

综述

DDAH1参与调控精氨酸代谢介导肿瘤发展的研究进展

梁飞腾^{1,2}, 邓琼², 王铸², 梁辉^{1,2*}⁽¹⁾广东医科大学第一临床医学院, 湛江 524000; ⁽²⁾深圳市龙华区人民医院泌尿外科, 深圳 518000)

摘要: 代谢重编程是恶性肿瘤的标志之一。调控肿瘤的代谢重编程过程可以用来诊断、监测和治疗癌症。精氨酸在肿瘤生长中发挥重要作用, 精氨酸代谢紊乱可能影响肿瘤的进展。双甲基精氨酸水解酶亚基1[N(G),N(G)-dimethylarginine dimethylamino hydrolase 1, DDAH1]可以通过DDAH1/不对称二甲精氨酸(asymmetric dimethylarginine, ADMA)/一氧化氮(nitric oxide, NO)通路参与调控精氨酸的代谢, 进而影响肿瘤的进展。本文主要综述DDAH1代谢通路及其调节机制、DDAH1在肿瘤中的研究进展, 以及针对DDAH1靶向分子抑制剂的临床转化研究, 旨在系统地展示DDAH1在肿瘤诊断、监测和治疗中的分子病理机制研究进展与临床转化领域的应用前景。

关键词: DDAH1; 精氨酸代谢; 肿瘤

Progress of DDAH1 involvement in arginine metabolism in tumors

LIANG Feiteng^{1,2}, DENG Qiong², WANG Zhu², LIANG Hui^{1,2*}⁽¹⁾The First Clinical College of Guangdong Medical University, Zhanjiang 524000, China;⁽²⁾Department of Urology, Longhua District People's Hospital, Shenzhen 518000, China)

Abstract: Metabolic reprogramming represents a characteristic feature of malignancy, which can be exploited for the diagnosis, monitoring, and treatment of cancer. Dysregulation of the L-arginine metabolic pathway has been consistently detected in tumors, and DDAH1 is involved in the metabolism of arginine through the DDAH1/ADMA/NO pathway, by affecting tumor progression. This review primarily elucidates the DDAH1 metabolic pathway, the regulation of DDAH1, and the research progress in DDAH1 with respect to tumors. Additionally, the latest progress in the clinical translation of DDAH1-targeted molecular inhibitors is discussed, which provides novel insights for cancer treatment.

Key Words: DDAH1; arginine metabolic; tumor

肿瘤的细胞代谢与正常组织的细胞代谢不同, 其中, 代谢重编程是公认的癌症标志之一, 在此过程中代谢酶、上游调节分子和下游代谢产物的特征发生改变^[1]。这些代谢重编程过程中的酶在肿瘤的细胞周期、DNA损伤修复、细胞增殖、

存活、凋亡以及肿瘤微环境调控中起到重要作用^[2]。研究发现, 精氨酸在肿瘤中代谢紊乱^[3,4]。另外, 研究发现, 双甲基精氨酸水解酶亚基1[N(G),N(G)-dimethylarginine dimethylamino hydrolase 1, DDAH1]可以通过ADMA/NO通路参与调控精氨酸

收稿日期: 2023-01-16

基金项目: 广东省医学科学技术研究基金项目(B2022065)

第一作者: E-mail: 18895382399@163.com

*通信作者: E-mail: lianghui8689@smu.edu.cn

代谢, 进而影响肿瘤的进展^[5]。本文对DDAH1代谢通路及其调节机制、DDAH1在肿瘤中的研究进展, 以及针对DDAH1靶向分子抑制剂临床转化的应用进展进行综述。

1 DDAH1简介

双甲基精氨酸水解酶[N(G), N(G)-dimethylarginine dimethylamino hydrolase, DDAH]是代谢ADMA的一种酶, 首次是在大鼠体内发现并被纯化的^[6]。DDAH有2个亚基, 分别命名为DDAH1和DDAH2。人类DDAH1和DDAH2的基因结构编码区高度保守, 分别位于1p22和6p21.3^[6]。研究者检测了50个人体组织中DDAH1和DDAH2 mRNA的表达水平, 发现DDAH1主要表达在大脑区域、免疫细胞和发育过程中, 而DDAH2主要表达在含有内皮型一氧化氮合酶的高度血管化组织和含诱导性一氧化氮合酶的免疫组织中^[7]。两种亚型中, DDAH1(而非DDAH2)主要负责ADMA代谢的同工酶, 原因如下^[5]: (1) DDAH1敲除小鼠的组织无DDAH1活性; (2) 沉默血管内皮细胞中的DDAH1会导致ADMA积累和NO产生减少, 而沉默DDAH2则无影响。最初有研究报道, 纯化的重组DDAH2可代谢单甲基精氨酸, 但后续研究未能在体外重现DDAH2的代谢活性。

2 DDAH参与调控精氨酸代谢生成NO

NO是一氧化氮合酶(nitric oxide synthase, NOS)催化反应的产物。NO在肿瘤中有双面性, 既可促进肿瘤进展又可抑制肿瘤进展, 取决于NO浓度、作用时间和肿瘤类型^[8]。NO被证实参与调控不同的癌症相关事件, 包括血管生成、细胞凋亡、细胞周期、侵袭和转移等, 相关综述已有大量文献参考, 在此不再赘述。

NOS催化蛋白源氨基酸中的精氨酸转化为NO和瓜氨酸。所有3种NOS异构体(内皮型NOS、神经元型NOS和诱导型NOS)都被ADMA和L型单甲基精氨酸内源性抑制^[9]。这些内源性抑制剂在体内合成如下^[5]: 翻译后的蛋白质在蛋白甲基转移酶催化下, 在精氨酸氨基端甲基化, 然后释放到细胞质中。精氨酸氨基端甲基化的蛋白质在蛋白水解酶的催化下水解成单甲基精氨酸和ADMA。这两种

游离的甲基化精氨酸是NOS抑制剂。DDAH1负责细胞内的ADAM代谢, 将其转化为瓜氨酸和二甲胺(图1)。

3 DDAH1的调节

3.1 DDAH1活性的翻译后调节剂

对牛脑中提取的DDAH1进行研究发现, 磷酸盐或咪唑可去除DDAH1中结合的锌离子导致其活性增加, 从而证明锌离子是DDAH1的抑制剂^[10]。NO是一种可逆的DDAH1活性抑制剂。NO通过DDAH1活性位点半胱氨酸残基的S-亚硝基化, 抑制DDAH1活性, 随后DDAH1底物ADMA和单甲基精氨酸(monomethyl arginine, NMMA)累积到一定程度, 可反过来可逆地抑制NOS酶, 形成一个反馈回路^[11]。

迄今为止, 有大量内源性化合物、维生素和治疗剂被鉴定为DDAH1激活剂或抑制剂, 但不改变基因表达, 如17 β -雌二醇、胰岛素、维生素E和抗氧化剂普罗布考可作为DDAH1激活剂^[5], 而细胞因子TNF- α 、葡萄糖、s-亚硝基同型半胱氨酸、促红细胞生成素以及一些氨基酸衍生物^[12](NG-羟基-L-精氨酸、N^o, N^o-二甲基-L-瓜氨酸和N^o, N^o-二甲基-N^o-羟基-L-瓜氨酸)是DDAH1活性的重要抑制剂^[5](表1)。

3.2 DDAH1转录和转录后调控

由于DDAH1 3'UTR特别长, 约2971 bp, 可能受多个microRNA的调控。一项研究发现, 与正常

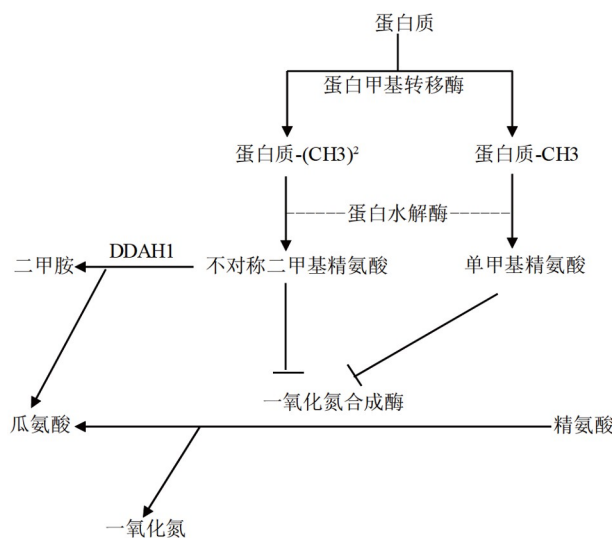


图1 DDAH参与精氨酸代谢示意图

表1 参与DDAH1调节的分子分类

项目	类别	名称
翻译后调节剂	激动剂	17 β -雌二醇
		胰岛素
		维生素E
		普罗布考
	抑制剂	锌
		NO
		TNF- α
		葡萄糖
		S-亚硝基同型半胱氨酸
		促红细胞生成素 氨基酸衍生物
转录及转录后调控	正调控	法尼醇X受体
		金属反应因子1
		甾醇反应元件结合蛋白2
	负调控	MiR-193b
		MiR-21
		MiR219-5p
		叉头转录因子O亚型1

乳腺上皮细胞相比,侵袭性MDA-MB-231、MDA-MB-453和BT549乳腺癌细胞系中DDAH1表达增高,并且其表达与miR-193b表达呈负相关^[13]。随后,在DDAH1+MDA-MB-231细胞中,miR-193b的异位表达降低了DDAH1的表达水平并抑制ADMA向瓜氨酸的转化,同时在DDAH1-MCF7细胞中,靶向抑制miR-193b导致DDAH1的表达水平上升。最后,荧光素酶报告基因实验结果表明,DDAH1是miR-193b的靶基因。另外一项研究报道,miR-193b为乳腺癌的肿瘤抑制因子,并且在黑色素瘤、肝癌和前列腺癌等其他实体瘤中表达下调^[5]。因此,miR-193b可能是多种癌症中DDAH1表达的重要调节因子。除miR-193b外,miR-21也参与调节DDAH1表达。研究表明,miR-21可以直接调节DDAH1表达^[14],在人脐静脉内皮细胞(human umbilic vein endothelial cells, HUVECs)中,抑制miR-21导致DDAH1表达增加,同理,过表达miR-21对DDAH1表现出抑制作用^[15]。在慢性缺氧引起肺动脉高压的研究中,缺氧抑制了肺血管细胞中DDAH1的表达而miR-21的表达增加,反向验证发现,抑制miR-21的表达使

DDAH1表达增加并且缓解了低氧诱导肺动脉高压的进展^[16]。此外,另一项研究发现,在HUVECs中,NRP1通过miR-219-5p的转录介导机制对DDAH1表达进行调节^[17]。尽管miR219-5p尚未在癌症相关机制中有过详细的研究报道,但其在结肠癌^[18,19]和卵巢癌^[20]中的肿瘤抑制作用可能与DDAH1相关。

进一步研究发现,白介素1 β 刺激大鼠平滑肌细胞后,DDAH1蛋白表达水平以时间和剂量依赖性方式增加^[21]。叉头转录因子O亚型1可作为DDAH1的负调节剂调节内皮细胞活化^[22]。法尼醇X受体的激动剂通过启动子FXR反应元件诱导肝DDAH1转录,导致血浆ADMA减少^[23]。此外,金属反应因子1可通过DDAH1启动子中的直接结合位点促进DDAH1表达^[24],如在肝癌HepG2细胞中缺氧会诱导DDAH1表达水平升高^[25],但其分子机制仍有待阐明。甾醇反应元件结合蛋白2可与DDAH1启动子结合并激活转录^[26],其敲低导致DDAH1 mRNA表达减少。蓝莓花青素提取物处理小鼠显著降低了其横主动脉中的ADMA浓度,并显著促进了DDAH1的表达和NO的产生^[27]。在HUVEC中,二氢杨梅素(dihydromyricetin, DMY)能够降低miR-21并增加其靶基因DDAH1的表达,这种作用降低了ADMA水平,并促进eNOS磷酸化和NO产生^[28](表1)。

4 DDAH1与肿瘤的关系

4.1 DDAH1与乳腺癌的关系

在三阴性乳腺癌细胞系中,特异性敲低DDAH1抑制了细胞迁移,但不影响细胞增殖,随后在检测细胞血管生成模拟物(vasculogenic mimicry, VM)中发现,VM的形成和VEGF表达也显著降低^[13],同时,miR-193b模拟物(DDAH1的抑制剂)完全抑制了血管通道的形成。这可能暗示miR-193b能调节与VM相关的基因网络。相反,在DDAH1缺失的乳腺癌细胞系中,DDAH1的过表达不足以诱导VM,表明DDAH1虽然是必需的,但对于乳腺癌中的VM来说还不够。DDAH1通过ADMA依赖性或非依赖性过程调节乳腺癌VM的程度尚未确定。另外,有研究发现,在人类胎儿肺微血管内皮细胞中,DDAH1调节NO介导的

caspase-3活化,进而诱导细胞凋亡和血管生成^[29]。这些研究表明,DDAH1促进肿瘤进展与肿瘤血管生成相关(图2)。

4.2 DDAH1与前列腺癌的关系

研究发现,DDAH1在前列腺癌组织中过度表达,并确定了其作为前列腺癌发展的新型生物标志物的潜力^[30]。虽然蛋白印迹实验验证了肿瘤组织中DDAH1蛋白的失调,但在mRNA水平上没有观察到DDAH1的明显变化。这与乳腺癌细胞系的数据有相似之处:DDAH1在蛋白质水平的表达差异比转录本水平的表达差异更明显^[13]。这种现象可能是由于DDAH1的转录后调节造成的,也可能是由异常长的DDAH1 3'UTR(2 971 bp)中的多个microRNA调节器介导的。最近的一项后续研究发现,与良性前列腺增生和正常前列腺组织相比,DDAH1在前列腺癌中的表达更高^[31]。体外细胞实验发现,DDAH1的表达与前列腺癌的侵袭性相关,确定了其在肿瘤发展中的作用。激素依赖性和激素非依赖性的前列腺癌细胞系都表达DDAH1,并且将酶底物ADMA转化为瓜氨酸。这两种细胞系中DDAH1蛋白的特异性敲除不仅导致L-瓜氨酸的形成减少,而且细胞内ADMA浓度明

显增加,NO代谢物浓度下降。进一步研究发现,过表达DDAH1促进血管生成因子(如VEGF和HIF-1 α)表达。这一研究也证实,DDAH1/ADMA/NO通路可能通过促进肿瘤血管生成进而促进肿瘤进展(图2)。

4.3 DDAH1与胃癌的关系

研究发现,在胃癌组织中DDAH1蛋白下调,其低表达与淋巴结转移和临床预后差有关^[32]。体外实验发现,过表达DDAH1的细胞在体外迁移更慢,侵袭性更低,在体内显示出转移潜力下降,可能是通过抑制上皮-间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)途径造成的。他们随后对其机制进行研究发现,DDAH1过表达后 β -catenin的表达减少,并认为DDAH1通过Wnt信号通路介导 β -catenin的降解,从而抑制了EMT。目前,DDAH1调节 β -catenin表达的确切机制尚不明确。该研究没有评估DDAH1的催化活性和随后的NO产生。据目前已知的文献报道,这是迄今为止唯一一项将DDAH1确定为肿瘤抑制因子的研究(图2)。

4.4 DDAH1与神经胶质瘤的关系

一项研究构建了一种过表达DDAH1同种型的大鼠C6神经胶质瘤细胞系,发现增加DDAH1的表达会导致NO合成增加;进一步研究发现,将过表达DDAH1的细胞皮下注射到裸鼠的侧腹后,细胞的生长速度比野生型细胞快大约两倍^[33]。使用非侵入性磁共振成像评估体内血管发育,发现这些肿瘤的血管分布显著增加,随后利用Hoescht33342染色评估肿瘤血管灌注量,发现肿瘤灌注增加,进一步证明了这一点^[34]。因此,过表达DDAH1的肿瘤生长增加是血管发育增加的直接结果。对肿瘤血管生成的进一步分析发现,野生型和DDAH1过表达细胞之间的血管成熟、血管功能和微血管大小之间没有差异,表明DDAH1在血管生成的初始阶段发挥作用,而对成熟血管无作用。总的来说,这些研究证明了DDAH1在调节肿瘤血管发育中的重要性,并清楚地表明DDAH1表达导致更多的缺氧肿瘤、更高的血容量、更好的肿瘤灌注和功能性血管数量的增加。

4.5 DDAH1与黑色素瘤的关系

利用CI-NIO筛选不同黑色素瘤细胞系显示,

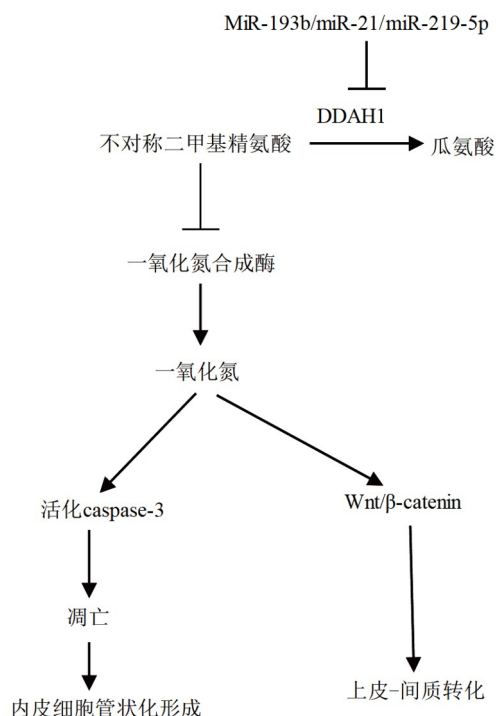


图2 DDAH1参与肿瘤进展的机制图

与正常黑色素细胞对照系相比, 50/64(78%)的黑色素瘤细胞系显示DDAH1水平升高^[35]。他们并没有在黑色素瘤中研究DDAH1对肿瘤增殖、迁移和侵袭能力的影响, 但推测在这些细胞系中, DDAH1上调与一氧化氮产生增加有一定的联系。

5 抑制DDAH1的活性在癌症中的研究进展

目前尚无合成化合物可以作为特定的DDAH1激活剂, 但已经合成了各种不同类别的DDAH1抑制剂。在这里我们总结了一些DDAH1活性和表达的抑制剂, 以期对癌症的治疗提供依据。

5.1 N5-(1-亚氨基-2-氯乙基)-L-鸟氨酸(CI-NIO)

N5-(1-亚氨基-2-氯乙基)-L-鸟氨酸(CI-NIO)是一种纯化的人DDAH1的时间和浓度依赖性抑制剂^[35]。与正常人表皮黑色素细胞相比, DDAH1在大部分黑色素瘤细胞系中表达升高。用CI-NIO处理黑色素瘤A375细胞系显示, 细胞NO的产生减少。但是这项研究没有评估CI-NIO抑制DDAH1对特定肿瘤参数的影响, 如肿瘤细胞活力和增殖能力, 也没有评估对血管生成的影响。因此, 需要进一步实验验证其对肿瘤生物学行为的影响。

5.2 精氨酸类似物ZST316和ZST152

精氨酸类似物ZST316和ZST152在三阴性乳腺癌细胞系中抑制DDAH1活性^[36]。在VM的体外基质胶管形成模型中, ZST316和ZST152在浓度高于1 $\mu\text{mol/L}$ 时均显著抑制形成的血管样网络的数量^[36]。细胞活力和增殖不受高达100 $\mu\text{mol/L}$ 的ZST316或ZST152剂量的影响, 但是细胞迁移潜力降低, 这可能是VM模型中血管状网络减少的部分原因。尽管这些结果是初步的, 还需要通过体内研究进一步证实, 但它们表明抑制DDAH1作为三阴性乳腺癌的新治疗策略具有广阔的前景。

5.3 3-氨基-6-叔丁基-N-(1,3-噻唑-2-基)-4-(三氟甲基)噻吩并[2,3-b]吡啶-2-甲酰胺

研究发现, 3-氨基-6-叔丁基-N-(1,3-噻唑-2-基)-4-(三氟甲基)噻吩并[2,3-b]吡啶-2-甲酰胺在体外和培养细胞中均能抑制DDAH1活性, 并且是一种竞争性抑制剂^[37]。酶动力学测定显示, DD1E5对DDAH1具有时间和浓度依赖性抑制, 用DDAH1抑制剂处理癌细胞显示出细胞增殖的抑制作用, 随后随着ADMA的积累, NO的产生减少。DD1E5

逆转了PCa细胞中外源性DDAH1过表达诱导的VEGF、c-Myc、HIF-1 α 和iNOS表达水平的升高。此外, DD1E5显著增加了细胞内的ADMA水平并减少了NO产生, 表明其具有对DDAH1上调的癌症的治疗潜力。在体外实验中, DD1E5消除了血管生成因子向培养基的分泌, 表明其具有抗血管生成潜力。DD1E5通过减少以低CD31表达为代表的肿瘤内皮内容物, 抑制高表达DDAH1的PCa细胞的异种移植肿瘤的体内生长。与各自的对照肿瘤相比, DD1E5治疗的肿瘤中的VEGF、HIF-1 α 和iNOS表达被逆转。在这项工作中, 整合多种方法表明, DD1E5是研究甲基精氨酸介导的NO控制的有前途的工具, 也是一种潜在的治疗先导化合物, 可对抗由NO升高产生的病理状况, 如癌症和其他疾病。

6 总结与展望

DDAH1参与内源性NOS抑制剂、ADMA和L-NMMA的代谢, 是维持和调节NO产生的关键因素。而NO参与肿瘤细胞的多个生物过程, 如细胞增殖、迁移、凋亡和上皮-间质化等^[38]。具体是抑癌还是促癌取决于参与肿瘤的类型、时间、浓度等。公共数据库及现有研究显示, DDAH1在乳腺癌、结直肠癌、淋巴瘤、黑色素瘤、食管癌和前列腺癌等肿瘤中表达升高; 在胃癌和肾透明细胞癌中表达减少^[13,31,32,36]。对乳腺癌、前列腺癌、神经胶质瘤和黑色素瘤的研究已经确定, 这些癌症通常表达高水平的DDAH1, 并且依赖于DDAH/ADMA/NO信号传导来实现细胞存活、增殖、迁移和/或血管生成; 这些癌症将是通过DDAH1抑制治疗的主要候选者。胃癌中DDAH1的下调与肿瘤进展和临床预后密切相关, 值得进一步开发作为诊断和预后生物标志物。此外, 虽然增强DDAH1功能的策略难以实现, 但任何增加肿瘤抑制水平或活性的方法都可能具有治疗价值。

参考文献

- [1] Sun L, Zhang H, Gao P. Metabolic reprogramming and epigenetic modifications on the path to cancer. *Protein Cell*, 2022, 13(12): 877-919
- [2] Xu D, Shao F, Bian X, et al. The evolving landscape of noncanonical functions of metabolic enzymes in cancer

- and other pathologies. *Cell Metab*, 2021, 33(1): 33-50
- [3] Bednarz-Misa I, Fleszar MG, Zawadzki M, et al. L-arginine/NO pathway metabolites in colorectal cancer: relevance as disease biomarkers and predictors of adverse clinical outcomes following surgery. *J Clin Med*, 2020, 9(6): 1782
- [4] Bednarz-Misa I, Fortuna P, Fleszar MG, et al. Esophageal squamous cell carcinoma is accompanied by local and systemic changes in L-arginine/NO pathway. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(17): 6282
- [5] Zölner J, Lambden S, Nasri NM, et al. Inhibition of dimethylarginine dimethylaminohydrolase 1 improves the outcome of sepsis in pregnant mice. *Shock*, 2020, 54(4): 498-506
- [6] Kozlova AA, Ragavan VN, Jarzebska N, et al. Divergent dimethylarginine dimethylaminohydrolase isoenzyme expression in the central nervous system. *Cell Mol Neurobiol*, 2022, 42(7): 2273-2288
- [7] Kozlova AA, Rubets E, Vareltzoglou MR, et al. Knock-out of the critical nitric oxide synthase regulator DDAH1 in mice impacts amphetamine sensitivity and dopamine metabolism. *J Neural Transm*, 2023. doi: 10.1007/s00702-023-02597-7
- [8] Dios-Barbeito S, González R, Cadenas M, et al. Impact of nitric oxide in liver cancer microenvironment. *Nitric Oxide*, 2022, 128: 1-11
- [9] Mohamed YT, Naguib IA, Abo-Saif AA, et al. Role of ADMA/DDAH-1 and iNOS/eNOS signaling in the gastroprotective effect of tadalafil against indomethacin-induced gastric injury. *Biomed Pharmacother*, 2022, 150: 113026
- [10] Knipp M, Charnock JM, Garner CD, et al. Structural and functional characterization of the zn(II) site in dimethylargininase-1 (DDAH-1) from bovine brain. *J Biol Chem*, 2001, 276(44): 40449-40456
- [11] Gow AJ, Chen Q, Hess DT, et al. Basal and stimulated protein S-nitrosylation in multiple cell types and tissues. *J Biol Chem*, 2002, 277(12): 9637-9640
- [12] Bollenbach A, Tsikas D. Pharmacological activation of dimethylarginine dimethylaminohydrolase (DDAH) activity by inorganic nitrate and DDAH inhibition by NG-hydroxy-L-arginine, N ω ,N ω -dimethyl-L-citrulline and N ω ,N ω -dimethyl-N δ -hydroxy-L-citrulline: results and overview. *Amino Acids*, 2019, 51(3): 483-494
- [13] Hulin JA, Tommasi S, Elliot D, et al. MiR-193b regulates breast cancer cell migration and vasculogenic mimicry by targeting dimethylarginine dimethylaminohydrolase 1. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 13996
- [14] Kuang D, Zhou J, Yu L, et al. DDAH1-V3 transcript might act as miR-21 sponge to maintain balance of DDAH1-V1 in cultured HUVECs. *Nitric Oxide*, 2016, 60: 59-68
- [15] Chen L, Zhou JP, Kuang DB, et al. 4-HNE increases intracellular ADMA levels in cultured HUVECs: evidence for miR-21-dependent mechanisms. *PLoS One*, 2013, 8(5): e64148
- [16] Iannone L, Zhao L, Dubois O, et al. miR-21/DDAH1 pathway regulates pulmonary vascular responses to hypoxia. *Biochem J*, 2014, 462(1): 103-112
- [17] Wang Y, Wang E, Zhang Y, et al. Neuropilin-1 maintains dimethylarginine dimethylaminohydrolase 1 expression in endothelial cells, and contributes to protection from angiotensin II-induced hypertension. *FASEB J*, 2019, 33(1): 494-500
- [18] Cheng JI, Deng R, Zhang P, et al. miR-219-5p plays a tumor suppressive role in colon cancer by targeting oncogene Sall4. *Oncol Rep*, 2015, 34(4): 1923-1932
- [19] Wang Q, Zhu L, Jiang Y, et al. miR-219-5p suppresses the proliferation and invasion of colorectal cancer cells by targeting calcyphosin. *Oncol Lett*, 2017, 13(3): 1319-1324
- [20] Xing F, Song Z, He Y. MiR-219-5p inhibits growth and metastasis of ovarian cancer cells by targeting HMGA2. *Biol Res*, 2018, 51(1): 50
- [21] Ueda S, Kato S, Matsuoka H, et al. Regulation of cytokine-induced nitric oxide synthesis by asymmetric dimethylarginine. *Circ Res*, 2003, 92(2): 226-233
- [22] Menghini R, Casagrande V, Cardellini M, et al. FoxO1 regulates asymmetric dimethylarginine via downregulation of dimethylaminohydrolase 1 in human endothelial cells and subjects with atherosclerosis. *Atherosclerosis*, 2015, 242(1): 230-235
- [23] Marquardt A, Al-Dabet M'M, Ghosh S, et al. Farnesoid X receptor agonism protects against diabetic tubulopathy: potential add-on therapy for diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol*, 2017, 28(11): 3182-3189
- [24] Ding H, Wu B, Wang H, et al. A novel loss-of-function DDAH1 Promoter polymorphism is associated with increased susceptibility to thrombotic stroke and coronary heart disease. *Circ Res*, 2010, 106(6): 1145-1152
- [25] Buijs N, Oosterink JE, Jessup M, et al. A new key player in VEGF-dependent angiogenesis in human hepatocellular carcinoma: dimethylarginine dimethylaminohydrolase 1. *Angiogenesis*, 2017, 20(4): 557-565
- [26] Ivashchenko CY, Bradley BT, Ao Z, et al. Regulation of the ADMA-DDAH system in endothelial cells: a novel mechanism for the sterol response element binding proteins, SREBP1c and -2. *Am J Physiol Heart Circulatory Physiol*, 2010, 298(1): H251-H258
- [27] Hu W, Wang W, Ma Q, et al. Blueberry anthocyanin-en-

- riched extract ameliorates transverse aortic constriction-induced myocardial dysfunction via the DDAH1/ADMA/NO signaling pathway in mice. *Mol Med Rep*, 2020, 21(1): 454-462
- [28] Yang D, Yang Z, Chen L, et al. Dihydromyricetin increases endothelial nitric oxide production and inhibits atherosclerosis through microRNA-21 in apolipoprotein E-deficient mice. *J Cell Mol Med*, 2020, 24(10): 5911-5925
- [29] Trittman JK, Almazroue H, Jin Y, et al. DDAH1 regulates apoptosis and angiogenesis in human fetal pulmonary microvascular endothelial cells. *Physiol Rep*, 2019, 7(12): e14150
- [30] Ummanni R, Mundt F, Pospisil H, et al. Identification of clinically relevant protein targets in prostate cancer with 2D-DIGE coupled mass spectrometry and systems biology network platform. *PLoS One*, 2011, 6(2): e16833
- [31] Reddy KRK, Dasari C, Duscharla D, et al. Dimethylarginine dimethylaminohydrolase-1 (DDAH1) is frequently upregulated in prostate cancer, and its overexpression conveys tumor growth and angiogenesis by metabolizing asymmetric dimethylarginine (ADMA). *Angiogenesis*, 2018, 21(1): 79-94
- [32] Ye J, Xu J, Li Y, et al. DDAH1 mediates gastric cancer cell invasion and metastasis via Wnt/ β -catenin signaling pathway. *Mol Oncol*, 2017, 11(9): 1208-1224
- [33] Kostourou V, Robinson SP, Cartwright JE, et al. Dimethylarginine dimethylaminohydrolase I enhances tumour growth and angiogenesis. *Br J Cancer*, 2002, 87(6): 673-680
- [34] Kostourou V, Robinson SP, Whitley GSJ, et al. Effects of overexpression of dimethylarginine dimethylaminohydrolase on tumor angiogenesis assessed by susceptibility magnetic resonance imaging. *Cancer Res*, 2003, 63(16): 4960-4966
- [35] Wang Y, Hu S, Gabisi Jr. AM, et al. Developing an irreversible inhibitor of human DDAH-1, an enzyme upregulated in melanoma. *ChemMedChem*, 2014, 9(4): 792-797
- [36] Hulin JA, Tommasi S, Elliot D, et al. Small molecule inhibition of DDAH1 significantly attenuates triple negative breast cancer cell vasculogenic mimicry in vitro. *Biomed Pharmacother*, 2019, 111: 602-612
- [37] Kami Reddy K R, Dasari C, Vandavasi S, et al. Novel cellularly active inhibitor regresses DDAH1 induced prostate tumor growth by restraining tumor angiogenesis through targeting DDAH1/ADMA/NOS pathway. *ACS Comb Sci*, 2019, 21(4): 241-256
- [38] Keshet R, Erez A. Arginine and the metabolic regulation of nitric oxide synthesis in cancer. *Dis Model Mech*, 2018, 11(8): dmm033332