apoptosis in prostate cancer by inhibiting MTA1/NuRD complex [J]. *Int J Cancer*, 2010, 126(7):1538-1548.
- [49] Ozdağ H, Teschendorff A, Ahmed A, et al. Differential expression of selected histone modifier genes in human solid cancers [J]. *BMC Genomics*, 2006, 7(1):90.
- [50] Qian DZ, Kachhap SK, Collis SJ, et al. Class II histone deacetylases are associated with VHL-independent regulation of hypoxia-inducible factor 1 $\alpha$  [J]. *Cancer Res*, 2006, 66(17):8814-8821.
- [51] Guo X, Shi M, Sun L, et al. The expression of histone demethylase JMJD1A in renal cell carcinoma [J]. *Neoplasma*, 2011, 58(2):153-157.
- [52] Niu X, Zhang T, Liao L, et al. The von Hippel-Lindau tumor suppressor protein regulates gene expression and tumor growth through histone demethylase JARID1C [J]. *Oncogene*, 2012, 31(6):776-786.
- [53] Tikoo K, Lau SS, Monks TJ. Histone H3 phosphorylation is coupled to poly-(ADP-Ribosylation) during reactive oxygen species-induced cell death in renal proximal tubular epithelial cells [J]. *Mol Pharmacol*, 2001, 60(2):394-402.
- [54] Lu H, Gan M, Cao X, et al. RNAi-mediated silencing of the Skp-2 gene causes inhibition of growth and induction of apoptosis in human renal carcinoma cells [J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2014, 7(7):3845-3852.
- [55] Aghajanian C, Soignet S, Dizon DS, et al. A phase I trial of the novel proteasome inhibitor PS341 in advanced solid tumor malignancies [J]. *Clin Cancer Res*, 2002, 8(8):2505-2511.
- [56] Chan CH, Li CF, Yang WL, et al. The Skp2-SCF E3 ligase regulates Akt ubiquitination, glycolysis, hereceptin sensitivity, and tumorigenesis [J]. *Cell*, 2012, 149(5):1098-1111.
- [57] Li CF, Wang JM, Kang HY, et al. Characterization of gene amplification-driven SKP2 overexpression in myxofibrosarcoma; potential implications in tumor progression and therapeutics [J]. *Clin Cancer Res*, 2012, 18(6):1598-1610.
- [58] Wang XC, Tian LL, Tian J and Jiang XY. Overexpression of SKP2 promotes the radiation resistance of esophageal squamous cell carcinoma [J]. *Radiat Res*, 2012, 177(1):52-58.
- [59] Lu H, Cao X, Zhang H, et al. Imbalance between MMP-2, 9 and TIMP-1 promote the invasion and metastasis of renal cell carcinoma via SKP2 signaling pathways [J]. *Tumour Biol*, 2014, 35(10):9807-9813.
- [60] Coulombe P, Rodier G, Meloche S. Cdc14B/Skp2/p27; a novel cancer axis of evil? [J]. *Med Sci (Paris)*, 2009, 25(8/9):673-675.
- [61] Chen G, Cheng Y, Zhang Z, et al. Cytoplasmic Skp2 expression is increased in human melanoma and correlated with patient survival [J]. *PLoS One*, 2011, 6:e17578.