

# 核受体结合SET结构域蛋白2在结直肠癌中的研究进展



任 鹏<sup>1</sup>, 刘彩霞<sup>2</sup>

1. 内蒙古医科大学第一临床医学院 (呼和浩特 010059)
2. 内蒙古医科大学附属医院肿瘤内科 (呼和浩特 010050)

**【摘要】** 结直肠癌 (CRC) 是全球高发且死亡率较高的消化道恶性肿瘤, 其发生发展由遗传改变与表观遗传重编程共同驱动。核受体结合 SET 结构域蛋白 2 (NSD2) 是一类以催化组蛋白 H3K36 二甲基化 (H3K36me2) 为核心功能的甲基转移酶, 在多种肿瘤中呈异常高表达。现有证据表明, NSD2 在 CRC 中主要通过“表观遗传写入—染色质重塑—转录程序重排”的促癌链条发挥作用; 此外, NSD2 还可通过甲基化非组蛋白底物放大关键信号 (如转移相关信号、DNA 损伤修复与应激适应通路), 并驱动代谢重编程, 从而促进肿瘤侵袭转移、治疗耐受及肿瘤微环境改变。临床上, NSD2 具有作为 CRC 预后 / 治疗反应生物标志物及表观遗传治疗靶点的潜力。本文围绕 NSD2-H3K36me2 轴, 综述 NSD2 在 CRC 中的表观遗传调控机制、与代谢 / 微环境 / 治疗敏感性的关联及靶向抑制与降解策略研究进展, 并提出未来转化研究的重点方向。

**【关键词】** 核受体结合 SET 结构域蛋白 2; 结直肠癌; 表观遗传学; 组蛋白甲基化

**【中图分类号】** R735.3 **【文献标识码】** A

## Research progress of nuclear receptor-binding SET domain protein 2 in colorectal cancer

REN Peng<sup>1</sup>, LIU Caixia<sup>2</sup>

1. First Clinical Medical College, Inner Mongolia Medical University, Hohhot 010059, China

2. Department of Medical Oncology, The Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University, Hohhot 010050, China

Corresponding author: LIU Caixia, Email: lcxzhg1974@163.com

**【Abstract】** Colorectal cancer (CRC) is a highly prevalent and deadly gastrointestinal malignancy worldwide, driven by both genetic alterations and epigenetic reprogramming. The nuclear receptor-binding SET domain protein 2 (NSD2) is a type of methyltransferase that catalyzes histone H3 Lysine 36 dimethylation (H3K36me2) as its core function, and is abnormally overexpressed in various tumors. Existing evidence suggests that NSD2 mainly functions in CRC through the pro cancer chain of "epigenetic writing-chromatin remodeling-transcriptional program rearrangement". In addition, NSD2 can amplify key signals such as metastasis-related signals, DNA damage repair, and stress adaptation pathways by methylating non histone substrates, and drive metabolic reprogramming, thereby promoting invasion and metastasis, treatment tolerance, and

DOI: 10.12173/j.issn.1004-5511.202501037

基金项目: 内蒙古自治区“草原英才”工程创新创业团队项目

通信作者: 刘彩霞, 教授, 主任医师, 硕士研究生导师, Email: lcxzhg1974@163.com

changes in the tumor microenvironment. In clinical practice, NSD2 has the potential to serve as a prognostic/therapeutic biomarker and epigenetic therapy target for CRC. This article focuses on the NSD2-H3K36me2 axis, reviews epigenetic regulatory mechanisms of NSD2 in CRC, its association with metabolism/microenvironment/therapeutic sensitivity, and the research progress on targeted inhibition and degradation strategies. It also proposes future key directions for translational research.

**【Keywords】** Nuclear receptor-binding SET domain protein 2; Colorectal cancer; Epigenetics; Histone methylation

结直肠癌 (colorectal cancer, CRC) 是最常见的一类消化道恶性肿瘤, 发病率居世界第 3 位, 死亡率居第 2 位<sup>[1]</sup>。全球癌症统计数据显示, 2022 年全球新发 CRC 患者约 192 万人, 死亡患者约 93 万人, 预计到 2040 年新发患者将增至 320 万人, 死亡患者高达 160 万人<sup>[2]</sup>。随着 CRC 筛查技术以及治疗手段的进步, 其早期诊断率逐年上升, 但晚期 CRC 患者的 5 年生存率依然低于 15%, 给临床带来了巨大的治疗负担及困难<sup>[3]</sup>。因此, 深入研究 CRC 发生的分子生物学机制并探索新的生物标志物及治疗靶标对提高 CRC 患者预后具有重要的临床价值。

表观遗传学是指在不改变 DNA 序列情况下通过化学修饰对基因表达产生影响的一种可遗传的变化。其中, DNA 甲基化及组蛋白修饰是最为重要的两类表观遗传调节机制, 并在肿瘤发生发展过程中发挥重要作用<sup>[4]</sup>。组蛋白修饰主要发生在组蛋白 N-末端氨基酸残基上, 包括甲基化、乙酰化、磷酸化、泛素化等修饰形式。其中组蛋白赖氨酸甲基化动态可逆, 其由组蛋白甲基转移酶 (histone methyltransferases, HMTs) 催化添加甲基基团, 由组蛋白去甲基化酶 (histone demethylases, HDMs) 去除<sup>[5]</sup>, 其精密调节一旦被破坏会造成基因转录失调, 诱发癌变。

核受体结合 SET 结构域蛋白 (nuclear receptor-binding SET domain proteins, NSDs) 家族是一类重要的组蛋白赖氨酸甲基转移酶, 包含 NSD1、NSD2 和 NSD3 3 个成员, 均具有高度保守的催化性 SET 结构域<sup>[6]</sup>。NSD2 又称为 WHSC1 或 MMSET, 最早在 Wolf-Hirschhorn 综合征患者中鉴定出染色体缺失区域<sup>[7]</sup>。NSD2 主要催化组蛋白 H3 第 36 位赖氨酸的单甲基化和二甲基化修饰, 主要产生 H3K36me2; 而 H3K36 的甲基化修饰通常发生在基因转录被激活的情况下, 并通过招募不同类型的效应蛋白参与转录延伸、DNA 修复以

及 RNA 剪接等多个生物学过程<sup>[8]</sup>。现有研究显示, NSD2 在前列腺癌、肺癌、胰腺癌等多种实体瘤中高表达, 与患者不良预后相关<sup>[9-10]</sup>。NSD2 在 CRC 组织中高表达, 其表达水平与肿瘤临床分期、淋巴结转移以及患者的生存期密切相关<sup>[11]</sup>。鉴于 NSD2 在 CRC 中出现异常表达并参与调节肿瘤生物行为的重要作用, 进一步研究 NSD2 的表观遗传学调控机理对 CRC 的诊断及靶向治疗具有重要意义。

## 1 NSD2在CRC中的作用

### 1.1 NSD2的结构与功能

NSD2 蛋白由约 1 400 个氨基酸残基构成, 包括 SET、PHD、PWWP、HMG 结构域<sup>[12]</sup>。其中 SET 结构域为 NSD2 甲基转移酶活性中心, 可将 S-腺苷-L-甲硫氨酸上的甲基转移到组蛋白 H3K36 上。值得注意的是, SET 结构域自身的抑制环是 NSD2 底物特异性及酶活性所必需的, 且该区域突变会导致 NSD2 活性异常增强<sup>[13]</sup>; 而 PWWP 具有识别甲基化组蛋白的能力, 可以介导 NSD2 和染色质相结合, 在基因组上进行定位并发挥作用; PHD 结构域则参与蛋白-蛋白相互作用, 并帮助 NSD2 招募其他转录调节因子形成功能复合体。

H3K36 甲基化作为重要的转录活化表观遗传标志, 在真核细胞中主要定位于基因体区域和启动子下游, 其通过多种机制促进基因的转录活化。H3K36me2 可招募 DNA 甲基转移酶 DNMT3A 至基因间区, 维持基因间区的 DNA 甲基化, 预防非正常转录发生<sup>[14]</sup>。其次, H3K36me2 还可对抗多梳抑制复合物 2 (PRC2) 催化形成的 H3K27me3 沉积, 后者是基因沉默的重要标记, 二者之间相互作用达到平衡可保证正常的基因表达程序<sup>[15]</sup>。NSD2 过表达后, 全基因组中 H3K36me2 沉积明显增加, 而 H3K27me3 的相应减少使原本处于静

默状态的癌基因转录活化。

## 1.2 NSD2在CRC增殖与凋亡中的作用

既往研究显示 NSD2 在结肠癌及直肠癌组织中 mRNA 和蛋白表达水平均显著升高, 在 HCT-116 细胞株、HT-29 细胞株等多种 CRC 细胞系中表达量亦显著高于正常结肠上皮细胞<sup>[11]</sup>。从功能上来看, 在利用 shRNA 沉默 NSD2 或 CRISPR/Cas9 敲降 NSD2 后, CRC 细胞的生长被抑制, 其细胞活力、EdU 标记指数及克隆形成率均明显降低; 而当 NSD2 过表达时, 则促进肿瘤细胞生长。

NSD2 通过发挥其 H3K36 甲基转移酶活性, 上调多种癌症相关基因 (如 *Cyclin D1*、*EGFR*、*SOX2*、*Bcl-2*、*TYK2*、*MET*) 的表达从而促进肿瘤的发展<sup>[10]</sup>, 上述下游靶基因共同构成促进肿瘤细胞增殖的信号途径。另外, NSD2 还可通过激活 AKT 促进细胞生长及增殖。p-AKT 在 NSD2 高表达的 CRC 细胞中明显增高, 敲除 NSD2 后, AKT 磷酸化水平降低, CRC 细胞生长受阻且凋亡增多<sup>[11]</sup>。

NSD2 的催化活性对 NSD2 促癌作用至关重要。有研究制备了催化失活突变体 NSD2-Y1179A 来阻断 SET 结构域的甲基转移酶活性, 发现催化失活突变体的 NSD2 CRC 细胞具有类似于 NSD2 敲减的表型, 包括 H3K36me2 水平下降、下游癌基因表达减少、AKT 磷酸化程度降低及细胞生长受到抑制<sup>[11]</sup>。上述结果说明 NSD2 的酶活性对其致癌作用至关重要, 设计 NSD2 催化结构域小分子抑制剂对 CRC 具有一定治疗潜力。

## 1.3 NSD2在CRC侵袭与转移中的作用

肿瘤转移是引起 CRC 患者死亡的主要原因。上皮-间质转化 (epithelial-mesenchymal transition, EMT) 是肿瘤细胞获得侵袭和迁移能力最重要的生物学基础之一<sup>[16]</sup>。在 EMT 发生过程中, SNAIL、SLUG、TWIST 和 ZEB 家族是重要的转录因子, 能通过下调 E-钙黏蛋白表达、上调 N-钙黏蛋白及波形蛋白表达, 诱导细胞由上皮向间质表型转化<sup>[17]</sup>。

研究显示, 敲除 NSD2 可明显降低 CRC 细胞迁移及侵袭能力<sup>[18]</sup>。NSD2 能直接激活前列腺癌细胞 EMT 转录因子 TWIST1 表达, 诱导肿瘤细胞侵袭性表型<sup>[19]</sup>。类似的作用机制也可能存在于 CRC 中, NSD2 通过介导 H3K36me2 在 EMT 相关基因启动子区域富集、驱动表观遗传重编程来促

进 EMT, NSD2 还可通过甲基化非组蛋白底物来调节肿瘤转移。研究表明, NSD2 可对 STAT3 蛋白 K163 点位进行甲基化修饰, 并激活 STAT3, 使其下游靶基因表达增加, 从而提高结肠癌细胞的侵袭力<sup>[20]</sup>。

综合现有细胞与动物模型以及有限临床样本证据表明, NSD2 在 CRC 中总体呈促肿瘤效应, 能同时增强肿瘤细胞增殖与侵袭转移能力。尽管不同研究报道的下游靶基因存在差异, 但其共同指向 NSD2 通过提高 H3K36me2 水平引发转录程序重排, 从而上调细胞周期进展、抗凋亡及 EMT/干性相关特征, 最终导致肿瘤恶性表型增强。值得注意的是, 侵袭转移难以完全归因于 EMT 转录因子上调, 越来越多证据提示 NSD2 还可能通过非组蛋白甲基化直接激活迁移/细胞骨架相关信号轴 (如 Rac1 通路), 为解析肿瘤转移的器官选择性提供了更具因果性的线索。

## 2 NSD2-H3K36me2轴在CRC中的作用

### 2.1 H3K36甲基化修饰的表观遗传学意义

组蛋白 H3K36 位点可发生单甲基化、二甲基化和三甲甲基化修饰, 不同甲基化状态具有各异的功能和基因组分布特征。H3K36me1、H3K36me2 主要由 NSD 家族蛋白催化产生, H3K36me3 则主要由 SETD2 以 H3K36me2 为底物进一步甲基化修饰形成<sup>[14]</sup>。在基因组分布上, H3K36me2 主要富集于基因体区域的 5' 端和基因间区, H3K36me3 则集中分布于活跃转录基因的基因体区域<sup>[21]</sup>, 差异化的分布提示两种修饰状态在基因调控中可能发挥不同的功能。

H3K36me2 的效应主要依赖于其修饰位点上的读取因子。DNMT3A 是重要的 H3K36me2 应答分子, 其 PWWP 结构域可特异性识别和结合 H3K36me2。DNMT3A 被招募至 H3K36me2 富集区域后, 可催化邻近 DNA 发生甲基化修饰, 维持基因间隔区高度甲基化, 防止增强子和启动子区域异常激活<sup>[14]</sup>。当 NSD2 过表达导致 H3K36me2 水平异常升高后, 正常的表观遗传调控模式被打破, 可能引起全基因组 DNA 甲基化谱的改变。例如, 多发性骨髓瘤研究发现, 携带 t(4; 14) 易位的 NSD2 高表达肿瘤细胞呈现全基因组 DNA 高甲基化, 这一变化与肿瘤特异性基因表达程序

相关<sup>[22]</sup>。在 CRC 中, H3K36me2 的异常沉积及其下游调控同样备受关注。研究表明, CRC 组织中 NSD2 表达上调伴随 H3K36me2 水平升高, 且其靶基因(如 *ADAM9*、*EGFR* 等)启动子区 H3K36me2 富集程度与基因活化状态正相关<sup>[13]</sup>。此外, H3K36me2 介导的 DNA 甲基化异常也可能参与 CRC 的发生发展, 但相关研究尚不充分, 有待进一步探索。

## 2.2 NSD2-H3K36me2轴调控肿瘤相关基因表达

NSD2 催化产生的 H3K36me2 修饰富集于靶基因启动子及基因体, 通过建立转录许可性染色质环境, 在 CRC 中实现对多种肿瘤相关基因的调控。ChIP 实验发现, 在 CRC 细胞中敲减 NSD2 后, *ADAM9*、*EGFR*、*SOX2* 和 *Bcl-2* 等癌基因启动子区 H3K36me2 水平显著下调, 伴随相应基因 mRNA 和蛋白表达下调<sup>[11]</sup>, 表明 NSD2 通过表观遗传方式, 直接调控 CRC 相关癌基因的转录水平。

H3K36me2 与 H3K27me3 之间存在相互拮抗作用, 二者的表观遗传串扰对维持基因表达动态平衡至关重要。PRC2 复合物催化的 H3K27me3 是基因沉默的重要标志, 对应转录抑制状态。研究表明, NSD2 介导的 H3K36me2 可阻止 PRC2 在相应染色质上的结合及催化作用, 从而抑制 H3K27me3 沉积<sup>[15]</sup>。在 CRC 中, NSD2 高表达可导致肿瘤细胞内 H3K36me2 全局性沉积增加, 进而拮抗 H3K27me3 修饰, 解除多梳蛋白复合物对发育调控基因及癌基因的转录抑制<sup>[23]</sup>, 这种由 NSD2 驱动的表现遗传失衡可能是其在 CRC 中发挥促癌作用的核心机制之一。

## 2.3 NSD2-H3K36me2轴与肿瘤微环境

肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)在 CRC 发生发展及转移过程中起重要作用, TME 中存在肿瘤相关成纤维细胞、免疫细胞、血管内皮细胞等多种细胞类型, 可与肿瘤细胞进行复杂的交互应答反应<sup>[24]</sup>。表观遗传调控分子可通过调节肿瘤细胞分泌表型以及免疫原性, 改变 TME 表型。有研究发现 NSD2 可通过 NF- $\kappa$ B 信号途径调控趋化因子及细胞因子表达, 影响 TME 中免疫细胞的浸润及功能; NSD2 介导的表观遗传学变化还可通过调控血管生成因子的表达而影响肿瘤血供及转移潜能<sup>[25]</sup>。NSD2 对 CRC 的影响具有“染色质层级”的系统性特征, 通过

H3K36me2 沉积与分布重塑改变染色质可及性, 并与 DNA 甲基化、PRC2/H3K27me3 等形成表观遗传串扰, 最终导致广泛的转录程序重排。但当前 CRC 研究缺少以多组学因果链条为核心的证据, 尚未将 CUT&Tag/ChIP-seq、ATAC-seq、转录组与表型变化结果进行整合, 导致 NSD2 直接靶基因群与关键增强子/超增强子位点尚未被清晰界定。

## 3 NSD2在CRC代谢重编程中的作用

### 3.1 肿瘤代谢重编程概述

代谢重编程是肿瘤细胞的一大特点, 在有氧条件下仍主要利用糖酵解进行供能, 即 Warburg 效应<sup>[26]</sup>。除糖代谢紊乱外, 肿瘤细胞还存在脂类代谢、氨基酸代谢及核苷酸代谢变化, 为细胞分裂提供了足够的能量及合成物质, 上述代谢表型的转化在癌基因激活和抑癌基因失活的精确调控下发生。此外, 表观遗传学修饰也是基因表达的一种重要调节方式, 并在肿瘤代谢重编程过程中起到重要作用<sup>[4]</sup>。

CRC 中代谢重编程与肿瘤恶性进展有关, 脂肪酸代谢被异常活化可为肿瘤细胞提供细胞膜合成的原料和信号分子, 并且脂肪酸氧化(fatty acid oxidation, FAO)所产生的 ATP 支持肿瘤细胞在营养匮乏情况下的存活<sup>[27]</sup>。有研究表明, 阻断 CRC 细胞中参与脂质合成和氧化的关键酶可抑制肿瘤细胞增殖和迁移。另外, 代谢重编程也参与了治疗耐药, 肿瘤细胞根据治疗压力改变其代谢策略以抵抗化疗等治疗手段<sup>[28]</sup>。

### 3.2 NSD2调控脂肪酸代谢

有研究发现, NSD2 除可催化组蛋白 H3K36 甲基化外还可甲基化非组蛋白底物 AROS。AROS 是去乙酰化酶 SIRT1 的正调控因子, 二者相互结合形成复合体, 调节细胞代谢。NSD2 催化 AROS K27 点位的甲基化修饰, 增强其与 SIRT1 的相互作用并促进 SIRT1 活化<sup>[29]</sup>。激活的 SIRT1 通过去乙酰化多种代谢途径调控蛋白, 进一步上调 FAO 的酶活力。

此外, 也有研究表明 NSD2-AROS-SIRT1 轴可以调控脂肪酸代谢过程。当 AROS 的 K27 位点突变为精氨酸(K27R)后, NSD2 无法对该位点进行甲基化修饰, 导致 AROS 与 SIRT1 结合受阻, 致使 SIRT1 活性下调, 最终抑制肿瘤细胞内 FAO

过程<sup>[30]</sup>。综上, NSD2 在经典表观遗传调控功能之外, 还可通过 AROS 甲基化直接调控肿瘤代谢, 为 CRC 治疗提供了靶向 NSD2-AROS-SIRT1-FAO 轴的新思路。

### 3.3 NSD2与放疗敏感性

放射治疗是局部晚期直肠癌综合治疗的关键手段。其抗肿瘤效应主要通过诱导 DNA 损伤实现, 但部分肿瘤细胞可通过激活 DNA 修复通路或重塑代谢模式来耐受放射损伤, 从而产生抵抗<sup>[31]</sup>。现有研究表明, NSD2 表达水平与肿瘤细胞放疗敏感性呈负相关, 其高表达是导致放疗抵抗的重要因素之一<sup>[29]</sup>。

NSD2 可能通过多种机制影响肿瘤细胞的放疗敏感性。在 DNA 损伤应答层面, NSD2 介导的 PTEN 甲基化可增强其与 DNA 修复复合体的结合能力, 进而加速 DNA 损伤修复, 赋予肿瘤细胞放疗抵抗表型<sup>[32]</sup>; 从代谢角度考虑, NSD2 介导的 FAO 激活为肿瘤细胞提供了额外能量来源及抗自由基防御系统。FAO 过程中产生的还原型辅酶 (NADH 和 FADH<sub>2</sub>) 可维持细胞氧化还原平衡, 减轻放疗诱导的活性氧损伤<sup>[29]</sup>。有研究表明, NSD2 抑制可增加肿瘤细胞对放疗的敏感性, NSD2 抑制剂与放疗相结合可能会发挥协同作用来治疗癌症<sup>[30]</sup>, 这为进一步改善 CRC 的放疗效果提供了新思路。

## 4 靶向NSD2的治疗进展

### 4.1 NSD2抑制剂的研发

鉴于 NSD2 在多种肿瘤中的促癌作用, 靶向 NSD2 的小分子抑制剂已成为抗肿瘤药物研发的热点。依据作用靶点, NSD2 抑制剂可分为靶向 SET 催化结构域和靶向 PWWP 结构域两类<sup>[33]</sup>。SET 结构域抑制剂可通过占据催化活性位点, 阻断 NSD2 甲基转移酶活性, 从而降低肿瘤细胞中 H3K36me<sub>2</sub> 水平。PWWP1 结构域抑制剂通过阻止 NSD2 和 H3K36me<sub>2</sub> 相互作用来影响 NSD2 在染色质上的定位, 但并不影响 NSD2 整体的酶活性。

已有多种 SET 结构域抑制剂被证实能抑制 NSD2 活性, 而 KTX-1001 是目前唯一进入 I 期临床试验的选择性 NSD2 催化抑制剂 (NCT05651932)<sup>[34]</sup>。该临床研究前期发现, KTX-1001 能明显下调多发性骨髓瘤细胞中 H3K36me<sub>2</sub> 表达水平, 上调 H3K27me<sub>3</sub> 修饰并逆

转 NSD2 过表达造成的表观遗传异常, 显著抑制肿瘤细胞的生长; 在 KRAS 驱动的胰腺癌和肺癌模型中, NSD2 抑制剂同样表现出良好的抗肿瘤作用<sup>[12]</sup>。在 CRC 领域, NSD2 抑制剂的研发尚处于临床前阶段, 但已展现出潜在应用价值。

### 4.2 NSD2蛋白降解剂的研发

蛋白水解靶向嵌合体 (PROTAC) 技术是一种针对 NSD2 的新策略。不同于传统的抑制剂, PROTAC 通过诱导泛素-蛋白酶体途径降解靶蛋白, 可同时消除 NSD2 酶活性以及非酶学功能<sup>[35]</sup>。NSD2 降解剂 MS159 可通过 cereblon E3 泛素连接酶依赖方式诱导 NSD2 蛋白降解<sup>[36]</sup>。PROTAC 可有效降低急性淋巴细胞白血病细胞中 NSD2 的蛋白水平以及 H3K36me<sub>2</sub> 修饰, 并抑制肿瘤细胞生长。

近年来, 靶向蛋白降解技术在 NSD2 抑制剂研发中展现出独特优势。LLC0424 作为高活性、高选择性的 NSD2 降解剂, 可通过 cereblon E3 连接酶招募蛋白酶体, 诱导 NSD2 蛋白降解, 有效清除 H3K36me<sub>2</sub> 修饰并抑制 NSD2 突变白血病细胞增殖<sup>[37]</sup>。此外, UNC8153 作为 N 端降解子类降解剂, 同样可高效降解 NSD2 的两个主要异构体<sup>[38]</sup>。上述进展为突破传统 NSD2 抑制剂的局限性开辟了新途径。

在 CRC 领域, NSD2 蛋白降解剂的研究尚处于起步阶段, 但具有广阔的应用前景。NSD2 在 CRC 中高表达且通过催化依赖和非催化依赖双重机制促进肿瘤恶性进展, PROTAC 技术因其能完全清除 NSD2 蛋白, 较传统小分子抑制剂更具优势。研究表明, CRC 细胞中 NSD2 除通过甲基转移酶活性调控基因表达外, 还可作为支架蛋白参与信号通路激活<sup>[20]</sup>。这类非酶学功能无法被催化抑制剂阻断, 却可通过蛋白降解剂有效消除。因此, 开发靶向 NSD2 的 PROTAC 降解剂有望为 CRC 治疗提供全新策略, 未来应在 CRC 细胞系及动物模型中系统评估 MS159、LLC0424 等降解剂的抗肿瘤效果及其安全性。

### 4.3 NSD2靶向治疗的挑战与前景

尽管 NSD2 靶向药物研发取得重要进展, 但其临床应用仍面临诸多挑战。首先, 由于 NSD 家族蛋白的 SET 结构域高度同源, 如何在高效抑制 NSD2 的同时避免影响 NSD1 和 NSD3, 成为药物设计中亟待解决的关键问题<sup>[39]</sup>。非特异性抑制可

能导致潜在的毒性反应,限制了药物的治疗窗口。其次,组蛋白甲基化修饰的动力学调控较为缓慢,需要多代细胞分裂才能有明显的表型变化,这对药物的作用时间和给药方案提出了更高要求。

NSD2 抑制剂和其他疗法联用也是提升临床疗效的有效手段之一。研究显示,表观遗传学药物可与化疗、靶向治疗或免疫治疗协同发挥抗肿瘤作用<sup>[40]</sup>。而在 CRC 中,DNA 甲基转移酶抑制剂与 EZH2 抑制剂的联合使用已被证实能增加抗癌效应<sup>[41]</sup>。鉴于 NSD2 和 EZH2 的功能拮抗作用,联合抑制 NSD2 和调节 H3K27me3 可能是更加全面的表观遗传重编程,而 NSD2 抑制剂与放疗联用可增加放疗敏感性,NSD2 抑制剂与抗 EGFR 单克隆抗体联用可能克服靶向治疗抵抗,但上述联合应用的有效与安全性仍需进一步临床研究证实。

## 5 结语

CRC 的发生发展是一种包含多种遗传以及表观遗传改变的过程。NSD2 是重要的 HMTs,其通过催化 H3K36me2 调控基因表达,在 CRC 的增殖、凋亡抵抗、侵袭转移以及代谢重编程过程中发挥作用。NSD2 在 CRC 组织中的表达水平显著高于配对正常肠黏膜组织,且其高表达与 CRC 患者临床分期及淋巴结转移呈正相关。生存分析显示,NSD2 高表达的 CRC 患者总生存期和无病生存期均显著缩短。目前 NSD2 在 CRC 中的研究仍存挑战。在基础研究方面,NSD2 调控的靶基因网络尚未完全阐明,进一步应用 ChIP-seq、RNA-seq 等高通量技术系统绘制 NSD2 的基因组结合图谱及转录调控网络,有利于深入揭示其致癌机制。NSD2 其他表观遗传调节剂之间的作用仍需进一步研究,并阐明表观遗传修饰之间的串扰对制定联合治疗方案的重要性。临床转化方面,NSD2 抑制剂在 CRC 治疗中的有效性尚待证实,当前 NSD2 抑制剂相关临床试验集中于多发性骨髓瘤等血液系统肿瘤上,但鉴于 NSD2 在 CRC 中的异常表达及功能作用,可考虑扩大其适应证范围以覆盖 CRC 实体肿瘤患者。需制定 CRC 患者 NSD2 表达筛选条件,明确 NSD2 靶向治疗的获益人群;另外,建立灵敏、可靠的 NSD2 检测手段以指导治疗应答监测及耐药预测是 NSD2 实现精准治疗不可或缺的一环。随着对 NSD2 生物学功能的深

入研究以及相关靶向药物的研发进展,NSD2 有望成为 CRC 诊断治疗的关键性分子靶标。

伦理声明:不适用

作者贡献:文献查阅与论文撰写:任鹏;文章修改、审阅和经费支持:刘彩霞

数据获取:不适用

利益冲突声明:无

致谢:不适用

## 参考文献

- 1 Bray F, Laversanne M, Sung H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2024, 74(3): 229–263.
- 2 Morgan E, Arnold M, Gini A, et al. Global burden of colorectal cancer in 2020 and 2040: incidence and mortality estimates from GLOBOCAN[J]. *Gut*, 2023, 72(2): 338–344.
- 3 Siegel RL, Miller KD, Wagle NS, et al. Colorectal cancer statistics, 2023[J]. *CA Cancer J Clin*, 2023, 73(3): 233–254.
- 4 Yu X, Zhao H, Wang R, et al. Cancer epigenetics: from laboratory studies and clinical trials to precision medicine[J]. *Cell Death Discov*, 2024, 10(1): 28.
- 5 Sherif ZA, Ogunwobi OO, Resson HW. Mechanisms and technologies in cancer epigenetics[J]. *Front Oncol*, 2025, 14:1513654.
- 6 Dai W, Qiao X, Fang Y, et al. Epigenetics-targeted drugs: current paradigms and future challenges[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2024, 9(1): 332.
- 7 Song J, Yang P, Chen C, et al. Targeting epigenetic regulators as a promising avenue to overcome cancer therapy resistance[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2025, 10(1): 219.
- 8 Ghiani L, Chiocca S. The oncogenic role of the NSD histone methyltransferases in head and neck and cervical cancers[J]. *Tumour Virus Res*, 2025, 19: 200301.
- 9 Hudlebusch HR, Skotte J, Santoni-Rugiu E, et al. MMSET is highly expressed and associated with aggressiveness in neuroblastoma[J]. *Cancer Res*, 2011, 71(12): 4226–4235.
- 10 Jeong J, Hausmann S, Dong H, et al. NSD2 inhibitors rewire chromatin to treat lung and pancreatic cancers[J]. *Nature*, 2026, 649(8095): 205–215.
- 11 Zhao LH, Li Q, Huang ZJ, et al. Identification of histone methyltransferase NSD2 as an important oncogenic gene in colorectal cancer[J]. *Cell Death Dis*, 2021, 12(11): 974.
- 12 Ma Z, Bolinger AA, Chen H, et al. Drug discovery targeting nuclear receptor binding set domain protein 2 (NSD2)[J]. *J Med Chem*, 2023, 66(16): 10991–11026.
- 13 Hanley RP, Nie DY, Tabor JR, et al. Discovery of a potent and selective targeted NSD2 degrader for the reduction of H3K36me2[J]. *J Am Chem Soc*, 2023, 145(14): 8176–8188.
- 14 Park JE, Nguyen MT, Kim J, et al. NSD family-mediated H3K36 methylation in human cancer: mechanisms and therapeutic opportunities[J]. *Biomedicines*, 2025, 13(11): 2749.
- 15 Zeng Y, Kong F, Xu Z, et al. EZHIP restricts noncanonical PRC2 binding and regulates H3K27me3 intergenerational inheritance and reprogramming[J]. *Cell Stem Cell*, 2025, 32(11): 1741–1757. e5.
- 16 Mittal V. Epithelial mesenchymal transition in tumor metastasis[J]. *Annu Rev Pathol*, 2018, 13: 395–412.
- 17 Lamouille S, Xu J, Derynck R. Molecular mechanisms of epithelial-

- mesenchymal transition[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2014, 15(3):178–196.
- 18 Li M, Chen H, Yang X, et al. Conditional knockout of the NSD2 gene in mouse intestinal epithelial cells inhibits colorectal cancer progression[J]. *Animal Model Exp Med*, 2025, 8(2): 322–331.
- 19 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): 2882–90.
- 20 Song D, Lan J, Chen Y, et al. NSD2 promotes tumor angiogenesis through methylating and activating STAT3 protein[J]. *Oncogene*, 2021, 40(16): 2952–2967.
- 21 Sun Z, Zhang Y, Jia J, et al. H3K36me3, message from chromatin to DNA damage repair[J]. *Cell Biosci*, 2020, 10: 9.
- 22 Chong PSY, Chooi JY, Lim JSL, et al. Histone methyltransferase NSD2 activates PKC $\alpha$  to drive metabolic reprogramming and lenalidomide resistance in multiple myeloma[J]. *Cancer Res*, 2023, 83(20): 3414–3427.
- 23 Li H, Liu B, Gong F, et al. Recent advances in nuclear receptor-binding SET domain 2 (NSD2) inhibitors: an update and perspectives[J]. *Eur J Med Chem*, 2023, 250: 115183.
- 24 Kennel KB, Greten FR. The immune microenvironment of colorectal cancer[J]. *Nat Rev Cancer*, 2025, 25(12): 945–964.
- 25 Chong PSY, Chooi JY, Lim SLJ, et al. Epigenetic dysregulation of eukaryotic initiation factor 3 subunit E (eIF3E) by lysine methyltransferase REIIBP confers a pro-inflammatory phenotype in t(4;14) myeloma[J]. *Haematologica*, 2024, 109(6): 1893–1908.
- 26 Zhong X, He X, Wang Y, et al. Warburg effect in colorectal cancer: the emerging roles in tumor microenvironment and therapeutic implications[J]. *J Hematol Oncol*, 2022, 15(1): 160.
- 27 Li Z, Zhang H. Reprogramming of glucose, fatty acid and amino acid metabolism for cancer progression[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2016, 73(2): 377–392.
- 28 De Martino M, Daviaud C, Hajjar E, et al. Fatty acid metabolism and radiation-induced anti-tumor immunity[J]. *Int Rev Cell Mol Biol*, 2023, 376: 121–141.
- 29 Li X, Song D, Chen Y, et al. NSD2 methylates AROS to promote SIRT1 activation and regulates fatty acid metabolism-mediated cancer radiotherapy[J]. *Cell Rep*, 2023, 42(10): 113126.
- 30 Kokkola T, Suuronen T, Molnár F, et al. AROS has a context-dependent effect on SIRT1[J]. *FEBS Lett*, 2014, 588(9): 1523–1528.
- 31 Huang RX, Zhou PK. DNA damage response signaling pathways and targets for radiotherapy sensitization in cancer[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2020, 5(1): 60.
- 32 Zhang J, Lee YR, Dang F, et al. PTEN methylation by NSD2 controls cellular sensitivity to DNA damage[J]. *Cancer Discov*, 2019, 9(9): 1306–1323.
- 33 Li N, Yang H, Liu K, et al. Structure-based discovery of a series of NSD2-PWWP1 inhibitors[J]. *J Med Chem*, 2022, 65(13): 9459–9477.
- 34 ClinicalTrials.gov. A study of an MMSET inhibitor in patients with relapsed and refractory multiple myeloma[EB/OL]. (2022) [2025–12–24]. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05651932>
- 35 Chava S, Wajapeyee N. NSD proteins in anti-tumor immunity and their therapeutic targeting by protein degraders[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2025, 82(1): 268.
- 36 Meng F, Xu C, Park KS, et al. Discovery of a first-in-class degrader for nuclear receptor binding SET domain protein 2 (NSD2) and ikaros/aiolos[J]. *J Med Chem*, 2022, 65(15): 10611–10625.
- 37 Liu L, Parolia A, Liu Y, et al. Discovery of LLC0424 as a potent and selective *in vivo* NSD2 PROTAC degrader[J]. *J Med Chem*, 2024, 67(9): 6938–6951.
- 38 Hanley RP, Nie DY, Tabor JR, et al. Discovery of a potent and selective targeted NSD2 degrader for the reduction of H3K36me2[J]. *J Am Chem Soc*, 2023, 145(14): 8176–8188.
- 39 Zuo Z, Ran J, Zhou Y, et al. Targeting nuclear receptor-binding SET domain protein 2 (NSD2) for cancer therapy: challenges and emerging strategies[J]. *Bioorg Chem*, 2026, 168: 109344.
- 40 Sun X, Zhou Y, Wang Y, et al. Kidney-tonifying, phlegm-resolving, and blood stasis-removing therapy for multiple myeloma: protocol for a randomized controlled trial on epigenetic and immune modulation[J]. *JMIR Res Protoc*, 2026, 15: e86322.
- 41 Purohit TA, Gawdzik J, Armstrong EA, et al. Genetic loss of CHD1 regulates distinct histone post-translational modifications in the development of castration-resistant prostate cancer[J]. *Neoplasia*, 2026, 73: 101289.

收稿日期: 2025年01月07日 修回日期: 2025年05月10日  
本文编辑: 桂裕亮 曹越

引用本文: 任鹏, 刘彩霞. 核受体结合SET结构域蛋白2在结直肠癌中的研究进展[J]. 医学新知, 2026, 36(3): 348–354. DOI: 10.12173/j.issn.1004-5511.202501037.

Ren P, Liu CX. Research progress of nuclear receptor-binding SET domain protein 2 in colorectal cancer[J]. *Yixue Xinzhi Zazhi*, 2026, 36(3): 348–354. DOI: 10.12173/j.issn.1004-5511.202501037.