

# SET结构域赖氨酸甲基转移酶8在肿瘤发生发展中的作用

杨尚臻<sup>1,2</sup>, 贺信橙<sup>1,2</sup>, 白俊<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>西安医学院, 陕西 西安

<sup>2</sup>陕西省人民医院肿瘤内科, 陕西 西安

收稿日期: 2022年8月13日; 录用日期: 2022年9月7日; 发布日期: 2022年9月14日

## 摘要

SET8, 也称PR-set7、SETD8或KMT5A, 是迄今为止发现的唯一能够特异性单甲基化组蛋白H4赖氨酸20位的赖氨酸甲基转移酶。SET8参与调控DNA修复、基因转录、细胞周期及细胞凋亡等重要生理过程。SET8的异常表达, 能够促进肿瘤的增殖、侵袭和转移, 可预测肿瘤的不良预后。现就结构、其在肿瘤发生发展中的作用以及目前相关靶向抑制剂予以综述, 探讨其调控机制以及靶向治疗的前景。

## 关键词

SET8, 甲基化, 肿瘤

# The Role of SET8 in Tumorigenesis and Tumor Development

Shangzhen Yang<sup>1,2</sup>, Xincheng He<sup>1,2</sup>, Jun Bai<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>Xi'an Medical University, Xi'an Shaanxi

<sup>2</sup>Department of Medical Oncology, Shaanxi Provincial People's Hospital, Xi'an Shaanxi

Received: Aug. 13<sup>th</sup>, 2022; accepted: Sep. 7<sup>th</sup>, 2022; published: Sep. 14<sup>th</sup>, 2022

## Abstract

SET8, also known as PR-SET7, SETD8 or KMT5A, is the only lysine methyltransferase that can specifically monomethylate lysine 20 of histone H4. SET8 is involved in the regulation of important physiological processes such as DNA repair, gene transcription, cell cycle and apoptosis. Abnormal

\*通讯作者。

**expression of SETD8 promotes tumor proliferation, invasion and metastasis, and predicts poor tumor prognosis. This article reviews the structure of SET8, its role in tumor development and current related targeted inhibitors, and discusses its regulatory mechanism and the prospect of targeted therapy.**

## Keywords

**SET8, Monomethylation, Tumor**

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

蛋白质翻译后的化学修饰调控在有机体的发育和疾病过程中发挥重要的作用，其中甲基转移酶介导的蛋白质甲基化是一种至关重要且必不可少的化学修饰方式。赖氨酸甲基化由蛋白质赖氨酸甲基转移酶 (Protein lysine methyltransferases, PKMTs) 催化，其通过 S-腺苷甲硫氨酸依赖的方式催化赖氨酸  $\epsilon$  基团甲基化发挥调控作用。SET8 属于蛋白赖氨酸甲基转移酶家族，其包含进化保守的 SET 结构域，SET 结构域将 S-腺苷-L-甲硫氨酸 (S-adenosyl-L-methionine, AdoMet) 转移 1~3 个甲基基团到目标赖氨酸  $\epsilon$ -氨基基团上 ( $\epsilon$ -amino group)，分别使赖氨酸发生单甲基化、二甲基化、三甲基化[1]。研究发现 SET8 在细胞增殖、细胞代谢以及细胞周期调控等方面发挥着至关重要的作用。随着对肿瘤研究的不断深入，发现 SET8 在肿瘤的发生过程中异常表达，提示 SET8 在肿瘤的发生发展中扮演着重要角色。

## 2. SET8 结构

SET8 又被称为 PR-set7、SETD8 或 KMT5A，其编码基因定位于 12q24.31，包含 25,586 个碱基对，是现今发现的唯一能够特异性单甲基化组蛋白 H4 赖氨酸 20 位 (Histone H4 lysine 20, H4K20) 的赖氨酸甲基转移酶[2]。SET8 包含高度保守的 SET 结构域、PIP-box、D-box 和 Cdk1/CycB [3] [4]，在空间结构上形成 C-侧翼、SET-I、核心 SET 结构域和 N-侧翼。SET8 的单甲基化活性是由 SET 域内保守的 Tyr334 决定的，它与 SET8 的单甲基化赖氨酸产物形成氢键，阻止产物进一步甲基化[5]。SET8 通过多价相互作用使其 i-SET 和 c-SET 结构域与核小体结合[6]。SET8 可以促进细胞高效增殖，同时保护自己免受外源 DNA 损伤。在 SET8 缺失的情况下，细胞周期虽然可以通过初始的 S 和 M 期，但最终会导致细胞周期延迟，出现 DNA 损伤以及染色体凝缩[7]。PIP Box 位于 SET 区上游，通过与增殖细胞核抗原 (Proliferating Cell Nuclear Antigen, PCNA) 结合形成刺激因子，促进 SET8 在 S 期被 CRL4<sup>CDT2</sup> 泛素连接酶以依赖 PCNA 的方式靶向降解[8]，从而调控细胞周期。相比之下，D-box 和 Cdk1/CycB 通过在 G1~G2 早期使 SET8 的丝氨酸残基 S29 发生磷酸化，从而抑制 APC/C 介导的泛素化降解，这对于维持 SET8 的稳定性十分重要[9]。

## 3. SET8 的作用靶点

### 3.1. 组蛋白

大量研究表明组蛋白 H4 赖氨酸 20 甲基化 (H4K20me) 对于维持基因组的完整性至关重要，如 DNA 损伤修复、DNA 复制和染色质固缩。SET8 单甲基化 H4K20 发生在 S 期晚期[10]，通过招募特定的调节蛋白引起转录抑制[11]，然而有研究发现 SET8 参与雄激素受体介导的转录激活[12]。在 H4K20me1 的基

基础上, H4K20 还可分别由 SUV4-20h1 (Suppressor of variegation 4-20 homolog 1)和 SUV4-20h2 (Suppressor of variegation 3~9 homolog 2)催化发生双甲基化(H4K20me<sub>2</sub>)和三甲基化(H4K20me<sub>3</sub>), 目前认为 SET8 和 SUV4-20H 甲基转移酶对于 H4K20 的甲基化有协同作用[13]。研究发现 SET8 单甲基化 H4K20, 抑制核仁和线粒体的活性, 从而抑制细胞衰老。在癌基因诱导的细胞衰老过程中, 由于蛋白酶体的选择性降解, SET8 的表达下调, 导致人成纤维细胞生长停滞和衰老, 依赖 H4K20 单甲基化调控的核糖体蛋白(RP)基因和衰老相关基因表达上调, 促进细胞衰老[14]。

### 3.2. 非组蛋白

越来越多的证据表明, 非组蛋白底物的赖氨酸甲基化修饰在肿瘤的发生发展中发挥着重要作用。SET8 能够通过甲基化调控非组蛋白底物的功能, 其中常见的非组蛋白底物包括 p53、PCNA、Wnt 和 Twist 等。SET8 单甲基化 p53 蛋白第 382 位点的赖氨酸(p53K382me<sub>1</sub>), 促进了 L3MBTL1 与 p53 在细胞中的相互作用, 从而抑制了癌细胞中 p53 依赖的反式激活[15]。SET8 通过催化 Numb 的甲基化进一步调节 p53 介导的凋亡途径。Numb 是一种存在于哺乳动物中的多种异构体的蛋白质, 被证明与 p53 和 E3 泛素连接酶 Mdm2 形成复合体。SET8 甲基化 Numb 的磷酸酪氨酸结合位点, 阻断 Numb 与 p53 的结合, 促进 p53 泛素化降解, 从而通过 p53-PUMA 通路发挥抑制凋亡的作用[16]。最近研究发现, p53 可能协助 SET8 诱导胃癌细胞衰老[17]。p53 是重要的肿瘤抑制因子, 因此研究其调控机制对了解肿瘤的发生有重要的意义。

PCNA 是一类存在于增殖细胞中的阶段性表达的蛋白质, 可作为评价细胞增殖状态的一个指标。PCNA 在 DNA 复制、DNA 修复、细胞周期调控、染色质重塑、姐妹染色单体凝缩等过程中发挥着重要作用[18]。SET8 通过甲基化 PCNA 蛋白第 248 位点的赖氨酸, 增强了 PCNA 与人皮瓣核酸内切酶(Flap endonuclease 1, FEN1)的相互作用, 促进肿瘤的发生[19]。此外, PCNA 甲基化的缺乏也可以阻止冈崎片段的成熟, 从而抑制 DNA 复制过程, 诱导 DNA 的损伤[19]。因此 SET8 甲基化 PCNA 过程为癌症治疗提供一种新的思路。

Wnt/ $\beta$ -catenin 信号传导通路中, 在 Wnt 刺激下, 转录因子淋巴增强因子 1/T 细胞因子 4 通过招募 SET8 激活基因转录[20]。此外有实验发现 SET8 与 Twist 直接相互作用促进肿瘤细胞上皮间质转化及转移[21]。

## 4. SET8 与肿瘤

近年来, 研究发现 SET8 与胃癌、肝癌、乳腺癌、前列腺癌及结直肠癌等肿瘤的发生有关。

在前列腺癌中, SET8 在二氢睾酮的作用下富集于前列腺特异性抗原(Prostate-specific antigen, PSA)基因的启动子区域, 使该区域的 H4K20me<sub>1</sub> 增加, SET8 与雄激素受体共同作用介导 PSA 的基因转录激活, 从而促进前列腺癌细胞的增殖[12]。随后发现, SET8 诱导上皮间质转化, 并与锌指 E-box 结合同源盒 1 (Zinc finger E-box binding homeobox 1, Zeb1)共同抑制下游 E 钙黏蛋白的表达, 促进前列腺癌细胞转移[22]。

细胞实验表明 SET8 是 MiR-502 的直接靶点[23]。在乳腺癌中, MiR-502 抑制乳腺癌细胞增殖。MiR-502 直接靶向 SET8 的 3'-UTR 并负向调控其表达, SET8 表达上调提示乳腺癌预后不良[23]。研究发现 SET8 是缺氧诱导因子(Hypoxia inducible factor-1, HIF) 1 $\alpha$  的下游靶点, SET8 受到 HIF1 $\alpha$  的正性调控。SET8 通过 HIF1 $\alpha$  促进糖代谢, 增强了乳腺癌的增殖能力。SET8、HDAC2 和 PHD1 协同维持 HIF1 $\alpha$  蛋白的稳定性, 促进了肿瘤细胞营养物质的供应[24]。TCGA 数据库分析发现在发生乳腺癌转移的患者中, SET8 的表达显著升高[24], SET8 与 Twist 相互作用促进了乳腺癌细胞的上皮间质转化及其转移[21]。在结直肠癌中, SET8 与 Twist 同样促进了乳腺癌细胞的上皮间质转化及转移[25]。因此 SET8 可能是乳腺癌和结直肠癌的潜在治疗靶点。

研究表明, SETD8 可以通过介导受体酪氨酸激酶样孤儿受体 1 (Recombinant receptor tyrosine kinase like OKLan receptor 1, ROR1) 的活性, 促进干细胞和上皮-间质转化相关分子的表达, 促进胰腺癌细胞的侵袭和迁移[26]。

通过对 100 例胃癌标本进行免疫组化, 分析 SET8 的表达与胃癌风险及预后的关系后发现, SET8 的表达水平越低, 患者的生存率越高, 这说明 SET8 可能促进胃癌的发生发展[27]。但有趣的是, 通过肿瘤异种移植实验发现, 抑制 SET8 后, 治疗组的肿瘤相比对照组更大, 说明 SET8 可能抑制胃癌的增殖和转移[17]。最近研究发现, 沉默 SET8 的表达可下调肿瘤干细胞相关基因(LSD1 和 SOX2)的表达, 抑制胃腺癌细胞增殖、转移和侵袭[28]。因此 SET8 对于胃癌发生发展的作用仍有待验证。

近期研究发现, 在体内和体外, SET8 表达下调抑制肝癌细胞的增殖、转移和侵袭, SET8 过表达促进肝癌细胞增殖、转移和侵袭。而细胞实验证明敲除 SET8 后, 多西他赛显著抑制肝癌细胞生长, 这可能与提高了 SMMC-7721 细胞对多西他赛的化疗敏感性有关[29]。因此靶向 SET8 治疗肝癌可以抑制肝癌细胞的增殖和侵袭, 并增加其对化疗的敏感性。Jie 等[30]发现禁食可降低细胞活力, 下调 SET8 蛋白表达, 上调 Keap1 蛋白表达, 增加活性氧生成, 促进 HCC 细胞凋亡。

此外, 研究还发现 SET8 在卵巢癌、肾透明细胞癌、神经胶质瘤、肾细胞癌中表达上调[31] [32] [33] [34]。因此 SET8 可能是肿瘤预后的关键标志物和预测因子, 这为后续靶向 SET8 的抗癌药物的研发提供理论依据。

## 5. SET8 抑制剂

首次被报道的 SET8 抑制剂为氢酸和百里酚酞, 它们在体外抑制 SET8 的  $IC_{50}$  值分别为  $3.8 \mu\text{m}$  和  $9.0 \mu\text{m}$  [35]。通过基因筛选, 又发现了另一种 SET8 抑制剂 EBI-099,  $IC_{50}$  值为  $4.7 \mu\text{m}$ , 对 SET8 表现出较强的抑制作用。2012 年 Mai 等[36]分析合成了 MC1946、MC1947、MC1948 和 MC2569, 其中 MC1947 能够诱导癌细胞凋亡和粒细胞分化, MC1946 和 MC1948 可选择性抑制 SET8, 而 MC1947 和 MC2569 同时抑制 SET8 和 EZH2。2014 年 Jin 等[37] [38]筛选发现 UNC0379,  $IC_{50}$  值为  $7.3 \pm 1.0 \mu\text{m}$ 。UNC0379 被认定为第一种具有良好选择性和抑制性的 SET8 竞争性抑制剂。此外, UNC0379 已经被证实可以降低高危神经母细胞瘤中 p53 K382me1 的数量, 激活 p53 信号通路, 诱导细胞凋亡[39]。随后通过高通量筛选, 发现 SPS8I1、SPS8I2 和 SPS8I3 可以靶向抑制 SET8,  $IC_{50}$  值分别为  $0.21 \pm 0.03 \mu\text{m}$ ,  $0.50 \pm 0.20 \mu\text{m}$ ,  $0.70 \pm 0.20 \mu\text{m}$ , 但其抑制 SET8 的机制并不相同[40]。以上资料提示, 目前尚无一种 SET8 抑制剂进入临床应用, 因此其临床价值有待于对 SET8 的进一步研究, 相信会有更多抑制剂被发现。

## 6. 总结与展望

SET8 作为一种 KMT 相关的甲基化转移酶, 其在生物体的生物学行为及过程中发挥重要作用; 而其在肿瘤发生发展中的研究虽然取得一些进展, 但目前研究结果存在分歧, 可能与瘤种、不同的研究方法等有关, 未来有待于进一步阐明其作用机制。而深入筛选并研究其抑制剂也将是筛选抗肿瘤药物的一种方法, 未来前景广阔。因此, 深入探索 SET8 在肿瘤中的作用, 为肿瘤研究提供新的方向, 为肿瘤的靶向治疗提供新的理论依据。

## 参考文献

- [1] Guo, H.B. and Guo, H. (2007) Mechanism of Histone Methylation Catalyzed by Protein Lysine Methyltransferase SET7/9 and Origin of Product Specificity. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **104**, 8797-8802. <https://doi.org/10.1073/pnas.0702981104>
- [2] Chin, H.G., Esteve, P.O., Ruse, C., et al. (2020) The Microtubule-Associated Histone Methyltransferase SET8, Facili-



- tated by Transcription Factor LSF, Methylates Alpha-Tubulin. *Journal of Biological Chemistry*, **295**, 4748-4759. <https://doi.org/10.1074/jbc.RA119.010951>
- [3] Xiao, B., Jing, C., Kelly, G., *et al.* (2005) Specificity and Mechanism of the Histone Methyltransferase Pr-Set7. *Genes & Development*, **19**, 1444-1454. <https://doi.org/10.1101/gad.1315905>
- [4] Centore, R.C., Havens, C.G., Manning, A.L., *et al.* (2010) CRL4(Cdt2)-Mediated Destruction of the Histone Methyltransferase Set8 Prevents Premature Chromatin Compaction in S Phase. *Molecular Cell*, **40**, 22-33. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2010.09.015>
- [5] Luo, M. (2018) Chemical and Biochemical Perspectives of Protein Lysine Methylation. *Chemical Reviews*, **118**, 6656-6705. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.8b00008>
- [6] Girish, T.S., Mcginty, R.K. and Tan, S. (2016) Multivalent Interactions by the Set8 Histone Methyltransferase with Its Nucleosome Substrate. *Journal of Molecular Biology*, **428**, 1531-1543. <https://doi.org/10.1016/j.jmb.2016.02.025>
- [7] Oda, H., Okamoto, I., Murphy, N., *et al.* (2009) Monomethylation of Histone H4-lysine 20 Is Involved in Chromosome Structure and Stability and Is Essential for Mouse Development. *Molecular and Cellular Biology*, **29**, 2278-2295. <https://doi.org/10.1128/MCB.01768-08>
- [8] Hayashi, A., Giakoumakis, N.N., Heidebrecht, T., *et al.* (2018) Direct Binding of Cdt2 to PCNA Is Important for Targeting the CRL4(Cdt2) E3 Ligase Activity to Cdt1. *Life Science Alliance*, **1**, e201800238. <https://doi.org/10.26508/lsa.201800238>
- [9] Zheng, N., Dai, X., Wang, Z., *et al.* (2016) A New Layer of Degradation Mechanism for PR-Set7/Set8 during Cell Cycle. *Cell Cycle*, **15**, 3042-3047. <https://doi.org/10.1080/15384101.2016.1234552>
- [10] Li, Y., Armstrong, R.L., Duronio, R.J., *et al.* (2016) Methylation of Histone H4 Lysine 20 by PR-Set7 Ensures the Integrity of Late Replicating Sequence Domains in Drosophila. *Nucleic Acids Research*, **44**, 7204-7218. <https://doi.org/10.1093/nar/gkw333>
- [11] Kalakonda, N., Fischle, W., Bocconi, P., *et al.* (2008) Histone H4 Lysine 20 Monomethylation Promotes Transcriptional Repression by L3MBTL1. *Oncogene*, **27**, 4293-4304. <https://doi.org/10.1038/onc.2008.67>
- [12] Yao, L., Li, Y., Du, F., Han, X., *et al.* (2014) Histone H4 Lys 20 Methyltransferase SET8 Promotes Androgen Receptor-Mediated Transcription Activation in Prostate Cancer. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **450**, 692-696. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2014.06.033>
- [13] Jorgensen, S., Schotta, G. and Sorensen, C.S. (2013) Histone H4 Lysine 20 Methylation: Key Player in Epigenetic Regulation of Genomic Integrity. *Nucleic Acids Research*, **41**, 2797-2806. <https://doi.org/10.1093/nar/gkt012>
- [14] Tanaka, H., Takebayashi, S.I., Sakamoto, A., *et al.* (2017) The SETD8/PR-Set7 Methyltransferase Functions as a Barrier to Prevent Senescence-Associated Metabolic Remodeling. *Cell Reports*, **18**, 2148-2161. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2017.02.021>
- [15] West, L.E., Roy, S., Lachmi-Weiner, K., *et al.* (2010) The MBT Repeats of L3MBTL1 Link SET8-Mediated p53 Methylation at Lysine 382 to Target Gene Repression. *Journal of Biological Chemistry*, **285**, 37725-37732. <https://doi.org/10.1074/jbc.M110.139527>
- [16] Colaluca, I.N., Basile, A., Freiburger, L., *et al.* (2018) A Numb-Mdm2 Fuzzy Complex Reveals an Isoform-Specific Involvement of Numb in Breast Cancer. *Journal of Cell Biology*, **217**, 745-762. <https://doi.org/10.1083/jcb.201709092>
- [17] Zhang, X., Peng, Y., Yuan, Y., *et al.* (2020) Histone Methyltransferase SET8 Is Regulated by miR-192/215 and Induces Oncogene-Induced Senescence via p53-Dependent DNA Damage in Human Gastric Carcinoma Cells. *Cell Death & Disease*, **11**, Article No. 937. <https://doi.org/10.1038/s41419-020-03130-4>
- [18] Cardano, M., Tribioli, C. and Prosperi, E. (2020) Targeting Proliferating Cell Nuclear Antigen (PCNA) as an Effective Strategy to Inhibit Tumor Cell Proliferation. *Current Cancer Drug Targets*, **20**, 240-252. <https://doi.org/10.2174/1568009620666200115162814>
- [19] Takawa, M., Cho, H.S., Hayami, S., *et al.* (2012) Histone Lysine Methyltransferase SETD8 Promotes Carcinogenesis by Dereulating PCNA Expression. *Cancer Research*, **72**, 3217-3227. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-11-3701>
- [20] Li, Z., Nie, F., Wang, S. and Li, L. (2011) Histone H4 Lys 20 Monomethylation by Histone Methylase SET8 Mediates Wnt Target Gene Activation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **108**, 3116-3123. <https://doi.org/10.1073/pnas.1009353108>
- [21] Yang, F., Sun, L., Li, Q., *et al.* (2012) SET8 Promotes Epithelial-Mesenchymal Transition and Confers TWIST Dual Transcriptional Activities. *EMBO Journal*, **31**, 110-123. <https://doi.org/10.1038/emboj.2011.364>
- [22] Hou, L., Li, Q., Yu, Y., *et al.* (2016) SET8 Induces Epithelialmesenchymal Transition and Enhances Prostate Cancer Cell Metastasis by Cooperating with ZEB1. *Molecular Medicine Reports*, **13**, 1681-1688. <https://doi.org/10.3892/mmr.2015.4733>

- [23] Liu, B., Zhang, X., Song, F., *et al.* (2016) MiR-502/SET8 Regulatory Circuit in Pathobiology of Breast Cancer. *Cancer Letters*, **376**, 259-267. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2016.04.008>
- [24] Huang, R., Yu, Y., Zong, X., *et al.* (2017) Monomethyltransferase SETD8 Regulates Breast Cancer Metabolism via Stabilizing Hypoxia-Inducible Factor 1alpha. *Cancer Letters*, **390**, 1-10. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2016.12.038>
- [25] Vu, T. and Datta, P.K. (2017) Regulation of EMT in Colorectal Cancer: A Culprit in Metastasis. *Cancers (Basel)*, **9**, 171-193. <https://doi.org/10.3390/cancers9120171>
- [26] Liu, M., Shi, Y., Hu, Q., *et al.* (2021) SETD8 Induces Stemness and Epithelial-Mesenchymal Transition of Pancreatic Cancer Cells by Regulating ROR1 Expression. *Acta Biochimica et Biophysica Sinica (Shanghai)*, **53**, 1614-1624. <https://doi.org/10.1093/abbs/gmab140>
- [27] Shi, X.L., Guo, Z.J., Wang, X.L., *et al.* (2015) SET8 Expression Is Associated with Overall Survival in Gastric Cancer. *Genetics and Molecular Research*, **14**, 15609-15615. <https://doi.org/10.4238/2015.December.1.12>
- [28] Piao, L., Che, N., Li, H., *et al.* (2020) SETD8 Promotes Stemness Characteristics and Is a Potential Prognostic Biomarker of Gastric Adenocarcinoma. *Experimental and Molecular Pathology*, **117**, Article ID: 104560. <https://doi.org/10.1016/j.yexmp.2020.104560>
- [29] Wu, J., Qiao, K., Du, Y., *et al.* (2020) Downregulation of Histone Methyltransferase SET8 Inhibits Progression of Hepatocellular Carcinoma. *Scientific Reports*, **10**, Article No. 4490. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-61402-7>
- [30] Qi, J., Chen, X., Wu, Q., *et al.* (2020) Fasting Induces Hepatocellular Carcinoma Cell Apoptosis by Inhibiting SET8 Expression. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, **2020**, Article ID: 3985089. <https://doi.org/10.1155/2020/3985089>
- [31] Wada, M., Kukita, A., Sone, K., *et al.* (2020) Epigenetic Modifier SETD8 as a Therapeutic Target for High-Grade Serous Ovarian Cancer. *Biomolecules*, **10**, Article No. 1686. <https://doi.org/10.3390/biom10121686>
- [32] Zhang, S., Guo, Z., Xu, J., *et al.* (2017) miR-502-Mediated Histone Methyltransferase SET8 Expression Is Associated with Clear Cell Renal Cell Carcinoma Risk. *Oncology Letters*, **14**, 7131-7138. <https://doi.org/10.3892/ol.2017.7115>
- [33] Ma, Z. (2018) Downregulation of SETD8 by miR-382 Is Involved in Glioma Progression. *Pathology Research and Practice*, **214**, 356-360. <https://doi.org/10.1016/j.prp.2018.01.004>
- [34] Li, X., Liu, Z., Xia, C., *et al.* (2022) SETD8 Stabilized by USP17 Epigenetically Activates SREBP1 Pathway to Drive Lipogenesis and Oncogenesis of ccRCC. *Cancer Letters*, **527**, 150-163. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2021.12.018>
- [35] Milite, C., Feoli, A., Viviano, M., *et al.* (2016) Progress in the Development of Lysine Methyltransferase SETD8 Inhibitors. *ChemMedChem*, **11**, 1680-1685. <https://doi.org/10.1002/cmdc.201600272>
- [36] Valente, S., Lepore, I., Dell'aversana, C., *et al.* (2012) Identification of PR-SET7 and EZH2 Selective Inhibitors Inducing Cell Death in Human Leukemia U937 Cells. *Biochimie*, **94**, 2308-2313. <https://doi.org/10.1016/j.biochi.2012.06.003>
- [37] Ma, A., Yu, W., Xiong, Y., *et al.* (2014) Structure-Activity Relationship Studies of SETD8 Inhibitors. *MedChemComm*, **5**, 1892-1898. <https://doi.org/10.1039/C4MD000317A>
- [38] Ma, A., Yu, W., Li, F., *et al.* (2014) Discovery of a Selective, Substrate-Competitive Inhibitor of the Lysine Methyltransferase SETD8. *Journal of Medicinal Chemistry*, **57**, 6822-6833. <https://doi.org/10.1021/jm500871s>
- [39] Veschi, V., Liu, Z., Voss, T.C., *et al.* (2017) Epigenetic siRNA and Chemical Screens Identify SETD8 Inhibition as a Therapeutic Strategy for p53 Activation in High-Risk Neuroblastoma. *Cancer Cell*, **31**, 50-63. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2016.12.002>
- [40] Blum, G., Ibanez, G., Rao, X., *et al.* (2014) Small-Molecule Inhibitors of SETD8 with Cellular Activity. *ACS Chemical Biology*, **9**, 2471-2478. <https://doi.org/10.1021/cb500515r>