



Progress in Research of KDM5C in Human Tumors

Zhe Liu, Lingfei Wu*

Department of Gastroenterology, The 2nd Affiliated Hospital of Shantou University Medical College, Shantou, China

Email address:

345791799@qq.com (Zhe Liu), 1808435253@qq.com (Lingfei Wu)

*Corresponding author

To cite this article:

Zhe Liu, Lingfei Wu. Progress in Research of KDM5C in Human Tumors. *Asia-Pacific Journal of Medicine*. Vol. 2, No. 3, 2019, pp. 21-27.

Received: September 25, 2019; **Accepted:** November 5, 2019; **Published:** November 21, 2019

Abstract: Lysine demethylase 5C(KDM5C) is a member of the evolutionarily conserved KDM5 family and act as a histone demethylase to regulate H3K4me2/me3 levels on chromosomes. Recent researches have shown that KDM5C is misregulated in colorectal cancer, liver cancer, gastric cancer, breast cancer, renal cell cancer, prostate cancer and others. KDM5C is involved in the regulation of the expression of tumor-related genes, related to the proliferation, migration, invasion and prognosis of tumor cells. A better understanding of the pathogenetic mechanisms and biologic functions of KDM5C in tumor is expected to provide novel opportunities for the diagnosis and treatment of tumors. This paper reviews the research progress of KDM5C in various tumors.

Keywords: KDM5C, Lysine Demethylase 5C, Tumor

KDM5C与肿瘤的研究进展

刘哲, 吴灵飞*

汕头大学医学院第二附属医院消化内科, 汕头市, 中国

邮箱

345791799@qq.com (刘哲), 1808435253@qq.com (吴灵飞)

摘要: 赖氨酸去甲基化酶5C (lysine demethylase 5C, KDM5C) 是进化保守的KDM5家族的成员之一, 可作为组蛋白去甲基酶调控染色体上H3K4me2/me3的水平。研究表明, KDM5C在结直肠癌、肝癌、胃癌、乳腺癌、肾细胞癌、前列腺癌等肿瘤中表达失调, 并参与肿瘤相关基因表达的调控, 与肿瘤的细胞增殖、迁移、侵袭及预后等密切相关。探讨KDM5C在肿瘤中的作用机制, 有望为临床肿瘤的诊断治疗提供新的思路。本文就KDM5C在肿瘤中的研究进展作一简述。

关键词: KDM5C, 赖氨酸去甲基化酶5C, 肿瘤

1. 引言

赖氨酸去甲基化酶5C (lysine demethylase 5C, KDM5C) 是进化保守的KDM5家族的成员之一。有证据显示, KDM5C参与了细胞的多种生命活动, 并与肿瘤相关基因表达的调控及肿瘤的细胞增殖、迁移、侵袭及预后等密切相关, 探讨该基因在肿瘤中的作用机制, 有望为临床

肿瘤诊断治疗提供新的思路。本文就KDM5C与肿瘤关系的研究进展作一综述。

2. KDM5C的结构特点和功能

赖氨酸去甲基化酶5C (lysine demethylase 5C, KDM5C), 又称SMCX和JARID1C, 位于Xp11.22, 是一种蛋白质编码基因, 它最初被发现可以避免小鼠和人

类的X染色体失活[1, 2]。随着更深入的研究, 有人发现KDM5C在骨骼肌和大脑中的表达水平最高, 在非综合征性X连锁智力低下(NS-XLMR)的家族中, 从来自210个XLMR家族的该区域的脑表达的基因中筛选鉴定出JARID1C的7个不同的突变, 表明JARID1C的突变是导致XLMR的一个常见病因, 另有研究发现, JARID1C活性的丧失会损害REST介导的神经元基因调控, 从而导致JARID1C相关的X连锁智力迟钝, 提示JARID1C在正常的大脑功能中起着不可或缺的作用[3,18], 并参与神经元存活和树突状生长[4]。

KDM5C是进化保守的KDM5家族的成员之一, 该家族包括其他三种蛋白质(KDM5A/B/D)[5]。KDM5C去甲基化H3K4的单、二、三甲基化形式, 而KDM5A/C/D只去甲基化二、三甲基化形式[4, 6]。KDM5C包含多个高度保守的结构域(图1), 包括催化JmjC结构域、Arid/Bright结构域、C5CH2锌指结构域、JmjN蛋白稳定结构域和两个植物同源结构域(PHD)[4, 5, 7]。Seward[8]等研究发现, JmjC缺失将不能催化H3K4me3/me2的去甲基化, 表明JmjC结构域是KDM5家族发挥特异性去甲基化酶活性的关键区域。Huang[7]等研究认为JmjN结构域能够与JmjC结构相互作用共同构成去甲基化酶的催化活性区, 在KDM5C中缺失JmjN结构域将会导致去甲基化活性的丧失。KDM5家族蛋白质结构中的ARID结构域是一个以 α 螺旋- β 螺旋模体为基础构成的蛋白质超二级结构, 具有识别并结合特定DNA序列的功能[9-10]。Iwase[4]等发现KDM5C中2个PHD模体都存在时, 即可识别H3K4me/me2, 又可识别H3K9me3, 但当突变其中一个PHD模体时将使其只能识别H3K9me3, 因此PHD模体对于KDM5C发挥去甲基化酶活性也十分重要, 在Lee[11]等研究中发现KDM5C的PHD模体缺失并不影响其去甲基化酶活性。JmjN结构域和C5HC2锌指对JARID1C的催化活性起着重要的辅助作用[12]。KDM5家族蛋白促进转录激活, 从而影响激素反应、干细胞更新、生殖细胞发育、细胞增殖和分化等重要过程[13-15]。JARID1B或KDM5C缺失可导致胚胎死亡, 而JARID1A敲除小鼠则表现正常[16-17]。KDM5C在斑马鱼胚胎中的脑特异性表达及其敲除后的神经缺陷也提示了类似的作用。

KDM5C是一种多功能的表观遗传调节剂, 能够通过充当组蛋白去甲基酶(histone demethylase), 特异性催化组蛋白H3第4位赖氨酸残基(histone H3 lysine 4 mono-/di-/trimethylation, H3K4me/me2/me3)的去甲基化, 从而调控染色体上H3K4me2/me3的水平[18], 但不具有识别未甲基化H3K4的能力[15]。KDM5C还被发现可以识别组蛋白H3上的另一种组蛋白修饰, 三甲基赖氨酸9(3meH3K9)。第二种相互作用被认为是介导KDM5C去甲基化H3K4的能力[4]。另外, KDM5C还可以调节H3K4me1和H3K4me3在增强子和超增强子上的比值, 从而调节它们的活性水平[20-21]。异常的组蛋白甲基化可导致基因表达错误, 导致发育异常、代谢紊乱, 甚至致癌[22]。

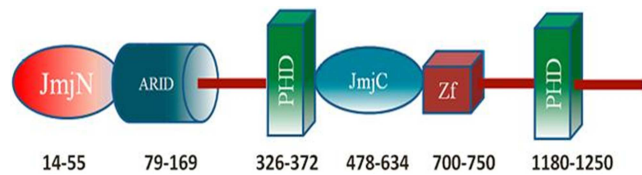


图1 KDM5C的蛋白结构域示意图。

3. KDM5C在肿瘤发生发展中的作用

3.1. 结直肠癌

结直肠癌(Colorectal cancer, CRC)是全球第三大常见癌症, 也是导致癌症相关死亡的第四大原因。因此, 为患者寻找生物标志物和治疗靶点十分重要。Puccini等[23]采用新一代测序(NGS)、免疫组织化学和原位杂交技术检测了1126例CRC肿瘤样本, 其中NGS检测微卫星不稳定性(MSI)和肿瘤突变负荷(TMB)。结果发现年轻患者与老年患者相比, 与癌症易感综合征相关的基因突变率更高, 参与组蛋白修饰的基因也发生了更显著的突变, 其中包括KDM5C (1.9% vs. 0%, $p=0.036$)。另外, Lin等[24]发现KDM5C可通过下调ABCC1抑制结肠癌细胞株的多药耐药。作者分别在两个结肠癌细胞株中干扰及过表达KDM5C, 并加入伊立替康、奥沙利铂等化疗药物进行干预, MTT实验发现过表达KDM5C的细胞株中奥沙利铂及伊立替康的半抑制浓度(IC50)明显降低, qPCR及western blot实验发现过表达KDM5C的细胞株中ABCC1的mRNA及蛋白表达水平均降低, 而在干扰KDM5C的细胞株则出现相反的结果。Encode数据库提示H3K4me3峰位于ABCC1基因的TSS区。因此作者采用CHIP-qPCR验证发现H3K4me3和KDM5C均作用于ABCC1基因的TSS区域, 作用位点相同。因此, KDM5C可能通过对ABCC1 TSS区的H3K4me3去甲基化而下调ABCC1的表达, 从而抑制肿瘤细胞的多药耐药, 显示KDM5C在结肠癌的多药耐药中发挥抑癌作用。

3.2. 肝癌

肝细胞癌(HCC)是最常见的肿瘤类型, 具有较高的发病率和死亡率。组蛋白甲基化是一个动态的表观遗传过程, 参与多种细胞过程, 并已被发现与癌症, 包括肝癌有关[20]。Ji等[25]发现KDM5C在肝癌组织中的mRNA表达水平与正常肝组织相比明显上调, 而更重要的是, 通过免疫组化发现在具有远处转移的肝癌组织中KDM5C的蛋白水平比没有发生转移的肝癌组织更高。进一步的临床数据分析显示KDM5C的表达水平与HCC的肿瘤大小、微血管侵犯及肿瘤分化具有明显的相关性。生存曲线提示高表达KDM5C的患者总生存时间比低表达的患者更短($p<0.001$)。这些结果共同表明KDM5C在肝癌的侵袭行为中起着功能作用。细胞实验研究显示, 与对照组相比, 过表达KDM5C的细胞对创面的闭合速度明显加快, 侵袭能力增加; 而沉默KDM5C可使肝癌细胞的迁移侵袭能力下降。这些结果表明, KDM5C在体外促进肝癌细胞的迁移和侵袭行为。进一步的研究发现KDM5C通过BMP7的启动子H3K4me3抑制BMP7的转录, 从而促进肝癌细胞EMT, 增加肝癌细胞的迁移和侵袭能力。显

示KDM5C可能通过调节HCC细胞的BMP7水平,进而调控EMT有关机制来发挥致癌的作用。我们课题组在肝癌HepG2细胞研究中发现,KDM5C在肝癌细胞中的表达量明显高于正常肝细胞,采用短发夹RNA(shRNA)技术成功构建了特异性沉默人KDM5C基因的shRNA慢病毒载体,将其转染肝癌细胞HepG2后发现,干扰KDM5C可有效抑制HepG2细胞的增殖和迁移,显示出KDM5C可能作为癌基因参与了肝癌的发生及发展,证实了干扰KDM5C还可增加肝癌细胞lncRNA GAS5的表达,表明组蛋白去甲基化酶KDM5C可能参与了GAS5表达的调控[26]。

3.3. 胃癌

胃癌是一种高发病率的恶性肿瘤,是世界范围内导致癌症死亡的第二大原因。Xu等[27]发现KDM5C是促进胃癌生长和转移的候选靶基因。他们采用qPCR及western blot检测胃癌细胞株、39对胃癌及对应的癌旁组织中KDM5C的mRNA及蛋白表达水平,发现KDM5C在胃癌细胞株及胃癌组织中的mRNA及蛋白水平明显上调,说明KDM5C是胃癌的候选肿瘤致癌基因。为了进一步探索KDM5C在胃癌中的作用,作者在胃癌细胞株中过表达KDM5C,发现胃癌细胞的增殖和侵袭能力显著上升,而干扰KDM5C后胃癌细胞的增殖和侵袭能力显著下调。在动物实验中,过表达KDM5C可增加移植瘤体积及重量。这些数据进一步支持了KDM5C在胃癌中的促进肿瘤的作用。p53蛋白在胃癌的增殖、运动和侵袭中起着重要作用[28]。作者进一步探究其机制,发现过表达KDM5C显著下调p53及其下游基因p27、p21的表达,沉默KDM5C则显著增加p53、p27、p21的表达,而干扰p53的表达可逆转沉默KDM5C对增殖和侵袭的影响。这些数据都表明KDM5C可能通过p53抑制胃癌细胞的增殖、迁移和侵袭活性。因此,KDM5C可能是治疗胃癌的一种新的有效靶点。

3.4. 乳腺癌

乳腺癌是女性中最常见的癌症,表观遗传基因调控在乳腺癌的发生发展过程中起着至关重要的作用[29]。Patani等[30]通过qPCR检测127个乳腺癌的组织学修饰基因的转录水平,发现KDM5C在不同的TNM分期、诺丁汉预后指数、组织学分型及无病生存期的表达水平具有显著差异。这是首次发现KDM5C在乳腺癌中与常规病理参数和临床结果存在显著相关性,需要进一步的研究来确定KDM5C表达改变的后果,以及其变异的生物学和临床意义。Wang等[31]发现与配对正常乳腺组织相比,乳腺癌样本中KDM5C表达明显上调,其表达水平与转移呈正相关。在乳腺癌细胞中沉默KDM5C可以抑制细胞迁移和侵袭。为了阐明KDM5C调控乳腺癌细胞迁移的机制,作者研究了BRMS1与KDM5C的关系。BRMS1是包括乳腺癌在内的人类癌症中最常见的突变抑制因子之一[32,33]。作者发现KDM5C通过调节BRMS1启动子上的H3K4me3从而抑制BRMS1的转录,沉默KDM5C显著增加了BRMS1在mRNA和蛋白水平上的表达,而BRMS1敲除可逆转沉默KDM5C诱导的迁移抑制。这些发现提示KDM5C在调节乳腺癌细胞转移行为中的关键作用,显示了KDM5C在乳腺癌治疗方面发挥的潜在价值。Denis等[34]发现

KDM5C在乳腺癌细胞株中高表达,并且通过荧光素酶报告基因实验证明miR-138可直接与KDM5C的3'UTR结合,下调内源性KDM5C的表达,从而影响乳腺癌细胞的增殖和迁移。

3.5. 肾细胞癌

肾细胞癌(RCC)占所有成人恶性肿瘤的2%-3%,每年造成全球超过10万人死亡。RCC是一种与缺氧相关的癌症,因为与其他癌症相比,RCC中肿瘤抑制因子von Hippel-Lindau (VHL)基因的失活突变更为常见[35]。KDM5C是ccRCC的抑癌基因,RCC中VHL失活可通过KDM5C降低H3K4me3水平,从而改变IGFBP3、GDF15等基因表达;KDM5C过表达也可降低移植瘤模型中H3K4me3的整体水平,抑制了整体基因转录,延缓了肿瘤在体内的生长[36]。Dalglish等[36]采用测序技术,在101例透明细胞癌(ccRCC)病例中发现了KDM5C的失活突变。Gossage等[38]对132例ccRCC患者的进一步研究表明,有4%的病例KDM5C发生了突变。其他研究也发现KDM5C在3-7%的ccRCC肿瘤中因突变而失活[39,40]。KDM5C失活可导致RCC基因组不稳定[41]。Rondinelli等[41]报道KDM5C有助于维持异染色质,并在S期异染色质复制过程中直接与卫星重复序列结合。如果没有JARID1C,VHL缺陷肾癌细胞中H3K4Me3的整体水平会升高,这些癌细胞在异种移植模型中会形成更大的肿瘤,这表明HIF诱导的JARID1C表达和功能在肿瘤生长方面构成了一个负反馈循环。因此携带KDM5C突变的ccRCC患者表现出异染色质破坏和基因组重排的特征,这些患者预后较差。

3.6. 前列腺癌

在西方国家,前列腺癌(PCa)是最常见的男性肿瘤,是男性癌症相关死亡的第二大原因。Stein等[41]通过免疫组织化学方法系统研究了KDM5C在两组前列腺根治术患者(共822例前列腺肿瘤)中的表达模式,发现核KDM5C染色阳性与前列腺特异性抗原无复发生存率降低显著相关。此外,作者采用siRNA干扰KDM5C的表达,发现KDM5C下调可导致前列腺癌细胞生长迟缓,并可调控MKi67、PCNA、p21等多种增殖相关基因。数据表明,KDM5C在功能上参与前列腺癌细胞的增殖控制,可能是一个新的有吸引力的治疗靶点。此外,KDM5C的过表达是前列腺切除术后患者生化复发所确定的治疗失败的一个独立的预测标志物。虽然雄激素剥夺治疗(ADT)在原发性前列腺癌初期是有效的,但前列腺癌患者在接受ADT治疗18-24个月后可避免地复发为去势性前列腺癌(CRPC)。高表达KDM5C可通过抑制PTEN从而促进CRPC细胞增殖。此外,KDM5C被BRD4转录上调,KDM5C敲低促进CRPC细胞对BET抑制剂治疗的治疗效果[43]。这些发现揭示了BRD4-KDM5C-PTEN可能是CRPC发展中的一种新的致癌途径,而KDM5C是一种关键蛋白,可能是该致癌途径中CRPC治疗的理想靶点。

3.7. 人乳头状病毒相关性肿瘤

感染高危人类乳头状病毒(即HPV16或HPV18)可引起鳞状上皮内病变,进而发展为癌症,最明显的是宫颈癌。乳

头状瘤病毒的E2蛋白可使控制病毒E6和E7癌基因表达的长控制区(LCR)启动子沉默, 与肿瘤发生相关。Smith[44]等人进行了一个无偏倚的全基因组siRNA筛选和二级筛选, 鉴定出96个有助于抑制HPV的长控制区(LCR)的细胞基因, 其中包括去甲基化酶JARID1C/SMCX, 证实了E2和SMCX存在于相同的复合物中, 并且发现JARID1C和转录抑制因子参与了E2介导的对乳头瘤病毒癌基因的抑制过程, 即HPV的E2蛋白分别通过灭活P53和Rb抑制致癌基因E6和E7的表达。JARID1C敲除则增加了E6和E7癌基因的表达水平, 提示JARID1C可做为HPV相关癌症的抑癌基因。

4. 结论

KDM5C在结直肠癌、肝癌、胃癌、乳腺癌、肾细胞癌、前列腺癌等肿瘤中表达失调, 并参与肿瘤相关基因表

达的调控[45], 包括ABCC1[24]、p53[27]、PCNA、MKI67和cyclin、p21[42]等, 从而调控肿瘤的发生发展。KDM5C作为癌基因和肿瘤抑制因子具有双重作用。后者的证据在透明细胞肾细胞癌(CCRCCs)中很明显, KDM5C的性别偏倚功能缺失突变可能是该癌症在男性中占优势的原因之一[46, 47]。KDM5C的升高还与乳腺癌和前列腺癌的预后不良有关[31, 42]。KDM5C在肿瘤中的表达见表1及图2[48]。因此, 研究KDM5C及其介导的信号通路在肿瘤发生发展中的作用, 对肿瘤的诊断及临床治疗具有十分重要的意义。关于KDM5C在肿瘤中的作用机制越来越多的被揭示, 但是还不十分清楚, 有待我们进一步探索。随着对KDM5C的深入研究, 结合临床病理分析, KDM5C有望成为一种新的肿瘤分子标志物。

附录

表1 KDM5C在文献报道中各种肿瘤中的表达。

肿瘤类型	KDM5C表达水平	可能的调节机制	参考文献
结直肠癌	下调	上调ABCC1的表达	[24]
肝癌	上调	KDM5C/BMP7通路 KDM5C调节GAS5的表达	[25][26]
胃癌	上调	KDM5C下调p53、p27、p21的表达	[27]
乳腺癌	上调	KDM5C下调BRMS1的表达 miR-138下调内源性KDM5C的表达	[31][34]
肾细胞癌	上调	VHL调节KDM5C的表达	[36]
前列腺癌	上调	BRD4/KDM5C/PTEN通路	[42]

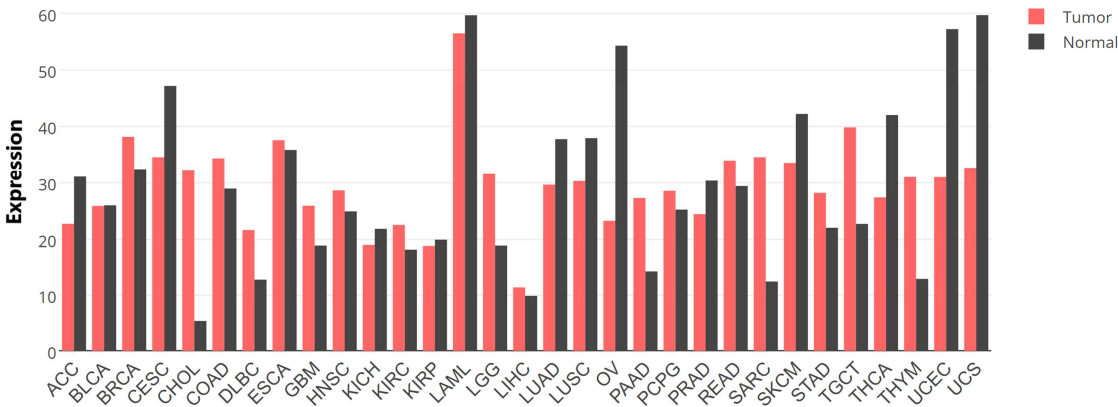


图2 KDM5C在TCGA及GTEx数据库 (<http://gepia.cancer-pku.cn/detail.php?gene=KDM5C>) 中各种肿瘤中的表达。

参考文献

[1] Wu J, Salido EC, Yen PH, Mohandas TK, Heng HH, Tsui LC, Park J, Chapman VM, Shapiro LJ. The murine Xe169 gene escapes X-inactivation like its human homologue. NAT GENET 1994; 7(4): 491-496 [PMID: 7951318 DOI: 10.1038/ng0894-491].

[2] Wu J, Ellison J, Salido E, Yen P, Mohandas T, Shapiro LJ. Isolation and characterization of XE169, a novel human gene that escapes X-inactivation. HUM MOL GENET 1994; 3(1): 153-160 [PMID: 8162017 DOI: 10.1093/hmg/3.1.153].

[3] Jensen LR, Amende M, Gurok U, Moser B, Gimmel V, Tzschach A, Janecke AR, Tariverdian G, Chelly J, Fryns JP, Van Esch H, Kleefstra T, Hamel B, Moraine C, Gecz J, Turner G, Reinhardt R, Kalscheuer VM, Ropers HH, Lenzner S. Mutations in the JARID1C gene, which is involved in transcriptional regulation and chromatin remodeling, cause X-linked mental retardation. AM J HUM GENET 2005; 76(2): 227-236 [PMID: 15586325 DOI:10.1086/427563]

- [4] Iwase S, Lan F, Bayliss P, de la Torre-Ubieta L, Huarte M, Qi HH, Whetstine JR, Bonni A, Roberts TM, Shi Y. The X-linked mental retardation gene SMCX/JARID1C defines a family of histone H3 lysine 4 demethylases. *CELL* 2007; 128(6): 1077-1088 [PMID: 17320160 DOI:10.1016/j.cell.2007.02.017].
- [5] Klose RJ, Yamane K, Bae Y, Zhang D, Erdjument-Bromage H, Tempst P, Wong J, Zhang Y. The transcriptional repressor JHDM3A demethylates trimethyl histone H3 lysine 9 and lysine 36. *NATURE* 2006; 442(7100): 312-316 [PMID: 16732292 DOI:10.1038/nature04853].
- [6] Christensen J, Agger K, Cloos PA, Pasini D, Rose S, Sennels L, Rappsilber J, Hansen KH, Salcini AE, Helin K. RBP2 belongs to a family of demethylases, specific for tri- and dimethylated lysine 4 on histone 3. *CELL* 2007; 128(6): 1063-1076 [PMID: 17320161 DOI:10.1016/j.cell.2007.02.003].
- [7] Huang F, Chandrasekharan MB, Chen YC, Bhaskara S, Hiebert SW, Sun ZW. The JmjN domain of Jhd2 is important for its protein stability, and the plant homeodomain (PHD) finger mediates its chromatin association independent of H3K4 methylation. *J BIOL CHEM* 2010; 285(32): 24548-24561 [PMID: 20538609 DOI:10.1074/jbc.M110.117333].
- [8] Seward DJ, Cubberley G, Kim S, Schonewald M, Zhang L, Tripet B, Bentley DL. Demethylation of trimethylated histone H3 Lys4 in vivo by JARID1 JmjC proteins. *Nat Struct Mol Biol* 2007; 14(3):240-242 [PMID: 17310255 DOI: 10.1038/nsmb1200].
- [9] Wilsker D, Probst L, Wain HM, Maltais L, Tucker PW, Moran E. Nomenclature of the ARID family of DNA-binding proteins. *Genomics* 2005; 86(2):242-51.[PMID: 15922553 DOI: 10.1016/j.ygeno.2005.03.013].
- [10] Patsialou A, Wilsker D, Moran E. DNA-binding properties of ARID family proteins. *Nucleic Acids Res* 2005;33(1):66-80[PMID: 15640446 DOI: 10.1093/nar/gki145].
- [11] Lee MG, Norman J, Shilatifard A, Shiekhatter R. Physical and functional association of a trimethyl H3K4 demethylase and Ring6a/MBLR, a polycomb-like protein. *Cell* 2007;128(5):877-87 [PMID: 17320162 DOI: 10.1016/j.cell.2007.02.004].
- [12] Jensen LR, Bartenschlager H, Rujirabanjerd S, Tzschach A, Numann A, Janecke AR, Sporle R, Stricker S, Raynaud M, Nelson J, Hackett A, Fryns JP, Chelly J, de Brouwer AP, Hamel B, Gecz J, Ropers HH, Kuss AW. A distinctive gene expression fingerprint in mentally retarded male patients reflects disease-causing defects in the histone demethylase KDM5C. *Pathogenetics* 2010; 3(1): 2 [PMID: 20181063 DOI: 10.1186/1755-8417-3-2].
- [13] Shi Y, Whetstine JR. Dynamic regulation of histone lysine methylation by demethylases. *MOL CELL* 2007; 25(1): 1-14 [PMID: 17218267 DOI: 10.1016/j.molcel.2006.12.010].
- [14] Fodor BD, Kubicek S, Yonezawa M, O'Sullivan RJ, Sengupta R, Perez-Burgos L, Opravil S, Mechtler K, Schotta G, Jenuwein T. Jmjd2b antagonizes H3K9 trimethylation at pericentric heterochromatin in mammalian cells. *Genes Dev* 2006; 20(12): 1557-1562 [PMID: 16738407 DOI: 10.1101/gad.388206].
- [15] Kawazu M, Saso K, Tong KI, McQuire T, Goto K, Son DO, Wakeham A, Miyagishi M, Mak TW, Okada H. Histone demethylase JMJD2B functions as a co-factor of estrogen receptor in breast cancer proliferation and mammary gland development. *PLOS ONE* 2011; 6(3): e17830 [PMID: 21445275 DOI: 10.1371/journal.pone.0017830].
- [16] Cox BJ, Vollmer M, Tamplin O, Lu M, Biechele S, Gertsenstein M, van Campenhout C, Floss T, Kuhn R, Wurst W, Lickert H, Rossant J. Phenotypic annotation of the mouse X chromosome. *GENOME RES* 2010; 20(8): 1154-1164 [PMID: 20548051 DOI: 10.1101/gr.105106.110].
- [17] Catchpole S, Spencer-Dene B, Hall D, Santangelo S, Rosewell I, Guenatri M, Beatson R, Scibetta AG, Burchell JM, Taylor-Papadimitriou J. PLU-1/JARID1B/KDM5B is required for embryonic survival and contributes to cell proliferation in the mammary gland and in ER+ breast cancer cells. *INT J ONCOL* 2011; 38(5): 1267-1277 [PMID: 21369698 DOI: 10.3892/ijo.2011.956].
- [18] Tahiliani M, Mei P, Fang R, Leonor T, Rutenberg M, Shimizu F, Li J, Rao A, Shi Y. The histone H3K4 demethylase SMCX links REST target genes to X-linked mental retardation. *NATURE* 2007; 447(7144): 601-605 [PMID: 17468742 DOI:10.1038/nature05823].
- [19] Tsukada Y, Fang J, Erdjument-Bromage H, Warren ME, Borchers CH, Tempst P, Zhang Y. Histone demethylation by a family of JmjC domain-containing proteins. *NATURE* 2006; 439(7078): 811-816 [PMID: 16362057 DOI: 10.1038/nature04433].
- [20] Outchkourov NS, Muino JM, Kaufmann K, van Ijcken WF, Groot KM, van Leenen D, de Graaf P, Holstege FC, Grosveld FG, Timmers HT. Balancing of histone H3K4 methylation states by the Kdm5c/SMCX histone demethylase modulates promoter and enhancer function. *CELL REP* 2013; 3(4): 1071-1079 [PMID: 23545502 DOI:10.1016/j.celrep.2013.02.030].
- [21] Shen H, Xu W, Guo R, Rong B, Gu L, Wang Z, He C, Zheng L, Hu X, Hu Z, Shao ZM, Yang P, Wu F, Shi YG, Shi Y, Lan F. Suppression of Enhancer Overactivation by a RACK7-Histone Demethylase Complex. *CELL* 2016; 165(2): 331-342 [PMID: 27058665 DOI:10.1016/j.cell.2016.02.064].
- [22] Wesche J, Kuhn S, Kessler BM, Salton M, Wolf A. Protein arginine methylation: a prominent modification and its demethylation. *CELL MOL LIFE SCI* 2017; 74(18): 3305-3315 [PMID: 28364192 DOI: 10.1007/s00018-017-2515-z].
- [23] Puccini A, Lenz HJ, Marshall JL, Arguello D, Raghavan D, Korn WM, Weinberg BA, Poorman K, Heeke AL, Philip PA, Shields AF, Goldberg RM, Salem ME. Impact of Patient Age on Molecular Alterations of Left-Sided Colorectal Tumors. *ONCOLOGIST* 2018 [PMID: 30018131 DOI: 10.1634/theoncologist.2018-0117].
- [24] Lin H, Yang G, Yu J, Wang J, Li Q, Guo S, Cao B. KDM5c inhibits multidrug resistance of colon cancer cell line by down-regulating ABC1. *BIOMED PHARMACOTHER* 2018; 107: 1205-1209 [PMID: 30257334 DOI: 10.1016/j.biopha.2018.08.041].

- [25] Ji X, Jin S, Qu X, Li K, Wang H, He H, Guo F, Dong L. Lysine-specific demethylase 5C promotes hepatocellular carcinoma cell invasion through inhibition BMP7 expression. *BMC CANCER* 2015; 15: 801 [PMID: 26503415 DOI: 10.1186/s12885-015-1798-4].
- [26] 胡敏敏, 詹浩炼, 刘丽璇, 项梦琦, 蒲泽锦, 李国平, 吴灵飞. KDM5C基因shRNA重组慢病毒载体的构建及其对肝癌HepG2细胞的增殖和迁移的影响[J]. *世界华人消化杂志*, 2017(8):691-701.
- [27] Xu L, Wu W, Cheng G, Qian M, Hu K, Yin G, Wang S. Enhancement of Proliferation and Invasion of Gastric Cancer Cell by KDM5C Via Decrease in p53 Expression. *Technol Cancer Res Treat* 2017; 16(2): 141-149 [PMID: 26858085 DOI: 10.1177/1533034616629261].
- [28] Yang P, Du CW, Kwan M, Liang SX, Zhang GJ. The impact of p53 in predicting clinical outcome of breast cancer patients with visceral metastasis. *Sci Rep* 2013; 3: 2246 [PMID: 23873310 DOI: 10.1038/srep02246].
- [29] Geng SQ, Alexandrou AT, Li JJ. Breast cancer stem cells: Multiple capacities in tumor metastasis. *CANCER LETT* 2014; 349(1): 1-7 [PMID: 24727284 DOI: 10.1016/j.canlet.2014.03.036].
- [30] Patani N, Jiang WG, Newbold RF, Mokbel K. Histone-modifier gene expression profiles are associated with pathological and clinical outcomes in human breast cancer. *ANTICANCER RES* 2011; 31(12): 4115-4125 [PMID: 22199269].
- [31] Wang Q, Wei J, Su P, Gao P. Histone demethylase JARID1C promotes breast cancer metastasis cells via down regulating BRMS1 expression. *Biochem Biophys Res Commun* 2015; 464(2): 659-666 [PMID: 26182878 DOI: 10.1016/j.bbrc.2015.07.049].
- [32] Liu Y, Mayo MW, Xiao A, Hall EH, Amin EB, Kadota K, Adusumilli PS, Jones DR. Loss of BRMS1 promotes a mesenchymal phenotype through NF-kappaB-dependent regulation of Twist1. *MOL CELL BIOL* 2015; 35(1): 303-317 [PMID: 25368381 DOI: 10.1128/MCB.00869-14].
- [33] Smith J, Naseem R, Webb M. Purification and characterisation of the breast cancer metastasis suppressor, BRMS1. *Protein Expr Purif* 2009; 67(2): 70-75 [PMID: 19401233 DOI: 10.1016/j.pep.2009.04.010].
- [34] Denis H, Van Grembergen O, Delatte B, Dedeurwaerder S, Putmans P, Calonne E, Rothe F, Sotiriou C, Fuks F, Deplus R. MicroRNAs regulate KDM5 histone demethylases in breast cancer cells. *MOL BIOSYST* 2016; 12(2): 404-413 [PMID: 26621457 DOI: 10.1039/c5mb00513b].
- [35] Baldewijns MM, van Vlodrop IJ, Vermeulen PB, Soetekouw PM, van Engeland M, de Bruine AP. VHL and HIF signalling in renal cell carcinogenesis. *J PATHOL* 2010; 221(2): 125-138 [PMID: 20225241 DOI: 10.1002/path.2689].
- [36] Niu X, Zhang T, Liao L, Zhou L, Lindner DJ, Zhou M, Rini B, Yan Q, Yang H. The von Hippel-Lindau tumor suppressor protein regulates gene expression and tumor growth through histone demethylase JARID1C. *ONCOGENE* 2012; 31(6): 776-786 [PMID: 21725364 DOI: 10.1038/onc.2011.266].
- [37] Dalglish GL, Furge K, Greenman C, Chen L, Bignell G, Butler A, Davies H, Edkins S, Hardy C, Latimer C, Teague J, Andrews J, Barthorpe S, Beare D, Buck G, Campbell PJ, Forbes S, Jia M, Jones D, Knott H, Kok CY, Lau KW, Leroy C, Lin ML, McBride DJ, Maddison M, Maguire S, McLay K, Menzies A, Mironenko T, Mulderrig L, Mudie L, O'Meara S, Pleasance E, Rajasingham A, Shepherd R, Smith R, Stebbings L, Stephens P, Tang G, Tarpey PS, Turrell K, Dykema KJ, Khoo SK, Petillo D, Wondergem B, Anema J, Kahnoski RJ, Teh BT, Stratton MR, Futreal PA. Systematic sequencing of renal carcinoma reveals inactivation of histone modifying genes. *NATURE* 2010; 463(7279): 360-363 [PMID: 20054297 DOI: 10.1038/nature08672].
- [38] Gossage L, Murtaza M, Slatter AF, Lichtenstein CP, Warren A, Haynes B, Marass F, Roberts I, Shanahan SJ, Claas A, Dunham A, May AP, Rosenfeld N, Forshew T, Eisen T. Clinical and pathological impact of VHL, PBRM1, BAP1, SETD2, KDM6A, and JARID1c in clear cell renal cell carcinoma. *Genes Chromosomes Cancer* 2014; 53(1): 38-51 [PMID: 24166983 DOI: 10.1002/gcc.22116].
- [39] Varela I, Tarpey P, Raine K, Huang D, Ong CK, Stephens P, Davies H, Jones D, Lin ML, Teague J, Bignell G, Butler A, Cho J, Dalglish GL, Galappaththige D, Greenman C, Hardy C, Jia M, Latimer C, Lau KW, Marshall J, McLaren S, Menzies A, Mudie L, Stebbings L, Largaespada DA, Wessels LF, Richard S, Kahnoski RJ, Anema J, Tuveson DA, Perez-Mancera PA, Mustonen V, Fischer A, Adams DJ, Rust A, Chan-on W, Subimerb C, Dykema K, Furge K, Campbell PJ, Teh BT, Stratton MR, Futreal PA. Exome sequencing identifies frequent mutation of the SWI/SNF complex gene PBRM1 in renal carcinoma. *NATURE* 2011; 469(7331): 539-542 [PMID: 21248752 DOI: 10.1038/nature09639].
- [40] Comprehensive molecular characterization of clear cell renal cell carcinoma. *NATURE* 2013; 499(7456): 43-49 [PMID: 23792563 DOI: 10.1038/nature12222].
- [41] Rondinelli B, Rosano D, Antonini E, Frenquelli M, Montanini L, Huang D, Segalla S, Yoshihara K, Amin SB, Lazarevic D, The BT, Verhaak RG, Futreal PA, Di Croce L, Chin L, Cittaro D, Tonon G. Histone demethylase JARID1C inactivation triggers genomic instability in sporadic renal cancer. *J CLIN INVEST* 2015; 125(12): 4625-4637 [PMID: 26551685 DOI: 10.1172/JCI81040].
- [42] Stein J, Majores M, Rohde M, Lim S, Schneider S, Krappe E, Ellinger J, Dietel M, Stephan C, Jung K, Perner S, Kristiansen G, Kirfel J. KDM5C is overexpressed in prostate cancer and is a prognostic marker for prostate-specific antigen-relapse following radical prostatectomy. *AM J PATHOL* 2014; 184(9): 2430-2437 [PMID: 25016185 DOI: 10.1016/j.ajpath.2014.05.022].
- [43] Hong Z, Wu G, Xiang ZD, Xu CD, Huang SS, Li C, Shi L, Wu DL. KDM5C is transcriptionally regulated by BRD4 and promotes castration-resistance prostate cancer cell proliferation by repressing PTEN. *BIOMED PHARMACOTHER* 2019; 114: 108793 [PMID: 30921702 DOI: 10.1016/j.biopha.2019.108793].
- [44] Smith JA, White EA, Sowa ME, Powell ML, Ottinger M, Harper JW, Howley PM. Genome-wide siRNA screen identifies SMCX, EP400, and Brd4 as E2-dependent regulators of human papillomavirus oncogene expression. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010; 107(8): 3752-7. [PMID: 20133580 DOI: 10.1073/pnas.0914818107].

- [45] Chen X, Loo JX, Shi X, Xiong W, Guo Y, Ke H, Yang M, Jiang Y, Xia S, Zhao M, Zhong S, He C, Fu L, Li F. E6 Protein Expressed by High-Risk HPV Activates Super-Enhancers of the EGFR and c-MET Oncogenes by Destabilizing the Histone Demethylase KDM5C. *CANCER RES* 2018; 78(6): 1418-1430 [PMID: 29339538 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-17-2118].
- [46] Ricketts CJ, Linehan WM. Gender Specific Mutation Incidence and Survival Associations in Clear Cell Renal Cell Carcinoma (CCRCC). *PLOS ONE* 2015; 10(10): e140257 [PMID: 26484545 DOI: 10.1371/journal.pone.0140257].
- [47] Dunford A, Weinstock DM, Savova V, Schumacher SE, Cleary JP, Yoda A, Sullivan TJ, Hess JM, Gimelbrant AA, Beroukhi R, Lawrence MS, Getz G, Lane AA. Tumor-suppressor genes that escape from X-inactivation contribute to cancer sex bias. *NAT GENET* 2017; 49(1): 10-16 [PMID: 27869828 DOI: 10.1038/ng.3726].
- [48] Tang Z, Li C, Kang B, Gao G, Li C, Zhang Z. GEPIA: a web server for cancer and normal gene expression profiling and interactive analyses. *NUCLEIC ACIDS RES* 2017; 45(W1): W98-W102 [PMID: 28407145 DOI: 10.1093/nar/gkx247].