

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2016.01.020

· 综述 ·

组蛋白三甲基转移酶 SETD2 与肿瘤发生发展的关系

The relationship between histone H3 lysine36-specific methyltransferase SETD2 and tumor progress

崔昂 综述; 崔龙 审阅(上海交通大学医学院附属新华医院 肛肠外科, 上海 200092)

[摘要] SETD2 是哺乳动物中唯一的组蛋白 H3K36 的特异性三甲基转移酶, 它的编码基因位于第三号染色体的 3p21.31 区域。SETD2 蛋白是一个 230 kD、含有 SET 结构域蛋白, 最早是由人造血干细胞分离的, 也被认为是与亨廷顿病的发病机制相关。它是生物转录延伸过程中的重要组成部分, 能够与 RNA 聚合酶 II 的最大亚基 Rbp1 结合, 参与基因的转录延伸。SETD2 还能通过编码区的去乙酰化抑制转录起始的频率以保证基因转录的高保真度, 从而预防肿瘤的发生; 同时 SETD2 也能激活转录因子 p53 及下游凋亡靶基因发挥抑癌作用。SETD2 在 DNA 修复方面也具有重要作用, 它是人错配基因修复和人同源基因修复过程中不可缺少的重要部分。已经有研究表明在多种肿瘤中 SETD2 均发生了突变, 包括肾透明细胞癌、小儿晚期神经胶质瘤、急性 T 淋巴细胞白血病等, 对某些特定肿瘤的分期和预后也有显著影响。本文将介绍 SETD2 在人体内的多种功能, 并对其在肿瘤发生发展中的作用机制进行综述。

[关键词] SETD2; 转录; 肿瘤; 肿瘤发生; 肿瘤预后

[中图分类号] R730.2; Q55

[文献标识码] A

[文章编号] 1007-385X(2016)01-0119-05

在真核生物中, 最主要的改变染色质结构的机制就是组蛋白的共价修饰。这些修饰包括乙酰化、磷酸化、泛素化及甲基化, 它们在转录调节过程中均起到重要作用^[1-2]。近年来组蛋白的甲基化成为表观遗传学的重要研究领域, 组蛋白 H3 的第 36 赖氨酸位点的三甲基化(H3K36me3)是其中一种重要修饰方式, 此过程绝大多数是由一类含有 SET 结构域的甲基转移酶完成的, 在人体中组蛋白 H3K36 三甲基转移酶 SETD2 就是其中之一^[3]。已有研究^[4]表明 SETD2 的催化产物 H3K36me3 作为重要的基因活化标志参与基因转录起始的抑制、生物的生长发育、转录因子 p53 的激活、DNA 的修复等众多生物过程。因此, SETD2 的突变会引起多种肿瘤的发生。本文就 SETD2 与肿瘤的关系予以综述, 旨在阐明 SETD2 在人体内和肿瘤发生发展过程中的作用, 以期今后肿瘤的临床治疗和研究提供新的思路。

1 SETD2 概况

SETD2 蛋白又名 KMT3A 或 HYPB, 它的编码基因位于第三号染色体的 3p21.31 区域。SETD2 蛋白是一个 230 kD、含有 SET 结构域的组蛋白 H3K36 特异性三甲基转移酶, 最早是由人造血干细胞分离的, 也被认为是与亨廷顿病的发病机制相关的蛋白^[5]。在人体中, SETD2 是 H3K36 唯一的三甲基转移酶, 参与调节 H3K36 三甲基化过程(H3K36me3)^[3,6]。SETD2 能与人左旋异构核糖核

蛋白(hnRNPL)结合成复合物行使酶的功能^[7], 并且只影响 H3K36 的三甲基化水平。SETD2 作为一个含有 SET 结构域的甲基转移酶, 它的主要结构特点包括:(1)含有 WW 结构域和 AWS-SET-postSET 三联结构域负责与 H3K36 的特异性结合发挥甲基转移酶活性;(2)包含一个保守的低电荷区域(low charge region), 被认为是富有谷氨酰胺和脯氨酸的转录激活结构域;(3)SETD2 通过羧基端与高度磷酸化的 RNA 聚合酶 II 相结合^[8]。因此 SETD2 可能是组蛋白甲基化修饰与基因转录调控之间的桥梁。

2 SETD2 参与基因的转录过程

SETD2 能够在 poly A 区域和终止编码区之前插入 RNA 聚合酶 II 的最大亚基 Rbp1, 使得 SETD2 具有参与基因的转录延伸的功能。Rbp1 的羧基末端(CTD)能与 SETD2 结合, 称为 Set2-Rbp1(SRI)结构域^[9-10]。起初, RNA 聚合酶 II 的 CTD 为非磷酸化状态, 随着转录的起始 CTD 会呈现出高度磷酸化的状态, 主要是丝氨酸残基的磷酸化(Ser-5、Ser-2), 进

[基金项目] 国家高技术研究发展计划(863 计划)资助项目(No. 2014AA020801)。Project supported by the National Programs for High Technology Research and Development of China(No. 2014AA020801)

[作者简介] 崔昂(1989-), 男, 上海市人, 博士, 主要从事结肠直肠癌的研究, E-mail: arkhuang1988@163.com

[通信作者] 崔龙(CUI Long, corresponding author), E-mail: longcuidr@126.com

而增强 H3K36me3 的稳定性, 并与其偶联参与转录延伸^[11-12]。在亨廷顿病中, SETD2 与患者大脑中多聚谷氨酰胺结合干扰了它与 RNA 聚合酶 III 的相互作用而影响正常基因转录功能的进行, 也有人认为 SETD2 与亨廷顿蛋白结合改变了 SETD2 在细胞中的定位, 由此使得它的甲基转移酶功能和转录激活功能都发生异常, 从而导致亨廷顿病的发生^[13]。

3 SETD2 与肿瘤发生发展的关系

3.1 SETD2 抑制转录起始防止肿瘤发生

SETD2 的酶促反应产物 H3K36me3 能通过编码区的去乙酰化抑制转录起始的频率。H3K36me3 在 RNA 聚合酶 II 参与的转录调控中扮演着非常重要的角色。H3K36me3 与转录起始的频率相关, 保证了转录的高保真度。有学者^[14]在酵母中降低 ySet2 的表达, 可使组蛋白脱乙酰化复合物(Rpd3S)被抑制, 从而细胞内错误的转录起始过程明显增多活跃。因此, H3K36me3 能够抑制细胞内隐藏的转录起始过程。这些隐藏的转录起始启动子序列广泛分布在所有真核生物和各个基因中, Rpd3S 作为脱乙酰化复合物, 可以去除组蛋白上的乙酰基, 在 ySet2 与 RNA 聚合酶 II 的 C 端结合后, 为聚合酶的延伸创造促进通道, 恢复原来的染色体结构。激活 H3K36 三甲基化过程, 从而防止编码区内的隐藏转录起始过程发生。SETD2 突变后导致 H3K36me3 含量下降, 体内错误的转录起始过程明显增多^[14], 导致基因转录异常。SETD2 还能与其他在转录延伸中恢复染色体正常结构的因子, 如 FACT 复合物、Spt6 复合物作用发挥相似的效果^[15-16], 保证了基因转录的高保真度, 从而预防肿瘤的发生。

3.2 SETD2 激活转录因子 p53 防止肿瘤发生

SETD2 与转录因子 p53 相互作用, 在转录后水平上选择性调节下游基因的表达。众所周知, p53 是重要的肿瘤抑制基因。有学者^[17]发现 SETD2 通过羧基端的 SET 和 WW 结构域, 与 p53 的氨基端反式激活结构域(TAD)和中央的 DNA 结合域(DBD)作用, 从而增强 p53 的转录活性, 并选择性激活细胞凋亡基因包括 *puma*, *noxa*, *p53AIP1*, *p21*, *huntingtin*, 并且通过不依赖 p53 的方式显著抑制 p53 的负反馈调节因子 HDM2 的表达, 从而增强了 p53 的基因稳定性。在多种 SETD2 突变的肿瘤中, P53 蛋白和 mRNA 水平都发生降低, 这也可能是 SETD2 突变导致肿瘤的原因之一。

3.3 SETD2 在多种肿瘤中发生突变失活

在多种肿瘤中 SETD2 被发现发生突变, 包括肾

透明细胞癌、结直肠癌、乳腺癌、急性淋巴细胞性白血病和晚期脑胶质细胞瘤等, 绝大多数突变导致 H3K36me3 水平降低, 由于 SETD2 是人体内唯一的 H3K36me3 转移酶, 由此可见 SETD2 的突变导致其编码蛋白失活。有学者^[18]通过对 10 个 3p21 位点有拷贝数减少的肾透明细胞癌细胞系进行检测, 结果发现, 位于 3p21.31 位点编码 SETD2 的基因发生双等位基因的失活突变, 包括其中 3 个细胞系含有错义突变, 1 个细胞系在第 11 号外显子含有 9 bp 的缺失, 1 个细胞系在第 3 号外显子含有沉默突变。这些突变均导致 SETD2 基因编码的蛋白酶活性急剧降低, 使得 H3K36me3 的水平明显下调。另有多项独立研究对肾透明细胞癌(ccRCC)患者进行蛋白编码基因和外显子测序, 同样发现 SETD2 的失活突变^[19-21]。

研究者^[22]对 12 例早期 T 细胞前体急性淋巴细胞白血病(ETP T-ALL)患者进行全基因组测序并且同时评估了 94 例 T 淋巴细胞白血病患者的体细胞突变, 发现 SETD2 的失功能突变。同时在 48% 的 ETP T-ALL 患者中发现组蛋白修饰基因的突变, 包括 SETD2, 相比于对照组只有 12% 的非 ETP T-ALL 患者有这些基因的突变($P = 0.0001$)。学者们^[23]对 2 名患急性 T 淋巴细胞白血病的同卵双胞胎进行全基因组测序, 发现了 MLL-NRIP3 融合基因和 SETD2 双等位基因的突变, 同时在 241 名急性白血病患者中发现 6.2% 的患者有 SETD2 的失功能点突变。并且在 SETD2 突变患者的白血病细胞中观察到 H3K36me3 的总体表达水平的下降。

有学者^[24]在 15% 的小儿晚期(III 期及 IV 期)神经胶质瘤(11/73)和 8% 的青年人晚期神经胶质瘤(5/65)也检测到 SETD2 的失活突变, 且在突变的患者中 H3K36me3 的水平显著降低。有研究表明^[25-26]在 25 例乳腺癌患者的肿瘤和癌旁组织样本中, 肿瘤组织 SETD2 的 mRNA 水平明显降低, 通过免疫组化方法证实癌旁组织中 SETD2 的蛋白表达水平明显要高于肿瘤组织, 与 mRNA 检测趋势一致。另外, 研究者^[27]对 8 例恶性间皮瘤患者进行全基因组测序, 在其中一人的 chr3p22.1-3p14.2 区域检测到 SETD2 的纯合子变异。还有学者^[28]对 70 例无吸烟史的肺腺癌患者进行外显子测序, 发现 6% 的病例含有 SETD2 的失活突变。在非小细胞性肺癌和恶性胸腺上皮肿瘤的测序中, 也发现 SETD2 基因的突变^[29-30]。由此可见, SETD2 的失活突变可能会引发多种肿瘤。它在基因水平的突变会影响其蛋白水平酶功能的表达, 导致甲基转移酶活性下降,

并影响人体内 H3K36me3 的表达和分布,因此,研究人员普遍认为 SETD2 作为一个肿瘤抑制基因,它所编码的蛋白酶对防止肿瘤的发生具有重要意义。

3.4 SETD2 参与 DNA 修复过程防止肿瘤发生

近年来已经有很多研究表明,肿瘤的发生与 DNA 的修复功能缺陷密切相关。SETD2 作为肿瘤抑制基因,它编码的蛋白在基因修复方面具有重要作用。人错配基因修复(human DNA mismatch repair, MMR)和人同源基因修复(homologous recombination repair, HR)都是人体内重要的两种基因修复方式。MMR 主要针对基因中碱基配对错误和碱基插入丢失两类问题进行修复,HR 则是针对 DNA 双链断裂(DSBs)的修复。他们都是人体中为了保证染色体稳定性的自然过程,并且都能被 H3K36me3 所调控。

在人体中 MMR 过程是通过识别 hMutS α (hMSH2-hMSH6)和 hMutS β (hMSH2-hMSH3)复合体来完成,他们在人体中含量的比值为 10:1。已有研究表明表观遗传学修饰对这些 MMR 基因(包括 hMSH2、hMSH6、hMLH1)的影响会导致某些特定肿瘤的发生,如肾透明细胞癌和遗传性非息肉病性大肠癌(HNPCC)。在细胞层面上,MMR 缺陷会导致特殊的突变表型,即微卫星不稳定(MSI),因此 MSI 也被看做是 MMR 缺陷的显著标志。有学者^[31]研究表明,H3K36me3 能特异性结合 hMutS α 复合物并能影响 hMSH6 在染色质内的分布。H3K36me3 在细胞内的含量在 G₁ 期开始逐渐升高,到 S 期早期达到峰值,在 S 期末期和 G₂/M 期含量最低,这点与 hMSH6 在细胞内的含量变化极其一致。SETD2 作为 H3K36 在人体内唯一的三甲基化酶,它的功能缺失导致 H3K36me3 整体水平的下降,特别是在 S 期早期和 G₂/M 期,从而影响细胞内 MMR 的功能。SETD2 失活突变的细胞表现出 MSI 表型,细胞随后的突变概率也明显上升最终导致肿瘤的发生。研究者^[32]在 PI3K β 通路抑制剂处理过的 SETD2 突变 ccRCC 细胞中发现磷酸化 AKT(S473 和 T308 位点)的表达下降,但在未处理的 SETD2 突变细胞和野生型 ccRCC 细胞中均未发现磷酸化 AKT 的改变,证实 SETD2 能够通过 PI3K/AKT 通路和 MLH1 来调节 MMR。

另一方面,HR 作为另一种 DNA 修复方式,与 DNA 的双链断裂修复密切相关。有学者^[33]通过研究发现 SETD2 能招募羧基端结合蛋白(CtIP)和人同源基因修复因子(RAD51)结合于 DNA 损伤部位从而预防因 DSBs 而引发的基因突变。SETD2 及

H3K36me3 对于 HR 的完整进行是必不可少的,SETD2 的失活导致细胞无法动员 RAD51 和人上皮细胞生长因子使 DSBs 相关的反应基因突变增多,从而导致肿瘤的发生^[34-35]。

3.5 SETD2 参与对细胞凋亡基因的调节防止肿瘤发生

SETD2 基因编码的 SETD2 蛋白除了能与磷酸化 RNA 聚合酶 II 作用参与基因的转录延伸过程之外,还有研究表明 SETD2 能够选择性调控转录因子 p53。研究者^[17]在研究过表达 SETD2 后,发现 p53 下游目标凋亡基因 *noxa*、*puma*、*p53AIPI*、*fas* 的 mRNA 和蛋白水平升高,另外 SETD2 还能通过不依赖 p53 的方式上调 p53 负反馈因子 HDM2 的表达,从而增强 P53 蛋白的稳定性。在 SETD2 突变的肾透明细胞癌中时常伴有严重的 DNA 损伤和 p53 的表达下降,一般来说 ccRCC 中 p53 鲜见突变,有学者认为是 SETD2 的功能缺失导致 p53 无法激活,从而导致细胞的凋亡功能障碍,从而引发肿瘤^[35]。另有研究者在肾透明细胞癌组织和细胞系中发现,SETD2 表达下降时,microRNA-106-5p 的表达却显著升高。在细胞中转染 mir106-5p 抑制剂导致 SETD2 和 P53 蛋白和 mRNA 水平的上调,并使细胞周期停留在 G₀/G₁ 期,同时抑制细胞增殖,增强细胞凋亡蛋白 caspase-3 的表达,促进细胞凋亡的发生^[36]。SETD2 能通过 microRNA 来调控 p53 及其下游凋亡靶基因的表达为 SETD2 在转录后水平如何影响细胞凋亡导致肿瘤发生提供了新的研究思路。

3.6 SETD2 突变对某些特定肿瘤分期和预后影响

SETD2 的失功能突变在小儿及青年人的晚期神经胶质瘤(Ⅲ期和Ⅳ期患者)中被发现,在早期神经胶质瘤(Ⅰ期和Ⅱ期)中却并未检测到,提示 SETD2 的失功能突变在晚期大脑皮质神经胶质瘤中是特异性的,SETD2 失活会导致肿瘤进展,并向高分期演化^[24]。有学者对来源于 TCGA 数据库的肾透明细胞癌病例进行生存期分析证实 SETD2 的突变与肿瘤特异性生存率(CSS)密切相关,SETD2 基因突变的 ccRCC 患者分期于对照组,且生存期限明显差于未突变的患者(突变组 62.7 个月,野生型 78.2 个月),患者发生远处转移的概率虽然也高于对照组(29% vs 18%),但没有统计学差异,仍需大样本检测分析^[37-38]。

在 SETD2 突变的乳腺癌患者中,SETD2 的 mRNA 和蛋白表达水平均明显降低,并且表达越低,肿瘤的病理分期越差。与生存率 10 年以上的乳腺癌患者相比,SETD2 低表达的患者肿瘤复发或因肿

瘤死亡的概率升高,生存率明显低于 SETD2^[25-26]。近年来的研究发现急性白血病患者体内被常出现分子水平的基因改变,导致染色体有很高概率发生重组,最终使得白血病发生进展。SETD2 的失功能突变会促进白血病干细胞自我更新潜能的提升,加快疾病的进程,对急性 T 淋巴细胞白血病的发生和进展具有特异性作用^[23,38]。

4 SETD2 突变在临床中的潜在应用价值

近年来,基因治疗成为肿瘤治疗中人们关注的热点。SETD2 在多种肿瘤中均发现失功能的突变,导致基因修复功能异常,并参与调节肿瘤的发生进展、肿瘤预后、肿瘤细胞抗凋亡机制等过程。SETD2 失功能突变也解释了长时间困扰科研人员的问题,即 DNA 修复基因并未发生突变但肿瘤仍表现出 MSI 表型,为表观遗传学组蛋白修饰分子在肿瘤中发挥的作用开启了新的研究方向。因此,SETD2 作为一种生物基因标志物,可引导一系列个性化的肿瘤诊断及治疗,对一定人群的肿瘤易感性及特定肿瘤的预防发生具有重要作用。另外 SETD2 在临床其他方面的研究也成为可能,SETD2 通过 PI3K/AKT/mTOR 通路参与调控 MMR^[32],许多针对 mTOR 通路的药物已经在临床上得以应用。SETD2 的突变可能对今后新型药物的使用具有一定指导意义。

5 结 语

随着现代医学的不断发展,人们对组蛋白修饰基因在肿瘤发生发展中的研究正在不断深入,各种组蛋白修饰基因在肿瘤中的作用也在不断被阐明。SETD2 基因编码的组蛋白 H3K36 三甲基转移酶,在多种肿瘤中失活,并参与肿瘤的发生与进展,抑制肿瘤细胞凋亡,它所引起的一系列反应犹如多米诺骨牌一般,关系到人体整个生物微环境的稳定。目前发现 SETD2 的突变对于特定肿瘤的预后和分期可能具有统计学意义,SETD2 的失活确实提升了这些肿瘤的分级和危险程度,但在肿瘤复发和转移方面尚无大样本研究提供证据。对 SETD2 及其下游靶基因及参与的信号通路等方面的研究也不够深入,继续研究 SETD2 与其他转录因子的联系及下游靶基因的功能,将有助于阐明组蛋白修饰基因在肿瘤发生发展中的作用机制。另外,除 SETD2 外,人体内组蛋白的其他甲基转移酶和脱甲基酶是否也参与了肿瘤的发生发展,尚需进行深入的探讨,寻找更多理论依据,以期对肿瘤的临床治疗提供更多新的思

路、方法及理论依据。

[参 考 文 献]

- [1] SPENCER V A, DAVIE J R. Role of covalent modifications of histones in regulating gene expression [J]. *Gene*, 1999, 240 (1): 1-12. DOI:10.1016/s0378-1119(99)00405-9.
- [2] STRAHL B D, ALLIS C D. The language of covalent histone modifications [J]. *Nature*, 2000, 403(6765): 41-45. DOI: 10.1038/47412.
- [3] LACHNER M, O'SULLIVAN R J, JENUWEIN T. An epigenetic road map for histone lysine methylation [J]. *J Cell Sci*, 2003, 116(11): 2117-2124. DOI:10.1242/jcs.00493.
- [4] WAGNER E J, CARPENTER P B. Understanding the language of Lys36 methylation at histone H3 [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2012, 13(2): 115-126. DOI: 10.1038/nrm3274.
- [5] FABER P W, BARNES G T, SRINIDHI J, et al. Huntingtin interacts with a family of WW domain proteins [J]. *Hum Mol Genet*, 1998, 7(9): 1463-1474. DOI: 10.1093/hmg/7.9.1463.
- [6] EDMUNDS J W, MAHADEVAN L C, CLAYTON A L. Dynamic histone H3 methylation during gene induction: HYPB/Setd2 mediates all H3K36 trimethylation [J]. *EMBO J*, 2008, 27(2): 406-420. DOI: 10.1038/sj.emboj.7601967.
- [7] YUAN W, XIE J, Long C, et al. Heterogeneous nuclear ribonucleoprotein L is a subunit of human KMT3a/Set2 complex required for H3 Lys-36 trimethylation activity in vivo [J]. *J Biol Chem*, 2009, 284 (23): 15701-15707. DOI: 10.1074/jbc.m808431200.
- [8] SUN X J, WEI J, WU X Y, et al. Identification and characterization of a novel human histone H3 lysine 36-specific methyltransferase [J]. *J Biol Chem*, 2005, 280(42): 35261-35271. DOI: 10.1074/jbc.m504012200.
- [9] LI M, PHATNANI H P, GUAN Z, et al. Solution structure of the Set2-Rpb1 interacting domain of human Set2 and its interaction with the hyperphosphorylated C-terminal domain of Rpb1 [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2005, 102(49): 17636-17641. DOI: 10.1073/pnas.0506350102.
- [10] KIZER K O, PHATNANI H P, SHIBATA Y, et al. A novel domain in Set2 mediates RNA polymerase II interaction and couples histone H3 K36 methylation with transcript elongation [J]. *Mol Cell Biol*, 2005, 25(8): 3305-3316. DOI:10.1128/mcb.25.8.3305-3316.2005.
- [11] JONES J C, PHATNANI H P, HAYSTEAD T A, et al. C-terminal repeat domain kinase I phosphorylates Ser2 and Ser5 of RNA polymerase II C-terminal domain repeats [J]. *J Biol Chem*, 2004, 279 (24): 24957-24964. DOI:10.1074/jbc.m402218200.
- [12] FUCHS S M, KIZER K O, BRABERG H, et al. RNA polymerase II carboxyl-terminal domain phosphorylation regulates protein stability of the Set2 methyltransferase and histone H3 di- and trimethylation at lysine 36 [J]. *J Biol Chem*, 2012, 287(5): 3249-3256. DOI: 10.1074/jbc.m111.273953.
- [13] GAO Y G, YANG H, HAO J, et al. Autoinhibitory structure of the WW domain of HYPB/SETD2 regulates its interaction with the proline-rich region of huntingtin [J]. *Structure*, 2014, 22(3): 378-

386. DOI:10.1016/j.str.2013.12.005.
- [14] CARROZZA M J, LI B, FLORENS L, et al. Histone H3 methylation by Set2 directs deacetylation of coding regions by Rpd3S to suppress spurious intragenic transcription [J]. *Cell*, 2005, 123 (4): 581-592. DOI:10.1016/j.cell.2005.10.023.
- [15] CARVALHO S, RAPOSO A C, MARTINS F B, et al. Histone methyltransferase SETD2 coordinates FACT recruitment with nucleosome dynamics during transcription [J]. *Nucleic Acids Res*, 2013, 41(5):2881-2893. DOI: 10.1093/nar/gks1472.
- [16] BURUGULA B B, JERONIMO C, PATHAK R, et al. Histone deacetylases and phosphorylated polymerase II C-terminal domain recruit Spt6 for cotranscriptional histone reassembly [J]. *Mol Cell Biol*, 2014, 34(22): 115-4129. DOI: 10.1128/MCB.00695-14.
- [17] XIE P, TIAN C, AN L, et al. Histone methyltransferase protein SETD2 interacts with p53 and selectively regulates its downstream genes [J]. *Cell Signal*, 2008, 20(9): 1671-1678. DOI: 10.1016/j.cellsig.2008.05.012.
- [18] DUNS G, VAN DEN BERG E, VAN DUIVENBODE I, et al. Histone methyltransferase gene SETD2 is a novel tumor suppressor gene in clear cell renal cell carcinoma [J]. *Cancer Res*, 2010, 70 (11): 4287-4291. DOI:10.1158/0008-5472.can-10-0120.
- [19] GERLINGER M, ROWAN A J, HORSWELL S, et al. Intratumor heterogeneity and branched evolution revealed by multiregion sequencing [J]. *N Eng J Med*, 2012, 366(10): 883-892. DOI: 10.1016/j.yonc.2012.07.036.
- [20] DALGLIESH G L, FURGE K, GREENMAN C, et al. Systematic sequencing of renal carcinoma reveals inactivation of histone modifying genes [J]. *Nature*, 2010, 463(7279): 360-363. DOI:10.1038/nature08672.
- [21] Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive molecular characterization of clear cell renal cell carcinoma [J]. *Nature*, 2013, 499(7456): 43-49. DOI:10.1056/nejmoa1505917.
- [22] ZHANG J, DING L, HOLMFELDT L, et al. The genetic basis of early T-cell precursor acute lymphoblastic leukaemia [J]. *Nature*, 2012, 481(7380): 157-163. DOI:10.1016/j.yonc.2012.07.012.
- [23] ZHU X, HE F, ZENG H, et al. Identification of functional cooperative mutations of SETD2 in human acute leukemia [J]. *Nat Genetics*, 2014, 46(3): 287-293. DOI:10.1038/ng.2894.
- [24] FONTEBASSO A M, SCHWARTZENTRUBER J, KHUONG-QUANG D A, et al. Mutations in SETD2 and genes affecting histone H3K36 methylation target hemispheric high-grade gliomas [J]. *Acta Neuropathol*, 2013, 125(5): 659-669. DOI:10.1007/s00401-013-1095-8.
- [25] AL SARA KBI W, SASI W, JIANG W G, et al. The mRNA expression of SETD2 in human breast cancer: correlation with clinicopathological parameters [J]. *BMC Cancer*, 2009, 9(1): 290. DOI:10.1186/1471-2407-9-290.
- [26] NEWBOLD R F, MOKBEL K. Evidence for a tumour suppressor function of SETD2 in human breast cancer: a new hypothesis [J]. *Anticancer Res*, 2010, 30(9): 3309-3311.
- [27] YOSHIKAWA Y, SATO A, TSUJIMURA T, et al. Biallelic germline and somatic mutations in malignant mesothelioma: multiple mutations in transcription regulators including mSWI/SNF genes [J]. *Int J Cancer*, 2015, 136(3): 560-571. DOI:10.1002/ijc.29015.
- [28] KIM H S, AHN J W, YOON J K, et al. Identification of somatic mutations in EGFR/KRAS/ALK-negative lung adenocarcinoma from never smokers [J]. *Cancer Res*, 2014, 74(19 Suppl): 4158-4158. DOI:10.1186/gm535.
- [29] HAO C, WANG L, PENG S, et al. Gene mutations in primary tumors and corresponding patient-derived xenografts derived from non-small cell lung cancer [J]. *Cancer Lett*, 2015, 357(1): 179-185. DOI:10.1016/j.canlet.2014.11.024.
- [30] WANG Y, THOMAS A, LAU C, et al. Mutations of epigenetic regulatory genes are common in thymic carcinomas [J]. *Sci Rep*, 2014, 4. DOI:10.1038/srep07336.
- [31] LI F, MAO G, TONG D, et al. The histone mark H3K36me3 regulates human DNA mismatch repair through its interaction with MutSa [J]. *Cell*, 2013, 153(3): 590-600. DOI:10.1016/j.cell.2013.03.025.
- [32] FENG C, DING G, JIANG H, et al. Loss of MLH1 confers resistance to PI3K inhibitors in renal clear cell carcinoma with SETD2 mutation [J]. *Tumor Biol*, 2014: 1-8. DOI: 10.1007/s13277-014-2981-y.
- [33] PFISTER S X, AHRABI S, ZALMAS L P, et al. SETD2-dependent histone H3K36 trimethylation is required for homologous recombination repair and genome stability [J]. *Cell Rep*, 2014, 7(6): 2006-2018. DOI:10.1016/j.celrep.2014.05.026.
- [34] KANU N, GRÖNROOS E, MARTINEZ P, et al. SETD2 loss-of-function promotes renal cancer branched evolution through replication stress and impaired DNA repair [J]. *Oncogene*, 2015. DOI: 10.1038/onc.2015.24.
- [35] CARVALHO S, VÍTOR A C, SRIDHARA S C, et al. SETD2 is required for DNA double-strand break repair and activation of the p53-mediated checkpoint [J]. *Elife*, 2014, 3: e02482. DOI:10.7554/elife.02482.
- [36] XIANG W, HE J, HUANG C, et al. miR-106b-5p targets tumor suppressor gene SETD2 to inactivate its function in clear cell renal cell carcinoma [J]. *Oncotarget*, 2015, 6(6): 4066. DOI:10.18632/oncotarget.2926.
- [37] HAKIMI A A, OSTROVNAYA I, REVA B, et al. Adverse outcomes in clear cell renal cell carcinoma with mutations of 3p21 epigenetic regulators BAP1 and SETD2: a report by MSKCC and the KIRC TCGA research network [J]. *Clin Cancer Res*, 2013, 19 (12): 3259-3267. DOI:10.1158/1078-0432.ccr-12-3886.
- [38] HAKIMI A A, CHEN Y B, WREN J, et al. Clinical and pathologic impact of select chromatin-modulating tumor suppressors in clear cell renal cell carcinoma [J]. *Eur Urol*, 2013, 63(5): 848-854. DOI:10.1016/j.eururo.2012.09.005.

[收稿日期] 2015 - 06 - 10

[修回日期] 2015 - 12 - 22

[本文编辑] 党瑞山