



· 论 著 ·

PRMT7通过调控Notch信号转导通路抑制膀胱癌细胞增殖和迁移

王雪梅, 程 玉, 齐洁敏

承德医学院病理教研室, 河北 承德 067000

[摘要] 背景与目的: 膀胱癌是常见的泌尿系统恶性肿瘤之一, 蛋白质精氨酸甲基转移酶7 (protein arginine methyltransferase 7, PRMT7) 在消化道肿瘤中的作用已有研究报道, 但在膀胱癌中的生物学作用及机制尚未明确, 本文旨在探究PRMT7对人膀胱癌细胞增殖和迁移能力的影响及其可能的作用机制。方法: 体外培养人膀胱癌细胞系5637、T24、RT112、UM-UC-3和输尿管上皮永生细胞系SV-HUC-1, 采用蛋白质印迹法 (Western blot) 检测PRMT7的表达情况。采用RNA干扰技术沉默PRMT7基因的表达, 设立阴性对照组 (si-NC) 及实验组 (siPRMT7#1、siPRMT7#2), 采用质粒转染法过表达PRMT7基因, 设立阴性对照组 (p-PCMV3) 及实验组 (p-PRMT7)。采用实时荧光定量聚合酶链反应 (real-time fluorescence quantitative polymerase chain reaction, RTFQ-PCR) 及Western blot验证PRMT7的转染效率, 采用细胞计数试剂盒-8 (cell counting kit-8, CCK-8) 和集落形成实验检测细胞增殖能力, 采用transwell实验检测细胞迁移能力, 采用Western blot检测增殖和迁移相关靶蛋白Cyclin D1、CDK4和MMP9以及Notch信号转导通路关键蛋白Notch1、HEY1和Hes1的表达情况。使用转染siPRMT7#2的细胞加入Notch信号特异性抑制剂 γ -分泌酶抑制剂DAPT, 进一步验证PRMT7在膀胱癌中的表达情况。结果: Western blot结果显示, PRMT7在膀胱癌细胞中低表达 ($P < 0.05$)。在5637细胞中沉默PRMT7后, 细胞增殖和迁移能力显著增强 ($P < 0.05$), 增殖和迁移相关靶蛋白Cyclin D1、CDK4和MMP9以及Notch信号通路关键蛋白Notch1、HEY1和Hes1的表达明显增加 ($P < 0.05$); 而在T24细胞中过表达PRMT7后, 呈相反的趋势。使用DAPT后, 明显逆转了PRMT7在膀胱癌细胞中的表达。结论: PRMT7抑制膀胱癌细胞增殖和迁移, 其作用机制与Notch信号转导通路有关。

[关键词] 膀胱癌; 蛋白质精氨酸甲基转移酶7; 增殖; 迁移; Notch信号通路

中图分类号: R737.14 文献标志码: A DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2023.05.003

PRMT7 inhibits proliferation and migration of bladder cancer cells by regulating Notch signaling pathway WANG Xuemei, CHENG Yu, QI Jiemin (Department of Pathology, Chengde Medical University, Chengde 067000, Hebei Province, China)

Correspondence to: QI Jiemin, E-mail: qijiemin@126.com.

[Abstract] **Background and purpose:** Bladder cancer is one of the common tumor of the urinary system. The protein arginine methyltransferase 7 (PRMT7) has been reported in gastrointestinal tumors, but its biological role and mechanism in bladder cancer are still unknown. In this study, the effect of PRMT7 on the proliferation and migration of human bladder cancer cells and its possible mechanism were investigated. **Methods:** Human bladder cancer cell lines 5637, T24, RT112, UM-UC-3 and ureteral epithelial immortalized cells SV-HUC-1 were cultured in vitro, and the expression of PRMT7 was detected by Western blot. The expression of PRMT7 gene was silenced by RNA interference, and the negative control group (si-NC) and experimental group (siPRMT7#1 and siPRMT7#2) were established. PRMT7 gene were overexpressed by plasmid transfection, and the negative control group (p-PCMV3) and experimental group (p-PRMT7) were established. The transfection efficiency of PRMT7 was verified by real-time fluorescence quantitative polymerase chain reaction (RTFQ-PCR) and Western blot, cell proliferation was detected by cell counting kit-8 (CCK-8) assay and colony formation assay, and cell migration was detected by Transwell assay. Western blot was used to detect the

基金项目: 承德医学院-国家自然科学基金项目培育基金 (202114); 承德医学院-校级重点课题基金 (201711); 河北省重点学科建设项目 [冀教高 (2013) 4号病理学与病理生理学]; 河北省硕士在读研究生创新能力培养资助项目 (CXZZSS2022141)。

第一作者: 王雪梅 (ORCID: 0000-0002-3238-5553), 硕士在读。

通信作者: 齐洁敏 (ORCID: 0000-0002-9759-7020), 硕士, 教授, E-mail: qijiemin@126.com。

expressions of proliferation and migration related target proteins including Cyclin D1, CDK4 and MMP9, as well as the key proteins Notch1, HEY1 and Hes1 in Notch signaling pathway. Notch signaling specific inhibitors γ -secretase inhibitor DAPT was added to siPRMT7#2 transfected cells to further verify PRMT7 expression in bladder cancer. **Results:** Western blot results showed that PRMT7 expression was low in bladder cancer cells ($P < 0.05$). After silencing PTMT7 in 5637 cells, cell proliferation and migration were significantly enhanced ($P < 0.05$), and the expressions of proliferation and migration related target proteins including Cyclin D1, CDK4 and MMP9, and the key proteins of Notch signaling pathway Notch1, HEY1 and Hes1 were significantly increased ($P < 0.05$). The overexpression of PRMT7 in T24 cells showed an opposite trend. DAPT significantly reversed the expression of PRMT7 in bladder cancer cells. **Conclusion:** PRMT7 inhibits the proliferation and migration of bladder cancer cells, and its mechanism is related to Notch signaling pathway.

[**Key words**] Bladder Cancer; Protein arginine methyltransferase 7; Proliferation; Migration; Notch signaling pathway

膀胱癌是泌尿系统常见的恶性肿瘤之一, 国际癌症研究机构最新数据^[1]显示, 膀胱癌每年的确诊病例高达57.3万, 死亡人数近21.3万人。其致病因素多样, 包括吸烟、饮酒、尿路感染及接触化学物质等。膀胱癌的术后复发率仍高达70%, 严重影响人类的生活质量^[2-3]。膀胱癌的发生、发展机制复杂, 不仅与癌细胞异常凋亡、增殖、侵袭和转移有关, 也与表观遗传学密切相关^[4]。有研究^[5-7]表明, PRMT7可介导癌细胞发生DNA甲基化、mRNA剪切及组蛋白修饰等表观遗传改变, 对于癌细胞增殖和迁移具有重要作用。Notch信号通路可调控癌细胞的进程, 参与癌症的形成^[8]。但目前关于PRMT7在膀胱癌中的研究尚未见报道, 是否通过Notch信号通路调控还不明确。本文旨在探究PRMT7对膀胱癌细胞增殖和迁移的影响及其可能的作用机制, 为膀胱癌的精准治疗提供新的生物标志物。

1 材料和方法

1.1 细胞系和实验试剂

人膀胱癌细胞系5637、T24、RT112、UM-UC-3和输尿管上皮永生化细胞系SV-HUC-1均购自中国科学院典型培养物保藏委员会细胞库, RPMI-1640培养基、DMEM高糖培养基、MEM培养基、Ham's F-12K培养基、McCoy's 5A培养基和特级胎牛血清均购自美国Gibco公司, Lipofectamine™3000试剂盒购自美国Invitrogen公司, siRNA购自广州锐博生物技术有限公司,

PRMT7过表达质粒购自北京义翘神州科技股份有限公司, DAPT购自美国MedChemExpress公司, TRIzol试剂购自安徽白鲨生物科技有限公司, 实时荧光定量聚合酶链反应 (real-time fluorescence quantitative polymerase chain reaction, RTFQ-PCR) 试剂盒购自天根生化科技(北京)有限公司, 二辛可宁酸 (bicinchoninic acid, BCA) 蛋白定量试剂盒购自北京索莱宝科技有限公司, 细胞计数试剂盒-8 (cell counting kit-8, CCK-8) 溶液购自美国APEX BIO公司, GAPDH内参抗体、Notch1、HEY1和Hes1抗体均购自美国CST公司, Goat Anti-Mouse IgG-HRP和Goat Anti-rabbit IgG-HRP均购自美国KPL公司, Cyclin D1、CDK4和MMP9抗体均购自武汉三鹰生物技术有限公司。

1.2 细胞培养

人膀胱癌5637细胞使用10%RPMI-1640培养基, T24细胞使用10%McCoy's 5A培养基, RT112细胞使用10%DMEM培养基, UM-UC-3细胞使用10%MEM培养基, SV-HUC-1使用10%Ham's F-12K培养基, 均置于37 °C、CO₂体积分数为5%的恒温培养箱中使用培养瓶进行培养。当细胞生长密度达到90%以上时, 根据实验所需进行传代、种板及冻存, 取对数生长期的细胞进行后续实验。

1.3 细胞转染和抑制剂的使用

将对数生长期的细胞接种到6孔板内, 置于培养箱中过夜, 使敲减组细胞密度约为50%, 过表达组细胞密度约为80%。将PRMT7的siRNA分为si-NC、siPRMT7#1和siPRMT7#2进行体外

转染至5637细胞中，PRMT7的过表达质粒分为p-PCMV3和p-PRMT7进行体外转染至T24细胞中。按照Lipofectamine™3000试剂盒说明书进行转染，轻微摇匀，置于培养箱中继续培养。抑制Notch信号转导，转染36 h后，在5637细胞中加入40 μmol/L的DAPT，将DAPT溶解在二甲基亚砜（dimethyl sulfoxide, DMSO）中，在对照组细胞中加入等量的DMSO。

1.4 CCK-8和集落形成实验

收集转染24 h后的各组细胞进行计数，CCK-8实验以3 000个/孔的密度将细胞接种于96孔板上，每孔各加入100 μL 10%胎牛血清培养基，每组做5个复孔。待细胞贴壁后，每孔加入100 μL 10% CCK-8（培养基：CCK-8=10：1）工作液，在培养箱中温育2 h，取出测定450 nm波长处的吸光度（*D*）值，每天测量1次，连续5 d。集落形成实验以200个/孔的密度将细胞接种于6孔板上，每孔加入3 mL 10%培养基，温育8~12 d。取出进行染色，用预冷的甲醇溶液固定30 min，0.5%结晶紫染色15 min，在显微镜下观察各组细胞菌落形成的数量。

1.5 Transwell实验

收集转染24 h后的各组细胞进行计数，以60 000个/孔的密度将细胞接种于24孔8 μm孔的transwell上室中，共200 μL细胞悬液，下室加入600 μL 20%培养基，在培养箱中培养24 h后取出，用预冷的甲醇溶液固定30 min，0.5%结晶紫染色15 min，用棉签轻轻擦拭上室中未穿过的细胞，在高倍显微镜下进行拍照计数。

1.6 RTFQ-PCR

收集转染24 h后的各组细胞，使用TRIzol试剂提取总RNA，使用反转录试剂盒合成cDNA，RTFQ-PCR采用快速实时PCR系统进行，反应条件为：95 ℃ 15 min，95 ℃ 10 s，60 ℃ 32 s，共40个循环。PRMT7正向引物序列为5'-CTGGAGGAGGATGAACACTATG-3'，反向引物序列为5'-CCCGGATACCTTGGTAGTATT-3'；GAPDH正向引物序列为5'-GCACCGTCAAGGCTGAGAAC-3'，反向引物序列为5'-TGGTGAAGCGCCAGTGGA-3'。采用 $2^{-\Delta\Delta C_t}$ 法

计算基因的相对表达量。

1.7 蛋白质印迹法（Western blot）

收集转染48 h后的各组细胞，用含有蛋白酶抑制剂和磷酸酶抑制剂的裂解缓冲液在冰上提取细胞总蛋白，采用BCA法进行蛋白定量。用10%十二烷基硫酸钠聚丙烯酰胺凝胶电泳（sodium dodecylsulphate polyacrylamide gel electrophoresis, SDS-PAGE）分离30 μg/15 μL总蛋白，蛋白分离后转移到PVDF膜上，用5%脱脂奶粉和5%牛血清白蛋白（bovine serum albumin, BSA）室温封闭2 h，温育一抗（1：1 000），4 ℃过夜。第2天，常温温育二抗（1：5 000）1 h。使用电化学发光（electrochemical luminescence, ECL）超敏发光显色试剂盒显色，使用Image J软件分析灰度值。

1.8 统计学处理

采用SPSS 26.0统计软件和GraphPad Prism 9.0软件进行分析。为确保实验数据的严谨性，均独立重复实验3次取平均值进行统计分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示，正态分布的两组计量资料比较采用独立样本 t 检验，多组间比较采用单因素方差分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 PRMT7在膀胱癌细胞系中低表达

Western blot检测PRMT7在膀胱癌细胞系5637、T24、RT112、UM-UC-3和输尿管上皮永生细胞系SV-HUC-1中的表达，结果显示，与SV-HUC-1细胞相比，PRMT7在膀胱癌细胞中明显低表达，差异有统计学意义（ $P < 0.05$ ，图1）。选取表达较高的5637细胞进行PRMT7基因敲减，表达较低的T24细胞进行PRMT7基因过表达用于后续实验。

2.2 PRMT7转染效率

为确保实验的严谨性，采用Western blot及RTFQ-PCR检测转染效率。在5637细胞中，与si-NC相比，siPRMT7#1和siPRMT7#2组蛋白和mRNA表达水平明显降低，在T24细胞中，与p-PCMV3相比，p-PRMT7组蛋白和mRNA表达水

平明显升高, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$, 图2)。后续所有实验均在保证转染效率的前提下进行。

2.3 PRMT7抑制膀胱癌细胞增殖和迁移

CCK-8结果显示, PRMT7的下调促进了5637细胞的生长能力, 上调则抑制T24细胞的生长能力, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$, 图3A)。集落形成实验结果显示, 敲低PRMT7促

进了5637细胞的集落形成, 而在T24细胞中过表达PRMT7则显著抑制了这种能力, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$, 图3B)。Transwell实验结果显示, 当PRMT7表达下调时, 5637细胞迁移数量明显高于对照组, 而当PRMT7表达上调时, T24细胞迁移数量明显下降, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$, 图3C)。PRMT7下调时, 5637细胞增殖相关蛋白Cyclin D1、CDK4和转移相关蛋

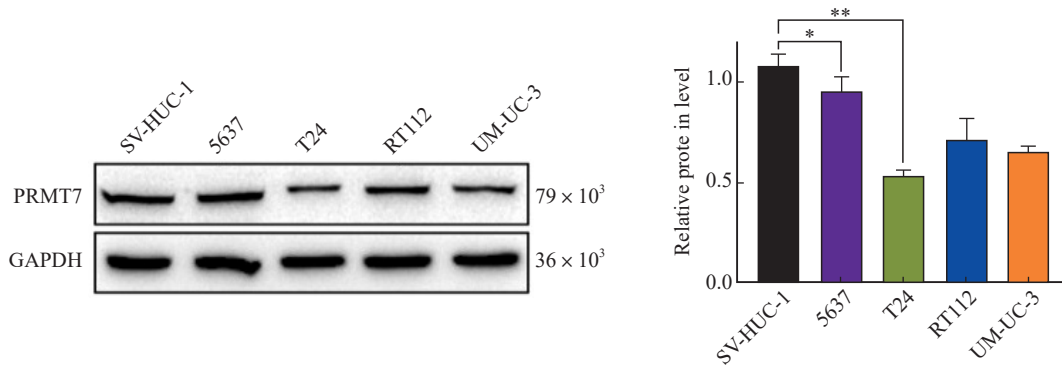


图1 PRMT7在膀胱癌细胞系中的表达

Fig. 1 Expression of PRMT7 in bladder cancer cell lines

Expression of total PRMT7 protein in bladder cancer cell lines 5637, T24, RT112, UM-UC-3 and ureteral epithelial immortalized cells SV-HUC-1. Compared with SV-HUC-1, total protein of PRMT7 was significantly higher in 5637 cells and significantly lower in T24 cells. *: $P < 0.05$, compared with SV-HUC-1; **: $P < 0.01$, compared with SV-HUC-1.

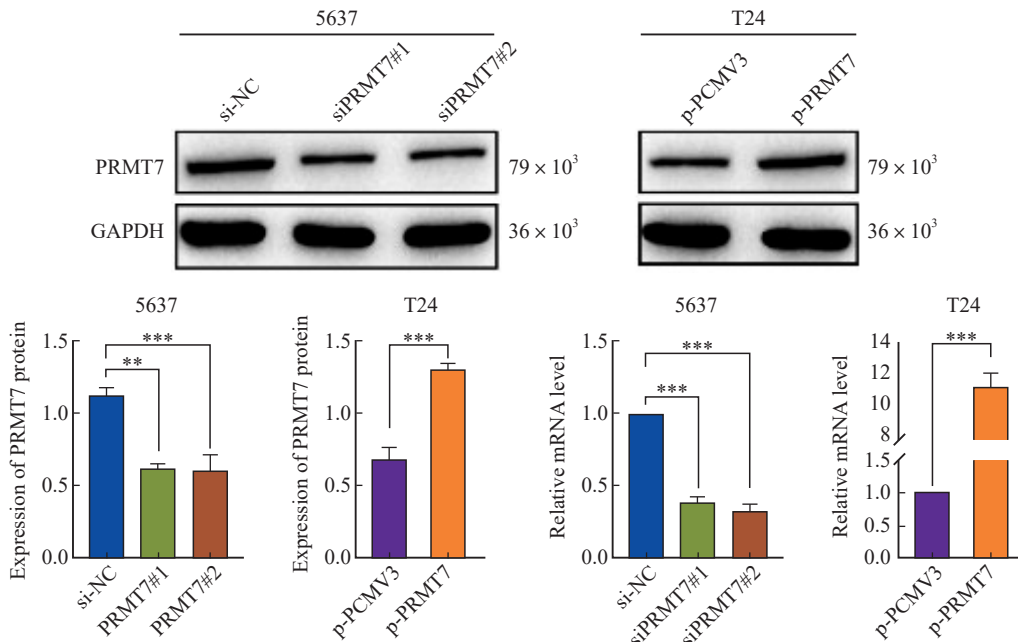


图2 验证PRMT7转染效率

Fig. 2 Transfection efficiency of PRMT7 was verified

Silenced and overexpressed PRMT7 protein and mRNA levels in bladder cancer 5637 and T24 cells. The results showed that the histone and mRNA expression levels of siPRMT7#1 and siPRMT7#2 were significantly decreased compared with si-NC, and the histone and mRNA expression levels of p-PRMT7 were significantly increased compared with p-PCMV3 group. **: $P < 0.01$, compared with si-NC; ***: $P < 0.001$, compared with si-NC or p-PCMV3.

白MMP9的表达增加，而上调PRMT7时，在T24细胞中则出现相反的趋势，差异有统计学意义

($P < 0.05$, 图3D)。上述结果表明，PRMT7可以抑制膀胱癌细胞增殖和迁移。

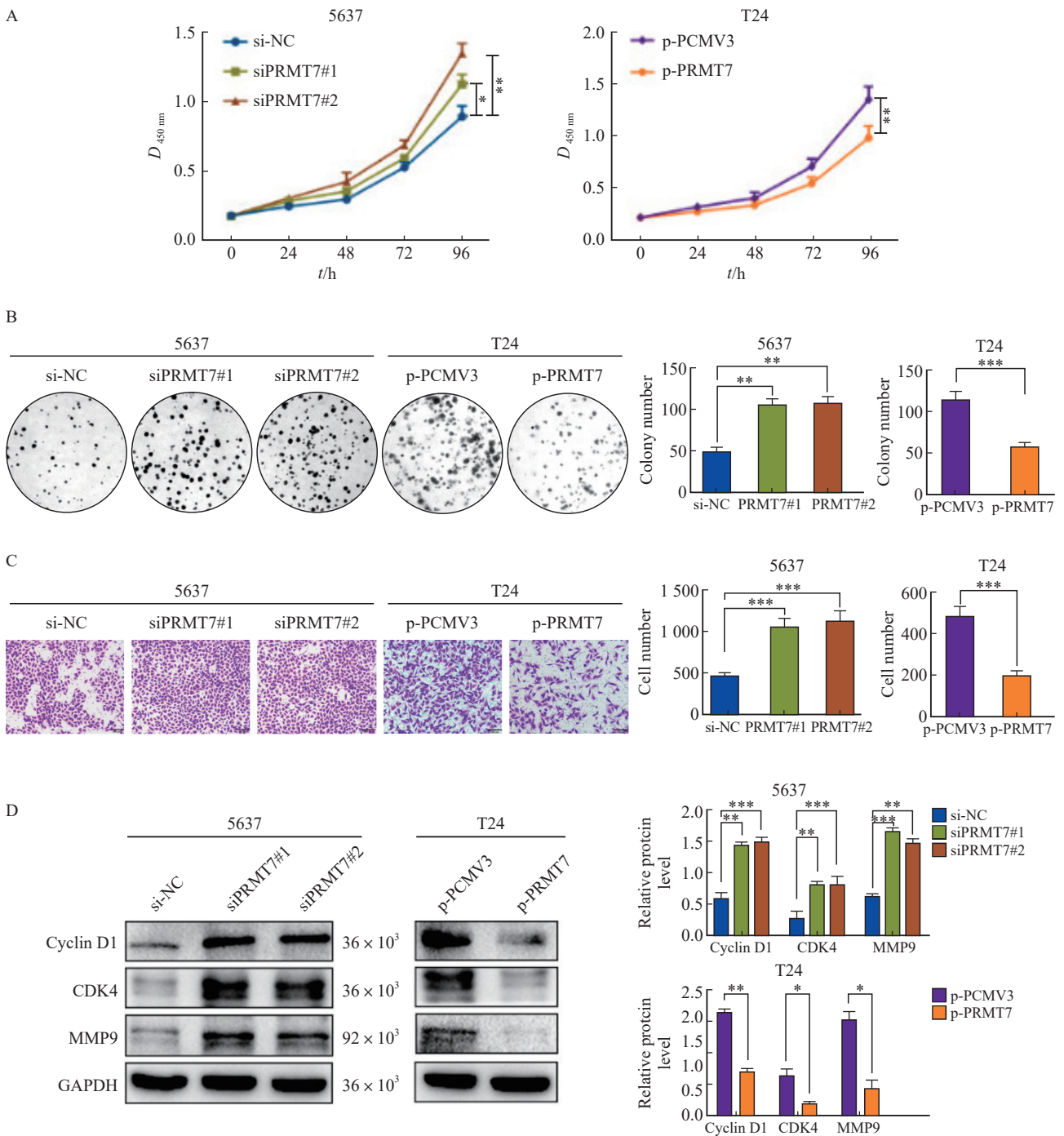


图3 PRMT7抑制膀胱癌细胞的增殖和迁移

Fig. 3 PRMT7 inhibits the proliferation and migration of bladder cancer cells

PRMT7 gene was silenced in 5637 cells, and PRMT7 gene was overexpressed in T24 cells. A: CCK-8 assay showed that compared with the control group, down-regulation of PRMT7 promoted cell growth, while overexpression of PRMT7 was opposite. B: Colony formation experiment showed that compared with the control group, down-regulation of PRMT7 promoted cell proliferation, while overexpression of PRMT7 was opposite. C: Transwell experiment showed that compared with the control group, down-regulation of PRMT7 promoted cell migration, while overexpression of PRMT7 was opposite. D: Western blot results showed that compared with the control group, the expression of Cyclin D1, CDK4 and MMP9 increased after down-regulation of PRMT7, while the overexpression of PRMT7 was on the contrary. *: $P < 0.05$, compared with p-PCMV3; **: $P < 0.01$, compared with si-NC or p-PCMV3; ***: $P < 0.001$, compared with si-NC.

2.4 PRMT7调控Notch信号转导通路

在确定PRMT7影响膀胱癌细胞生物学行为后, 本研究进一步分析了其影响膀胱癌生物学行为的相关机制。当下调PRMT7表达时, 5637细胞中Notch1、HEY1和Hes1的表达水平均升高, 而上调PRMT7表达时, 在T24细胞中则呈现相反的趋势, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$, 图4)。上述结果表明, PRMT7可以调控Notch信号转导通路。

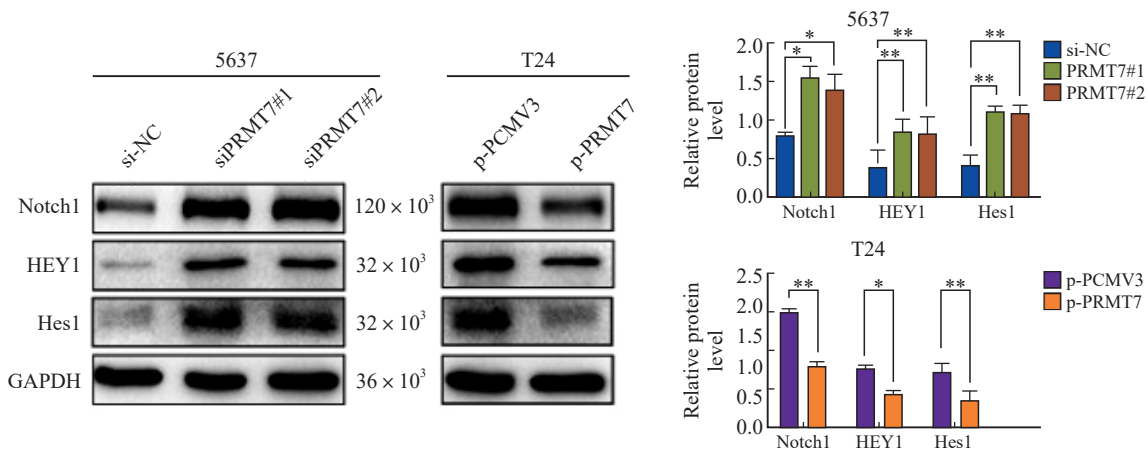


图4 检测Notch信号通路相关蛋白

Fig. 4 Notch signaling pathway related proteins were detected

PRMT7 gene was silenced in 5637 cells, and PRMT7 gene was overexpressed in T24 cells. Compared with the control group, the expression of Notch1, HEY1 and Hes1 increased after down-regulation of PRMT7, while the overexpression of PRMT7 was on the contrary. *: $P < 0.05$, compared with si-NC or p-PCMV3; **: $P < 0.01$, compared with si-NC or p-PCMV3.

3 讨论

PRMT家族目前在人类基因组中已发现有9种, 分别为PRMT1、PRMT2、PRMT3、PRMT4、PRMT5、PRMT6、PRMT7、PRMT8和PRMT9^[9]。PRMT7是PRMT家族中的重要一员, 共编码692个氨基酸, 基因全长为49 263 bp, 位于第16号染色体上^[7]。PRMT7可使精氨酸发生甲基化修饰, 与DNA损伤响应, 抑制DNA聚合酶的转录, 通过甲基化修饰调控下游相关靶蛋白参与细胞分化及增殖过程^[10-11]。已有研究报道称, PRMT7在乳腺癌和肺癌中高表达, 促进癌细胞增殖和转移^[12], 与之相反的是, PRMT7在肝癌中呈低表达, 抑制肝癌细胞增殖、迁移和侵袭^[13]。因此, 本研究进一步探讨

2.5 PRMT7调控膀胱癌细胞增殖和迁移

使用转染siPRMT7#2的5637细胞加入DAPT, 观察其表达情况。结果显示, 使用DAPT后显著抑制了5637细胞增殖和迁移(图5A~5C)。此外还发现, DAPT逆转了PRMT7敲除对Notch信号转导通路关键蛋白Notch1、HEY1和Hes1以及下游增殖和转移相关靶蛋白Cyclin D1、CDK4和MMP9的表达(图5D)。上述结果提示PRMT7通过Notch信号转导通路抑制膀胱癌细胞增殖和迁移。

了PRMT7在膀胱癌中的生物学功能, 通过CCK-8、集落形成及transwell实验发现, 沉默PRMT7明显促进了膀胱癌细胞增殖和迁移能力, 从而影响膀胱癌细胞的恶性行为。PRMT7在膀胱癌和肝癌中的表达与在乳腺癌和肺癌中的表达相反, 我们推测可能是由于PRMT7在不同组织中表达的特异性。

Notch信号转导通路是调控恶性肿瘤发生、发展的关键通路, 该途径对癌细胞增殖和迁移能力的影响已被证实^[14-15]。Notch信号通路由Notch受体、Notch配体、CSL(DNA结合蛋白)结合蛋白、细胞内效应分子及Notch的调节分子等组成^[16]。目前在哺乳动物中已发现4种Notch受体基因(Notch1、Notch2、Notch3和Notch4), 其中Notch1影响细胞分化、增殖和凋亡程序的实施^[17]。Notch1信号的产生是通过

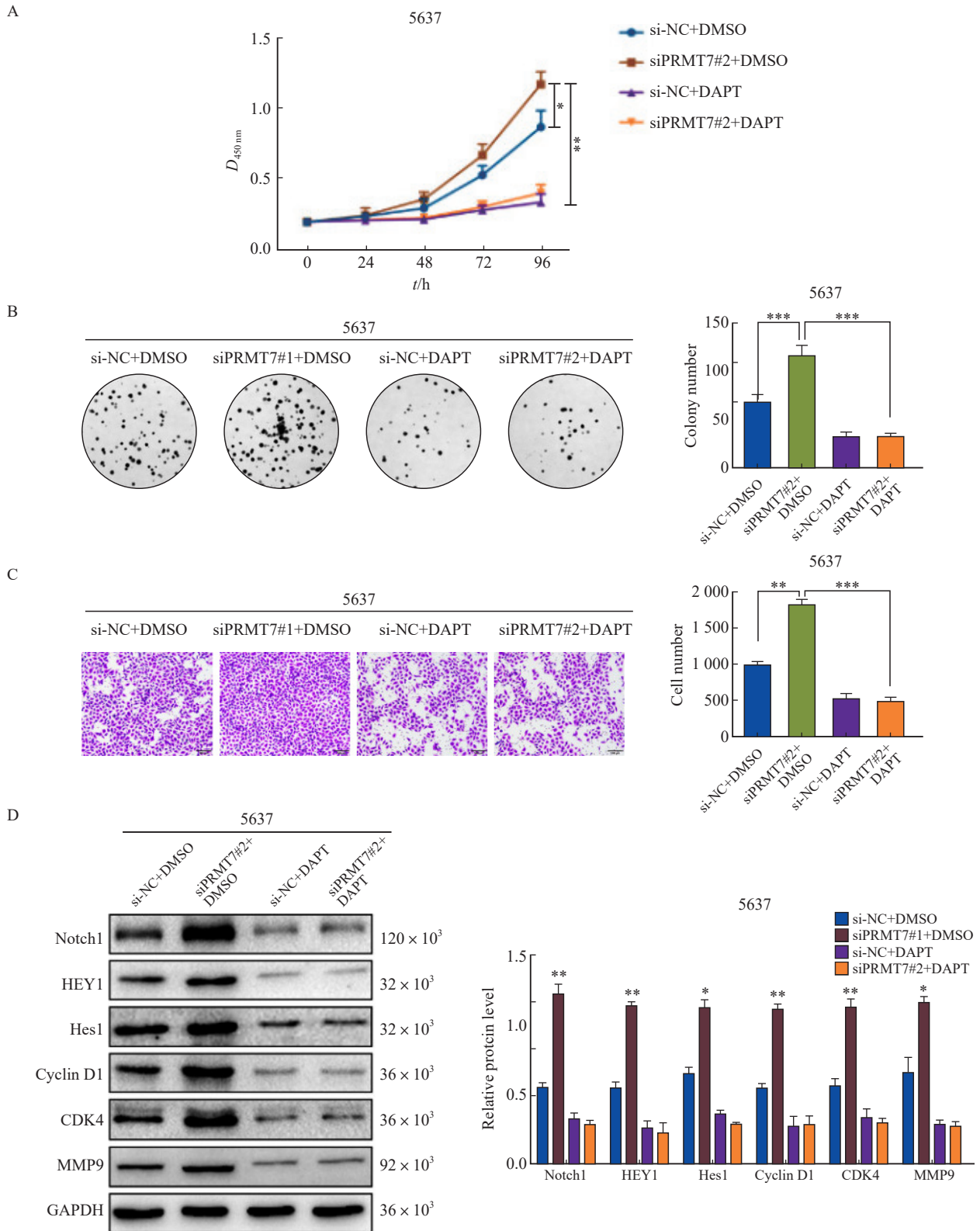


图5 PRMT7通过调控Notch信号通路抑制膀胱癌细胞的增殖和迁移

Fig. 5 PRMT7 inhibits the proliferation and migration of bladder cancer cells by regulating Notch signaling pathway

5637 cells were transfected with siPRMT7#2 and treated with DAPT. A: CCK-8 experiment showed that DAPT treatment inhibited cell growth. B: Colony formation experiment showed that DAPT treatment inhibited cell proliferation. C: Transwell experiment showed that DAPT treatment inhibited cell migration. D: Western blot results showed that compared with si-NC group, DAPT reversed the expression of Notch1, HEY1, Hes1 and the downstream proliferation and migration related target proteins Cyclin D1, CDK4, MMP9. *: $P < 0.05$, compared with each other; **: $P < 0.01$, compared with each other; ***: $P < 0.001$, compared with each other.

相邻细胞的Notch配体与受体相互作用, 进入细胞核与转录因子CSL结合, 形成复合体, 激活转录抑制因子HEY1和Hes1, 进而调控下游增殖和转移相关靶基因, 从而发挥生物学作用^[18]。本研究发现, 当PRMT7下调时, Notch1、HEY1和Hes1表达水平升高, 且增殖和转移相关靶蛋白Cyclin D1、CDK4和MMP9表达水平也随之升高, 而PRMT7上调时则呈相反的趋势。为证实PRMT7通过Notch信号通路调控膀胱癌细胞增殖和迁移, 本研究用Notch信号通路抑制剂DAPT处理5637细胞。结果证实, DAPT明显逆转了siPRMT7#2对膀胱癌细胞增殖和迁移的促进作用, 同时也逆转了其对于膀胱癌细胞中Notch1、HEY1及Hes1的上调水平。

回顾相关研究^[5, 19]发现, PRMT7是发生精氨酸甲基化的关键成分之一, 它对组蛋白及非组蛋白发生甲基化修饰的调控非常重要。PRMT7通过Notch信号通路抑制膀胱癌的增殖和迁移是否与精氨酸甲基化修饰相关目前尚不清楚, 需要进一步的实验来验证, 这也是今后需要重点研究的内容。

综上所述, PRMT7通过Notch信号转导通路抑制膀胱癌细胞增殖和迁移, 揭示了PRMT7在膀胱癌中的生物学作用, 提示PRMT7可能是治疗膀胱癌的潜在靶点, 这将为膀胱癌的预防、诊断和治疗提供新的线索。

利益冲突声明: 所有作者均声明不存在利益冲突。

[参 考 文 献]

- [1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(3): 209–249.
- [2] 钟 键, 金正贤, 卞卫星, 等. *FGFR3*和*PIK3CA*基因突变影响膀胱癌的预后 [J]. *中国癌症杂志*, 2019, 29(11): 880–886.
ZHONG J, JIN Z X, BIAN W X, et al. Effects of *FGFR3* and *PIK3CA* mutations on prognosis of bladder carcinoma [J]. *China Oncol*, 2019, 29(11): 880–886.
- [3] LENIS A T, LEC P M, CHAMIE K, et al. Bladder cancer: a review [J]. *JAMA*, 2020, 324(19): 1980–1991.

- [4] CHEN X, XIE R H, GU P, et al. Long noncoding RNA LBCS inhibits self-renewal and chemoresistance of bladder cancer stem cells through epigenetic silencing of SOX2 [J]. *Clin Cancer Res*, 2019, 25(4): 1389–1403.
- [5] XU J, RICHARD S. Cellular pathways influenced by protein arginine methylation: implications for cancer [J]. *Mol Cell*, 2021, 81(21): 4357–4368.
- [6] HE H C, CHEN J L, ZHAO J, et al. PRMT7 targets of Foxm1 controls alveolar myofibroblast proliferation and differentiation during alveologenesis [J]. *Cell Death Dis*, 2021, 12(9): 841.
- [7] YAO R S, JIANG H, MA Y H, et al. PRMT7 induces epithelial-to-mesenchymal transition and promotes metastasis in breast cancer [J]. *Cancer Res*, 2014, 74(19): 5656–5667.
- [8] ASTER J C, PEAR W S, BLACKLOW S C. The varied roles of Notch in cancer [J]. *Annu Rev Pathol*, 2017, 12: 245–275.
- [9] LI W J, HE Y H, YANG J J, et al. Profiling PRMT methylome reveals roles of hnRNPA1 arginine methylation in RNA splicing and cell growth [J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 1946.
- [10] JEONG H J, LEE S J, LEE H J, et al. PRMT7 promotes myoblast differentiation via methylation of p38MAPK on arginine residue 70 [J]. *Cell Death Differ*, 2020, 27(2): 573–586.
- [11] CHEN M, WANG Y B, LIN L M, et al. PRMT7 is involved in regulation of germ cell proliferation during embryonic stage [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2020, 533(4): 938–944.
- [12] LIU L X, ZHANG X L, DING H Y, et al. Arginine and lysine methylation of MRPS23 promotes breast cancer metastasis through regulating OXPHOS [J]. *Oncogene*, 2021, 40(20): 3548–3563.
- [13] SHEN T, NI T, CHEN J X, et al. An enhancer variant at 16q22.1 predisposes to hepatocellular carcinoma via regulating PRMT7 expression [J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1): 1232.
- [14] ROPER N, VELEZ M J, CHIAPPORI A, et al. Notch signaling and efficacy of PD-1/PD-L1 blockade in relapsed small cell lung cancer [J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 3880.
- [15] GENG Y W, FAN J, CHEN L Y, et al. A Notch-dependent inflammatory feedback circuit between macrophages and cancer cells regulates pancreatic cancer metastasis [J]. *Cancer Res*, 2021, 81(1): 64–76.
- [16] HE H D, SHAO X N, LI Y N, et al. Targeting signaling pathway networks in several malignant tumors: progresses and challenges [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 675675.
- [17] ZHOU B H, LIN W L, LONG Y L, et al. Notch signaling pathway: architecture, disease, and therapeutics [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2022, 7(1): 95.
- [18] HARADA Y, YAMADA M, IMAYOSHI I, et al. Cell cycle arrest determines adult neural stem cell ontogeny by an embryonic Notch-nonoscillatory Hey1 module [J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 6562.
- [19] ZHU J J, LI X, CAI X L, et al. Arginine monomethylation by PRMT7 controls MAVS-mediated antiviral innate immunity [J]. *Mol Cell*, 2021, 81(15): 3171–3186.e8.

(收稿日期: 2022-07-22 修回日期: 2022-09-29)