

本文引文格式:高翊轩,张春梅,冯冬梅,等.组蛋白甲基转移酶 NSD2 对胃癌细胞增殖、迁移、顺铂耐药及肿瘤免疫的影响[J].右江民族医学院学报,2025,47(1):1-9.

【论著与临床报道】

## 组蛋白甲基转移酶 NSD2 对胃癌细胞增殖、 迁移、顺铂耐药及肿瘤免疫的影响

高翊轩<sup>1</sup>,张春梅<sup>2</sup>,冯冬梅<sup>2</sup>,刘琦<sup>1</sup>,邓多<sup>1</sup>,潘云<sup>2</sup>

(1. 大理大学基础医学院,云南 大理 671000;

2. 大理大学第一附属医院,云南 大理 671000)

**摘要:**目的 探究核受体结合 SET 结构域蛋白 2(Nuclear receptor-binding SET domain-containing protein 2, NSD2)在胃癌(gastric cancer, GC)中的表达模式及其对胃癌细胞生物学行为、顺铂耐药及肿瘤免疫的影响。方法 生物信息学分析胃癌中 NSD2 表达量及对预后、胃癌免疫细胞及免疫因子的影响;RT-qPCR 检测胃及胃癌细胞系中 NSD2 表达量;使用 NSD2 抑制剂(LEM-14、UNC6934)建立 NSD2 低表达胃癌细胞模型,Western Blot 检测细胞系 NSD2 抑制效率;CCK-8、克隆形成实验和划痕愈合实验测 NSD2 表达对胃癌细胞的增殖及迁移能力的影响;CCK-8 实验检测 NSD2 对顺铂耐药的影响。结果 GEPIA2 数据库/UALCAN 网站分析结果显示,NSD2 在胃癌组织中表达高于癌旁组织( $P < 0.05$ );Kaplan-Meier Plotter 结果提示 NSD2 低表达的胃癌患者有较好的预后( $P < 0.05$ );抑制 NSD2 表达后胃癌细胞的增殖及迁移能力受到显著抑制( $P < 0.05$ );NSD2 的表达促进胃癌细胞系顺铂(HGC-27)耐药( $P < 0.05$ ),提高顺铂 IC50( $P < 0.001$ );TISDIB 分析提示 NSD2 抑制 CD4 及 CD8 免疫细胞浸润,与 PD-L1、CTLA4 表达呈正相关。结论 NSD2 在胃癌组织和细胞系中高表达,高表达的胃癌患者预后较差;NSD2 促进胃癌细胞增殖及迁移能力、顺铂耐药及增加顺铂 IC50、促进胃癌细胞免疫逃逸。

**关键词:**胃肿瘤;核受体结合 SET 结构域蛋白 2;顺铂耐药;肿瘤免疫浸润

中图分类号:R735.2

文献标识码:A

文章编号:1001-5817(2025)01-0001-09

doi:10.3969/j.issn.1001-5817.2025.01.001

### Effects of Histone Methyltransferase NSD2 on proliferation, migration, cisplatin resistance, and tumor immunity in gastric cancer cells

GAO Yixuan<sup>1</sup>, ZHANG Chunmei<sup>2</sup>, FENG Dongmei<sup>2</sup>, LIU Qi<sup>1</sup>, DENG Duo<sup>1</sup>, PAN Yun<sup>2</sup>

(1. School of Basic Medical Sciences, Dali University, Dali 671000, Yunnan, China;

2. The First Affiliated Hospital of Dali University, Dali 671000, Yunnan, China)

**Abstract:** **Objective** To investigate the expression pattern of Nuclear receptor-binding SET domain-containing protein 2 (NSD2) in gastric cancer (GC) and its effects on the biological behavior of GC cells, cisplatin resistance, and tumor immunity. **Methods** Bioinformatics analysis was conducted to explore NSD2 expression in GC and its effects on prognosis, immune cells, and immune factors in GC. RT-qPCR was used to detect NSD2 expression in gastric tissues and GC cell lines. NSD2 inhibitor (LEM-14, UNC6934) was used to establish gastric cancer cell models with low NSD2 expression, and Western Blot was employed to detect the inhibi-

**基金项目:**国家自然科学基金项目(82160044);云南省科技厅基础研究专项(202401AT070073);云南省教育厅科学研究基金项目(2024J0843)

**第一作者:**高翊轩,在读硕士研究生,研究方向:DNA 损伤与肿瘤免疫,E-mail:doctortrees@qq.com

**通讯作者:**张春梅,博士,副教授,硕士研究生导师,研究方向:肿瘤免疫,E-mail:zhangchunmeiemail@163.com

tion efficiency of NSD2 in cell lines. CCK-8, clone formation, and wound healing assays were performed to assess the effects of NSD2 expression on the proliferation and migration abilities of GC cells. CCK-8 assay was used to detect the impact of NSD2 on cisplatin resistance. **Results** Analysis results from the GEPIA2 database and UALCNA website showed that NSD2 expression was higher in GC tissues than in adjacent non-cancerous tissues ( $P < 0.05$ ). Kaplan-Meier Plotter results suggested that GC patients with low NSD2 expression had better prognosis ( $P < 0.05$ ). After inhibiting the expression of NSD2, the proliferation and migration abilities of GC cells were significantly inhibited ( $P < 0.05$ ). The expression of NSD2 promoted cisplatin resistance in GC cell lines (HGC-27) ( $P < 0.05$ ) and increased the cisplatin IC50 ( $P < 0.001$ ). TISDIB analysis suggested that NSD2 inhibited the infiltration of CD4 and CD8 immune cells and was positively correlated with the expression of PD-L1 and CTLA4. **Conclusion** NSD2 is highly expressed in GC tissues and cell lines, and patients with high NSD2 expression have poor prognosis. NSD2 promotes GC cell proliferation and migration, enhances cisplatin resistance, increases cisplatin IC50, and facilitates immune escape in GC cells.

**Key words:** gastric cancer; nuclear receptor-binding SET domain-containing protein 2; cisplatin resistance; tumor immune infiltration

胃癌(gastric cancer,GC)是最常见的恶性肿瘤之一,2020 年全球有 1 089 103 例新发胃癌病例,约 768 793 例死亡,相当于全球每 13 例胃癌新发病例中就有 1 例死亡<sup>[1]</sup>。大多数新病例发生在发展中国家,2022 年中国胃癌新发病例约为 482 万,死亡人数约为 321 万<sup>[2]</sup>。胃癌主要的治疗方式为手术治疗、化疗、分子靶向治疗和免疫治疗,顺铂作为胃癌一线化疗药物,顺铂能与 DNA 结合,引起交叉联结,产生 DNA-铂复合物,造成 DNA 损伤,激活 DNA 损伤反应诱导线粒体凋亡,并抑制细胞有丝分裂。以顺铂为基础的化疗常用于晚期胃癌的治疗,尽管有一致的初始反应率,但顺铂治疗经常导致化疗耐药的发展,导致治疗失败,因此探寻顺铂耐药机制对解决顺铂耐药具有重要意义<sup>[3]</sup>。核受体结合 SET 结构域蛋白 2(nuclear receptor-binding SET domain-containing protein 2, NSD2)又名 MMSET 或 WHSC1,是组蛋白甲基转移酶 NSD 蛋白家族成员,利用 SET 结构域催化 H3K36 二甲基化(H3K36me2)发挥基因调控作用<sup>[4]</sup>。NSD2 作为致癌基因在前列腺癌、结直肠癌、肝癌和肾癌等实体瘤中呈现高表达,正向调节细胞增殖、迁移、侵袭和上皮间质转化,在发病机制和疾病进展中发挥重要作用<sup>[4-7]</sup>。NSD2 也参与 DNA 损伤修复(DNA damage and repair,DDR)过程,NSD2 介导第 10 号染色体缺失的磷酸酶及张力蛋白同源基因(phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome ten,PTEN)在 K349 位点的二甲基化,二甲基化的 PTEN 被 P53 结合蛋白 1(P53 binding protein,53BP1)的结构域识别,将 PTEN 引入 DNA 损伤位点,通过磷酸化组蛋白 H2AX( $\gamma$ -H2A histone family member X, $\gamma$ -H2AX)调控 DNA 双链断裂损伤修复<sup>[8-9]</sup>。DDR 抑制剂如共济失调毛细血管扩张突变基因(ataxia telangi-

ectasia-mutated gene, ATR)抑制剂,通过放大 DNA 损伤和产生免疫原性新抗原,激活 T 细胞反应进而触发炎症因子释放,导致免疫原性癌细胞死亡<sup>[10]</sup>。NSD2 抑制剂药物开发虽然还处于早期,令人惊喜的是,目前已有 LEM-14、UNC6934 及 MR837 等选择性抑制 NSD2 的药物,并且选择性 NSD2 抑制剂 KTX1001 已经进入临床试验阶段<sup>[11]</sup>。本研究利用生物信息及胃癌细胞系研究 NSD2 在胃癌与正常胃黏膜中表达差异,分析 NSD2 表达水平与生存预后相关性,利用体外细胞功能实验探究 NSD2 基因对 HGC-27、SNU-216 细胞系生物学行为及顺铂耐药影响,旨在探索 NSD2 在胃癌表达的临床意义及其作用机制,为胃癌治疗提供新靶点及逆转顺铂耐药提高胃癌患者预后提供新思路。

## 1 材料与方法

1.1 试剂 RPMI 1640 培养基(C118755000BT)、DMEM 培养基(C11995500BT)、胎牛血清 FBS(SH30396.03)、青霉素-链霉素(SH40003.01)、胰酶(SH40002.01)、PBS(SH303256.01)、Trizol(15596026)等试剂购于美国赛默飞世尔科技公司;DMSO(D8371)、RIPA 裂解液及 PMSF(R0010)等试剂购于中国北京索莱宝科技有限公司;UNC6934(SML2813)购于德国西格玛奥德里奇(上海)贸易有限公司;LEM-14(HY-114340)、顺铂(HY-17394)购于美国 MCE;CCK-8(BS350B)购于中国兰杰柯科技有限公司;TBST(G0004)、结晶紫(G1014)、转膜液(G2028)、电泳液(G2081)等购于中国武汉赛维尔生物科技有限公司;中性福尔马林固定液购于中国雨露实验器材有限公司;无水甲醇(分析纯)购于中国天津市风船化学试剂科技有限公司;ECL 化学发光试剂盒(P0018A)、SDS-PAGE 凝胶配制试剂盒(P0012A)购于中国上海

碧云天生物技术股份有限公司; NSD2 antibody (ab75359) 购于艾博抗(上海)贸易有限公司; HRP Anti-Mouse 二抗 (SA00001-1)、 $\beta$ -actin antibody (66009-1) 购于中国武汉三鹰生物技术有限公司; 无水乙醇(67630)、异丙醇(64175)均为分析纯, 购于中国成都市科隆化学品有限公司; DEPC 水(Y1821)、SYBR Green 试剂盒(FP205)、FastKing cDNA Kit(KR116) 购于中国天根生化科技(北京)有限公司;  $\beta$ -actin、NSD2 引物购于中国生工生物工程(上海)股份有限公司。

1.2 细胞培养及分组 人胃癌细胞系 HGC-27 购自武汉普赛诺生物科技有限公司, 人胃癌细胞系 SNU-216 购自武汉华尔纳生物科技有限公司, 均在含有 10% FBS 和 1% 青霉素-链霉素的 RPMI 1640 培养基中培养; 人胃癌细胞 AGS/正常胃组织细胞 GES-1 由山东大学齐鲁医院张娣博士后惠赠, 均在含有 10% FBS 和 1% 青霉素-链霉素的 DMEM 培养基中培养。NSD2 抑制剂(LEM-14、UNC6934)使用 DMSO 溶解, LEM-14 使用浓度为 132  $\mu$ M, UNC6934 使用浓度为 1.48  $\mu$ M, 设置 1:800 DMSO 组以排除溶剂对实验的影响。

1.3 生物信息学分析胃癌中 NSD2 相对表达量、预后及与免疫细胞和免疫因子相关性 在 GEPIA2 网站 (<http://gepia2.cancer-pku.cn/>) Expression DIY 板块的 Box Plot 页面, 选择癌症类型 STAD 及输入基因名称 NSD2, 根据肿瘤组织和癌旁组织中 NSD2 基因相对表达量, 通过 *t* 检验对差异进行分析; UALCAN 网站 (<https://ualcan.path.uab.edu/index.html>) 的 TCGA 版块选择胃腺癌/NSD2 分析肿瘤组织和癌旁组织中 NSD2 基因相对表达量; Kaplan-Meier Plotter 网站 (<https://kmplot.com/analysis/>) 分析 NSD2 表达对胃癌预后影响, 点击基因芯片的 Gastric cancer 版块, 输入基因名称 WHSC1, 分别选择 223472 及 209052 数据集进行总生存率(overall survival, OS)分析; NSD2 在胃癌中对免疫细胞及细胞因子相关性结果均来自 TISIDB 网站 (<http://cis.hku.hk/TISIDB>)。

1.4 RT-qPCR 实验检测正常胃黏膜细胞及胃癌细胞系 NSD2 在 mRNA 水平表达情况 Trizol 法提取细胞系总 RNA; 12 孔板细胞融合至 90% 时提取 RNA, 每孔添加 500  $\mu$ L Trizol 溶液, 冰上静置 5 min, 吸取样本到 1.5 mL EP 管中, 每管添加 200  $\mu$ L 氯仿替代物混匀, 室温静置 15 min, 12 000 r/min 离心 15 min, 吸取上层液体 200  $\mu$ L 至新 1.5 mL EP 管中(离心后样品分三层, 分别为: 最上层是 RNA, 中间层的蛋白质及最下层的有机物), 切勿吸取蛋白质及有机物, 加入

200  $\mu$ L 异丙醇混匀, 室温静置 15 min, 1 200 r/min 离心 15 min, 白色沉淀为所需 RNA, 弃去上清, 75% 乙醇清洗 3 次, 7 500 r/min 离心 5 min, 弃去上清后室温晾干, 加入 20  $\mu$ L DEPC 水溶解 RNA, Nanodrop 2000 测定 RNA 样品纯度和浓度; 根据天根逆转录试剂盒说明书将 RNA 逆转录为 cDNA, 根据天根 SYBR Green 试剂盒说明书进行实时荧光定量 PCR; 以  $\beta$ -actin 为内参, 根据  $2^{-\Delta\Delta Ct}$  计算出 mRNA 相对表达量, RT-qPCR 引物序列, 见表 1。

表 1 NSD2 及  $\beta$ actin 引物序列

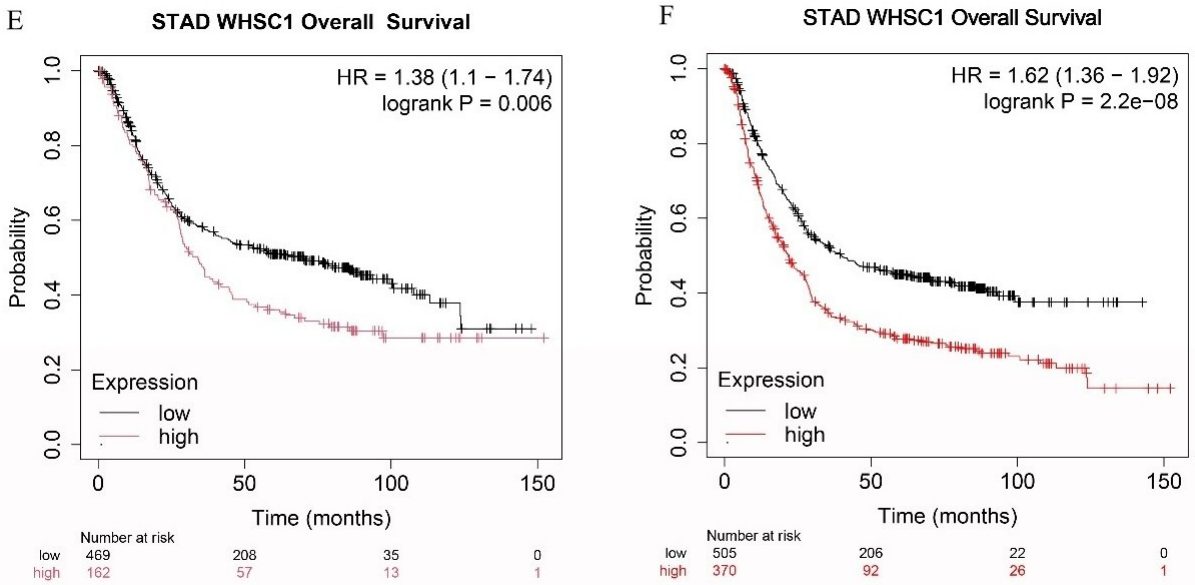
| 基因名称          | 引物序列                                      |
|---------------|---|
| NSD2          | Forward primer: 5'-ACTCTCAAAGACGGCAGA-3'  |
|               | Reverse primer: 5'-TGGTGTGTAGCGTGCTCTC-3' |
| $\beta$ actin | Forward primer: 5'-CCTGGCACCCAGCACAAT-3'  |
|               | Reverse primer: 5'-GGGCCGGACTCGTCATAC-3'  |

1.5 Western Blot 实验 NSD2 抑制剂的抑制效率 提取胃癌细胞系总蛋白, SDS-PAGE 分离蛋白质, 并湿转至 PVDF 膜, 5% 脱脂奶粉摇床 80 r/min 室温孵育 2 h, 一抗 4 $^{\circ}$  孵育过夜, 根据一抗种属选择二抗, 二抗室温孵育 2 h, 滴加 ECL 发光液至 PVDF 膜上, BIO-RAD 凝胶成像仪显影, 使用 ImageJ 软件分析其灰度值。

1.6 CCK-8 检测 NSD2 对胃癌细胞增殖及顺铂耐药影响 将 SNU-216 与 HGC-27 胃癌细胞系以  $5 \times 10^3$  个/孔细胞接种至 96 孔板, 每个组别设 5 个复孔, 以 3% DMSO 组作为阳性对照组, 胃癌细胞增殖实验组: 分别给予 NSD2 抑制剂 UNC6934 和 LEM-14 处理, 培养 0 h、24 h、48 h、72 h 后, 弃去含有 NSD2 抑制剂的完全培养基, CCK-8 试剂与 RPMI 1640 培养基按 1:10 比例配置 CCK-8 混合物, 每孔添加 100  $\mu$ L 混合物, CO<sub>2</sub> 培养箱孵育 90 min, 吸取 90  $\mu$ L 上清液到新的 96 孔板后, 向原 96 孔板添加含有 NSD2 抑制剂完全培养基 100  $\mu$ L 继续培养, 含有 CCK-8 混合物 96 孔板检测 450 nm 处吸光度值; 顺铂耐药组: 给予 UNC6934 处理 24 h, 再给予 0  $\mu$ M、10  $\mu$ M、20  $\mu$ M、40  $\mu$ M、80  $\mu$ M 及 160  $\mu$ M 的顺铂培养 24 h 后, 进行 CCK-8 实验, 检测 450 nm 处吸光度值以分析 NSD2 表达对顺铂耐药影响。

1.7 集落形成实验检测 NSD2 表达对胃癌细胞系克隆形成能力影响 将 SNU-216 与 HGC-27 胃癌细胞系以 200 个/孔细胞接种至 12 孔板, 每组 3 个复孔, 待单个细胞增殖至 8 h, 给予 NSD2 抑制剂 UNC6934 (30  $\mu$ M) 和 LEM-14 (132  $\mu$ M) 处理, CO<sub>2</sub> 培养箱培养, 每隔 3 d 更换含有对应药物的新培养基, 至单个细胞增



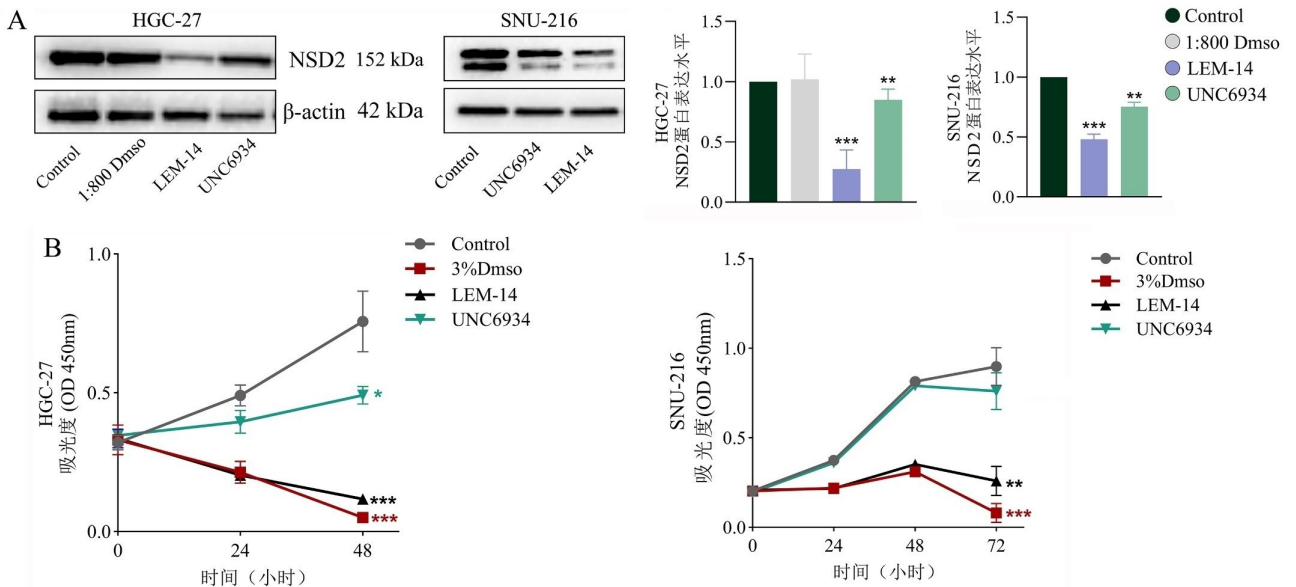


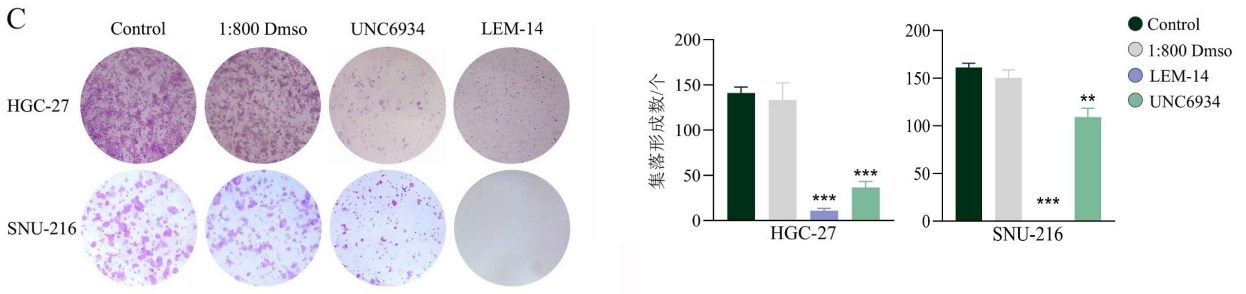
注:A,B为 GEPIA2 分析 NSD2 在泛癌中的表达,其中 NSD2 在胃癌中表达显著高于癌旁组织;C为 UALCNA 分析显示 NSD2 在胃癌中高表达;D为 RT-PCR 检测正常胃黏膜细胞 GSE-1 和胃癌细胞系 AGS、HGC-27 及 SNU-216 中 NSD2 的 mRNA 水平; E,F 为 Kaplan-Meier Plotter 中 223472(E)及 209052(F)数据集 OS 分析结果显示 NSD2 低表达胃癌患者预后较好。与 GSE-1 组比较, \*  $P < 0.05$ , \*\*  $P < 0.01$ , \*\*\*  $P < 0.001$ 。

图 1 NSD2 在胃癌中高表达及与胃癌不良预后相关

2.2 NSD2 促进胃癌细胞增殖及集落形成 为探究 NSD2 表达对胃癌细胞增殖及克隆集落形成能力的影响,首先,使用 NSD2 抑制剂(LEM-14、UNC6934)处理细胞系 24 h,构建 NSD2 低表达胃癌细胞模型用于后续的细胞实验,Western Blot 检测 SNU-216 与 HGC-27 两株胃癌细胞系中 NSD2 蛋白表达水平,实验结果显示:在 HGC-27 和 SNU-216 细胞系中,抑制

剂组(LEM-14 与 UNC6934 组)中 NSD2 表达均显著降低,见图 2A。CCK-8 实验探究 NSD2 表达对胃癌增殖能力影响,结果显示,与 Control 组比较,抑制 NSD2 表达后胃癌细胞系生长速度显著减慢( $P < 0.05$ ),见图 2B。与此同时,集落形成实验结果表明:UNC6934 及 LEM-14 组集落形成数量比 Control 组显著减少( $P < 0.01$ ),见图 2C。



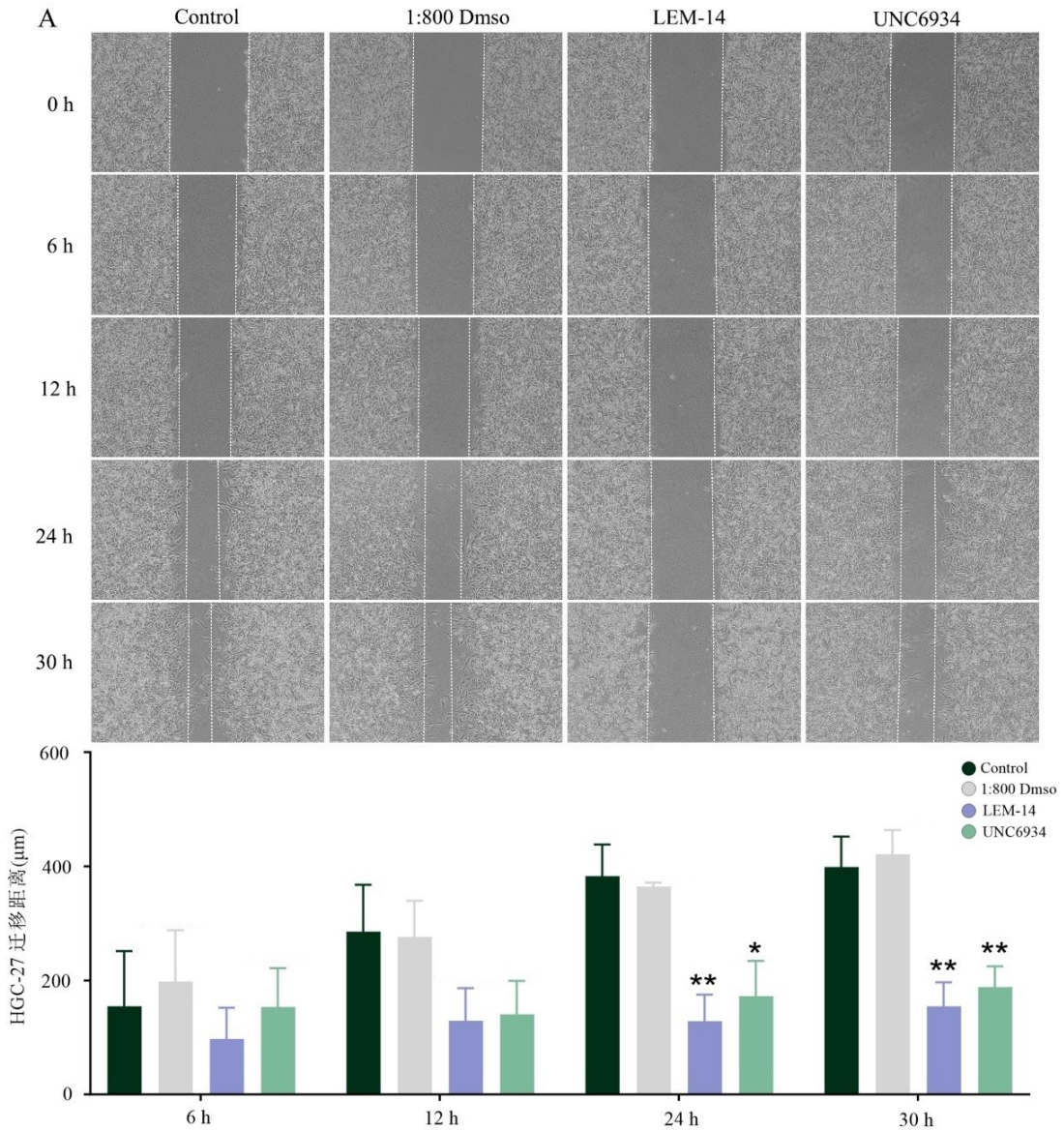


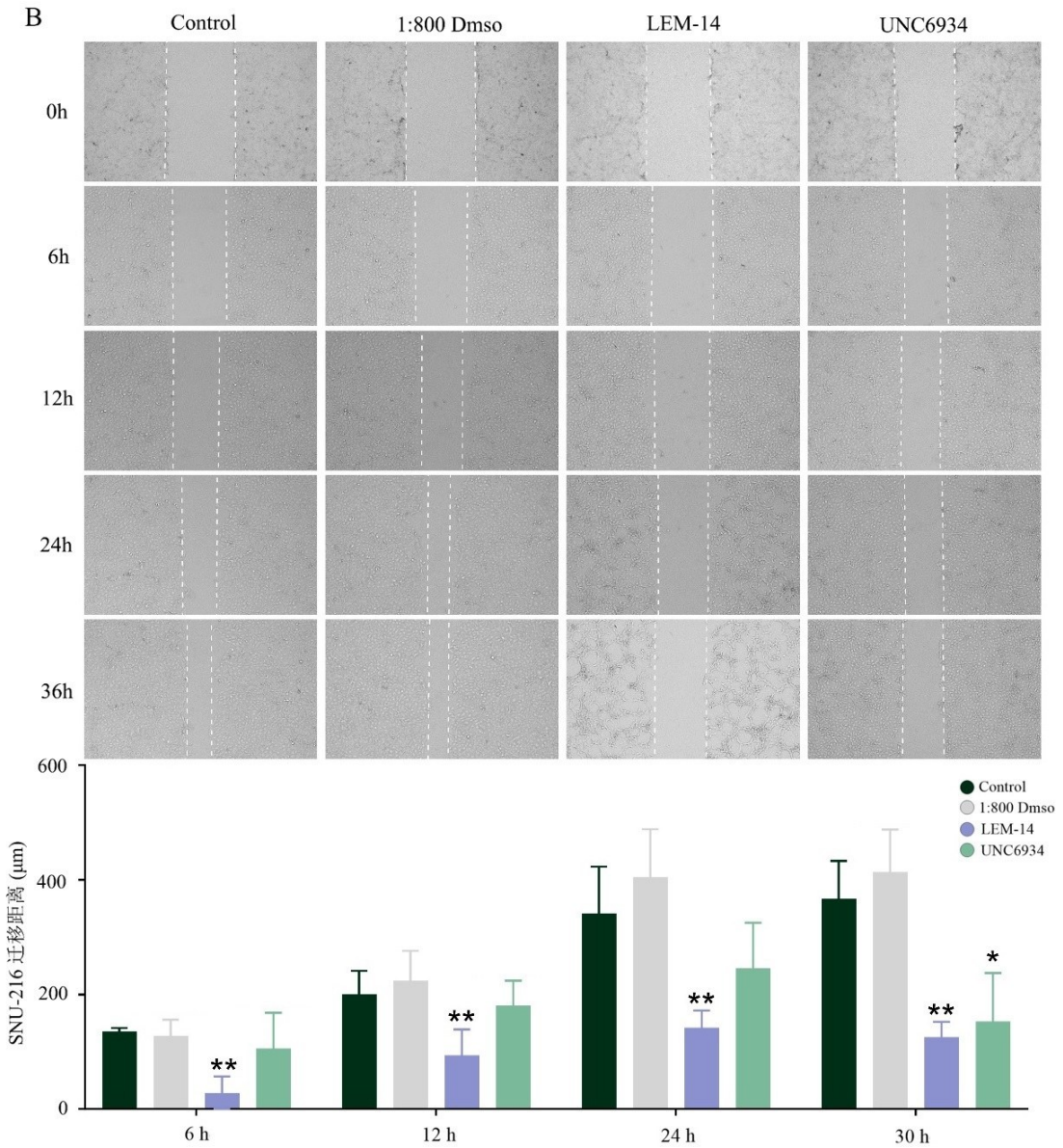
注:A为 Western Blot 法检测 LEM-14 及 UNC6934 在 HGC-27、SNU-216 细胞系抑制效率;B为 CCK-8 法检测 NSD2 对 HGC-27、SNU-216 细胞系增殖影响;C为集落形成实验检测 NSD2 对 HGC-27 与 SNU-216 细胞系克隆形成能力影响。与 Control 组比较,\*  $P < 0.05$ , \*\*  $P < 0.01$ , \*\*\*  $P < 0.001$ 。

图 2 NSD2 促进胃癌细胞系的增殖及克隆能力

2.3 NSD2 促进胃癌细胞迁移能力 为探究抑制 NSD2 表达对胃癌迁移能力影响,使用 NSD2 抑制剂 UNC6934 和 LEM-14 处理细胞系 24 h 后,划痕愈合

实验记录胃癌细胞的迁移情况,结果表明,在 HGC-27 和 SNU-216 细胞系中,UNC6934 及 LEM-14 组迁移能力显著低于 Control 组( $P < 0.05$ ),见图 3A、图 3B。





注：A 为划痕愈合实验检测 NSD2 对 HGC-27 细胞系迁移能力影响(×400)；

B 为划痕愈合实验检测 NSD2 对 SNU-216 细胞系迁移能力影响(×400)；\*  $P < 0.05$ ，\*\*  $P < 0.01$ 。

图 3 NSD2 促进胃癌细胞系的迁移能力

2.4 NSD2 促进胃癌细胞系顺铂耐药 为探究 NSD2 表达对胃癌细胞系顺铂耐药影响( $IC_{50}$ )，用 NSD2 抑制剂 UNC6934 处理 HGC-27 胃癌细胞系 24 h 后，再给予 10~160  $\mu\text{M}$  浓度梯度顺铂处理 24 h，结果表明，随着顺铂浓度的增加，Control 组及 UNC6934 组细胞存活率呈下降趋势，顺铂浓度在 10~40  $\mu\text{M}$  时，UNC6934 处理增强了顺铂引起的细胞数量减少，即增强胃癌细胞系对顺铂敏感性，表明 NSD2 高表达促进顺铂耐药 ( $P < 0.001$ )，见图 4A。然而，当顺铂浓度在 80~160  $\mu\text{M}$  时，NSD2 表达导致细胞对顺铂敏感性影响差距缩小 ( $P < 0.05$ )，见图 4B。此外，与 Control 组相比，UNC6934 组顺铂  $IC_{50}$  显著降低，差异具有统

计学意义 ( $t = 47.42$ ,  $P < 0.001$ )。

2.5 在胃癌中 NSD2 与 CD4、CD8 细胞浸润呈负相关，与 PD-L1、CTLA4 表达呈正相关 NSD2 参与 DNA 损伤修复，且当 DNA 修复缺陷引起基因组不稳定，引发炎症信号而增强抗肿瘤免疫<sup>[12]</sup>。因此，进一步利用 TISIDB 网站探究 NSD2 与胃癌免疫细胞及免疫因子分泌关系。TISIDB 分析结果显示，NSD2 与 CD4 细胞及 CD8 细胞浸润呈负相关，见图 5A、图 5B，与免疫检查点程序性死亡受体-配体 1(programmed cell death-ligand 1, PD-L1)、细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原 4(cytotoxic T lymphocyte antigen-4, CTLA4) 的表达呈正相关，见图 5C。



过促进 DNA 损伤的修复介导顺铂耐药,因此,NSD2 有望成为预测胃癌顺铂药物敏感生物学指标。NSD2 抑制剂与顺铂联合治疗有效增强顺铂药物敏感性,可为胃癌药物联合治疗提供新的前景。此外,DNA 损伤修复缺陷可诱导基因组不稳定性,DNA 直接或间接形成微核随后渗透到细胞质中,激活胞质 DNA 感受器,触发免疫炎症信号,增强抗肿瘤免疫,从而实现癌症免疫治疗,而 DNA 损伤修复抑制剂与免疫检查点抑制剂联合治疗可大幅度提高临床治疗效果<sup>[24]</sup>。本研究通过分析 NSD2 表达与胃癌免疫细胞、免疫因子关联,认为 NSD2 可能通过调节 CD4/8 T 细胞或免疫检查点 PD-L1、CTLA4,影响胃癌细胞免疫逃逸。

综上所述,NSD2 抑制剂可抑制胃癌细胞的增殖和迁移能力影响胃癌预后,又可能通过调节肿瘤微环境中的免疫细胞或免疫检查点,抑制胃癌细胞免疫逃逸而提高胃癌患者预后,还可与顺铂联合治疗可提高临床疗效,这为胃癌治疗提供新的思路。

#### 参考文献:

[1] YANG W J,ZHAO H P,YU Y,et al. Updates on global epidemiology,risk and prognostic factors of gastric cancer [J]. *World J Gastroenterol*,2023,29(16):2452-2468.

[2] XIA C F,DONG X S,LI H,et al. Cancer statistics in China and United States,2022:profiles,trends,and determinants[J]. *Chin Med J (Engl)*,2022,135(5):584-590.

[3] GALLUZZI L,SENOVILLA L,VITALE I,et al. Molecular mechanisms of cisplatin resistance [J]. *Oncogene*,2012,31(15):1869-1883.

[4] ZHAO L H,LI Q,HUANG Z J,et al. Identification of histone methyltransferase NSD2 as an important oncogenic gene in colorectal cancer[J]. *Cell Death Dis*,2021,12(11):974.

[5] YAN J,ZHANG M Y,LIN J,et al. WHSC1 is involved in DNA damage,cellular senescence and immune response in hepatocellular carcinoma progression[J]. *J Cell Mol Med*,2023,27(10):1436-1441.

[6] WANT M Y,TSUJI T,SINGH P K,et al. WHSC1/NSD2 regulates immune infiltration in prostate cancer[J]. *J Immunother Cancer*,2021,9(2):e001374.

[7] HAN X,PIAO L H,XU X S,et al. NSD2 promotes renal cancer progression through stimulating Akt/erk signaling [J]. *Cancer Manag Res*,2020,12:375-383.

[8] ZHANG J F,LEE Y R,DANG F B,et al. PTEN methylation by NSD2 controls cellular sensitivity to DNA damage [J]. *Cancer Discov*,2019,9(9):1306-1323.

[9] PEI H D,ZHANG L,LUO K T,et al. MMSET regulates histone H4K20 methylation and 53BP1 accumulation at DNA damage sites[J]. *Nature*,2011,470(7332):124-128.

[10] ZHU L L,LIU J W,CHEN J,et al. The developing landscape of combinatorial therapies of immune checkpoint blockade with DNA damage repair inhibitors for the treatment of breast and ovarian cancers[J]. *J Hematol*

*Oncol*,2021,14(1):206.

- [11] MA Z H,BOLINGER A A,CHEN H Y,et al. Drug discovery targeting nuclear receptor binding SET domain protein 2 (NSD2)[J]. *J Med Chem*,2023,66(16):10991-11026.
- [12] TOPCHU I,PANGENI R P,BYCHKOV I,et al. The role of NSD1, NSD2, and NSD3 histone methyltransferases in solid tumors[J]. *Cell Mol Life Sci*,2022,79(6):285.
- [13] SONG D,LAN J Q,CHEN Y Q,et al. NSD2 promotes tumor angiogenesis through methylating and activating STAT3 protein[J]. *Oncogene*,2021,40(16):2952-2967.
- [14] HE C,LIU C,WANG L,et al. Histone methyltransferase NSD2 regulates apoptosis and chemosensitivity in osteosarcoma[J]. *Cell Death Dis*,2019,10(2):65.
- [15] SENGUPTA D,ZENG L Y,LI Y M,et al. NSD2 dimethylation at H3K36 promotes lung adenocarcinoma pathogenesis[J]. *Mol Cell*,2021,81(21):4481-4492. e9.
- [16] SHEN Y P,MORISHITA M,LEE D,et al. Identification of LEM-14 inhibitor of the oncoprotein NSD2 [J]. *Biochem Biophys Res Commun*,2019,508(1):102-108.
- [17] ZHANG L,ZHA X M. Recent advances in nuclear receptor-binding SET domain 2 (NSD2) inhibitors:an update and perspectives [J]. *Eur J Med Chem*,2023,250:115232.
- [18] DILWORTH D,HANLEY R P,DE FREITAS R F,et al. A chemical probe targeting the PWWP domain alters NSD2 nucleolar localization[J]. *Nat Chem Biol*,2022,18(1):56-63.
- [19] FNU S,WILLIAMSON E A,DE HARO L P,et al. Methylation of histone H3 lysine 36 enhances DNA repair by nonhomologous end-joining[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*,2011,108(2):540-545.
- [20] HAJDU I,CICCIA A,LEWIS S M,et al. Wolf-Hirschhorn syndrome candidate 1 is involved in the cellular response to DNA damage[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*,2011,108(32):13130-13134.
- [21] XUE W H,SHEN Z B,LI L F,et al. Long non-coding RNAs MACC1-AS1 and FOXD2-AS1 mediate NSD2-induced cisplatin resistance in esophageal squamous cell carcinoma[J]. *Mol Ther Nucleic Acids*,2021,23:592-602.
- [22] DASARI S,TCHOUNWOU P B. Cisplatin in cancer therapy:molecular mechanisms of action [J]. *Eur J Pharmacol*,2014,740:364-378.
- [23] LUGONES Y,LOREN P,SALAZAR L A. Cisplatin resistance:genetic and epigenetic factors involved[J]. *Biomolecules*,2022,12(10):1365.
- [24] CHEN M T,LINSTRAS R,VAN VUGT M. Genomic instability,inflammatory signaling and response to cancer immunotherapy[J]. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*,2022,1877(1):188661.

收稿日期:2024-10-28;修回日期:2024-11-29

(本文编辑 覃黎黎)