

# MMSET 在多发性骨髓瘤中的研究进展

刘秀敏,高波,潘云

(大理大学基础医学院,大理大学第一附属医院,云南大理 671000)

**摘要:**多发性骨髓瘤(MM)是一种来源于终末分化的B淋巴细胞恶性肿瘤,以大量浆细胞的克隆性增生为显著特点。组蛋白甲基化是由组蛋白甲基转移酶催化的一种重要的表观遗传学调控方式,影响基因表达和细胞功能。MM中存在细胞遗传学和表观遗传学调节异常,其发生与染色体频繁易位有关,其中t(4;14)(p16;q32)易位导致组蛋白甲基转移酶 MMSET(multiple myeloma SET domain)过表达,并且伴随较差的预后。MMSET可催化组蛋白H3、H4的赖氨酸位点发生甲基化,并通过与多种蛋白的相互作用或对靶基因的调控而发挥致癌作用。MMSET及其相关信号分子有望成为潜在的治疗靶点,对MM中MMSET作用和调控机制的研究和探索,将推动靶向治疗药物的发展,为MM的治疗提供新策略。

**关键词:**多发性骨髓瘤;染色体易位;组蛋白甲基转移酶;MMSET;靶向治疗

中图分类号:R733.3 文献标识码:A 文章编号:1004-0242(2017)06-0465-06

doi:10.11735/j.issn.1004-0242.2017.06.A010

## Research Progress of MMSET in Multiple Myeloma

LIU Xiu-min,GAO Bo,PAN Yun

(Basic Medical College of Dali University,Affiliated Hospital of Dali University,Dali 671000, China)

**Abstract:**Multiple myelomas (MM) is a malignant tumor derived from the terminal differential B-lymphocytes,characterized by cloning hyperplasia of massive plasma cells. Histone methylation is an important way of epigenetic regulation catalyzed by histone methyltransferase,it affects the gene expression and cellular function. Abnormal regulation of cytogenetics and epigenetics is associated with frequent chromosomal translocation in MM cells. The t(4;14)(p16;q32) translocation results in the over-expression of MMSET (multiple myeloma SET domain) and poor prognosis. MMSET can catalyze the methylation of lysine in histone H3 and H4,and induce tumorigenesis through the interaction with a variety of proteins or the regulation of target genes. MMSET and its related signaling molecules may become potential therapeutic targets. Researches on the role and regulation mechanism of MMSET in MM may provide new strategies for the treatment of MM and the development of targeted therapy drugs.

**Key words:**multiple myeloma;chromosome translocation;histone methyltransferase;MMSET;targeted therapy

多发性骨髓(multiple myeloma,MM)是一种来源于终末分化的B淋巴细胞恶性肿瘤,以大量浆细胞的克隆性增生为显著特点,占血液系统肿瘤的10%左右。多发性骨髓瘤发生和发展过程中存在细胞遗传学和表观遗传学调节异常,主要集中在染色

体易位、染色体核型异常、DNA甲基化、组蛋白修饰及非编码RNA等多个方面。多发性骨髓瘤SET结构域蛋白(multiple myeloma SET domain,MMSET)是一个组蛋白赖氨酸甲基转移酶,在t(4;14)(p16;q23)染色体易位的MM中与免疫球蛋白重链(IgH)基因形成融合基因,受到IgH增强子的作用而过表达,被认为是t(4;14)MM发病的始动因素。本文就MMSET在MM发生发展机制中的作用及靶向治疗研究进展作一综述。

收稿日期:2016-10-13;修回日期:2016-12-28

基金项目:国家自然科学基金项目(81660037);云南省高校病理学科技创新团队计划支持项目(云教科[2014]22号);云南省临床重点专科建设项目(云财社[2012]311号);云南省应用基础研究计划青年项目(2016FD072)

通讯作者:潘云,E-mail:panyun09@163.com

# 1 MMSET 的结构

MMSET 又名 Wolf-Hirschhorn 综合征候选基因 1 (Wolf-Hirschhorn syndrome candidate 1, WHSC1) 或核受体结合 SET 结构域蛋白 2 (nuclear receptor-binding SET domain 2, NSD2), 是 NSD 组蛋白赖氨酸甲基转移酶家族的一员。MMSET 蛋白由 SET、PWWP、HMG、PHD 等保守的结构域构成<sup>[1,2]</sup>。SET 结构域具有催化活性, PWWP、HMG、PHD 结构域具有核定位、DNA 结合、识别组蛋白修饰标记的作用<sup>[3]</sup>。MMSET 基因定位于人类 4 号染色体 p16.3 区段, 全长 120kb, 包含 24 个外显子, 经过选择性剪切, 形成 MMSET type I、MMSET type II 和 RE-II BP 三种转录本<sup>[4]</sup>。MMSET type I 和 MMSET type II 分别编码 647 个、1365 个氨基酸, 这两个蛋白具有相同的氨基端, RE-II BP 编码 584 个氨基酸和 MMSET type II 具有相同的羧基端序列 (Figure 1)<sup>[4,5]</sup>。

# 2 MMSET 在 MM 发生发展机制中的作用

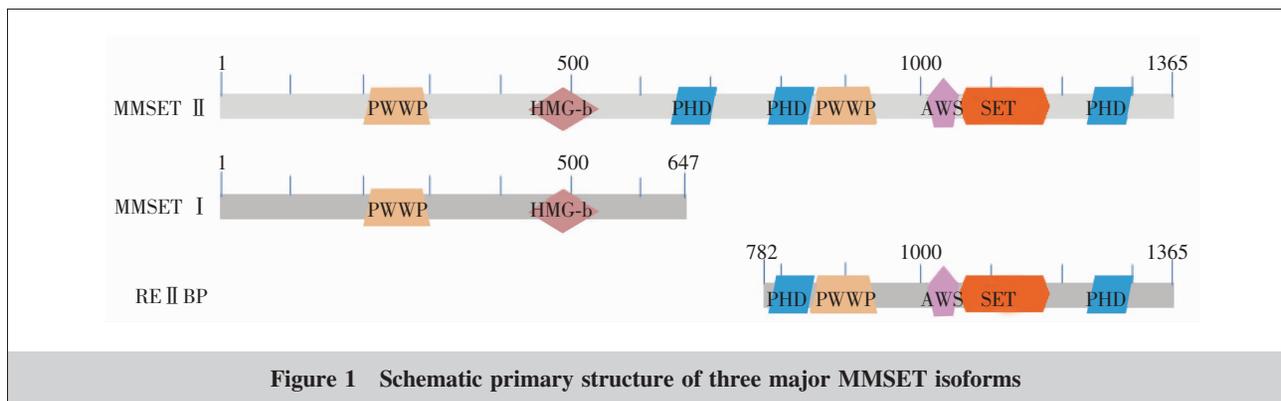
## 2.1 MMSET 在 MM 中异常表达

多发性骨髓瘤中常见染色体易位, 并且易位多发生在 14q32 处的免疫球蛋白重链 (IGH) 区并且还伴随一些伴侣染色体的易位。IgH 基因的易位结合位点和融合基因包括 11q13 上的细胞周期蛋白 D1 (cyclin D1, CCND1)、6p21 上的细胞周期蛋白 D3 (cyclin D3)、4p16 上的成纤维细胞生长因子受体 (fibroblast growth factor receptor 3, FGFR3) 和 MMSET、16q23 上的 V-maf 肌肉麻痹性纤维肉瘤癌基因同源物 (c-maf)、20q11 上的 MAF 家族蛋白 B (MAFB)<sup>[6]</sup>。

t(4;14)(p16;q32) 在 MM 中的发生率约为 15%, 并且伴随很差的预后。目前尚未在其他 B 细胞肿瘤及其他非血液系统肿瘤中发现这种染色体易位, 因此 t(4;14)(p16;q32) 可能是 MM 特有的遗传学改变<sup>[7]</sup>。t(4;14) 易位能导致 MM 中 FGFR3 和 MMSET 与 IgH 形成融合基因, 受 IgH 增强子的作用而过表达, 提示 FGFR3 和 MMSET 均有潜在的致癌作用。FGFR3 参与肿瘤细胞与微环境的相互作用, 但是约 30% 的 t(4;14) MM 病例不表达 FGFR3, MMSET 过表达是这些病例的普遍特征, 并且患者预后不良, 说明 MMSET 是 t(4;14) MM 中关键的致癌基因和预后判断因素<sup>[8]</sup>。

## 2.2 MMSET 对组蛋白甲基化的催化作用

组蛋白甲基化是一种由组蛋白甲基转移酶催化的表观遗传学修饰, 主要发生在 H3 和 H4 组蛋白 N 端的赖氨酸或精氨酸残基上, 同一位点可发生单甲基化 (me1)、二甲基化 (me2) 或三甲基化 (me3), 并且组蛋白甲基化在调节染色质的结构和功能方面扮演着重要的角色<sup>[9]</sup>。MMSET 通过其 SET 结构域可以催化 H3K4、H3K9、H3K27、H3K36、H4K20、H4K44 发生甲基化<sup>[10]</sup>, 产生大量的组蛋白甲基化标志物, 包括 H3K4me2、H3K9me2、H3K27me3、H3K36me2、H3K36me3、H4K20me2 以及 H4K44me2 等<sup>[11-14]</sup>。MMSET 的甲基化作用取决于底物的性质<sup>[13]</sup>, 比如二甲基化 H3K36、H4K20 时, 底物是核小体, 甲基化 H4K44 时, 底物是组蛋白八聚体<sup>[9]</sup>。据报道, t(4;14) MM 中 MMSET 的过表达引起整个基因组 H3K36me2 水平异常增高和 H3K27me3 水平显著降低, 导致更加开放的染色质状态; 反之, 在 t(4;14) 没有发生易位的 MM 中, H3K36me2 的表达较低, H3K27me3 的表达较高<sup>[15]</sup>。MMSET 介导的组蛋白甲基化激活或抑制基



因表达,如 MMSET 可通过 H3K36me2、H3K4me3 增强基因转录,通过 H3K27me3、H3K36me3、H4K20me3 抑制基因转录<sup>[16]</sup>。Kuo 等<sup>[17]</sup>认为 MMSET 过表达会导致 H3K36me2 水平异常增高,活化一些癌基因的表达,促进 MM 的发生。

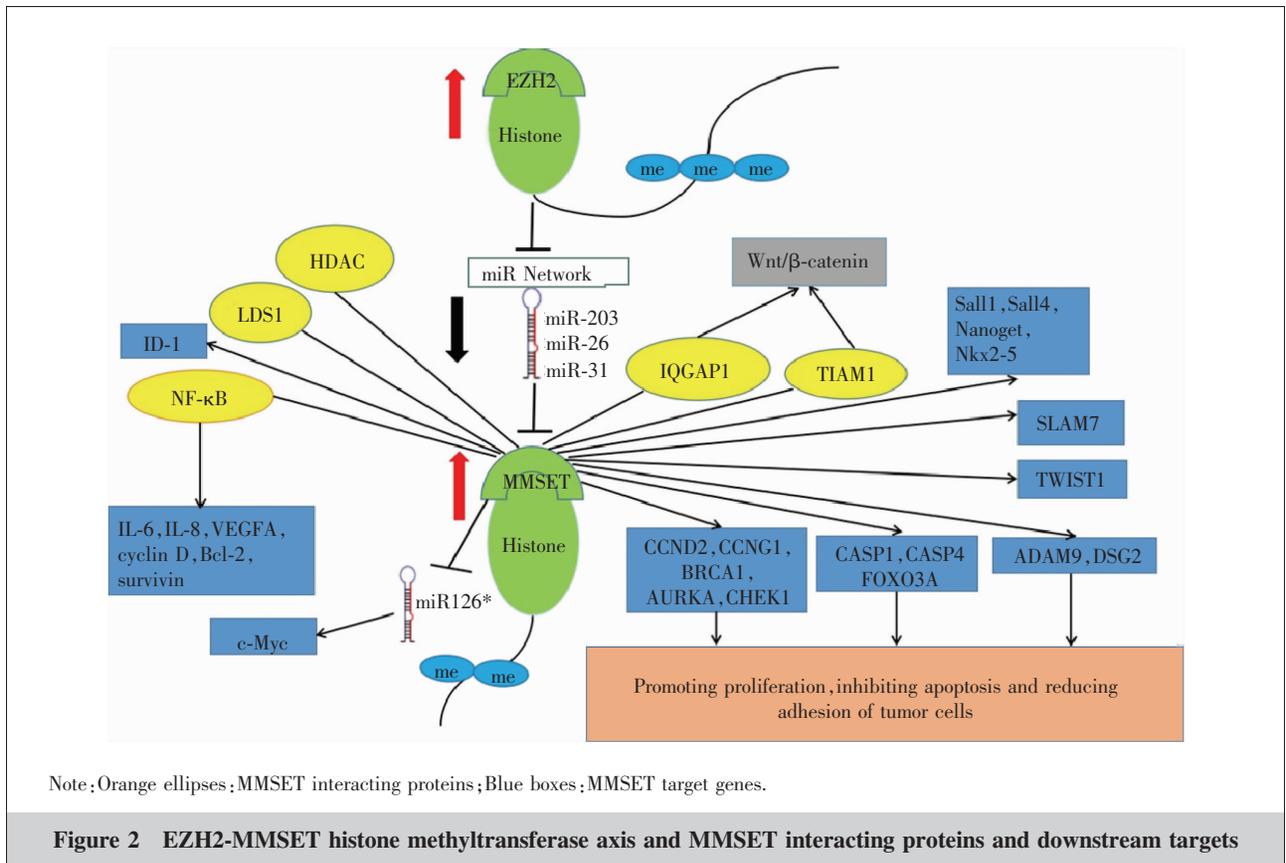
### 2.3 EZH2-MMSET 调控轴

组蛋白甲基转移酶 EZH2 是多梳蛋白抑制复合体 2(PRC2)的一个催化亚基,通过 SET 结构域催化 H3K27 三甲基化(H3K27me3),在肿瘤中进一步介导多种抑癌基因的转录抑制<sup>[18]</sup>。Asangani 等<sup>[19]</sup>的研究显示,EZH2 和 MMSET 在前列腺癌、结肠癌、胃癌、淋巴瘤等多种不同类型肿瘤中的表达呈现较高的一致性,且两者的表达强度与患者的预后具有显著相关性。EZH2 和 MMSET 之间的相关性是通过一个特定的组蛋白甲基转移酶调控轴实现的,EZH2 直接调控与基因转录抑制相关的 H3K27me3,同时作用于 MMSET 上游;miR26a、miR-31 和 miR-203 可特异性结合到 MMSET 的 3' 非编码区,EZH2 通过抑制 microRNA(miRNA)网络来上调 MMSET 和与基因转录激活相关的 H3K36me2;EZH2 介导的肿瘤细胞增殖、侵袭和转移需要依赖于 MMSET 的表达<sup>[19]</sup>。如前

文所述,虽然 MM 中高表达的 MMSET 诱导 H3K27me3 水平降低,但 Popovic 等<sup>[20]</sup>发现 MMSET 能改变 EZH2 的结合情况,某些特异性的基因位点表现出对 EZH2 的募集增加,这使得 MMSET 过表达的 MM 细胞对 EZH2 抑制剂的敏感性增强,提示 EZH2 有望成为 MM 的一个治疗靶点。

### 2.4 MMSET 的相互作用蛋白和下游靶基因

MMSET 作为一个多结构域蛋白,通过对下游靶基因的调控或与多种蛋白相互作用,发挥功能效应(Figure 2)。<sup>①</sup>MMSET 参与的组蛋白修饰是非常复杂的过程,可能由 MMSET 的直接作用介导,也可能依赖于与其他组蛋白修饰调控基因。研究表明,MMSET 和组蛋白去乙酰化酶 1(histone deacetylase, HDAC1)、组蛋白去乙酰化酶 2(histone deacetylase, HDAC2) 以及赖氨酸特异性组蛋白去甲基化酶 1(lysine specific demethylase1, LSD1) 之间存在相互作用<sup>[21,22]</sup>。<sup>②</sup>IQ 结构域三磷酸鸟苷酶激活蛋白 1(IQ motif containing GTPase activating protein 1, IQGAP1) 和 T 淋巴瘤侵袭转移诱导基因 1(T-cell lymphoma invasion and metastasis 1, TIAM1) 通过与  $\beta$ -连环素( $\beta$ -catenin)的直接作用影响 Wnt 信号通路,免疫共



沉淀和质谱分析显示 IQGAP1 和 TIAM1 是 MMSET 的潜在相互作用蛋白。CCND1 是  $\beta$ -catenin/Tcf-4 复合体的靶基因,MMSET 能结合到 CCND1 的启动子区域,并且抑制 MMSET 降低 CCND1 的表达。这些研究提示 MMSET 可能通过与  $\beta$ -catenin 蛋白的相互作用调控 Wnt 信号通路<sup>[23]</sup>。③核转录因子- $\kappa$ B (nuclear factor kappa B subunit 1,NF- $\kappa$ B) 是一个由促炎性细胞因子诱导激活的转录因子,在癌症的进展过程中扮演重要的角色。MMSET 作为 NF- $\kappa$ B 的共激活子,通过与 NF- $\kappa$ B 的直接作用激活白细胞介素-6(interleukin-6,IL-6)、白细胞介素-8(interleukin-8,IL-8)、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor,VEGFA)、cyclin D、抗凋亡基因(Bcl-2)以及生存素(survivin)等靶基因<sup>[24]</sup>。④t(4;14)MM 细胞的 miRNA 表达谱分析发现,miR-126\* 是一个受 MMSET 调控的 miRNA,可以特异性结合到 c-Myc 的 3' 非编码,抑制 c-Myc 翻译;染色质免疫共沉淀分析显示 MMSET 与 KRAB 相关蛋白 1(KRAB-associated protein 1,KAP1)、组蛋白去乙酰化酶一起结合到 miR-126\* 的启动子区域,导致 H3K9me3 水平增加和组蛋白 H3 乙酰化水平降低,协同抑制 miR-126\* 转录<sup>[25]</sup>。⑤MMSET 也可以调控与细胞周期相关的 CCND2、细胞周期蛋白 G1(cyclin G1,CCNG1)、乳腺癌易感基因 1(breast cancer susceptibility gene1,BRCA1)、极光激酶 A(AURKA)和细胞周期检测点激酶 1 (cell cycle checkpoint kinase 1,CHEK1),与细胞凋亡相关的天门冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶-4 (caspase-4,CASP4)和叉头框蛋白 O3(forkhead box O3,FOXO3A)以及与细胞粘附相关的去整合素样金属蛋白酶 9 (a disintegrin and metalloproteinase 9,ADAM9)、桥粒芯糖蛋白 2(desmoglein-2,DSG2)<sup>[26]</sup>。⑥Nimura 等<sup>[14]</sup>发现 MMSET 与一些细胞类型特异性转录因子相关,如胚胎干细胞中表达的人类婆罗双树样基因家族成员(spalt like transcription factor 1,Sall1 和 spalt like transcription factor 4,Sall4)、Nanog 同源框基因(Nanog homeobox,Nanog)以及胚胎心脏中表达的 NK2 型同源框家族成员 5(NK2 homeobox 5,Nkx2-5)。⑦MMSET 可以直接结合活化 Twist 家族碱性螺旋—环—螺旋转录因子 1(twist family bHLH transcription factor 1,TWIST1)并增加 H3K36me2 的表达,促进肿瘤细胞的上皮间质的转化和侵袭表型<sup>[27]</sup>。

⑧Xie 等<sup>[28]</sup>发现 t(4;14)MM 中靶向信号淋巴细胞激活分子家族成员 7 (SLAM family member 7,SLAMF7)的过表达与 MMSET 相关,MMSET 是作用于 SLAMF7 启动子的重要元件,调节 SLAMF7 的转录水平。⑨DNA 结合抑制因子 1 (inhibitor of DNA binding 1,ID-1)作为 MMSET 一个靶基因,在 MMSET 转染的细胞系中 ID-1 的表达是上调的,并且 ID-1 在 MM 中的表达和 t(4;14)(p16;q23)染色体易位密切相关<sup>[29]</sup>。

## 2.5 MM 中 MMSET 的生物学功能

MMSET 表达缺失会改变 MM 细胞的粘附性质,抑制肿瘤生长,诱导细胞凋亡<sup>[15]</sup>。通过 RNA 干扰和选择性地破坏 MMSET 等位基因,可下调 MM 细胞中 MMSET 的表达,使细胞在甲基纤维素半固体培养基中的集落形成减少,但在液体培养中对集落形成的抑制作用较弱。MMSET 表达的下调也会介导细胞周期阻滞,降低 MM 细胞粘附细胞外基质的能力。此外,下调或完全敲除 MMSET 都会抑制 MM 异种移植瘤的形成<sup>[30]</sup>。在敲除 MMSET 的 MM 细胞中,转染野生型 MMSET 质粒可以恢复细胞的体外增殖、集落形成以及体内成瘤能力,但转染 MMSET 催化结构域突变体不能介导这种效应,表明 MMSET 的致癌作用依赖于其催化活性<sup>[4]</sup>。使用 DNA 损伤诱导剂类药物治疗的 MM 患者频繁复发,提示 MMSET 在 DNA 损伤修复和应答中也具有重要作用<sup>[31]</sup>。Shah 等<sup>[31]</sup>发现敲除 MMSET 会导致一些 DNA 修复蛋白的表达缺失,并伴随 DNA 双链断裂位点对这些蛋白的募集减少;MMSET 高表达的 MM 细胞对 DNA 损伤的耐受能力高于 MMSET 低表达的 MM 细胞,在 DNA 损伤剂作用下,MMSET 高表达细胞能较快地修复 DNA 损伤并继续增殖,而 MMSET 低表达细胞中 DNA 损伤积累并导致细胞周期阻滞;MMSET 的可诱导性 shRNA 载体感染的 t(4;14)MM 细胞形成的小鼠异种移植瘤模型中,敲除 MMSET 能增强化疗效果,抑制肿瘤生长,延长肿瘤小鼠的生存期。

## 3 以 MMSET 或其相关信号分子为靶点治疗 MM

MMSET 在 MM 中高表达,且 MM 细胞在动物体内增殖、存活和成瘤都依赖于 MMSET 的表达。

MMSET 通过促进 DNA 修复增强骨髓瘤细胞的药物抗性<sup>[31]</sup>。研究结果使得 MMSET 成为了一个引人注目的治疗靶点,现已发现 LEM-06 衍生物作为 MMSET 的特异性抑制剂对于治疗恶性肿瘤有较大的潜力<sup>[32]</sup>。Gu 等<sup>[33]</sup>研究表明 t(4;14)MM 细胞中癌基因 *MTDH* 受 MMSET/NF- $\kappa$ B/MYC 信号活化而显著上调,但其表达可以被硼替佐米抑制。另外,干扰素调节因子 (IRF4) 对于 MM 细胞存活至关重要,硼替佐米能下调 IRF4 及其上游调控基因 MMSET 的表达,MMSET 缺失能增强硼替佐米治疗作用,提示 MMSET 抑制剂和硼替佐米的联合作用很可能有效改善 MM 患者预后<sup>[34]</sup>。EZH2 与 MMSET 作用于同一信号通路,筛选能同时抑制两者表达的组蛋白甲基转移酶抑制剂,或许能有效阻断 EZH2-MMSET 调控轴的促瘤作用。目前已鉴别出不少 MMSET 的相互作用蛋白,抑制这些蛋白与 MMSET 形成复合物也是一种值得探索的策略。近年来,组蛋白去乙酰化酶 (HDAC) 抑制剂的研究进展较多,其中一些已经应用于 MM 治疗的临床试验阶段<sup>[35]</sup>。MMSET 可与 HDAC 形成复合物发挥功能,因此 HDAC 抑制剂在抑制两者复合物的形成方面具有应用前景<sup>[13]</sup>。

一些小干扰 RNA (siRNA) 介导的基因沉默方法对多种疾病的治疗效果,已处于临床前评价和临床评价阶段<sup>[36]</sup>。然而,如何将 siRNA 转入靶细胞是临床应用的瓶颈。研究发现,抗体介导的转运是将 siRNA 转入特定细胞中的一种有效方法<sup>[37]</sup>。前文提到,MMSET 的靶基因 *SLAMF7* 在 MM 中过表达,因此 Xie 等<sup>[28]</sup>提出以 *SLAMF7* 抗体介导 MMSET 特异性 siRNA 的转运具有治疗 MM 的潜力,这种治疗策略既通过 *SLAMF7* 抗体选择性地靶向肿瘤细胞,又通过 siRNA 特异性干扰 MMSET。此外,与下调 MMSET 的效应相类似,过表达 miR-126\* 可以抑制 MM 细胞在体外的增殖<sup>[4]</sup>,因此 miR-126\* 的表达在体内是否具有治疗效果也值得继续深入研究。

## 4 展 望

近年来,随着对 MM 表观遗传学研究的深入,发现 MMSET 在多种肿瘤中高表达,与患者的预后、肿瘤的分期分级和侵袭性密切相关,并且其在 MM 中的致癌作用主要依赖于催化活性,提示 MMSET

可作为 MM 的分子标志物。MMSET 与多种蛋白之间存在相互作用,靶向调控 MMSET 及其相关信号分子的策略将为治疗 MM 提供新的视角和思路。

## 参考文献:

- [1] Ge YZ, Pu MT, Gowher H, et al. Chromatin targeting of de novo DNA methyltransferases by the PWWP domain [J]. *J Biol Chem*, 2004, 279(24):25447-25454.
- [2] Shi X, Hong T, Walter KL, et al. ING2 PHD domain links histone H3 lysine 4 methylation to active gene repression [J]. *Nature*, 2006, 442(7098):96-99.
- [3] 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.
- [4] Xie Z, Chng WJ. MMSET: role and therapeutic opportunities in multiple myeloma [J]. *Biomed Res Int*, 2014, 2014:636514.
- [5] Chesi M, Nardini E, Lim RS, et al. The t(4;14) translocation in myeloma dysregulates both FGFR3 and a novel gene, MMSET, resulting in IgH/MMSET hybrid transcripts [J]. *Blood*, 1998, 92(9):3025-3034.
- [6] Tian E, Sawyer JR, Heuck CJ, et al. In multiple myeloma, 14q32 translocations are nonrandom chromosomal fusions driving high expression levels of the respective partner genes [J]. *Genes Chromosomes Cancer*, 2014, 53(7):549-557.
- [7] Sun WH, Wang QT, Zhai YH, et al. Review on cytogenetics Abnormalities of multiple myeloma [J]. *Journal of Modern Laboratory Medicine*, 2007, 22(6):16-19. [孙卫红, 王清涛, 翟玉华, 等. 多发性骨髓瘤遗传学研究进展 [J]. *现代检验医学杂志*, 2007, 22(6):16-19.]
- [8] Keats JJ, Reiman T, Maxwell CA, et al. In multiple myeloma, t(4;14)(p16;q32) is an adverse prognostic factor irrespective of FGFR3 expression [J]. *Blood*, 2003, 101(4):1520-1529.
- [9] Morishita M, di Luccio E. Cancers and the NSD family of histone lysine methyltransferases [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2011, 1816(2):158-163.
- [10] Morishita M, Mevius D, di Luccio E. In vitro histone lysine methylation by NSD1, NSD2/MMSET/WHSC1 and NSD3/WHSC1L [J]. *BMC Struct Biol*, 2014, 14(25):1-13.
- [11] Li Y, Trojer P, Xu CF, 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):34283-34295.
- [12] Kang HB, Choi Y, Lee JM, et al. The histone methyltransferase, NSD2, enhances androgen receptor-mediated transcription [J]. *FEBS Lett*, 2009, 583(12):1880-1886.

- [13] Kim JY, Kee HJ, Choe NW, et al. Multiple myeloma-related WHSC1/MMSET isoform RE-IIBP is a histone methyltransferase with transcriptional repression activity[J]. *Mol Cell Biol*, 2008, 28(6):2023–2034.
- [14] 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.
- [15] 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.
- [16] Zeng XY, Wang GM, Pan Y, et al. The progress of NSD2 [J]. *Guangdong Medical Journal*, 2013, 34(19):3036–3038. [曾雪燕, 王光明, 潘云, 等. 核受体结构域蛋白 2 的研究进展[J]. *广东医学*, 2013, 34(19):3036–3038.]
- [17] 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.
- [18] Hernando H, Gelato KA, Lesche R, et al. EZH2 inhibition blocks multiple myeloma cell growth through upregulation of epithelial tumor suppressor genes[J]. *Mol Cancer Ther*, 2016, 15(2):287–298.
- [19] 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.
- [20] Popovic R, Martinez-Garcia 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 Genet*, 2014, 10(9):1–53.
- [21] 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.
- [22] Todoerti K, Ronchetti D, Agnelli L, et al. Transcription repression activity is associated with the type I isoform of the MMSET gene involved in t(4;14) in multiple myeloma [J]. *Br J Haematol*, 2005, 131(2):214–218.
- [23] 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.
- [24] Yang P, Guo L, Duan ZJ, et al. Histone methyltransferase NSD2/MMSET mediates constitutive NF- $\kappa$ B signaling for cancer cell proliferation, survival, and tumor growth via a feed-forward loop[J]. *Mol Cell Biol*, 2012, 32(15):3121–3131.
- [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] 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.
- [27] 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.
- [28] Xie Z, Gunaratne J, Cheong LL, et al. Plasma membrane proteomics identifies biomarkers associated with MMSET overexpression in T(4;14) multiple myeloma[J]. *Oncotarget*, 2013, 4(7):1008–1018.
- [29] Hudlebusch HR, Theilgaard-Mönch K, Lodahl M, et al. Identification of ID-1 as a potential target gene of MMSET in multiple myeloma[J]. *Br J Haematol*, 2005, 130(5):700–708.
- [30] Lauring J, Abukhdeir AM, Konishi H, et al. The multiple myeloma associated MMSET gene contributes to cellular adhesion, clonogenic growth, and tumorigenicity[J]. *Blood*, 2008, 111(2):856–864.
- [31] Shah MY, Martinez-Garcia E, Phillip JM, et al. MMSET/WHSC1 enhances DNA damage repair leading to an increase in resistance to chemotherapeutic agents [J]. *Oncogene*, 2016, 35(4):5905–5915.
- [32] di Luccio E. 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.
- [33] Gu C, Feng L, Peng H, et al. MTDH is an oncogene in multiple myeloma, which is suppressed by bortezomib treatment[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(4):4559–4569.
- [34] 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.
- [35] Furukawa Y, Kikuchi J. Epigenetic mechanisms of cell adhesion-mediated drug resistance in multiple myeloma[J]. *Int J Hematol*, 2016, 104(3):281–292.
- [36] Kim DH, Rossi JJ. Strategies for silencing human disease using RNA interference[J]. *Nat Rev Genet*, 2007, 8(3):173–184.
- [37] Pirolo KF, Chang EH. Targeted delivery of small interfering RNA: approaching effective cancer therapies[J]. *Cancer Res*, 2008, 68(5):1247–1250.