

NSD2 在肿瘤中的研究进展

宁春萌^{1,2}, 潘云², 高波²

1. 大理大学基础医学院, 云南 大理 671000; 2. 大理大学第一附属医院病理科, 云南 大理 671000

摘要: 核受体结合 SET 结构域蛋白 2 (NSD2) 是一种含有 SET 结构域的组蛋白甲基转移酶, 具有多种生物学功能, 在肿瘤中发挥致癌作用。近期许多研究表明 NSD2 在血液系统肿瘤和多种实体肿瘤组织中过表达, 不仅参与肿瘤发生, 还与肿瘤进展及化疗耐药相关。本文对 NSD2 的结构功能、NSD2 与肿瘤的关系以及 NSD2 抑制剂的研究进展进行归纳总结, 探讨 NSD2 在肿瘤发生发展中的作用和潜在的靶向治疗价值。

关键词: SET 结构域蛋白 2; 组蛋白甲基转移酶; 肿瘤; 靶向治疗

中图分类号: R 730 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2019)03-0414-04

受体结合 SET 结构域蛋白 2 (NSD2) 是一种含有核受体 SET 结构域的组蛋白甲基转移酶 (HMTase), 其通过在体内特异性催化组蛋白甲基化, 发挥与转录活化相关的表观遗传标记的作用^[1]。研究表明, NSD2 在多种恶性肿瘤中过表达, 与肿瘤发生发展联系密切^[2]。本文通过对 NSD2 的结构和功能、与肿瘤的关系及靶向治疗的研究进展归纳总结如下。

1 NSD2 蛋白的结构与功能

1.1 NSD2 基因定位 NSD2 基因也被称为 MMSET/WHSC1, 其定位于人类 4 号染色体的短臂 16.3 区域, 称为 WHS 临界区 (WHSC)。在多发骨髓瘤研究中发现 15% ~ 20% 的患者有 t(4;14)(p16;q32) 染色体异位, 这种异位使 NSD2 融合到免疫球蛋白重链 (IgH) 基因的启动子/增强子, 受 IgH 增强子作用而过表达, 从而影响细胞生长和分化^[3]。

1.2 NSD2 蛋白结构 NSD 家族包括 NSD1、NSD2 和 NSD3 三个成员, NSD2 与其同系物 NSD1 和 NSD3 具有相似的结构域^[4]。NSD2 基因能够在大多数组织中表达, 产生 MMSET-I, MMSET-II 和 RE-II BP 三种转录本^[5]。最长的 MMSET-II 由两个 PWWP (脯氨酸-色氨酸-色氨酸-脯氨酸) 结构域, 一个 HMG (高迁移率组) 结构域, 四个 PHD (植物同源结构域) 锌指结构域和一个 SET 结构域^[6]。MMSET-I 只包含一个 PWWP 和一个 HMG 结构域, RE-II BP 包含一个 PWWP、两个 PHD 和一个 SET 结构域^[5]。PWWP、HMG 和 PHD 结构域维持 NSD2 发挥细胞核定位、结合 DNA、识别组蛋白修饰标记等功能特性, SET 结构域则维持 NSD2 作为组蛋白甲基转移酶的催化活性^[5]。

1.2.1 PWWP 结构域 PWWP 结构域有两个同源序列 PWWP1 和 PWWP2。NSD2 中的 PWWP1 结构域是 NSD2 基因序列 N 端第一个结构域, 主要起到识别并结合染色质的作用。其能够识别核小体、促进 H3K36me2 的局部富集^[7]。研究发

现, PWWP1 缺失并不影响 NSD2 的致癌作用^[8]。PWWP2 结构域具有组蛋白赖氨酸识别位点, 能够通过诱导 H3K36me2 促进肿瘤细胞增殖。同时, PWWP2 协同核小体中组蛋白和 DNA 的结合作用, 有助于 NSD2 和表观遗传学标记的染色质定位^[9]。PWWP2 也参与 DNA 损伤应答, 其通过促进 H4K20 甲基化使 DNA 修复蛋白 53BP1 募集至 DNA 损伤位点, 修复损伤^[10-11]。

1.2.2 PHD 锌指结构域 PHD 锌指结构域, 又叫植物同源结构域, 是一种能够识别甲基化的组蛋白和泛素化底物的环状^[12]。NSD2 能够通过 PHD 结构域表现其甲基转移酶活性^[13]。PHD 锌指结构域促使 NSD2 在染色质聚集并与其他蛋白的相互作用^[13], 如 NSD2 缺失 PHD 锌指结构域, H3K27me3 减少并改变下游相关基因表达^[14]。

1.2.3 SET 结构域 SET 结构域较为保守, 由 pre-SET、核心 SET 和 post-SET 结构域组成, 利用辅因子 S-腺苷-L-甲硫氨酸维持 NSD 家族蛋白的甲基转移酶活性^[15], 是 NSD2 发挥催化作用的功能基团, 可以甲基化组蛋白赖氨酸残基。近期研究发现在急性淋巴细胞白血病中, NSD2 的 SET 结构域突变增强了其甲基转移酶活性, 并诱导与 NSD2 过表达时类似的表现遗传改变^[16]。Post-SET 结构域中的 TKKKTR 序列是与核小体相互作用的结合位点, 有助于 NSD2 在核小体底物上的正确定位^[17]。

2 NSD2 的组蛋白甲基化修饰作用

组蛋白甲基化修饰是常见的蛋白质翻译后修饰之一, 组蛋白甲基化与肿瘤的发生发展有着密切的关系。NSD2 作为一种组蛋白甲基转移酶, 能够催化多个赖氨酸残基位点单甲基化、二甲基化、三甲基化。在体内和体外研究中发现 NSD2 主要催化组蛋白 H3 赖氨酸第 36 号位的二甲基化 (H3K36me2), NSD2 对 H3K36me2 的催化作用可以激活致癌

DOI: 10.13429/j.cnki.cjcr.2019.03.031

基金项目: 国家自然科学基金 (81660037); 云南省科技计划青年项目 (2016FD072); 云南省高校重点实验室立项建设项目 (云教科 [2016]3-16)

通讯作者: 潘云, E-mail: panyun09@163.com; 高波, E-mail: gaobo229@163.com

基因,增加细胞的增殖能力。Kuo 等^[1]在 t(4;14) 阳性的骨髓瘤细胞中发现 H3K36me2 的增加和分布异常与转录调控相关,这说明 NSD2 表达的增加促进肿瘤相关基因转录。

当 NSD2 过表达时,其不仅能够催化基因内部 H3K36me2,还能在基因组中广泛催化 H3K36me2,这说明 NSD2 对转录后翻译的影响是广泛的^[1,7]。最近研究发现 NSD2 能够在催化 H3K36me2 的同时抑制组蛋白 H3 第 36 号位赖氨酸的甲基化(H3K36me1)和三甲基化(H3K36me3)^[13,18]。同时,NSD2 过表达和 H3K36me2 增加能够显著降低具有抑制基因转录作用的组蛋白 H3 第 27 号位赖氨酸的三甲基化(H3K27me3),而 H3K27me3 不能反馈性地抑制 H3K36me2,表明 H3K36 甲基化拮抗 H3K27 甲基化^[4,19]。NSD2 在肿瘤细胞中的生物学作用不仅依赖于促进 H3K36 在基因组中广泛二甲基化,而且还取决于相关位点甲基化的程度^[4,13]。

NSD2 能介导组蛋白 H4 第 20 号位赖氨酸(H4K20)甲基化参与 DNA 损伤应答^[10-11],募集 DNA 修复蛋白到 DNA 双链断裂区,这对于重塑染色质结构和维持基因组的稳定至关重要^[20]。此外,其他翻译后修饰,如 H2A 泛素化也能够影响 NSD2 对 H3K36 甲基化的催化作用^[21]。综上所述,NSD2 主要催化 H3K36 二甲基化和 H4K20 三甲基化,分别介导致癌基因的转录激活和修复 DNA 双链断裂^[7,10]。

3 NSD2 与肿瘤

NSD2 不仅在血液系统肿瘤中表达,而且还表达于多种不同实体肿瘤组织中,如前列腺癌、脑膜瘤、乳腺癌、肺癌、皮肤癌、膀胱癌、胃肠道肿瘤等^[4]。研究发现,NSD2 的过表达和体细胞突变能够通过调控 DNA 修复、细胞周期、细胞增殖、细胞凋亡等方式影响细胞正常生理活动、促进细胞恶性转化和肿瘤发生,或通过增强肿瘤细胞的侵袭转移促进肿瘤的进展。然而,NSD2 在不同肿瘤中的表达情况不尽相同,并且相关机制尚未完全阐明,成为急需攻克的目标。

3.1 NSD2 与血液系统肿瘤 常见的血液肿瘤包括各类白血病、多发性骨髓瘤以及恶性淋巴瘤等。NSD2 在多种血液系统肿瘤中过表达^[22]。

研究发现 NSD2 是多发性骨髓瘤的致癌基因,在 t(4,14) 易位的骨髓瘤细胞系表达明显升高且与多发性骨髓瘤的发生和进展相关。Brito 等^[23]研究指出,在骨髓瘤细胞系中过表达的 NSD2 能够通过调节 MYBL1、LIFR、CCND2、CCNG1、BRCA1、AURKA 和 CHEK1 等细胞周期相关基因的表达,促进肿瘤细胞的增殖。进一步研究发现 NSD2 表达下调能够降低黏附分子 DSG2 和 ADAM9 的表达,从而抑制细胞迁移。在多发性骨髓瘤细胞系中过表达 NSD2 能够抑制细胞凋亡,而敲低 NSD2 可上调促凋亡分子 caspase-1、caspase-3 和 caspase-4^[23]。近年来发现 NSD2 能够通过调节干扰素调节因子(IRF)4 作用于核因子(NF)- κ B 通路抑制细胞凋亡^[24]。在多发性骨髓瘤患者治疗过程中,Pei 等^[10]发现 NSD2 能够促进 DNA 损伤的修复,使化疗患者耐药。Morishita^[4]等研究发现, cH2AX-MDC1-NSD2 途径通过促进 H4K20 二甲基化,使 p53 结合蛋白 1(53BP1)在 DNA 损伤处的聚集增加,进而促进 DNA 修复。

对 NSD2 基因序列的研究提示该基因改变与肿瘤异质性相关^[25]。儿童急性淋巴细胞白血病(ALL)中 NSD2 可发生 E1099K 点突变并且与肿瘤恶性程度呈正相关^[16]。该突变发生在 NSD2 的 SET 结构域内并导致 NSD2 甲基转移酶活性增强,H3K36me2 增加,H3K27me3 降低,从而促进 ALL 细胞增殖^[26]。NGS 分析发现 NSD2 基因序列中存在约 8% 的非同义点突变^[27-28]。部分套细胞淋巴瘤中也发现 NSD2 的 SET 结构域存在 T1150A 错义突变^[29-31]。该突变的位置紧邻 E1009,同样增强 NSD2 的组蛋白甲基转移酶活性。

3.2 NSD2 与呼吸系统肿瘤 Toyokawa 等^[32]报道,超过 50% 的肺肿瘤中发现 NSD2 异常高表达。在非小细胞肺癌中 NSD2 可通过与 β -catenin 相互作用来激活 WNT 信号传导途径,调节下游细胞周期蛋白 D1(CCND1)基因转录,促进细胞增殖。其后多项研究证实 NSD2 能够通过激活由 RAS 驱动的信号转录导致 H3K36me2 标记在染色质中扩散,从而激活了更多区域的基因表达,调节细胞周期使细胞处于增殖活跃阶段,导致正常细胞向癌细胞转化^[32-33]。

3.3 NSD2 与消化系统肿瘤 研究发现 NSD2 在 78.4% 的结直肠癌组织中表达,提示 NSD2 可能在结直肠癌中发挥作用^[22,34]。Li 等^[34]在胃癌细胞中发现 miR2932 能结合于 NSD2 基因的 3' 非编码区,抑制 NSD2 转录,从而胃癌的上皮间质转化和侵袭转移能力降低。Wei 等^[35]发现胃癌患者中,NSD2 过表达能够增强 DNA 修复乳腺癌易感基因(BRCA)1 的表达,使细胞对 DNA 损伤的敏感性降低,导致肿瘤进展较快。同时发现 NSD2 过表达患者对顺铂的敏感性降低,但对多西紫杉醇的敏感性增加,提示 NSD2 在胃癌患者的个性化治疗中具有潜在的应用价值。

3.4 NSD2 与泌尿系统肿瘤 NSD2 在前列腺癌的进展阶段过表达,是前列腺癌转移的重要因子。NSD2 通过上调 RICOTR 表达进而使蛋白激酶 B(AKT)通路活化,而 AKT 通路活化又进一步上调 NSD2 表达,即 NSD2 活化与 AKT 信号转导通路可形成一个正反馈链,促进前列腺癌的侵袭和转移^[36]。此外,NSD2 可通过 H3K36me2 上调 TWIST1 基因表达,参与前列腺癌的上皮间质转化和复发^[36-38]。

NSD2 表达与膀胱癌侵袭性相关。Toyokawa 等^[32]发现膀胱癌细胞中敲低 NSD2 使 S 期细胞群减少,G2/M 期的细胞群增多,表明 NSD2 能促进细胞增殖,在调节肿瘤细胞周期进程中起关键作用。

3.5 NSD2 与女性生殖系统肿瘤 Yin 等^[39]在宫颈癌研究中发现,基因序列中的 CGP 岛低甲基化可以激活 NSD2,NSD2 过表达能够促进 AKT 活化,激活 AKT/MMP-2 通路,促进宫颈癌细胞的增殖、侵袭和迁移。Yang 等^[40]发现 NSD2 在浆液性卵巢癌组织中高表达,并且与肿瘤侵袭性和进展程度相关,提示在浆液性乳腺癌诊断中具有重要意义。

3.6 NSD2 与其他肿瘤 在乳腺癌的研究中发现,NSD2 在 BRD3/4 蛋白的介导下结合到 ER α 基因的启动子区增强 ER α 基因表达。因此,NSD2 是雌激素受体信号的重要调控分子,有望成为他莫昔芬耐药乳腺癌的新型治疗靶点^[41]。Saloura 等^[42]报道,NSD2 能够促进头颈部肿瘤发生。实验证实,敲除

NSD2 能够抑制下游靶基因 NEK7 的表达致使细胞周期阻滞; NSD2 的表达水平还与头颈部肿瘤的恶性程度正相关,即 NSD2 表达越高,肿瘤组织学分级越高。Lee 等^[43]通过动物实验证明,NSD2 通过催化 H3K36 三甲基化,抑制骨发育的核心转录因子 RUX2 的表达,间接影响组蛋白乙酰化,抑制成骨细胞分化,导致骨肿瘤发生。Tisi 等^[44]发现在皮肤鳞状细胞癌 (SCC) 中,NSD2 能够阻断抑癌基因 P53 信号转导通路的激活,从而抑制 SCC 细胞增殖并诱导凋亡。

4 NSD2 与肿瘤靶向治疗

NSD2 是一种组蛋白甲基转移酶,因此组蛋白甲基转移酶的非特异性抑制剂苏拉明 (Suramin) 和毛壳素 (Chaetocin)^[17] 能够抑制 NSD2 的表达。随着对 NSD2 致癌作用研究的不断深入,越来越多学者致力于研究 NSD2 的选择性抑制剂。

基于 NSD2 的 SET 结构域的选择性抑制剂是当前研究热点。结构研究发现由于 NSD2 组蛋白末端有一个疏水“口袋”,小分子抑制剂可通过该裂隙进入蛋白质内与 SET 结构域结合发挥靶向抑制作用,研究显示 LEM-06^[45]、LEM-14^[46]、BIX-01294^[47]、N-烷基西尼霉素衍生物 (N-Alkyl Sinefungin Derivatives)^[48] 均可能结合于 SET 结构域。虽然这些抑制剂的体外抑制效率已被证明,但由于选择性不高,尚未能应用于临床治疗^[44]。此外,两种 G9a 基因的选择性抑制剂 UNC0638^[49] 和 BIX-01294^[47] 也能够抑制 NSD2 表达,但作用机制尚未明确。除针对 SET 结构域,抑制 NSD2 与其催化底物结合也是一种策略。MCTP39 是 NSD2 的竞争性抑制剂,能够竞争抑制 NSD2 与底物 SAM 的结合从而降低 NSD2 的催化效率^[50]。研究发现一种核仁小 RNA (snoRNA)——ACA11 的编码序列位于 NSD2 内含子区域内,因此 ACA11 与 NSD2 的表达可能存在相互影响,可能为 NSD2 小分子抑制剂特异性欠佳的原因^[51]。

5 结 语

综上所述,NSD2 在肿瘤中具有重要致癌作用,其通过调控基因转录和 DNA 损伤应答等方式参与肿瘤的发生与耐药,在肿瘤诊断、预后等方面具有潜在应用价值,以 NSD2 为靶点的治疗有望成为肿瘤治疗的潜在方向。近年针对 NSD2 抑制剂的研究取得了很大进展,但可用于肿瘤治疗的高效选择性抑制剂仍未发现,提示 NSD2 的空间构象和上下游调控网络还有待进一步深入探究。肿瘤耐药是临床化疗失败的主要原因之一,NSD2 在肿瘤化疗耐药中的研究尚处于初级阶段,后续应在更多临床病例、体外实验和基因敲除动物模型中的探究其功能,推动其临床应用。

参考文献

[1] Kuo AJ, Cheung P, Chen K, et al. NSD2 links dimethylation of histone H3 at lysine 36 to oncogenic programming [J]. *Mol Cell*, 2011, 44(4): 609–620.

[2] Hudlebusch HR, Santoni-Rugiu E, Simon R, et al. The histone methyltransferase and putative oncoprotein MMSET is overexpressed in a large variety of human tumors [J]. *Clin Cancer Res*, 2011, 17(9):

2919–2933.

[3] Keats JJ, Maxwell CA, Taylor BJ, et al. Overexpression of transcripts originating from the MMSET locus characterizes all t(4;14)(p16;q32)-positive multiple myeloma patients [J]. *Blood*, 2005, 105(10): 4060–4069.

[4] Morishita M, di Luccio E. Cancers and the NSD family of histone lysine methyltransferases [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2011, 1816(2): 158–163.

[5] Xie Z, Chng WJ. MMSET: role and therapeutic opportunities in multiple myeloma [J]. *Biomed Res Int*, 2014, 2014: 1–5.

[6] Marango J, Shimoyama M, Nishio H, et al. The MMSET protein is a histone methyltransferase with characteristics of a transcriptional corepressor [J]. *Blood*, 2008, 111(6): 3145–3154.

[7] Sankaran SM, Wilkinson AW, Elias JE, et al. A PWWP domain of histone-lysine N-methyltransferase NSD2 binds to dimethylated lysine 36 of histone H3 and regulates NSD2 function at chromatin [J]. *J Biol Chem*, 2016, 291(16): 8465–8474.

[8] Martinez-Garcia E, Popovic R, Min DJ, et al. The MMSET histone methyltransferase switches global histone methylation and alters gene expression in t(4;14) multiple myeloma cells [J]. *Blood*, 2011, 117(1): 211–220.

[9] Vermeulen M, Eberl HC, Matarese F, et al. Quantitative interaction proteomics and genome-wide profiling of epigenetic histone marks and their readers [J]. *Cell*, 2010, 142(6): 967–980.

[10] Pei H, Zhang L, Luo K, et al. MMSET regulates histone H4K20 methylation and 53BP1 accumulation at DNA damage sites [J]. *Nature*, 2011, 470(7332): 124–128.

[11] Hajdu I, Ciccio A, Lewis SM, et al. Wolf-Hirschhorn syndrome candidate 1 is involved in the cellular response to DNA damage [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2011, 108(32): 13130–13134.

[12] Chang CF, Chu PC, Wu PY, et al. PHRF1 promotes genome integrity by modulating non-homologous end-joining [J]. *Cell Death Dis*, 2015, 6: e1716.

[13] Huang Z, Wu H, Chuai S, et al. NSD2 is recruited through its PHD domain to oncogenic gene loci to drive multiple myeloma [J]. *Cancer Res*, 2013, 73(20): 6277–6288.

[14] Popovic R, Martinezgarcia E, Giannopoulou EG, et al. Histone methyltransferase MMSET/NSD2 alters EZH2 binding and reprograms the myeloma epigenome through global and focal changes in H3K36 and H3K27 methylation [J]. *PLoS Genetics*, 2014, 10(9): e1004566.

[15] Bobby R, Peciak K, Milbradt AG. Backbone resonance assignments for the SET domain of the human methyltransferase NSD2 [J]. *Biomol NMR Assign*, 2016, 10(2): 307–310.

[16] Oyer JA, Huang X, Zheng Y, et al. Point mutation E1099K in MMSET/NSD2 enhances its methyltransferase activity and leads to altered global chromatin methylation in lymphoid malignancies [J]. *Leukemia*, 2014, 28(1): 198–201.

[17] Allali-Hassani A, Kuznetsova E, Hajian T, et al. A basic post-SET extension of NSDs is essential for nucleosome binding in vitro [J]. *J Biomol Screen*, 2014, 19(6): 928–935.

[18] Poulin MB, Schneck JL, Matico RE, et al. Transition state for the NSD2-catalyzed methylation of histone H3 lysine 36 [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2016, 113(5): 1197–1201.

- [19] Yuan W, Xu M, Huang C, et al. H3K36 methylation antagonizes PRC2-mediated H3K27 methylation [J]. *J Biol Chem*, 2011, 286 (10):7983 – 7989.
- [20] Wang Q, Goldstein M. Small RNAs recruit chromatin-modifying enzymes MMSET and Tip60 to reconfigure damaged DNA upon double-strand break and facilitate repair [J]. *Cancer Res*, 2016, 76 (7): 1904 – 1915.
- [21] Yuan G, Ma B, Yuan W, et al. Histone H2A ubiquitination inhibits the enzymatic activity of H3 lysine 36 methyltransferases [J]. *J Biol Chem*, 2013, 288 (43): 30832 – 30842.
- [22] Jaffe JD, Wang Y, Chan HM, et al. Global chromatin profiling reveals NSD2 mutations in pediatric acute lymphoblastic leukemia [J]. *Nat Genet*, 2013, 45 (11): 1386 – 1391.
- [23] Brito JL, Walker B, Jenner M, et al. MMSET deregulation affects cell cycle progression and adhesion regulons in t(4;14) myeloma plasma cells [J]. *Haematologica*, 2009, 94 (1): 78 – 86.
- [24] Xie Z, Bi C, Chooi JY, et al. MMSET regulates expression of IRF4 in t(4;14) myeloma and its silencing potentiates the effect of bortezomib [J]. *Leukemia*, 2015, 29 (12): 2347 – 2354.
- [25] Min DJ, Ezponda T, Kim MK, et al. MMSET stimulates myeloma cell growth through microRNA-mediated modulation of c-MYC [J]. *Leukemia*, 2013, 27 (3): 686 – 694.
- [26] Nimura K, Ura K, Shiratori H, et al. A histone H3 lysine 36 trimethyltransferase links Nkx2-5 to Wolf-Hirschhorn syndrome [J]. *Nature*, 2009, 460 (7252): 287 – 291.
- [27] Chapman MA, Lawrence MS, Keats JJ, et al. Initial genome sequencing and analysis of multiple myeloma [J]. *Nature*, 2011, 471 (7339): 467 – 472.
- [28] Lohr JG, Stojanov P, Carter SL, et al. Widespread genetic heterogeneity in multiple myeloma; implications for targeted therapy [J]. *Cancer Cell*, 2014, 25 (1): 91 – 101.
- [29] Beà S, Valdés-Mas R, Navarro A, et al. Landscape of somatic mutations and clonal evolution in mantle cell lymphoma [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2013, 110 (45): 18250 – 18255.
- [30] Ma X, Edmonson M, Yergeau D, et al. Rise and fall of subclones from diagnosis to relapse in pediatric B-acute lymphoblastic leukaemia [J]. *Nat Commun*, 2015, 6: 6604.
- [31] de Smith AJ, Ojha J, Francis SS, et al. Clonal and microclonal mutational heterogeneity in high hyperdiploid acute lymphoblastic leukemia [J]. *Oncotarget*, 2016, 7 (45): 72733 – 72745.
- [32] Toyokawa G, Cho HS, Masuda K, et al. Histone lysine methyltransferase Wolf-Hirschhorn syndrome candidate 1 is involved in human carcinogenesis through regulation of the Wnt pathway [J]. *Neoplasia*, 2011, 13 (10): 887 – 898.
- [33] García – Carpizo V, Sarmentero J, Han B, et al. NSD2 contributes to oncogenic RAS-driven transcription in lung cancer cells through long-range epigenetic activation [J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 32952.
- [34] Li J, Li T, Lu Y, et al. MiR-2392 suppresses metastasis and epithelial-mesenchymal transition by targeting MAML3 and WHSC1 in gastric cancer [J]. *FASEB J*, 2017, 31 (9): 3774 – 3786.
- [35] Wei J, Costa C, Shen J, et al. Differential effect of MMSET mRNA levels on survival to first-line FOLFOX and second-line docetaxel in gastric cancer [J]. *Br J Cancer*, 2014, 110 (11): 2662 – 2668.
- [36] Li N, Xue W, Yuan H, et al. AKT-mediated stabilization of histone methyltransferase WHSC1 promotes prostate cancer metastasis [J]. *J Clin Invest*, 2017, 127 (4): 1284 – 1302.
- [37] Asangani IA, Ateeq B, Cao Q, et al. Characterization of the EZH2-MMSET histone methyltransferase regulatory axis in cancer [J]. *Mol Cell*, 2013, 49 (1): 80 – 93.
- [38] Ezponda T, Popovic R, Shah MY, et al. The histone methyltransferase MMSET/WHSC1 activates TWIST1 to promote an epithelial-mesenchymal transition and invasive properties of prostate cancer [J]. *Oncogene*, 2013, 32 (23): 2882 – 2890.
- [39] Yin Z, Sun Y, Ge S, et al. Epigenetic activation of WHSC1 functions as an oncogene and is associated with poor prognosis in cervical cancer [J]. *Oncol Rep*, 2017, 37 (4): 2286 – 2294.
- [40] Yang S, Zhang Y, Meng F, et al. Overexpression of multiple myeloma SET domain (MMSET) is associated with advanced tumor aggressiveness and poor prognosis in serous ovarian carcinoma [J]. *Biomarkers*, 2013, 18 (3): 257 – 263.
- [41] Feng Q, Zhang Z, Shea M J, et al. An epigenomic approach to therapy for tamoxifen-resistant breast cancer [J]. *Cell Research*, 2014, 24 (7): 809 – 819.
- [42] Saloura V, Cho HS, Kiyotani K, et al. WHSC1 promotes oncogenesis through regulation of NIMA-related kinase-7 in squamous cell carcinoma of the head and neck [J]. *Mol Cancer Res*, 2015, 13 (2): 293 – 304.
- [43] Lee YF, Nimura K, Lo WN, et al. Histone H3 lysine 36 methyltransferase Whsc1 promotes the association of Runx2 and p300 in the activation of bone-related genes [J]. *PLoS One*, 2014, 9 (9): e106661.
- [44] Tisi D, Chiarparin E, Tamanini E, et al. Structure of the epigenetic oncogene MMSET and inhibition by N-Alkyl sinefungin derivatives [J]. *ACS Chem Biol*, 2016, 11 (11): 3093 – 3105.
- [45] Luccio ED. Inhibition of nuclear receptor binding SET domain 2/multiple myeloma SET domain by LEM-06 implication for epigenetic cancer therapies [J]. *J Cancer Prev*, 2015, 20 (2): 113 – 120.
- [46] Luccio ED, Mevius DEHF, Shen Y, et al. Structure-function studies and drug design on the human histone lysine methyltransferases NSD1, NSD2 and NSD3 [J]. *Cancer Research*, 2017, 77 (13 Supplement): 5070.
- [47] Morishita M, Mevius DEHF, Shen Y, et al. BIX-01294 inhibits oncoproteins NSD1, NSD2 and NSD3 [J]. *Med Chem Res*, 2017, 26 (9): 2038 – 2047.
- [48] Tisi D, Chiarparin E, Tamanini E, et al. Structure of the epigenetic oncogene MMSET and inhibition by N-Alkyl sinefungin derivatives [J]. *ACS Chem Biol*, 2016, 11 (11): 3093 – 3105.
- [49] Tisi D, Chiarparin E, Tamanini E, et al. Structure of the epigenetic oncogene MMSET and inhibition by N-Alkyl sinefungin derivatives [J]. *ACS Chem Biol*, 2016, 11 (11): 3093 – 3105.
- [50] Qi C, Chinnaiyan AM, Lnu S. Compositions and methods for inhibiting EZH2: US8697407B2 [P]. 2011 – 08 – 25
- [51] Chu L, Su MY, Maggi LB Jr, et al. Multiple myeloma-associated chromosomal translocation activates orphan snoRNA ACA11 to suppress oxidative stress [J]. *J Clin Invest*, 2012, 122 (8): 2793 – 2806.