

组蛋白赖氨酸甲基转移酶在急性髓系白血病中的研究进展

沈艺琳^{1,2,3}, 樊馨竹^{1,2,3}, 许涛^{1,2,3}, 罗志龙^{1,2,3}, 高羽亭^{1,2,3*} (1. 广东医科大学公共卫生学院; 2. 东莞市环境医学重点实验室; 3. 东莞市环境与健康研究所, 广东东莞 523808)

摘要: 急性髓系白血病(AML)是一种源于造血干细胞的血液恶性肿瘤,具有治疗难度大、预后差等特点。表观遗传学在白血病的发生、发展中起着重要作用。组蛋白甲基化修饰相关基因和酶作为AML治疗靶点的研究取得了较大进展。该文就组蛋白H3赖氨酸甲基转移酶在AML中的研究进展进行综述。

关键词: 急性髓系白血病; 表观遗传学; 组蛋白赖氨酸甲基转移酶

中图分类号: R 733.71 **文献标志码:** A **文章编号:** 2096-3610 (2024) 01-0110-05

Advances on histone lysine methyltransferase in acute myeloid leukemia

SHENG Yi-lin^{1,2,3}, FAN Xin-zhu^{1,2,3}, XU Tao^{1,2,3}, LUO Zhi-long^{1,2,3}, GAO Yu-ting^{1,2,3*} (1. School of Public Health; 2. Dongguan Key Laboratory of Environmental Medicine; 3. Dongguan Institute of Environmental Health; Guangdong Medical University, Dongguan 523808, China)

Abstract: Acute myeloid leukemia (AML) is a hematologic malignancy derived from hematopoietic stem cells, with treatment difficulty and poor prognosis. Epigenetics plays an important role in the development and progression of leukemia. Histone methylation modification-associated genes and enzymes as therapeutic targets for AML have made great progress. This article briefly reviews the recent research progress of histone H3 lysine methyltransferase in AML.

Key words: acute myeloid leukemia; epigenetics; histone lysine methyltransferase

急性髓系白血病(AML)是一种以骨髓、血液中异常的造血干细胞不受控制的增殖并抑制正常分化和成熟为特征的血液系统恶性肿瘤^[1]。AML与多种致病因素有关,除了内在遗传易感性,在职业环境中也发现了越来越多外在致AML危险因素,如职业性接触包括苯、农药和其他职业有机溶剂等均会使AML的患病风险增加^[2]。一项基于195个国家和地区AML相关死亡情况的潜在危险因素的调查发现,职业暴露于苯和甲醛是AML相关死亡的主要危险因素^[3]。AML患者的总体生存率仍处于较低水平^[4]。近年有研究表明表观遗传学在AML的发生与发展中扮演着重要的角色^[5-6]。组蛋白的翻译后修饰是表观遗传学中较常见且稳定的修饰类型,并且有研究发现组蛋白甲基化修饰对AML中的肿瘤抑制基因的缺失有着重要作用^[7]。因此进一步探索基于组蛋白甲基化修饰的有效且安全的治疗方案显得十分重要。本文就近年组蛋白赖氨酸

甲基转移酶与AML的研究进展进行简要阐述,旨在为AML的诊断与治疗提供新思路。

1 表观遗传学

表观遗传学即不改变DNA序列调控基因表达的可遗传机制,它在本质上是动态的、可逆的,主要包括组蛋白的翻译后修饰、DNA甲基化、非编码RNA、染色质重塑等。表观遗传失调在AML中经常发生,因此越来越多的表观药物被应用于AML的治疗,并展现出较好的应用前景^[8]。有研究发现在AML中DNA甲基化和Zeste同系物2(EZH2)的组蛋白甲基化可以沉默抑制白血病生成的基因表达,而抑制这两种表观遗传改变会导致该基因激活和抗白血病作用^[9]。Wen等^[10]研究发现EZH2和赖氨酸特异性去甲基酶1(LSD1)的联合抑制对AML的治疗起协同作用,其主要通过损害线粒体呼吸能力和糖酵解活性,导致ATP

收稿日期: 2023-04-27

基金项目: 国家自然科学基金项目(81703266),广东省自然科学基金项目(2015A030310532),广东医科大学学科建设项目(4SG23003G)

作者简介: 沈艺琳(1997-),女,在读硕士研究生, E-mail: m13192852105@163.com

通信作者: 高羽亭(1982-),女,博士,副教授, E-mail: gaoyuting@gdmu.edu.cn

耗竭, 从而对 AML 的细胞产生强大的毒性作用。这提示表观遗传学在 AML 的发生与治疗干预中起重要作用。组蛋白的翻译后修饰是表观遗传研究领域的热点之一, 其特征是在组蛋白氨基末端(N端)发生多种共价修饰, 主要包括甲基化、磷酸化、乙酰化、泛素化、腺苷酸化及二磷酸腺苷(ADP)核糖基化等^[11], 由此构成“组蛋白密码”调控基因的表达。

2 组蛋白甲基化修饰

组蛋白甲基化修饰是表观遗传修饰中稳定且重要的一种修饰类型, 它在 AML 的起始和维持中发挥了关键作用^[12]。组蛋白是真核细胞染色质中高度保守的结构蛋白, 与 DNA 共同组成核小体。核小体是染色质的基本结构单位, 由 4 种核心组蛋白(H2A、H2B、H3、H4)形成的八聚体和接头组蛋白 H1 结合 147 bp 的 DNA 组成^[13]。组蛋白的甲基化修饰由两类作用相反的酶类[组蛋白甲基转移酶(HMTs)和组蛋白去甲基转移酶(HDMTs)]进行正负双向调控。甲基化常见作用位点在组蛋白 H3、H4 N 端的赖氨酸残基。赖氨酸可以在 ϵ -氨基上单甲基化(me1)、二甲基化(me2)和三甲基化(me3)。一般认为, 组蛋白 H3 赖氨酸 4 (H3K4)、组蛋白 H3 赖氨酸 36 (H3K36) 和组蛋白 H3 赖氨酸 79 (H3K79) 的甲基化通常与染色质的转录激活相关, 而组蛋白 H3 赖氨酸 9 (H3K9)、组蛋白 H3 赖氨酸 27 (H3K27) 的甲基化则与转录抑制有关。Van 等^[14]在 AML 患者的骨髓与外周血中发现组蛋白 H3K4me2/3 和组蛋白 H3K27me3 表达水平下降, 其中组蛋白 H3K27me3 下降与整个患者群体以及 DNA 甲基化突变亚群的增殖潜力增加和总生存期缩短有关。Zhou 等^[15]研究发现非编码 RNA (lncRNA) USP30-AS1 可能通过顺式调节 USP30 和 ANKRD13A 促进 AML 细胞存活, 这与组蛋白 H3K4me3 和组蛋白 H3K27 乙酰化(H3K27Ac)相关, 提示组蛋白赖氨酸的甲基化修饰在 AML 的发生、发展中扮演着重要角色。

3 组蛋白赖氨酸的甲基转移酶与 AML

3.1 SUV39H1 与 AML

2000 年 SUV39H1 (称 KMT1A) 被鉴定为第一个人类组蛋白赖氨酸甲基转移酶(HKMT), 是 SET 结构域依赖性组蛋白甲基转移酶, 主要催化组蛋白 H3K9 的三甲基化(H3K9me3) 从而下调基因的转录^[16]。MLL 基因重排型白血病(MLL-r) 是 AML 中的一个特殊类型, 是最具侵略性的血液肿瘤之一, 预后较差, 占 AML 的 5%~10%。有研究表明 SUV39H1 在包括

MLL 重排(MLL-r) AML 在内的多种白血病中表达下调, 并且在 MLL-AF9 融合基因诱导 AML 的小鼠白血病干细胞(LSCs) 中发现, 过表达 SUV39H1 会降低 LSCs 的频率并延长白血病潜伏期, 而敲低 SUV39H1 则随着 LSCs 数量的增加而加速疾病进展^[17]。同时, SUV39H1 表达增加会导致致癌基因 Hoxb13 和 Six1 失活, 进而延缓白血病进展, 提示 SUV39H1 在 MLL-AF9 诱导的 AML 进展中起到肿瘤抑制作用。与此矛盾的是, Amiri 等^[18]研究发现 SUV39H1 在 AML 患者中存在明显的过表达, 并且 SUV39H1 负调控周期抑制因子 p16 及肿瘤抑制因子 p53 的表达。这些发现表明 SUV39H1 与 AML 的发展相关, 但是还需进一步研究确定两者之间的关系。

3.2 MLL1 蛋白复合物与 AML

MLL1 (也称为 KMT2A) 含有 SET 结构域, 可以催化组蛋白 H3K4 的单、双、三甲基化以促进基因转录, 其单独作为甲基转移酶的活性较低, 通过与 WDR5、RBBP5、ASH2L、DPY30、MENIN 和 HCF1 组成 MLL1 蛋白复合物可发挥最佳组蛋白 H3K4 甲基转移酶活性, MLL1 蛋白复合物可以通过调控致癌基因的表达参与 AML 的发生与发展^[19]。有研究发现在 NUP98 基因易位的 AML 细胞中, 破坏 MENIN 与 MLL1 之间的相互作用会抑制促白血病基因的表达并诱导 AML 细胞分化^[20]。Fiskus 等^[21]发现敲除 MENIN 会诱导 MLL1 重排(MLL1-r) 的 AML 细胞分化和生存活力丧失。目前 MENIN 抑制剂在 MLL1-r 和核蛋白(NPM1) 突变体的 AML 靶向治疗研究中显示了较好的靶向效应, 并且有研究指出基于 MENIN 抑制剂的有效联合可能是一种新颖且有前景的治疗策略^[22-23]。WDR5 与 MLL1 间的相互作用在肿瘤发生过程的异常基因表达中起重要作用。在 MLL1-r 的 AML 中, 质子泵抑制剂可以抑制含有致癌性 MLL 融合蛋白(MLL-FPs) 白血病细胞的增殖, 其机理可能是通过干扰 MLL1 与 WDR5 的相互作用抑制 MLL1 的组蛋白 H3K4 甲基转移酶活性, 从而下调白血病相关基因的表达^[24]。目前靶向 WDR5-MLL1 相互作用的抑制剂被认为是针对 MLL1-r AML 的有效治疗策略, 其大多都具有良好的抗白血病细胞增殖的作用, 表明 WDR5 蛋白可能是一个很有前途的抗癌靶点^[25]。作为组蛋白 H3K4 特异性 MLL1 甲基转移酶复合物的核心亚基之一的 ASH2L, 可能是 AML 细胞中抗凋亡 BCL-XL 基因上调的关键调控者, 并有助于骨髓性白血病细胞的存活^[26]。Wu 等^[27]在 MLL1 重排的急性

白血病细胞中敲除 ASH2L 后发现, ASH2L 缺失会影响癌基因 HOXC8 启动子区域的组蛋白 H3K4 三甲基化(H3K4me3), 从而下调 HOXC8 基因的表达, 提示 MLL1 蛋白复合物在 AML 中起着促癌作用。

3.3 PRC2 与 AML

Polycomb 抑制复合物 2 (PRC2) 是 SET 蛋白家族的成员之一, 其由 3 个核心组件 EZH2、SUZ12 和 EED 组成, 其中 EZH2 的功能为催化组蛋白 H3K27 的甲基化, 从而调控基因的表达以维持造血干细胞(HSC)的自我更新和分化之间的平衡。在人类癌症中经常发现 EZH2 的上调, 它可能与分化基因的沉默有关^[28]。最近, Porazzi 等^[29]发现在 AML 细胞中存在抑制性组蛋白标记 H3K27me3 的异常快速积累, 他们通过异种移植小鼠的体内实验和 AML 细胞的体外实验证明抑制组蛋白 H3K27 甲基转移酶 EZH2 可以增强染色质的可及性、化疗诱导的 DNA 损伤、细胞凋亡以及白血病的抑制。细胞周期蛋白 A1 (CCNA1) 是一种替代性 A 型细胞周期蛋白, 被发现在 AML 中表达异常。有研究表明 CCNA1 的启动子序列具有显著的 H3K27me3 修饰, 使用 EZH2 的增强剂可以增强 CCNA1 启动子的 H3K27me3 修饰以抑制 CCNA1 表达, 从而促进 AML 细胞对药物的敏感性^[30]。与之一致, 在 AML 患者来源的异种移植模型中 EZH2 的功能丧失可以诱导对化疗剂阿糖胞苷的耐药性^[31], 表明 EZH2 的表观遗传作用在 AML 化学治疗中起着重要作用。

3.4 SETD2 与 AML

组蛋白甲基转移酶 SETD2 (也称为 KMT3A) 包含了 2 个 SET 结构域, 负责催化组蛋白 H3K36me3, 上调基因转录, 常在各种癌症中出现异常突变, 是一个重要的肿瘤抑制因子^[32]。研究发现在骨髓细胞中出现 SETD2 缺失会促进骨髓增生异常综合征(MDS)进展为 AML, 并且还可能导致基因组的不稳定从而使肿瘤相关基因 TP53 和 FLT3 发生继发性突变^[33]。Dong 等^[34]在 MLL-AF9 融合基因诱导的 AML 小鼠模型中插入两个功能缺失的 SETD2 突变等位基因后发现白血病的进展加速并且产生对标准化疗的抵抗, 提示 SETD2 在 MLL-AF9 融合基因诱导的 AML 中起抑制作用。但 Sun 等^[35]研究发现 SETD2 是 NPM1 突变的 AML 细胞系 OCI-AML3 增殖所必需的, 这与肿瘤抑制作用正好相反, 因此可以推测 SETD2 可能在 AML 的不同亚型和阶段具有两种不同的面孔。

3.5 SETDB1 与 AML

SETDB1 是含有保守结构域 SET 的 SUV39 蛋白

家族中的一员, 通过对位于不同染色质区域的组蛋白 H3K9 进行二或三甲基化从而影响多个基因的表达^[37]。在多种癌症的发生与发展中均可观察到 SETDB1 的异常活性。但是 SETDB1 可能在不同的癌症类型和分期中分别表现出下调肿瘤抑制基因或肿瘤促进基因的作用^[36-37]。近年有研究发现 SETDB1 在 AML 患者样本中表现出较低的表达并且其表达与患者生存显著正相关; 且在由 MLL-AF9 融合基因介导的 AML 细胞中发现 SETDB1 可以通过沉积启动子 H3K9 三甲基化, 负调控促白血病基因 HOXA9 及其辅助因子 MEIS1 的表达; 同时, 体内实验也发现过表达 SETDB1 会抑制 MLL-AF9 介导的 AML 进展, 表明 SETDB1 可以作为 AML 治疗研究中的新靶点^[38]。

3.6 DOT1L 与 AML

DOT1L 是唯一没有 SET 结构域的组蛋白甲基转移酶, 其特征是使用 S-腺苷-L-蛋氨酸作为辅助因子催化组蛋白 H3K79 发生单、双、三甲基化以沉默基因的表达。有研究发现在携带 MLL 基因重排(MLL-r)的 AML 患者中可检测出高水平的 H3K79 甲基化, 其病理机制可能为 DOT1L 上调组蛋白 H3K79 的甲基化水平从而诱导 HOXA9 和 MEIS1 等白血病基因的过表达^[39]。Lonetti 等^[40]发现靶向抑制 DOT1L 可以诱导 AML 细胞分化、凋亡和生长抑制, 并调节在癌症发展中具有相关作用基因的表达, 同时还提高了小儿 AML 细胞对多激酶抑制剂 Sorafenib 治疗的敏感性, 为探索有效的药物组合治疗提供了新思路。粘连蛋白的失活突变可以通过增加造血干细胞和祖细胞(HSPCs)的自我更新能力从而促进成人 AML 的发生。Heimbruch 等^[41]在以 HSPCs 为模型的研究中发现抑制 DOT1L 可以阻止由于粘连蛋白缺失导致的 HSPCs 异常自我更新, 并优先逆转促进白血病的粘连蛋白依赖性基因 HOXA 表达, 确定了 DOT1L 是携带粘连蛋白突变的成人 and 儿童 AML 的一个潜在治疗靶点。

4 小结与展望

AML 的发生与发展是一个非常复杂的生物学过程, 具有治疗难度大、预后差等特点。本文介绍了与 AML 相关的一些组蛋白 H3 赖氨酸的甲基转移酶以及一些调控机制, 表明了组蛋白赖氨酸甲基化修饰位点的靶向治疗在白血病中拥有较好的应用前景。然而, 即使研究证明一些基因和酶是促癌因子或者抑癌因子, 能够促进或抑制白血病细胞集落形成, 但仍有一些因子产生作用的具体机制尚未明确, 这需要后续大量

的实验进一步研究论证。现有部分甲基转移酶以及控制该酶的基因已经在白血病的靶向治疗研究中取得了较大进展,但大多数仍处在临床试验前阶段,缺乏安全性和有效性的研究结果。目前发现某些甲基化修饰酶在AML中存在联合作用,一些药物的联合作用效果较单独使用较好,但是研究还是相对局限,结果缺乏可靠性,提示未来可以朝着甲基化修饰酶联合作用为靶点进一步探索。相信未来对于组蛋白H3赖氨酸甲基化修饰位点的靶向药物研究能够为职业暴露相关的AML患者带来希望。

参考文献:

- [1] SHARP J A, BROWNING A P, MAPDER T, et al. Optimal control of acute myeloid leukaemia[J]. *J Theor Biol*, 2019, 470: 30-42.
- [2] STROM S S, OUM R, ELHOR GBITO K Y, et al. De novo acute myeloid leukemia risk factors: A Texas case-control study[J]. *Cancer*, 2012, 118(18): 4589-4596.
- [3] YI M, LI A, ZHOU L, et al. The global burden and attributable risk factor analysis of acute myeloid leukemia in 195 countries and territories from 1990 to 2017: Estimates based on the global burden of disease study 2017[J]. *J Hematol Oncol*, 2020, 13(1): 1-16.
- [4] AUNG M M K, MILLS M L, BITTENCOURT-SILVESTRE J, et al. Insights into the molecular profiles of adult and paediatric acute myeloid leukaemia[J]. *Mol Oncol*, 2021, 15(9): 2253-2272.
- [5] ZHANG H, PAN Z, LING X, et al. LINC00173 interacts with DNMT1 to regulate LINC00173 expression via promoter methylation in hydroquinone induced malignantly transformed TK6 cells and benzene-exposed workers[J]. *Toxicol Sci*, 2022, 187(2):311-324.
- [6] ZHANG H, YUAN Q, PAN Z, et al. Up-regulation of DNMT3b contributes to HOTAIRM1 silencing via DNA hypermethylation in cells transformed by long-term exposure to hydroquinone and workers exposed to benzene[J]. *Toxicol Lett*, 2020, 322:12-19.
- [7] AMIRI V, MOHAMMADI M H, RAFIEE M, et al. Transcription analysis of a histones modifiers panel coupled with critical tumor suppressor genes displayed frequent changes in patients with AML: mRNA levels of histones modifiers and TSGs in AML[J]. *Curr Res Transl Med*, 2021, 69(4): 103311.
- [8] ILLIANO M, CONTE M, SALZILLO A, et al. The KDM inhibitor GSKJ4 triggers CREB downregulation via a protein kinase A and proteasome-dependent mechanism in human acute myeloid leukemia cells[J]. *Front Oncol*, 2020, 10: 799.
- [9] MOMPARTLER R L, COTE S, MOMPARTLER L F. Enhancement of the antileukemic action of the inhibitors of DNA and histone methylation: 5-Aza-2'-Deoxycytidine and 3-Deazaneplanocin-A by vitamin C[J]. *Epigenomes*, 2021, 5(2): 7.
- [10] WEN S, WANG J, LIU P, et al. Novel combination of histone methylation modulators with therapeutic synergy against acute myeloid leukemia in vitro and in vivo[J]. *Cancer Lett*, 2018, 413: 35-45.
- [11] KOUZARIDES T. Chromatin modifications and their function[J]. *Cell*, 2007, 128(4): 693-705.
- [12] BOILA L D, SENGUPTA A. Evolving insights on histone methylome regulation in human acute myeloid leukemia pathogenesis and targeted therapy[J]. *Exp Hematol*, 2020, 92: 19-31.
- [13] COHEN I, POREBA E, KAMIENIARZ K, et al. Histone modifiers in cancer: Friends or foes?[J]. *Genes Cancer*, 2011, 2(6): 631-647.
- [14] VAN DIJK A D, HOFF F W, QIU Y H, et al. Loss of H3K27 methylation identifies poor outcomes in adult-onset acute leukemia[J]. *Clin Epigenetics*, 2021, 13(1): 21.
- [15] ZHOU W, XU S, DENG T, et al. LncRNA USP30-AS1 promotes the survival of acute myeloid leukemia cells by cis-regulating USP30 and ANKRD13A[J]. *Hum Cell*, 2022, 35(1): 360-378.
- [16] REA S, EISENHABER F, O' CARROLL D, et al. Regulation of chromatin structure by site-specific histone H3 methyltransferases[J]. *Nature*, 2000, 406(6796): 593-599.
- [17] CHU Y, CHEN Y, GUO H, et al. SUV39H1 regulates the progression of MLL-AF9-induced acute myeloid leukemia[J]. *Oncogene*, 2020, 39(50): 7239-7252.
- [18] AMIRI V, MOHAMMADI M H, RAFIEE M, et al. Transcription analysis of a histones modifiers panel coupled with critical tumor suppressor genes displayed frequent changes in patients with AML: mRNA levels of histones modifiers and TSGs in AML[J]. *Curr Res Transl Med*, 2021, 69(4): 103311.
- [19] SCHMIDT L, HEYES E, SCHEIBLECKER L, et al. CEBPA-mutated leukemia is sensitive to genetic and pharmacological targeting of the MLL1 complex[J]. *Leukemia*, 2019, 33(7): 1608-1619.
- [20] HEIKAMP E B, HENRICH J A, PERNER F, et al. The Menin-MLL1 interaction is a molecular dependency in NUP98-rearranged AML[J]. *Blood*, 2022, 139(6): 894-906.
- [21] FISKUS W, BOETTCHER S, DAVER N, et al. Effective Menin inhibitor-based combinations against AML with MLL rearrangement or NPM1 mutation (NPM1c) [J]. *Blood Cancer J*, 2022, 12(1): 1-11.
- [22] KRIVTSOV A V, EVANS K, GADREY J Y, et al. A Menin-MLL inhibitor induces specific chromatin changes and eradicates disease in models of MLL-rearranged leukemia[J]. *Cancer cell*, 2019, 36(6): 660-673.

- [23]DZAMA MM, STEINER M, RAUSCH J, et al. Synergistic targeting of FLT3 mutations in AML via combined Menin-MLL and FLT3 inhibition[J]. *Blood*, 2020, 136(21): 2442-2456.
- [24]CHEN W L, Li D D, CHEN X, et al. Proton pump inhibitors selectively suppress MLL rearranged leukemia cells via disrupting MLL1-WDR5 protein-protein interaction[J]. *Eur J Med Chem*, 2020, 188: 112027.
- [25]CHEN W, CHEN X, LI D, et al. Discovery of ddo-2213 as a potent and orally bioavailable inhibitor of the wdr5-mixed lineage leukemia 1 protein-protein interaction for the treatment of mll fusion leukemia[J]. *J Med Chem*, 2021, 64(12): 8221-8245.
- [26]ROCHA-VIEGAS L, SILBERMINS M, OGARA M F, et al. Glucocorticoids uncover a critical role for ASH2L on BCL-X expression regulation in leukemia cells[J]. *Biochim Biophys Acta Gene Regul Mech*, 2020, 1863(1): 194475.
- [27]WU Y J, LI L X, LIU L, et al. ASH2L-promoted HOXC8 gene expression plays a role in mixed lineage leukemia-rearranged acute leukemia[J]. *Onco Targets Ther*, 2020, 13: 381-387.
- [28]MECHAAL A, MENIF S, ABBES S, et al. EZH2, new diagnosis and prognosis marker in acute myeloid leukemia patients[J]. *Adv Med Sci*, 2019, 64(2): 395-401.
- [29]PORAZZI P, PETRUK S, PAGLIAROLI L, et al. Targeting chemotherapy to de-condensed H3K27me3-marked chromatin of AML cells enhances leukemia suppression[J]. *Cancer Res*, 2022, 82(3):458-471.
- [30]YANG X, WAN M, YU F, et al. Histone methyltransferase EZH2 epigenetically affects CCNA1 expression in acute myeloid leukemia[J]. *Cell Signal*, 2021, 87: 110144.
- [31]KEMPF J M, WESER S, BARTOSCHEK M D, et al. Loss-of-function mutations in the histone methyltransferase EZH2 promote chemotherapy resistance in AML[J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 1-13.
- [32]LAM U T F, CHEN E S. Molecular mechanisms in governing genomic stability and tumor suppression by the SETD2 H3K36 methyltransferase[J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2022, 144: 106155.
- [33]LI J, PENG Z, LUO F, et al. SET domain containing 2 deficiency in myelodysplastic syndrome[J]. *Front Genet*, 2020, 11: 794.
- [34]DONG Y, ZHAO X, FENG X, et al. SETD2 mutations confer chemoresistance in acute myeloid leukemia partly through altered cell cycle checkpoints[J]. *Leukemia*, 2019, 33(11): 2585-2598.
- [35]SUN J, YU W, ZHANG X. Recurrent SETD2 mutation in NPM1-mutated acute myeloid leukemia[J]. *Biomark Res*, 2020, 8(1): 1-4.
- [36]MARKOULI M, STREPKOS D, PIPERI C. Structure, activity and function of the SETDB1 protein methyltransferase[J]. *Life*, 2021, 11(8): 817.
- [37]STREPKOS D, MARKOULI M, KLONOU A, et al. Histone methyltransferase SETDB1: A common denominator of tumorigenesis with therapeutic potential[J]. *Cancer Res*, 2021, 81(3): 525-534.
- [38]ROPA J, SAHA N, HU H, et al. SETDB1 mediated histone H3 lysine 9 methylation suppresses MLL-fusion target expression and leukemic transformation[J]. *Haematologica*, 2020, 105(9): 2273.
- [39]SARNO F, NEBBIOSO A, ALTUCCI L. DOT1L: A key target in normal chromatin remodelling and in mixed-lineage leukaemia treatment[J]. *Epigenetics*, 2020, 15(5): 439-453.
- [40]LONETTI A, INDIO V, LAGINESTRA M A, et al. Inhibition of methyltransferase DOT1L sensitizes to sorafenib treatment AML cells irrespective of MLL-rearrangements: A novel therapeutic strategy for pediatric AML[J]. *Cancers*, 2020, 12(7): 1972.
- [41]HEIMBRUCH K E, FISHER J B, STELLOH C T, et al. DOT1L inhibitors block abnormal self-renewal induced by cohesin loss[J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 7288.

(责任编辑: 李 晓)

(上接第 109 页)

- and cardiovascular disease[J]. *J Physiol*, 2016, 594(3): 509-525.
- [60]LEE S, LEE H C, KWON Y W, et al. Adenylyl cyclase-associated protein 1 is a receptor for human resistin and mediates inflammatory actions of human monocytes[J]. *Cell Metab*, 2014, 19(3): 484-497.
- [61]LI Y, YANG Q, CAI D, et al. Resistin, a novel host defense peptide of innate immunity[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 699807.

(责任编辑: 刘建滔)