

UHRF1 在表观遗传调控和肿瘤诊治中的研究进展

桂 珍, 严 枫*

(南京医科大学附属肿瘤医院检验科, 江苏 南京 210009)

[摘要] DNA 甲基化和组蛋白修饰是表观遗传学中控制基因表达的两个重要方式。UHRF1 (Ubiquitin-like with PHD and ring finger domains 1) 是近年来新发现的一种与细胞生长有关的核蛋白基因, 是表观遗传学调控的“核心蛋白”, 是连接 DNA 甲基化和组蛋白修饰的重要纽带, 可以通过其特殊的结构域识别表观遗传学标记并结合相应的催化酶, 保证表观遗传标记从母细胞稳定遗传到子细胞。研究表明, UHRF1 在多种肿瘤中表达异常, 参与肿瘤细胞的增殖、侵袭和转移。本文重点介绍 UHRF1 调控表观遗传标记的分子机制, 在肿瘤中的异常表达情况以及其在肿瘤诊治中应用的研究进展。

[关键词] 表观遗传学; 甲基化; 组蛋白修饰; 调控; 肿瘤

[中图分类号] R730.43

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2016)02-129-06

doi: 10.7655/NYDXBNS20160201

The progress of UHRF1 in epigenetics regulation as well as in tumorigenesis and theranostics

Gui Zhen, Yan Feng*

(Department of Clinical Laboratories, Jiangsu Cancer Hospital Cancer, Hospital Affiliated to NJMU, Nanjing 210009, China)

[Abstract] Epigenetics is a discipline focusing on maintenance of phenotype through successive mitosis and the mechanisms mainly include DNA methylation and histone modification. Ubiquitin-like with PHD and ring finger domains 1 (UHRF1) is a unique molecule, which is a main “hub protein” involved in epigenetic information integration as well as links DNA methylation and histone modification to ensure faithful epigenetic memory inheritance. Recent researches suggest that UHRF1 overexpression is abundant in many kinds of cancers, and it is involved in cancer occurrence and progression. This paper reviews the mechanism of epigenetics as well as the progress of UHRF1 in tumor diagnosis and treatment.

[Key words] epigenetics; methylation; histone modification; regulation; cancer

[Acta Univ Med Nanjing, 2016, 36(02): 129-134]

表观遗传学是研究在基因序列不发生改变的情况下, 基因表达的可逆、可遗传的变化^[1]。DNA 甲基化和组蛋白修饰是表观遗传学中控制基因表达的两个主要方式。UHRF1 是连接 DNA 甲基化和组蛋白 H3 甲基化的中间枢纽, 能够识别 DNA 和组蛋白的甲基化区域并结合相应的酶对其进行催化, 是细胞记忆中基因沉默稳定遗传的主要影响因素^[2]。近

期研究发现, UHRF1 需要结合半甲基化或三甲基化的组蛋白 H3 才能维持 DNA 甲基化的高保真度^[3]。

UHRF1 是一种核蛋白基因, 发现于 2000 年, 作为转录因子被插入到拓扑异构酶 2 启动子的 CCAAT 盒中并调控其表达^[4]。UHRF1 基因编码 793 个氨基酸, 编码蛋白 ICBP90, 相对分子质量约 90 kDa, 其主要功能结构域包括^[2]: UBL (ubiquitin-like domain) 结构域, TTD (tandem tudor domain) 结构域, PHD (plant homeodomain) 结构域, SRA (SET and RING-associated domain) 结构域和 RING (really interesting new gene) 结构域。其中, TTD 和 PHD 结构域能够识别甲基化的组蛋白, 视网膜母细胞瘤蛋白和 DNA 甲基转移酶 1 (DNA methyltransferases 1,

[基金项目] 国家自然科学基金(21475063); 江苏省科技厅临床医学专项基金(BL2013036); 江苏省医学领军人才与创新团队基金(LJ201131)

*通信作者 (Corresponding author), E-mail: yanfeng2007@sohu.com

DNMT1)^[5];SRA 结构域可以和半甲基化的 DNA^[5]、DNMT1^[6]以及组蛋白去乙酰酶 1(histone deacetylase,HDAC1)^[7]结合;而 RING 结构域具有 E3 泛素连接酶活性^[8]。目前,在脊椎动物中,SRA 结构域被证实仅存在于 UHRF1 家族中^[9],该结构域被认为具有特殊的功能,研究证明 UHRF1 可能通过 SRA 或 PHD 结构域与 DNMT1、HDAC1、组蛋白甲基转移酶(histone methyltransferase G9a,G9a)相互作用实现对 DNA 甲基化、组蛋白乙酰化及组蛋白甲基化的正性调控^[10-11],在确保 DNA 甲基化正确复制、调控异染色质功能和基因表达中发挥着重要作用。UHRF1 特有的结构域赋予了其在细胞生物功能调控中所具有的不可忽视的作用。

1 UHRF1 与 DNA 甲基化

目前,有丝分裂过程中表观遗传学信息的传递机制还不明确,基因表达的调控部分取决于 DNA 胞嘧啶的修饰状态^[2]。大量研究表明,CpG 甲基化作用遵循半保留复制原理,由 DNMT1 介导,在增殖细胞核抗原(proliferating cell nuclear antigen,PCNA)^[12]和 UHRF1^[5]的协助下完成。UHRF1 的 SRA 结构域对半甲基化的 CpG 位点具有很强的亲和力^[13]。而半甲基化的 CpG 位点是 DNMT1 的生理学底物,表明 UHRF1 可以将 DNMT1 与半甲基化的 DNA 结合起来维持甲基化 DNA 的稳定性。原始生殖细胞中 UHRF1 的抑制作用影响 DNA 甲基化的稳定性从而促进全基因组 DNA 脱甲基化作用^[14]。近期研究表明 UHRF1 在新生 DNA 链中含量丰富^[15],提示 UHRF1 和 DNA 复制机制紧密相关。进一步证实了 UHRF1 与 PCNA 有共同定位^[10]。2010 年的一项研究表明,在人类神经胶质瘤中,PCNA 与 DNMT1-UHRF1 串联体相互作用,破坏 DNMT1/PCNA/UHRF1 复合体会导致细胞全体 DNA 低甲基化^[16]。

DNA 胞嘧啶修饰方式包括 5-甲基胞嘧啶、5-羟甲基胞嘧啶(5-hydroxymethyl cytosine,5-hmC)、5-甲酰胞嘧啶和 5-羧基胞嘧啶。这些胞嘧啶修饰方式都是通过 Tet 酶家族的特异性酶催化而成。然而,5-甲基胞嘧啶参与基因抑制过程,而其他胞嘧啶修饰方式则参与 DNA 去甲基化过程,进而参与基因激活或 DNA 修复过程^[17]。5-羟甲基胞嘧啶和其他氧化甲基胞嘧啶会通过抑制 UHRF1 结合 DNMT1 来破坏甲基化作用的稳定性^[18]。Frauer 等^[19]强调 UHRF1 的 SRA 结构域可以识别 5-hmC,说明 UHRF1 对 5-hmC 也有亲和力。然而,UHRF1 在与 DNMT1 相互作用的

同时是否能够结合 5-hmC 还未可知。解决这个问题或许会有助于我们进一步了解 UHRF1 在 DNA 去甲基化过程和维持 DNA 甲基化稳定性中的作用。

2 UHRF1 与组蛋白修饰

DNA 甲基化和组蛋白修饰的共同作用影响染色质结构和基因表达。目前研究最多的组蛋白修饰方式是赖氨酸和精氨酸甲基化作用,赖氨酸乙酰化作用,丝氨酸和苏氨酸磷酸化作用以及赖氨酸的泛素化作用^[20]。

最常见的甲基化组蛋白是组蛋白 H3,其赖氨酸(K)和精氨酸(R)均可发生甲基化。Karagianni 等^[21]首先证明了 UHRF1 的 PHD 结构域能够结合 H3K9。随后,Rottach 等^[22]和 Nady 等^[23]的研究结果发现 UHRF1 的 TTD 结构域可以结合 H3K9。Lallous 等^[24]课题组指出,UHRF1 的 PHD 结构域对组蛋白 H3 的 N 末端具有结合特异性。2011 年,Nady 等^[23]的研究认为,UHRF1 的 TTD 结构域可以识别未经修饰的赖氨酸 4 和三甲基化的赖氨酸 9(H3K4me0/K9me3)。由于 H3K4 甲基化是激活基因的标志而 H3K9 甲基化是沉默基因的标志,可以推测 UHRF1 能够双倍保障基因沉默稳定遗传。

2012 年,Xie 等^[25]提出了 UHRF1 在 DNA 复制过程中调控 H3K9me3 增殖过程的模型。作者认为,UHRF1 的 TTD 结构域和非典型 PHD 结构域通过 H3K9 甲基转移酶介导,结合甲基化的 H3K9,刺激 H3K9 甲基转移酶催化 H3K9 周边核小体,使其发生甲基化。事实上,UHRF1 非典型 PDH 结构域对组蛋白 H3 末端亲和力较强而对甲基化的 H3K9 亲和力较弱,提示 UHRF1 的 PDH 结构域能够识别新合成的组蛋白 H3。UHRF1 非典型 PHD 结构域与未经修饰的组蛋白 H3 N 末端结合,促进相关 H3K9 甲基转移酶作用于新合成的组蛋白 H3 中未经修饰的 H3K9。新合成的 H3K9me3 甲基化标记将被 UHRF1 的 TTD 结构域或者非典型 PHD 结构域识别,作为 H3K9me3 标记合成的模板^[25]。

此外,DNA 甲基化和 H3K9me2/3 表观遗传标记均参与 DNA 甲基化的稳定遗传过程。近期的一项研究成果为 TTD 结构域和 PHD 结构域联合识别未经修饰的 H3R2 和甲基化的赖氨酸 9 提供了依据^[26]。通过结构分析可以看出,UHRF1 可以通过调整 2 个结构域的空间位置以及组蛋白 H3 末端螺旋结构的引导作用,同时识别未修饰的 R2 和甲基化的 K9^[26]。有趣的是,中间环节丝氨酸 298 的磷酸化作用可以阻

止 UHRF1 和组蛋白 H3 的相互作用,在表观遗传调节通路中起到一个开关作用^[26]。相应的,Cheng 等^[27]发现 TTD 结构域与 H3K9me3 缩氨酸的 R8 及三甲基化的 K9 结合,而 PHD 结构域则与 A1.R2 和 K4 结合。TTD 和 PHD 结构域均参与 UHRF1 识别 H3K9me3。

3 UHRF1 与癌症的发病机制

UHRF1 参与一系列生理和病理现象,从胚胎形成到细胞移行以及肿瘤的发展和演化。UHRF1 的表达取决于组织性质:在高分化组织中不表达,在增生组织中过表达^[4]。在人类正常细胞中,UHRF1 的表达随细胞周期而波动,在 G1 晚期达到高峰^[28]。然而在癌细胞中,UHRF1 的表达水平明显升高。包括乳腺癌、肺癌、膀胱癌、胰腺癌、结肠癌、前列腺癌和子宫颈癌、胃癌、肝癌等^[7,29-42]。UHRF1 过表达维持细胞的增殖状态阻止细胞分化,是癌症的重要影响因素^[43]。

近期研究发现,敲除肿瘤细胞内的 UHRF1 基因将激活 DNA 损伤应答通路,细胞周期停滞在 G2/M 期,引发细胞凋亡蛋白酶(caspase)依赖性细胞凋亡^[44]。在 caspase 级联反应中,caspase 8 是活化的第一步。该项研究用敲除了 UHRF1 的细胞作为实验组,未处理细胞作为对照组,在实验组细胞溶菌产物中发现被激活的 caspase 8,而对照组则没有。相应抗体的免疫荧光试验中,实验组细胞的荧光强度是对照组细胞的 10 倍^[44]。由此可见,敲除 UHRF1 可以激活 caspase 8,继而引发 caspase 级联反应导致细胞凋亡。因此可以得出结论:UHRF1 有抗 DNA 修复的功能,在肿瘤细胞恶性转化中发挥重要作用,并能够将恶性表型传递给下一代。

UHRF1 能够使肿瘤抑制基因甲基化,从而诱导恶性转化和癌细胞增殖。在众多抑癌基因中,研究最多的是 UHRF1 调控 p16INK4A 的表达^[45]。p16INK4A 通过抑制细胞周期素依赖性激酶调节细胞周期并与细胞凋亡调节蛋白结合调控细胞凋亡,据此推断 UHRF1 在肿瘤的恶化和转移过程中参与 p16INK4A 的调节。为了验证这一假设,2012 年 Wang 等^[46]通过 qPCR 和 Western blot 分析检测结肠直肠癌的两类细胞系 DLD1 和 SW620 中 p16INK4A 的表达,结果显示,在结肠直肠癌中,UHRF1 与 p16INK4A 的表达负相关。将 lenti-shUHRF1 转染到 DLD1 和 SW620 细胞能够显著增加 p16INK4A 的表达。

在结肠组织, UHRF1 的表达明显升高^[46],与淋巴结侵袭和远端转移密切相关。相似的,Unoki

等^[31]发现 UHRF1 在肺癌中表达升高。敲除 UHRF1 基因以后,肺癌细胞的增殖和迁移明显减少^[47]。将 lenti-shUHRF1 转染结直肠癌细胞(SW620 和 DLD1 细胞株),细胞增殖减少细胞周期停滞在 G0/G1 期^[46]。由此可见,在结直肠癌细胞中,UHRF1 可以调控细胞周期以及细胞的增殖和迁移能力。

2008 年,Achour 等^[6]发现,UHRF1/DNMT1 复合体参与 Jurkat 细胞和 HVTs-SM1 中 VEGF 的基因表达。用 siRNAs 下调 UHRF1 和 DNMT1,可以导致 p16INK4A 表达升高,VEGF 表达降低^[48]。据此可以推测,UHRF1/DNMT1 复合体可以通过下调 p16INK4A 基因控制 VEGF 的表达。2013 年,Dai 等^[49]发现 UHRF1 负向调节 p53 基因中赖氨酸 120 的 Tip60 依赖性去乙酰化作用,提示 UHRF1 通过下调抗凋亡蛋白 p53 的表达来参与肿瘤的发生发展,证明 UHRF1 具有抗凋亡特性^[50]。此外,致癌基因 Ras 能够诱导 UHRF1 的表达^[51],而过量表达 UHRF1 可以表观沉默肿瘤转移抑制因子 KiSS1,从而促进癌细胞的侵袭^[52]。Jung 等^[53]指出,敲除 UHRF1 基因能够显著减少肿瘤细胞的上皮间质转化(epithelial-mesenchymal transition,EMT),增加趋化因子受体 CXCR4 的表达,诱导 EMT 调节转化因子 Zeb1 和 Snail,加快肿瘤细胞 EMT 的进程,进而促进恶性肿瘤的恶化迁徙和转移。

4 UHRF1 与肿瘤的诊断和预后

2005 年,Crnogorac-Jurcevic 等^[34]通过比较胰腺癌、慢性胰腺炎以及正常胰腺组织中 UHRF1 的表达,发现 UHRF1 的表达分析在胰腺癌的诊断中具有重要作用。2012 年,有研究指出,UHRF1 在肿瘤预后中具有重要意义,其表达与肿瘤的分期密切相关^[35]。UHRF1 过表达的结直肠癌患者病死率明显增加^[35]。有研究者在胃癌、膀胱癌中也得到了相似的结论^[36,54]。研究发现 UHRF1 在浅表膀胱癌组织和侵袭膀胱癌组织中的表达明显高于正常膀胱组织。UHRF1 的上调水平反映了膀胱癌的进展。近期,本课题组将 UHRF1 的研究拓展到血浆中,发现 UHRF1 在胃癌血浆中呈高表达状态,且与年龄、淋巴结状态有关^[41]。

本课题组研究了 UHRF1 与乳腺癌之间的关系。2011 年,Yan 等^[42]将 shRNA 导入乳腺癌细胞 MDA-MB-231 和 MCF-7,降低 UHRF1 的表达,研究乳腺癌细胞生长过程中 UHRF1 特异的抑制作用。结果发现两种细胞均出现增殖抑制,且菌落形成能

力降低。提示用 RNA 干扰 UHRF1 的表达可能作为一种新思路用于乳腺癌的诊断。2012 年,用 siRNA 转染卵巢癌 SKOV-3 细胞,观察 UHRF1 对细胞增殖和凋亡的影响。结果表明 siRNA 沉默技术显著抑制 SKOV-3 细胞 UHRF1 的表达,抑制细胞增殖并诱导其凋亡^[55]。2013 年,Geng 等^[56]探索乳腺癌患者血浆中 UHRF1 DNA 含量与临床特征之间的关系,并试图揭示 UHRF1 在乳腺癌诊断方面的特殊意义。结果显示,乳腺癌患者平均血浆 DNA 浓度为 75.01 ng/mL,正常对照组为 23.55 ng/mL,具有统计学意义,其诊断阳性率为 79.2%、特异性为 76.2%,且与 c-erbB2 阳性状态,肿瘤分级以及淋巴结转移显著相关。此外,血浆中 UHRF1 DNA 的水平与无进展期生存负相关。据此提出,UHRF1 可作为潜在指标用于乳腺癌的诊断和预后评估。

5 UHRF1 与肿瘤的靶向治疗

下调 UHRF1 的表达能够使肿瘤抑制基因重新表达,促进肿瘤细胞凋亡,据此推断 UHRF1 可以作为肿瘤治疗靶点,调节 UHRF1 的表达,降低肿瘤细胞对抗肿瘤药物的抵抗力,提高化疗敏感性,从而达到治疗肿瘤的目的^[57]。因此,要求人们寻找 UHRF1 的特异性抑制剂,确保在抑制肿瘤细胞增殖的同时,不妨碍 UHRF1 在非肿瘤细胞中维持基因组稳定性。这种特异性抑制剂可能抑制 UHRF1 RING 结构域中 E3 连接酶的活性,该连接酶能够通过 SRA 结构域结合 HDAC 和 DNMT1,抑制组蛋白乙酰化,不参与基因组复制和稳定性的维持。抑制 E3 连接酶和 UHRF1 的表达可能会导致细胞周期停滞和细胞凋亡。研究表明,UHRF1 依赖性 H3K23 泛素化是 UHRF1 在半甲基化的 DNA 位点结合 DNMT1 必不可少的因素^[58]。由于 UHRF1 参与 DNA 甲基化的复制,下调 UHRF1 的表达或者抑制其酶活性可能会导致 DNA 脱甲基化的过程。

天然的抗肿瘤化合物都会能起到上调肿瘤抑制基因的作用,同时使 UHRF1 的表达降低^[59]。2012 年,Fang 等^[60]构建了乳腺癌特异性 shRNA 表达系统,以 UHRF1 基因为靶标的,生物素启动子为载体。该系统能够敲除 UHRF1 基因的表达,诱导癌细胞凋亡,增强癌细胞对顺铂的化学敏感性,同时不影响体内外的正常细胞。此外,本课题组的研究结果表明,用 RNA 干扰系统下调 UHRF1 的表达能够抑制乳腺癌细胞株的增殖,提示以 UHRF1 作为靶标将是乳腺癌治疗的一种有效方式^[42]。近日,本课

题组研究 UHRF1 的调控因子,发现在大肠癌中,miR-9 是 UHRF1 的上游调控因子,miR-9 的表达和 UHRF1 的水平负相关。这一发现不仅增加了对大肠癌发生的认识,且提示,通过上调 miR-9 的表达抑制 UHRF1 的表达从而达到治疗大肠癌的目的可能不失为一种行而有效的策略^[40]。

6 展望

综上所述,UHRF1 有以下特点:①通过新合成的核小体传递表观遗传信息;②连接 DNA 甲基化和组蛋白甲基化;③可以作为潜在的肿瘤生物标记物用于肿瘤的诊断和靶向治疗。尽管目前还没有明确证据证明 UHRF1 直接促进肿瘤的发生和发展,其在肿瘤遗传信息从母细胞传递给子细胞过程中仍有不可否认的作用。已有研究表明 UHRF1 在不同肿瘤中表达失调,导致肿瘤细胞的增殖、移行与侵袭。UHRF1 通过 DNA 甲基化和组蛋白修饰调控基因的表达,结合肿瘤抑制基因的甲基化启动子区域,促进肿瘤发生。UHRF1 的一系列功能研究及其在多种肿瘤中表达失调提示 UHRF1 有望作为一种新型肿瘤标志物用于肿瘤的分诊断和靶向治疗。

[参考文献]

- [1] Bird A. DNA methylation patterns and epigenetic memory [J]. *Gene Dev*, 2002, 16(1): 6-21
- [2] Bronner C, Fuhrmann G, Chédin FL, et al. UHRF1 links the histone code and DNA methylation to ensure faithful epigenetic memory inheritance [J]. *Genet Epigenet*, 2010, 2009(2): 29-36
- [3] Liu X, Gao Q, Li P, et al. UHRF1 targets DNMT1 for DNA methylation through cooperative binding of hemi-methylated DNA and methylated H3K9 [J]. *Nat Commun*, 2013, 4: 1563
- [4] Hopfner R, Mousli M, Jeltsch J-M, et al. ICBP90, a novel human CCAAT binding protein, involved in the regulation of topoisomerase II α expression [J]. *Cancer Res*, 2000, 60(1): 121-128
- [5] Bostick M, Kim JK, Estève P-O, et al. UHRF1 plays a role in maintaining DNA methylation in mammalian cells [J]. *Science*, 2007, 317(5845): 1760-1764
- [6] Achour M, Jacq X, Ronde P, et al. The interaction of the SRA domain of ICBP90 with a novel domain of DNMT1 is involved in the regulation of VEGF gene expression [J]. *Oncogene*, 2008, 27(15): 2187-2197
- [7] Unoki M, Nishidate T, Nakamura Y. ICBP90, an E2F-1 target, recruits HDAC1 and binds to methyl-CpG through its SRA domain [J]. *Oncogene*, 2004, 23(46): 7601-7610

- [8] Jenkins Y, Markovtsov V, Lang W, et al. Critical role of the ubiquitin ligase activity of UHRF1, a nuclear RING finger protein, in tumor cell growth[J]. *Mol Biol Cell*, 2005, 16(12):5621-5629
- [9] Masahiko M, Hiroshi W, Takehito S, et al. Dynamic changes in subnuclear NP95 location during the cell cycle and its spatial relationship with DNA replication foci [J]. *Exp Cell Res*, 2001, 263(2):202-208
- [10] Sharif J, Muto M, Takebayashi S, et al. The SRA protein Np95 mediates epigenetic inheritance by recruiting Dnmt1 to methylated DNA[J]. *Nature*, 2007, 450(7171):908-912
- [11] Sharif J, Muto M. Recruitment of Dnmt1 roles of the SRA protein Np95 (UHRF1) and other factors [J]. *Prog Mol Biol Transl Sci*, 2011, 101(3):289-310
- [12] Chuang LSH, Ian HI, Koh TW, et al. Human DNA-(cytosine-5)methyltransferase-PCNA complex as a target for p21WAF1 [J]. *Science*, 1997, 277(5334):1996-2000
- [13] Arita K, Ariyoshi M, Tochio H, et al. Recognition of hemimethylated DNA by the SRA protein UHRF1 by a base-flipping mechanism [J]. *Nature*, 2008, 455(7214):818-821
- [14] Kagiwada S, Kurimoto K, Hirota T, et al. Replication-coupled passive DNA demethylation for the erasure of genome imprints in mice [J]. *Embo J*, 2013, 32(3):340-353
- [15] Lopez-Contreras AJ, Ruppen I, Nieto-Soler M, et al. A proteomic characterization of factors enriched at nascent DNA molecules [J]. *Cell Rep*, 2013, 3(4):1105-1116
- [16] Hervouet E, Lalier L, Debien E, et al. Disruption of Dnmt1/PCNA/UHRF1 interactions promotes tumorigenesis from human and mice glial cells [J]. *PLoS One*, 2010, 5(6):e11333
- [17] Shen L, Zhang Y. Enzymatic analysis of Tet proteins: key enzymes in the metabolism of DNA methylation [J]. *Method Enzymol*, 2012, 512:93-105
- [18] Pastor WA, Aravind L, Rao A. TETonic shift: biological roles of TET proteins in DNA demethylation and transcription [J]. *Nat Rev Mol Cell Bio*, 2013, 14(6):341-356
- [19] Frauer C, Hoffmann T, Bultmann S, et al. Recognition of 5-hydroxymethylcytosine by the Uhrf1 SRA domain [J]. *PLoS One*, 2011, 6(6):e21306
- [20] Hake S, Xiao A, Allis C. Linking the epigenetic 'language' of covalent histone modifications to cancer [J]. *Brit J Cancer*, 2004, 90(4):761-769
- [21] Karagianni P, Amazit L, Qin J, et al. ICBP90, a novel methyl K9 H3 binding protein linking protein ubiquitination with heterochromatin formation [J]. *Mol Cell Biol*, 2008, 28(2):705-717
- [22] Rottach A, Frauer C, Pichler G, et al. The multi-domain protein Np95 connects DNA methylation and histone modification [J]. *Nucleic Acids Res*, 2010, 38(6):1796-804
- [23] Nady N, Lemak A, Walker JR, et al. Recognition of multivalent histone states associated with heterochromatin by UHRF1 protein [J]. *J Biol Chem*, 2011, 286(27):24300-24311
- [24] Lallous N, Legrand P, McEwen AG, et al. The PHD finger of human UHRF1 reveals a new subgroup of unmethylated histone H3 tail readers [J]. *PLoS One*, 2011, 6(11):e27599
- [25] Xie S, Jakoncic J, Qian C. UHRF1 double tudor domain and the adjacent PHD finger act together to recognize K9me3-containing histone H3 tail [J]. *J Mol Biol*, 2012, 415(2):318-328
- [26] Arita K, Isogai S, Oda T, et al. Recognition of modification status on a histone H3 tail by linked histone reader modules of the epigenetic regulator UHRF1 [J]. *P Natl A Sci*, 2012, 109(32):12950-12955
- [27] Cheng J, Yang Y, Fang J, et al. Structural insight into coordinated recognition of trimethylated histone H3 lysine 9 (H3K9me3) by the plant homeodomain (PHD) and tandem tudor domain (TTD) of UHRF1 (ubiquitin-like, containing PHD and RING finger domains, 1) protein [J]. *J Biol Chem*, 2013, 288(2):1329-1339
- [28] Mousli M, Hopfner R, Abbady A, et al. ICBP90 belongs to a new family of proteins with an expression that is deregulated in cancer cells [J]. *Brit J Cancer*, 2003, 89(1):120-127
- [29] Bronner C, Achour M, Arima Y, et al. The UHRF family: oncogenes that are drugable targets for cancer therapy in the near future? [J]. *Pharmacol Therapeut*, 2007, 115(3):419-434
- [30] Unoki M, Brunet J, Mousli M. Drug discovery targeting epigenetic codes: the great potential of UHRF1, which links DNA methylation and histone modifications, as a drug target in cancers and toxoplasmosis [J]. *Biochem Pharmacol*, 2009, 78(10):1279-1288
- [31] Unoki M, Daigo Y, Koinuma J, et al. UHRF1 is a novel diagnostic marker of lung cancer [J]. *Brit J Cancer*, 2010, 103(2):217-222
- [32] Jin W, Chen L, Chen Y, et al. UHRF1 is associated with epigenetic silencing of BRCA1 in sporadic breast cancer [J]. *Breast Cancer Res Tr*, 2010, 123(2):359-373
- [33] Lorenzato M, Caudroy S, Bronner C, et al. Cell cycle and/or proliferation markers: what is the best method to discriminate cervical high-grade lesions? [J]. *Hum Pathol*, 2005, 36(10):1101-1107
- [34] Crnogorac-Jurcevic T, Gangeswaran R, Bhakta V, Capurso G, et al. Proteomic analysis of chronic pancreatitis and pancreatic adenocarcinoma [J]. *Gastroenterology*, 2005, 129

- (5):1454-1463
- [35] Sabatino L, Fucci A, Pancione M, et al. UHRF1 coordinates peroxisome proliferator activated receptor gamma (PPARG) epigenetic silencing and mediates colorectal cancer progression[J]. *Oncogene*, 2012, 31(49):5061-5072
- [36] Zhou L, Shang Y, Jin Z, et al. UHRF1 promotes proliferation of gastric cancer via mediating tumor suppressor gene hypermethylation[J]. *Cancer Biol Ther*, 2015, 16(8):1241-1251
- [37] Wu SM, Cheng WL, Liao CJ, et al. Negative modulation of the epigenetic regulator, UHRF1, by thyroid hormone receptors suppresses liver cancer cell growth[J]. *Int J Cancer*, 2015, 137(1):37-49
- [38] Qin Y, Wang J, Gong W, et al. UHRF1 depletion suppresses growth of gallbladder cancer cells through induction of apoptosis and cell cycle arrest[J]. *Oncol Rep*, 2014, 31(6):2635-2643
- [39] Mudbhary R, Hoshida Y, Chernyavskaya Y, et al. UHRF1 overexpression drives DNA hypomethylation and hepatocellular carcinoma[J]. *Cancer Cell*, 2014, 25(2):196-209
- [40] Zhu M, Xu Y, Ge M, et al. Regulation of UHRF1 by microRNA-9 modulates colorectal cancer cell proliferation and apoptosis[J]. *Cancer Sci*, 2015, 106(7):833-839
- [41] Ge M, Gui Z, Wang X, et al. Analysis of the UHRF1 expression in serum and tissue for gastric cancer detection[J]. *Biomarkers*, 2015, 20(3):183-188
- [42] Yan F, Tan XY, Geng Y, et al. Inhibition effect of siRNA-downregulated UHRF1 on breast cancer growth[J]. *Cancer Biother Radio*, 2011, 26(2):183-189
- [43] Mulder KW, Wang X, Escriu C, et al. Diverse epigenetic strategies interact to control epidermal differentiation[J]. *Nat Cell Biol*, 2012, 14(7):753-763
- [44] Tien A, Senbanerjee S, Kulkarni A, et al. UHRF1 depletion causes a G2/M arrest, activation of DNA damage response and apoptosis[J]. *Biochem J*, 2011, 435:175-185
- [45] Achour M, Mousli M, Alhosin M, et al. Epigallocatechin-3-gallate up-regulates tumor suppressor gene expression via a reactive oxygen species-dependent down-regulation of UHRF1[J]. *Biochem Bioph Res Co*, 2013, 430(1):208-212
- [46] Wang F, Yang YZ, Shi CZ, et al. UHRF1 promotes cell growth and metastasis through repression of p16ink4a in colorectal cancer[J]. *Ann Surg Oncol*, 2012, 19(8):2753-2762
- [47] Daskalos A, Oleksiewicz U, Filia A, et al. UHRF1-mediated tumor suppressor gene inactivation in nonsmall cell lung cancer[J]. *Cancer*, 2011, 117(5):1027-1037
- [48] Miki K, Shimizu E, Yano S, et al. Demethylation by 5-aza-2'-deoxycytidine(5-azadC) of p16INK4A gene results in downregulation of vascular endothelial growth factor expression in human lung cancer cell lines[J]. *Oncol Res*, 2001, 12(8):335-342
- [49] Dai C, Shi D, Gu W. Negative regulation of the acetyltransferase TIP60-p53 interplay by UHRF1 (ubiquitin-like with PHD and RING finger domains 1) [J]. *J Biol Chem*, 2013, 288(27):19581-92
- [50] Abbady AQ, Bronner C, Bathami K, et al. TCR pathway involves ICBP90 gene down-regulation via E2F binding sites[J]. *Biochem Pharmacol*, 2005, 70(4):570-579
- [51] Cui L, Chen J, Zhang Q, et al. Up-regulation of UHRF1 by oncogenic Ras promoted the growth, migration, and metastasis of pancreatic cancer cells[J]. *Mol Cell Biochem*, 2015, 400(1-2):223-232
- [52] Zhang Y, Huang Z, Zhu Z, et al. Upregulated UHRF1 promotes bladder cancer cell invasion by epigenetic silencing of KiSS1[J]. *PLoS One*, 2014, 9(10):e104252
- [53] Jung YD, Shim JW, Park SJ, et al. Downregulation of UHRF1 promotes EMT via inducing CXCR4 in human cancer cells[J]. *Int J Oncol*, 2015, 46(3):1232-1242
- [54] Unoki M, Kelly J, Neal D, et al. UHRF1 is a novel molecular marker for diagnosis and the prognosis of bladder cancer[J]. *Brit J Cancer*, 2009, 101(1):98-105
- [55] 邵丽佳, 周碧芳, 严枫. hUHRF1 基因对人肿瘤 SKOV-3 细胞增殖和凋亡的影响[J]. *中华实验外科*, 2012, 19(8):1589-1591
- [56] Geng Y, Gao Y, Ju H, et al. Diagnostic and prognostic value of plasma and tissue ubiquitin-like, containing PHD and RING finger domains 1 in breast cancer patients[J]. *Cancer Sci*, 2013, 104(2):194-199
- [57] Un F, Qi C, Prosser M, et al. Modulating ICBP90 to suppress human ribonucleotide reductase M2 induction restores sensitivity to hydroxyurea cytotoxicity[J]. *Anti-cancer Res*, 2006, 26(4B):2761-2767
- [58] Nishiyama A, Yamaguchi L, Sharif J, et al. UHRF1-dependent H3K23 ubiquitylation couples maintenance DNA methylation and replication[J]. *Nature*, 2013, 502(7470):249-253
- [59] Abusnina A, Alhosin M, Keravis T, et al. Down-regulation of cyclic nucleotide phosphodiesterase PDE1A is the key event of p73 and UHRF1 deregulation in thymoquinone-induced acute lymphoblastic leukemia cell apoptosis[J]. *Cellular Signal*, 2011, 23(1):152-160
- [60] Fang L, Shanqu L, Ping G, et al. Gene therapy with RNAi targeting UHRF1 driven by tumor-specific promoter inhibits tumor growth and enhances the sensitivity of chemotherapeutic drug in breast cancer *in vitro* and *in vivo* [J]. *Cancer Chemoth Pharm*, 2012, 69(4):1079-1087