

NSD家族组蛋白甲基化转移酶与肿瘤发生

郇通¹ 潘云² 李艳^{1*}

(¹大理学院基础医学院病理学教研室, 大理 671000; ²大理学院附属医院病理科, 大理 671000)

摘要 组蛋白的修饰通过调节染色质结构的疏密程度从而影响基因转录等与DNA有关的生物学功能。NSD蛋白家族(nuclear receptor binding SET domain proteins)(包括NSD1-3)是一组与肿瘤发生相关的组蛋白甲基化转移酶, 其中又以NSD2与肿瘤的关系最为密切。近年来的研究发现, NSD2在多发性骨髓瘤、神经母细胞瘤及肝癌等多种肿瘤中高表达, 并且相关病人的预后较差。NSD2呈现多种原癌基因的特征: NSD2高表达促进细胞增殖、克隆形成、侵袭能力增强以及肿瘤移植物的生长等。然而, NSD1与NSD3虽然可以与核孔蛋白98 kDa(nucleoporin 98 kDa, NUP98)形成融合蛋白, 在部分急性髓性白血病中有致瘤作用, 但是它们本身却具有抑癌基因的特点。该文就NSD蛋白家族的最新研究进展作一综述, 阐述了NSD蛋白家族在肿瘤发生发展中的作用及潜在的应用前景。

关键词 NSD1; NSD2; NSD3; 组蛋白甲基化转移酶; 肿瘤

The NSD Family of Histone Methyltransferase and Tumorigenesis

Huan Tong¹, Pan Yun², Li Yan^{1*}

(¹Laboratory of Pathology, College of Basic Medical, Dali University, Dali 671000, China;

²Department of Pathology, Affiliated Hospital of Dali University, Dali 671000, China)

Abstract Histone modification regulates gene transcription and other DNA related biological functions through adjusting the structure of the chromatin. The NSD proteins (nuclear receptor binding SET domain proteins), including NSD1-3, are a family of cancer related histone lysine methyltransferases, among which NSD2 is most closely associated with cancer. Recent studies showed that NSD2 was overexpressed in many cancers including multiple myeloma, neuroblastoma, hepatocyte carcinoma, etc. High expression of NSD2 was associated with poor prognosis of many cancer types. NSD2 has properties of proto-oncogenes, as its overexpression promotes cell proliferation, colony formation, invasion and exograft growth. However, although NSD1 and NSD3 form fusion proteins with nucleoporin 98 kDa (NUP98) in AML and promote tumorigenesis, NSD1 and NSD3 alone behave more like tumor suppressors. Here, we reviewed the current knowledge on NSD family in tumorigenesis and prospect their special value in cancer management.

Keywords NSD1; NSD2; NSD3; histone methyltransferase; neoplasm

随着遗传学研究的深入, 除了核酸碱基序列改变可以遗传外, 在DNA序列没有改变的前提下, 部分基因表达可以发生可遗传的改变, 这种变化被称

为表观遗传学改变, 研究表观遗传学改变的这门科学被称为表观遗传学。DNA甲基化、组蛋白修饰和非编码RNA等都是表观遗传学的研究对象。

收稿日期: 2014-11-26 接受日期: 2015-03-19

国家自然科学基金(批准号: 31260270)、云南省教育厅重点项目(批准号: 2011Z113)和云南省科技厅应用基础研究项目(批准号: 2011FB078)资助的课题

*通讯作者。Tel: 0872-2257135, E-mail: bigbigmile04@aliyun.com

Received: November 26, 2014 Accepted: March 19, 2015

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (Grant No.31260270), the Key Project of the Education Department of Yunnan Province (Grant No.2011Z113) and the Applied Basic Research Project of Science and Technology Department of Yunnan Province (Grant No.2011FB078)

*Corresponding author. Tel: +86-872-2257135, E-mail: bigbigmile04@aliyun.com

网络出版时间: 2015-05-04 17:07

URL: <http://www.cnki.net/kcms/detail/31.2035.Q.20150504.1707.003.html>

真核细胞的DNA缠绕在组蛋白八聚体上实现折叠与组装,这种DNA与组蛋白复合物称为染色质。组蛋白的修饰可以调节染色质结构的疏松与紧密程度,从而影响到转录因子等重要功能分子与DNA结合的难易,从而对DNA相关的生物功能起到调节作用。组蛋白八聚体由各两个分子的H2A、H2B、H3、H4构成,组蛋白修饰通常发生在组蛋白游离的N末端,包括甲基化、乙酰化、磷酸化和泛素化等。在各种各样的组蛋白修饰中,又以赖氨酸的甲基化最为复杂:6个赖氨酸位点(H3K4、H3K9、H3K27、H3K36、H3K79和H4K20)可发生甲基化,同一个赖氨酸上可发生单甲基化、二甲基化和三甲基化。不同位点、不同程度的甲基化可以被不同的蛋白质模块识别,从而介导不同的生物功能,比如,H3K4三甲基化(H3K4me3)与转录活化相关,H3K27me3与转录抑制相关。

组蛋白赖氨酸的甲基化由组蛋白赖氨酸甲基化转移酶催化。组蛋白赖氨酸甲基化转移酶具有十分重要的生物学功能并且与疾病密切相关,特别是它们在肿瘤中的研究在近年来有了突飞猛进的进展。比如,经典的H3K27me2/3修饰酶EZH2通过诱导目的基因的沉默,在维持干细胞的多能干性等生物功能中起重要作用;同时,EZH2高表达与前列腺癌、乳腺癌等多种肿瘤的发生与转移密切相关,并且相应病人的预后差^[1],运用EZH2小分子抑制剂治疗肿瘤的研究近年来取得了重大进展^[2]。针对组蛋白修饰酶的研究是近年来肿瘤研究领域发展最快的分支之一^[3]。

NSD蛋白家族是较新识别的一个组蛋白甲基化转移酶家族,在多种疾病,尤其是肿瘤中常常表达异常。对NSD蛋白家族的研究不仅有助于进一步了

解相关肿瘤的发病机制,而且有助于发现新的肿瘤标志物与肿瘤治疗的新靶点,具有潜在和重要的临床应用价值^[4]。本文主要总结了NSD家族与肿瘤相关的研究进展。

NSD蛋白家族有三个成员: NSD1、NSD2(又名MMSET或WHSC1)和NSD3(又名WHSC1L1)。NSD蛋白家族结构十分相似,都是由几个关键结构域构成,共同的结构域有: SET、PWWP和PHD等(图1)。其中,SET结构域具有催化活性,以核小体(组蛋白与DNA的复合物)为底物催化H3K36二甲基化(H3K36me2)^[5]。研究发现,绝大部分的H3K36me2分布在转录活化基因的基因体区,可能在基因的转录过程中起调节作用,少量H3K36me2分布在基因的启动子区,具有抑制基因转录的作用。

1 NSD1与肿瘤的关系

NSD1功能的丧失是儿童发育疾病小儿巨脑畸形综合征(Sotos Syndrome)的主要致病原因。而在肿瘤中,关于NSD1的研究主要集中在NUP98(nucleoporin-98)-NSD1融合蛋白在急性髓性白血病(acute myeloid leukemia, AML)中的作用。染色质的异常在血液肿瘤中较为常见,2001年,有报道了在t(5;11)(q35;p15.5)染色体易位的AML患者中有NUP98-NSD1融合基因的形成^[5]。随后的研究发现,NUP98-NSD1融合基因的形成约占青少年AML患者(诊断年龄<19岁)的5%,在核型检查正常的青少年患者中更高达16.1%(需用RT-PCR或FISH等方法检测),含有此融合基因的患者预后明显较其他患者差,相应的肿瘤细胞中存在特异的HOX基因表达谱^[6]。实验研究显示,NUP98-NSD1可以在体内诱导AML的发生,且相应肿瘤细胞中HOXA5(homeotic

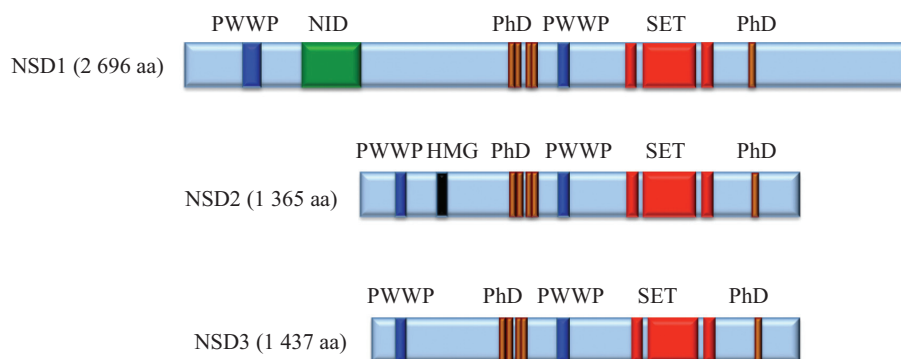


图1 NSD蛋白家族模式图

Fig.1 Models of the NSD proteins

genes 5)、*HOXA7*、*HOXA9*及*HOXA10*等原癌基因呈现高表达。*NUP98-NSD1*融合蛋白直接结合到*HOX*基因区催化H3K36的甲基化,抑制H3K27的甲基化,提高乙酰化水平,从而上调*HOX*基因的表达,抑制髓系母细胞的分化,最终导致骨髓内原始祖细胞的积累,引发AML。其中,*NUP98*的FG结构域、*NSD1*的SET结构域以及*NSD1*与染色质结合的PWWP、PhD结构域等都是*NUP98-NSD1*融合蛋白导致肿瘤的必需功能模块^[7]。

然而,与*NSD1*功能缺失密切相关的儿童发育疾病Sotos综合征患者存在神经母细胞瘤、淋巴瘤及白血病等肿瘤高发的现象,提示*NSD1*本身可能具有抑癌基因的特点^[8-9]。实验显示,启动子甲基化导致*NSD1*在部分神经母细胞瘤与胶质瘤细胞系中不表达。在这些肿瘤细胞中,恢复*NSD1*的表达可以降低肿瘤细胞的生长速度与克隆形成^[10-11]。这些结果支持*NSD1*具有抑癌基因的特点。

2 NSD2与肿瘤的关系

2.1 NSD2在多种肿瘤中表达异常

约15%的多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)病人存在染色体t(4;14)(p16;q32)变异,并且这些患者的预后较差^[12-13]。研究发现,*NSD2*基因的高表达是t(4;14)(p16;q32)易位的核心致癌因素:*NSD2*的高表达可以加速肿瘤细胞的增殖、抑制细胞凋亡以及促进肿瘤转移^[14]。不仅如此,研究者还发现,在特定的[t(12;21)染色体易位]急性淋巴细胞白血病(acute lymphoblastic leukemia, ALL)群体中,存在高达14%的*NSD2*点突变。突变后,*NSD2*蛋白第1 009位谷氨酸被赖氨酸取代(*NSD2*E1099K),致使其酶活性增强。在相应细胞系中,沉默*NSD2*可抑制肿瘤细胞的增殖与肿瘤移植物的生长^[15]。

*NSD2*不仅与血液肿瘤关系密切,在实体肿瘤中的作用也十分重要。临床病理相关研究显示,*NSD2*蛋白水平在神经胶质瘤^[16]、神经母细胞瘤^[17]、卵巢癌^[18]、子宫内膜癌^[19]和肝癌^[20]中高表达,*NSD2*高表达的肿瘤分级、分期高,预后差。*NSD2*蛋白水平在消化道肿瘤(大肠癌、胃癌及肝癌)、膀胱癌、小细胞肺癌、女性生殖系统肿瘤和皮肤肿瘤中高表达,与肿瘤分级和分期的相关性有待进一步分析^[26]。基因表达谱研究显示,*NSD2* mRNA水平在恶性胶质瘤、头颈部肿瘤、肝癌、肾透明细胞癌、膀胱癌、

前列腺癌、乳腺癌和卵巢癌中高表达,并且与肿瘤的分期正相关,与头颈部肿瘤、前列腺癌和胶质瘤的不良预后相关^[27]。免疫组化研究与基因表达谱研究表明,基于不同的人群得到的结果不完全符合,可见,对个别肿瘤的研究还有待进一步深入。

2.2 对NSD2下游基因的研究

研究显示,*NSD2*的高表达可引起整个细胞水平的H3K36me2水平增高,H3K27me3水平下降,从而影响大量基因的转录水平^[5]。从全基因组水平的H3K36me2的分布来看,正常情况下,H3K36me2主要分布在基因体区,在转录起始位点附近呈现高峰,*NSD2*的高表达导致H3K36me2向基因间区扩散,使原有的基因体高峰区不明显^[5]。多个研究小组分别在多发性骨髓瘤与前列腺癌细胞中用全基因组表达谱方法得到了受*NSD2*水平影响的下游基因^[28-31]。按功能分组,它们主要包括:肿瘤相关通路、细胞周期、细胞凋亡、DNA修复以及细胞黏附基因等。在上述目的基因中,除细胞黏附基因受到*NSD2*负向调节外,其他均受*NSD2*正向调节。*NSD2*下游通路的研究包括:(1)*NSD2*与转录因子- κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)蛋白相互作用激活炎症与原癌基因的转录,如白细胞介素-6(interleukin-6, *IL-6*)、细胞周期蛋白D1(cyclin-D1, *CCND1*)、*Bcl-2*(B-cell lymphoma-2)和*c-MYC*等,炎症因子进一步刺激*NSD2*的表达造成NF- κ B信号通路的持续性活化,增强肿瘤的侵袭能力^[32];(2)*NSD2*与Wnt信号通路的 β -连环蛋白(β -catenin)相互作用,促进细胞周期蛋白D1的表达,加速肿瘤细胞的增殖^[33],促进上皮-间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT),在肿瘤的转移中起重要作用^[34-35];(3)*NSD2*与雄激素受体(androgen receptor, AR)结合,促进目的基因的激活,从而使前列腺特异抗原(prostate specific antigen, PSA)表达水平增高,促进前列腺癌的发生^[36];(4)*NSD2*通过促进分化抑制因子-1(inhibitors of differentiation-1, ID-1)的表达促进肿瘤发生^[37]。

2.3 NSD2与EZH2作用于同一通路

如前文提到的,*EZH2*是经典的组蛋白甲基化催化酶,通过催化H3K27me2/3诱导目的基因的沉默,在维持干细胞的多能干性等多种功能中起重要作用^[1]。同时,*EZH2*高表达与前列腺癌、乳腺癌等多种肿瘤的转移相关,并与预后差有显著相关性^[38-39]。

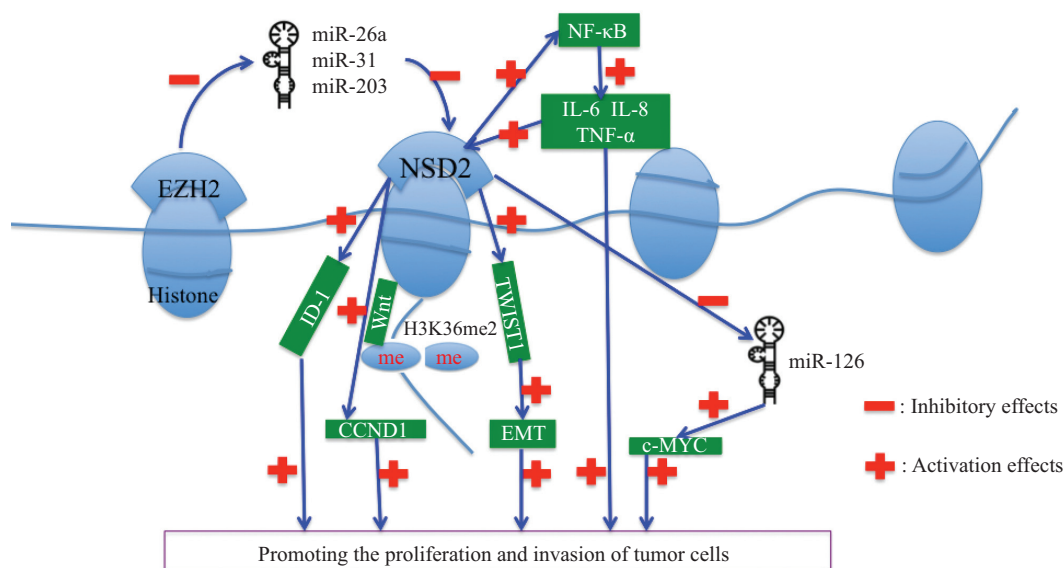


图2 NSD2促进肿瘤发生的作用通路示意图

Fig.2 Schematic diagram of NSD2 associated pathways in tumorigenesis

NSD2和EZH2在多种肿瘤中表达呈正相关, 并且作用于同一通路: NSD2是EZH2的下游基因, EZH2通过抑制miR26a等小RNA促进NSD2的表达; NSD2介导EZH2的致肿瘤作用, NSD2的沉默可以阻止EZH2高表达诱导的肿瘤细胞侵袭性^[28]。

2.4 NSD2通过调节非编码RNA参与肿瘤转化过程

有研究发现, 在多发性骨髓瘤细胞中, NSD2抑制miR-126的表达从而上调c-MYC, 促进肿瘤形成^[40]。有研究小组提出, NSD2基因外显子编码的孤儿核仁小分子RNA(snoRNP)——ACA11, 是t(4;14)染色体易位的多发性骨髓瘤的重要致病因素^[41]。

现阶段, NSD2与肿瘤发生发展密切相关已经多方证实, 而且我们对它促进肿瘤的作用机制也有了一定的认识(图2)。然而, 把相关的发现真正运用到肿瘤的临床诊断、预后判断以及肿瘤治疗上还需进一步的研究。

3 NSD3与肿瘤的关系

早在2001年就有研究发现, NSD3基因在多个乳腺癌细胞系中扩增, 暗示NSD3可能像NSD2一样具有原癌基因的特点^[42]。另有研究发现, NSD3沉默后, 乳腺癌细胞系增殖能力与侵袭能力均增强, 并且诱导细胞周期与细胞迁移相关基因表达水平上调^[43], 这些结果支持NSD3像NSD1一样具有抑癌基因的特性。与后者的观点一致的是, NSD3的失活可以与KRAS基因协同作用诱导小鼠产生胰腺癌^[44]。可见, NSD3

作为抑癌基因的证据更为确凿。另一点与NSD1相似的是, NSD3也可以与NUP98形成融合蛋白, 在t(8;11)(p11;p15)染色体易位的AML患者中起促进肿瘤发生的作用^[45]。

4 展望

NSD蛋白家族成员(NSD1、NSD2、NSD3)在多种肿瘤中异常表达并且与肿瘤的预后相关。其中, NSD2与肿瘤的作用最为密切, 在多发性骨髓瘤、肝癌等多种肿瘤中高表达, 相应患者预后差。NSD2通过调节NF-κB等癌症相关通路促进癌细胞的生长与转移, 抑制NSD2水平可以抑制多种肿瘤细胞系的生长、侵袭以及在体外种植形成肿瘤的能力。NSD1与NSD3都可以与NUP98组成融合蛋白导致AML的发生, 但它们本身似乎具有抑癌基因的特性。今后可以尝试研制NSD2抑制剂治疗相关肿瘤; NSD1、NSD2、NSD3在癌症发生中的不同作用有待通过进一步比较它们的生物学功能与调控的下游基因的不同来解释。

参考文献 (References)

- 1 Chang CJ, Hung MC. The role of EZH2 in tumour progression. Br J Cancer 2012; 106(2): 243-7.
- 2 Verma SK, Knight SD. Recent progress in the discovery of small-molecule inhibitors of the HMT EZH2 for the treatment of cancer. Future Med Chem 2013; 5(14): 1661-70.
- 3 Wee S, Dhanak D, Li H, Armstrong SA, Copeland RA, Sims R, et al. Targeting epigenetic regulators for cancer therapy. Ann NY

- Acad Sci 2014; 1309: 30-6.
- 4 Morishita M, di Luccio E. Cancers and the NSD family of histone lysine methyltransferases. *Biochim Biophys Acta* 2011; 1816(2): 158-63.
 - 5 Li Y, Trojer P, Xu CF, Cheung P, Kuo A, Drury WJ, *et al.* The target of the NSD family of histone lysine methyltransferases depends on the nature of the substrate. *J Biol Chem* 2009; 284(49): 34283-95.
 - 6 Jaju RJ, Fidler C, Haas OA, Strickson AJ, Watkins F, Clark K, *et al.* A novel gene, NSD1, is fused to NUP98 in the t(5;11)(q35;p15.5) in *de novo* childhood acute myeloid leukemia. *Blood* 2001; 98(4): 1264-7.
 - 7 Thol F, Kolking B, Hollink IH, Damm F, van den Heuvel-Eibrink MM, Michel Zwaan C, *et al.* Analysis of NUP98/NSD1 translocations in adult AML and MDS patients. *Leukemia* 2013; 27(3): 750-4.
 - 8 Shiba N, Ichikawa H, Taki T, Park MJ, Jo A, Mitani S, *et al.* NUP98-NSD1 gene fusion and its related gene expression signature are strongly associated with a poor prognosis in pediatric acute myeloid leukemia. *Genes Chromosomes Cancer* 2013; 52(7): 683-93.
 - 9 Akiki S, Dyer SA, Grimwade D, Ivey A, Abou-Zeid N, Borrow J, *et al.* NUP98-NSD1 fusion in association with FLT3-ITD mutation identifies a prognostically relevant subgroup of pediatric acute myeloid leukemia patients suitable for monitoring by real time quantitative PCR. *Genes Chromosomes Cancer* 2013; 52(11): 1053-64.
 - 10 Hollink IH, van den Heuvel-Eibrink MM, Arentsen-Peters ST, Pratorcorona M, Abbas S, Kuipers JE, *et al.* NUP98/NSD1 characterizes a novel poor prognostic group in acute myeloid leukemia with a distinct HOX gene expression pattern. *Blood* 2011; 118(13): 3645-56.
 - 11 Cerveira N, Correia C, Doria S, Bizarro S, Rocha P, Gomes P, *et al.* Frequency of NUP98-NSD1 fusion transcript in childhood acute myeloid leukaemia. *Leukemia* 2003; 17(11): 2244-7.
 - 12 Wang GG, Cai L, Pasillas MP, Kamps MP. NUP98-NSD1 links H3K36 methylation to Hox-A gene activation and leukaemogenesis. *Nat Cell Biol* 2007; 9(7): 804-12.
 - 13 Martinez-Glez V, Lapunzina P. Sotos syndrome is associated with leukemia/lymphoma. *Am J Med Genet A* 2007; 143A(11): 1244-5.
 - 14 Berdasco M, Ropero S, Setien F, Fraga MF, Lapunzina P, Losson R, *et al.* Epigenetic inactivation of the Sotos overgrowth syndrome gene histone methyltransferase NSD1 in human neuroblastoma and glioma. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009; 106(51): 21830-5.
 - 15 Mirabella F, Wu P, Wardell CP, Kaiser MF, Walker BA, Johnson DC, *et al.* MMSET is the key molecular target in t(4;14) myeloma. *Blood Cancer J* 2013; 3: e114.
 - 16 Keats JJ, Maxwell CA, Taylor BJ, Hendzel MJ, Chesni M, Bergsagel PL, *et al.* Overexpression of transcripts originating from the MMSET locus characterizes all t(4;14)(p16;q32)-positive multiple myeloma patients. *Blood* 2005; 105(10): 4060-9.
 - 17 Lauring J, Abukhdeir AM, Konishi H, Garay JP, Gustin JP, Wang Q, *et al.* The multiple myeloma associated MMSET gene contributes to cellular adhesion, clonogenic growth, and tumorigenicity. *Blood* 2008; 111(2): 856-64.
 - 18 Kuo AJ, Cheung P, Chen K, Zee BM, Kioi M, Lauring J, *et al.* NSD2 links dimethylation of histone H3 at lysine 36 to oncogenic programming. *Mol Cell* 2011; 44(4): 609-20.
 - 19 Oyer JA, Huang X, Zheng Y, Shim J, Ezponda T, Carpenter Z, *et al.* Point mutation E1099K in MMSET/NSD2 enhances its methyltransferase activity and leads to altered global chromatin methylation in lymphoid malignancies. *Leukemia* 2014; 28(1): 198-201.
 - 20 Jaffe JD, Wang Y, Chan HM, Zhang J, Huether R, Kryukov GV, *et al.* Global chromatin profiling reveals NSD2 mutations in pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Nat Genet* 2013; 45(11): 1386-91.
 - 21 Li J, Yin C, Okamoto H, Mushlin H, Balgley BM, Lee CS, *et al.* Identification of a novel proliferation-related protein, WHSC1 4a, in human gliomas. *Neuro Oncol* 2008; 10(1): 45-51.
 - 22 Hudlebusch HR, Skotte J, Santoni-Rugiu E, Zimling ZG, Lees MJ, Simon R, *et al.* MMSET is highly expressed and associated with aggressiveness in neuroblastoma. *Cancer Res* 2011; 71(12): 4226-35.
 - 23 Yang S, Zhang Y, Meng F, Liu Y, Xia B, Xiao M, *et al.* Overexpression of multiple myeloma SET domain (MMSET) is associated with advanced tumor aggressiveness and poor prognosis in serous ovarian carcinoma. *Biomarkers* 2013; 18(3): 257-63.
 - 24 Xiao M, Yang S, Chen J, Ning X, Guo L, Huang K, *et al.* Overexpression of MMSET in endometrial cancer: A clinicopathologic study. *J Surg Oncol* 2013; 107(4): 428-32.
 - 25 Zhou P, Wu LL, Wu KM, Jiang W, Li JD, Zhou LD, *et al.* Overexpression of MMSET is correlation with poor prognosis in hepatocellular carcinoma. *Pathol Oncol Res* 2013; 19(2): 303-9.
 - 26 Hudlebusch HR, Santoni-Rugiu E, Simon R, Ralfkiaer E, Rossing HH, Johansen JV, *et al.* The histone methyltransferase and putative oncoprotein MMSET is overexpressed in a large variety of human tumors. *Clin Cancer Res* 2011; 17(9): 2919-33.
 - 27 Kassambara A, Klein B, Moreaux J. MMSET is overexpressed in cancers: Link with tumor aggressiveness. *Biochem Biophys Res Commun* 2009; 379(4): 840-5.
 - 28 Asangani IA, Ateeq B, Cao Q, Dodson L, Pandhi M, Kunju LP, *et al.* Characterization of the EZH2-MMSET histone methyltransferase regulatory axis in cancer. *Mol Cell* 2013; 49(1): 80-93.
 - 29 Martinez-Garcia E, Popovic R, Min DJ, Sweet SM, Thomas PM, Zamdborg L, *et al.* The MMSET histone methyl transferase switches global histone methylation and alters gene expression in t(4;14) multiple myeloma cells. *Blood* 2011; 117(1): 211-20.
 - 30 Kuo AJ, Cheung P, Chen K, Zee BM, Kioi M, Lauring J, *et al.* NSD2 links dimethylation of histone H3 at lysine 36 to oncogenic programming. *Mol Cell* 2011; 44(4): 609-20.
 - 31 Lauring J, Abukhdeir AM, Konishi H, Garay JP, Gustin JP, Wang Q, *et al.* The multiple myeloma associated MMSET gene contributes to cellular adhesion, clonogenic growth, and tumorigenicity. *Blood* 2008; 111(2): 856-64.
 - 32 Yang P, Guo L, Duan ZJ, Tepper CG, Xue L, Chen X, *et al.* Histone methyltransferase NSD2/MMSET mediates constitutive NF-kappaB signaling for cancer cell proliferation, survival, and tumor growth via a feed-forward loop. *Mol Cell Biol* 2012; 32(15): 3121-31.
 - 33 Toyokawa G, Cho HS, Masuda K, Yamane Y, Yoshimatsu M, Hayami S, *et al.* Histone lysine methyltransferase Wolf-Hirschhorn syndrome candidate 1 is involved in human carcinogenesis through regulation of the Wnt pathway. *Neoplasia* 2011;

- 13(10): 887-98.
- 34 Kuo CH, Chen KF, Chou SH, Huang YF, Wu CY, Cheng DE, *et al.* Lung tumor-associated dendritic cell-derived resistin promoted cancer progression by increasing Wolf-Hirschhorn syndrome candidate 1/Twist pathway. *Carcinogenesis* 2013; 34(11): 2600-9.
- 35 Ezponda T, Popovic R, Shah MY, Martinez-Garcia E, Zheng Y, Min DJ, *et al.* The histone methyltransferase MMSET/WHSC1 activates TWIST1 to promote an epithelial-mesenchymal transition and invasive properties of prostate cancer. *Oncogene* 2013; 32(23): 2882-90.
- 36 Kang HB, Choi Y, Lee JM, Choi KC, Kim HC, Yoo JY, *et al.* The histone methyltransferase, NSD2, enhances androgen receptor-mediated transcription. *FEBS Lett* 2009; 583(12): 1880-6.
- 37 Hudlebusch HR, Theilgaard-Monch K, Lodahl M, Johnsen HE, Rasmussen T. Identification of ID-1 as a potential target gene of MMSET in multiple myeloma. *Br J Haematol* 2005; 130(5): 700-8.
- 38 Kleer CG, Cao Q, Varambally S, Shen R, Ota I, Tomlins SA, *et al.* EZH2 is a marker of aggressive breast cancer and promotes neoplastic transformation of breast epithelial cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100(20): 11606-11.
- 39 Varambally S, Dhanasekaran SM, Zhou M, Barrette TR, Kumar-Sinha C, Sanda MG, *et al.* The polycomb group protein EZH2 is involved in progression of prostate cancer. *Nature* 2002; 419(6907): 624-9.
- 40 Min DJ, Ezponda T, Kim MK, Will CM, Martinez-Garcia E, Popovic R, *et al.* MMSET stimulates myeloma cell growth through microRNA-mediated modulation of c-MYC. *Leukemia* 2013; 27(3): 686-94.
- 41 Chu L, Su MY, Maggi LB Jr, Lu L, Mullins C, Crosby S, *et al.* Multiple myeloma-associated chromosomal translocation activates orphan snoRNA ACA11 to suppress oxidative stress. *J Clin Invest* 2012; 122(8): 2793-806.
- 42 Angrand PO, Apiou F, Stewart AF, Dutrillaux B, Losson R, Chambon P. NSD3, a new SET domain-containing gene, maps to 8p12 and is amplified in human breast cancer cell lines. *Genomics* 2001; 74(1): 79-88.
- 43 Zhou Z, Thomsen R, Kahns S, Nielsen AL. The NSD3L histone methyltransferase regulates cell cycle and cell invasion in breast cancer cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2010; 398(3): 565-70.
- 44 Mann KM, Ward JM, Yew CC, Kovochich A, Dawson DW, Black MA, *et al.* Sleeping Beauty mutagenesis reveals cooperating mutations and pathways in pancreatic adenocarcinoma. *Proc Natl Acad Sci USA* 2012; 109(16): 5934-41.
- 45 Taketani T, Taki T, Nakamura H, Taniwaki M, Masuda J, Hayashi Y. NUP98-NSD3 fusion gene in radiation-associated myelodysplastic syndrome with t(8;11)(p11;p15) and expression pattern of NSD family genes. *Cancer Genet Cytogenet* 2009; 190(2): 108-12.