

# 组蛋白甲基转移酶SETD2研究进展

王晓芳 董芳 王娅婕 程涛\*

(中国医学科学院, 北京协和医学院, 血液学研究所, 血液病医院, 实验血液学国家重点实验室, 天津 300020)

**摘要** *SETD2*基因是调控哺乳动物表观遗传的一个重要基因, 其编码的SETD2蛋白主要参与组蛋白甲基化修饰, 与RNA聚合酶II作用介导转录延长及错配修复。小鼠*SETD2*结构异常通过下调H3K36me3而引起血管构建功能缺陷。在许多人类肿瘤(乳腺癌、肾癌及膀胱肿瘤等)中都发现了*SETD2*基因改变。近年来的研究表明, *SETD2*基因表达下调可促进白血病干细胞的自我更新, 从而促进白血病的发生和发展。SETD2-H3K36me3信号通路可认为是肿瘤中常见的一种抑癌机制, 这也为临床疾病诊断和治疗提供了新策略。但是, 关于*SETD2*异常引起肿瘤的具体作用机制需要进一步研究。该文就*SETD2*基因的结构、功能及其在胚胎发育及成体肿瘤尤其是白血病中的作用机制作一综述。

**关键词** *SETD2*; H3K36me3; 肿瘤; 白血病

## Research Progress of Histone Methyl-transferase SETD2

Wang Xiaofang, Dong Fang, Wang Yajie, Cheng Tao\*

(State Key Laboratory of Experimental Hematology, Institute of Hematology and Blood Disease Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Tianjin 300020, China)

**Abstract** *SETD2* is an epigenetic gene encoding the H3K36-specific histone methyl-transferase. It plays important roles in gene transcription elongation and mismatch repair through interacting with RNA polymerase II in cells. Disruption of *SETD2* in mice results in defects in vascular remodeling via H3K36me3 down-regulation. It has been shown that many human tumors (e.g. breast cancer, renal carcinoma and bladder carcinoma) have *SETD2* alternations. Recent studies showed that down-regulation of *SETD2* contributed to both initiation and progression during leukemia development by enhancing self-renewal potential of leukemia stem cells. The existence of *SETD2* mutations in a range of human tumors suggests that disruption of the SETD2-H3K36me3 pathway is a distinct epigenetic mechanism for cancer development, thereby offering a new opportunity for the development of cancer diagnostics and therapeutics. However, how disruption of *SETD2* cooperates with other pathogenic mechanisms, will certainly need further investigation. In this review, we first introduce the structure and function of *SETD2* molecule, and then focus on its roles in embryonic development and human cancers, especially leukemia.

**Keywords** *SETD2*; H3K36me3; cancer; leukemia

表观遗传调控是调节基因表达并最终影响细胞生命活动的重要机制。组蛋白甲基化被认为是表观遗传学中最重要也是最复杂的修饰机制之一, 其

主要发生在基因启动子区域, 与基因表达的激活和抑制密切相关<sup>[1-2]</sup>。本文介绍的*SETD2*基因是调节哺乳动物表观遗传的一个重要基因, 它编码的SETD2

收稿日期: 2014-11-19 接受日期: 2015-02-02

国家自然科学基金(批准号: 81421002、81090411、81330015)资助的课题

\*通讯作者。Tel: 022-23909197, E-mail: chengtao@ihcams.ac.cn

Received: November 19, 2014 Accepted: February 2, 2015

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (Grant No.81421002, 81090411, 81330015)

\*Corresponding author. Tel: +86-22-23909197, E-mail: chengtao@ihcams.ac.cn

网络出版时间: 2015-04-07 15:03 URL: <http://www.cnki.net/kcms/detail/31.2035.Q.20150407.1503.006.html>

蛋白通过调节多种基因的表达影响细胞功能并参与多种疾病的发生。

## 1 SETD2基因及其编码蛋白质的结构与功能

SETD2基因位于人类第3号染色体短臂的2区1带(3p21.31), 又称为HYPB、SET2、HIF-1、HIP-1或KMT3A, 是鼠*setd2*基因的同源基因, 长度大约为192 Kb, 包括23个外显子和22个内含子(<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/29072>)。SETD2基因是一个蛋白质编码基因, 所编码的SETD2蛋白是体内催化组蛋白第36位赖氨酸(histone H3 lysine 36, H3K36)二甲甲基化状态甲基化为三甲基状态(H3K36me3)的酶<sup>[3]</sup>。

SETD2蛋白最早报道于1998年, 因其可与亨廷顿蛋白结合而称为亨廷顿结合蛋白(Huntingtin-interacting protein, HYPB)。2005年, 研究者发现, HYPB通过一个保守的SET结构域调节组蛋白甲基化, 因而被重新命名为SETD2[Su(var)3-9, enhancer of zeste [E(z)] and trithorax (trx)] domain-containing protein 2<sup>[4-5]</sup>。SETD2蛋白由2 564个氨基酸组成, 分子量约300 kDa。它在体内许多细胞中都有表达, 特别是在骨髓、肾脏、乳腺及膀胱等组织中有活性基因转录的细胞内<sup>[6]</sup>。

成熟的SETD2蛋白主要是由6个亚单位组成(图1): (1)AWS结构域位于第1 495~1 549位氨基酸, 主要与SET结构域结合; (2)SET[Su(var)3-9, enhancer of zeste, trithorax]结构域位于第1 550~1 673位氨基酸, 有甲基转移酶的活性; (3)PostSET结构域位于第1 674~1 690位氨基酸, 是一个SET结构域后富含半胱氨酸的模体; (4)Asp-B-Hydr\_N结构域参与催化转录后天门冬氨酸或表皮生长因子中包含的天门冬氨酸残基的羟基化; (5)C-端的WW结构域含有2个保守色氨酸结构域, 作为一个模块与一系列信号蛋白相互作用, 它有5个子模块: PPXY模块、PPLP模块、PGM模块、PSP或PTP模块以及PR模块; (6)SRI(Set2 Rpb1 interacting)结构域是一个从酵母到人

保守的结构域, 介导与RNA聚合酶II的相互作用, 与H3K36甲基化一起参与转录延长。6个亚单位中, 与功能相关的结构域是位于C末端的WW及SRI结构域和中间的SET结构域。当RNA聚合酶II的C-端结构域(C terminal domain, cTD)呈现过度磷酸化状态时, SETD2的WW、SRI结构域与cTD相互结合, 与转录延长复合物作用开启基因表达, 所以认为是SETD2介导的甲基化起到了转录激活作用<sup>[7-8]</sup>。转录激活之后, SET结构域可以特异性地催化H3K36me3修饰, 促进转录延长, 从而引起基因转录变化<sup>[3]</sup>。

## 2 SETD2-H3K36me3调节的生理过程

### 2.1 维持基因组稳定和染色质构象

哺乳动物细胞内H3K36me3与基因转录起始和延长密切相关<sup>[3]</sup>。SETD2蛋白通过其C末端WW结构域及SET结构域与p53相互作用并上调其活性, SETD2可以通过降低HDMT2 Ring finger type E3泛素化配体表达增加p53蛋白的稳定性。SETD2敲除则会引起p53靶基因(如Puma、Noxa、Huntingtin和p21)表达降低, 触发p53的泛素化降解<sup>[9]</sup>。p53是维持基因组稳定性的重要抑癌基因, p53的降解会引起基因组稳定性下降, 细胞容易自发突变引起肿瘤发生<sup>[10]</sup>。因此, SETD2功能异常的细胞通常会出现基因组微卫星不稳定(microsatellite instability, MSI), 自发突变频率升高。

组蛋白修饰酶活性的异常会引起染色质构象发生改变, 打乱正常基因转录过程, 从而引起细胞癌变。若用shRNA选择性敲除HeLa细胞内的SETD2基因, 则细胞内H3K36me3含量将明显减少, 细胞的自发突变频率会比未敲除细胞增加18倍( $P < 0.05$ )<sup>[11]</sup>。Gu等<sup>[12]</sup>报道, 在一种Burkitt's淋巴瘤Namalwa细胞系中, SETD2基因外显子8出现缺失产生移码突变, 导致SETD2蛋白表达降低, H3K36me3含量减少, 出现MSI, 产生基因突变, 最终引起肿瘤发生。

### 2.2 同源重组修复及错配修复

SETD2依赖的H3K36me3参与介导细胞同源

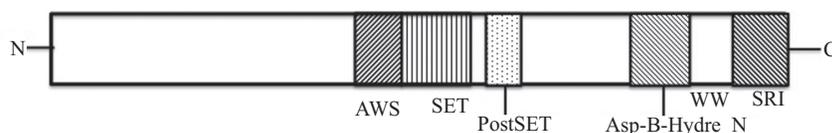


图1 SETD2的主要结构域

Fig.1 Main domains of SETD2 protein

重组修复<sup>[13]</sup>。在同源重组过程中, SETD2甲基转移酶促进C-端结合蛋白作用蛋白(C-terminal binding protein interacting protein, CtIP)聚集和DNA双链断裂(DNA double-stranded breaks, DSB)切除, 继而复制相关蛋白, 可以结合至DNA损伤部位进行重组修复。在H3K36me3富集的转录激活区域, 准确的同源重组修复可维持细胞基因组稳定。Feng等<sup>[14]</sup>的研究发现, SETD2通过与错配修复蛋白(DNA mismatch repair protein Msh2-Msh6, hMutS $\alpha$ )相互作用来调节DNA错配修复(mismatch repair, MMR)。在细胞周期G<sub>1</sub>晚期和S期早期, SETD2-H3K36me3将错配修复蛋白hMutS $\alpha$ 募集并准确定位至染色体上。在DNA复制过程中, 组蛋白四聚体上再释放出hMutS $\alpha$ , hMutS $\alpha$ 可结合至新合成的子链DNA上, 一旦DNA错配发生, hMutS $\alpha$ 可很快识别错配的位点, 激发错配修复反应, 从而保证在DNA复制过程中能及时修复复制错误, 减少基因突变的发生。

### 3 SETD2在正常胚胎发育中的作用

SETD2在正常胚胎发育过程中有何作用? SETD2基因敲除会导致小鼠胚胎期死亡。研究发现, 敲除SETD2后细胞内H3K36me3水平明显降低, 在E10.5~11.5会出现胚芽、卵黄囊和胎盘等部位的血管发育缺陷, 继而引起胚胎发育延迟、心包积液, 最终导致胚胎在子宫内早期器官形成阶段死亡<sup>[15]</sup>。比较野生型和SETD2敲除小鼠的卵黄囊(E10.5)基因表达谱可发现, 在差异表达的1 149个基因中, 有34个基因与血管形成相关, 比如*Ang*、*Gja4*、*Cyr61*和*Jun*等, 这些基因参与血管形成过程中细胞的相互作用和细胞迁移。然而, 检测与造血发育相关的基因却并未发现明显差异, 同时还检测到功能正常的红细

胞和血红蛋白, 说明SETD2基因敲除并未影响此期胚胎的造血功能。这些结果阐明, SETD2在胚胎发育血管形成阶段是必不可少的。2014年, Zhang等<sup>[16]</sup>在此基础上进一步研究证实, SETD2对小鼠胚胎干细胞向内胚层分化是必需的, 其过程主要通过Fgfr3-Erk信号通路实现。SETD2敲除的小鼠H3K36me3在*Fgfr3*基因启动子区分布减少, 造成基因转录激活障碍, 信号通路阻滞使胚胎发育向内胚层分化受阻, 而引起上述过程。

### 4 SETD2在不同实体肿瘤中的突变类型

SETD2基因在许多人类肿瘤中都发现突变<sup>[17]</sup>, 常见于实体肿瘤, 如乳腺癌、脑神经胶质瘤、肾癌等。对甲基化和基因表达整体水平的研究发现, 转录调节因子和细胞增殖信号通路活性水平受染色质结构的影响<sup>[18]</sup>, SETD2可通过表观遗传修饰引起染色质构象发生改变。SETD2突变会引起DNA损伤修复功能减弱, 细胞累积突变, 继而细胞周期异常, 细胞发生恶变, 最终导致肿瘤的形成。SETD2是成体肿瘤赖氨酸甲基转移酶(protein lysine methyltransferases, PKMTs)中最常发生突变的基因<sup>[19]</sup>。在不同组织器官肿瘤中, 其突变频率各异、突变类型多种多样, 最常见的类型是无义突变和移码突变, 下面分别进行阐述。

在脑高级别胶质瘤(high grade gliomas, HGGs)中, 可以检测到SETD2突变。通过分析73例儿童高级神经胶质瘤发现, 其中15%有SETD2突变; 在另一组65例成人神经胶质瘤中, 8%有SETD2突变。在低度弥漫性胶质瘤中未检测到SETD2突变<sup>[20]</sup>。SETD2缩短突变主要发生在其C-端, 小的缩短突变会缺失SRI结构域, 致使其与RNA聚合酶II无法作用; 大的缩短缺失会同时缺失SRI和SET结构域, 致使其无法

表1 SETD2在不同肿瘤中的突变类型

Table 1 SETD2 mutations in different kinds of tumors

疾病 Diseases	SETD2缺陷 Deficiency in SETD2	症状 Symptom	参考文献 References
Clear cell renal cell carcinoma	C-terminal of SETD2's deletion mutation happened on 3p21	Hematuria and kidney area pain	[21-23]
High grade gliomas	SETD2 mutations happened in 15% pediatric patients and 8% adult patients	Headache, increased intracranial pressure and nerve dysfunction	[20]
Breast cancer	SETD2 mRNA expression decreased	Breast lumps	[24-25]
Paediatric relapse ALL	12% patients have frameshift mutations or nonsense mutation	Anemia, bleeding and infection	[30]

ALL: 儿童复发性急性淋巴细胞白血病。

ALL: acute lymphoid leukemia.

识别RNA聚合酶II及甲基转移酶。

在肾癌(renal cell carcinoma, RCC)特别是透明细胞性肾癌(clear cell renal cell carcinoma, ccRCC)中,可检测到*SETD2*高频突变<sup>[21-23]</sup>。病变主要发生在3号染色体短臂(3p21区),造成*SETD2*基因C-端缺失,细胞内H3K36me3水平下降,引起下游信号通路异常,造成细胞内抑癌信号通路失活、DNA错配修复缺陷,从而引起细胞异常增殖。

在人乳腺癌(human breast cancer)组织中,可检测到*SETD2*基因mRNA表达水平降低<sup>[24]</sup>。通过对153例乳腺癌样本进行定量PCR检测(CK19为标准对照)和为期十年的随访调查发现,在恶性乳腺癌样品中,*SETD2* mRNA水平明显减低( $P<0.05$ ),并且随着肿瘤分期进展越发下降。在出现转移、复发或死亡的乳腺癌中,*SETD2*表达水平较正常对照明显降低( $P<0.05$ )<sup>[25]</sup>。这个研究阐明了*SETD2*转录水平与乳腺癌的进展和预后之间的关系,说明*SETD2*在乳腺癌发生发展过程中起到了抑癌基因的作用。

## 5 *SETD2*在白血病中的研究进展

最近,许多研究发现,*SETD2*在血液系统疾病发病过程中有一定作用。超过50%的人类白血病和淋巴瘤存在染色体异位<sup>[18]</sup>,但是病程进一步发展恶化还需要额外的分子学异常刺激,以往的研究对这一转变过程并不清楚。骨髓异常增生综合征(myelodysplastic syndrome, MDS)和急性髓系白血病(acute myeloid leukemia, AML)的DNA甲基化水平研究结果显示,异常的甲基化可能是抑癌基因沉默和克隆向急性白血病转化的主要机制<sup>[26]</sup>。Zhu等<sup>[27]</sup>运用全基因组测序对一对同卵双胞胎进行检测,发现了*MLL-NRIP3*融合基因和*SETD2*双等位基因突变,即在染色体异位的基础上合并*SETD2*基因突变。作者进一步在大样本AML患者中发现,6.2%的患者在携带*MLL*异位的基础上伴有*SETD2*基因突变。并且,相较于没有*MLL*染色体重排的病人,*MLL*染色体重排的病人更容易发生*SETD2*基因突变。突变谱分析提示,*SETD2*基因在人类急性白血病中功能失活,可能起促进肿瘤生长的作用<sup>[28]</sup>。

通过全面的基因测序,作者发现,在白血病中*SETD2*突变的类型与实体瘤中显著不同,*SETD2*在实体瘤中主要呈现大片段缺失,而在白血病中*SETD2*主要是点突变和小片段插入或缺失。进一

步分析可知,在已有染色体改变的前提下,*SETD2*缺失可激活mTOR信号通路和Jak-Stat信号通路,这两种信号通路对白血病的发生有促进作用。运用mTOR信号通路小分子抑制剂Torin1或者雷帕霉素(rapamycin)可引起*SETD2*敲除的前白血病细胞整体生长水平降低。该研究表明,*SETD2*-H3K36me3通路的功能破坏是白血病发生发展的一种新的表观遗传机制<sup>[27,29]</sup>。

表观遗传基因改变不仅参与疾病的发生和发展,对疾病的复发和耐药也有一定的作用。急性淋巴细胞白血病中常发现有表观遗传异常,常见的异常基因有*SETD2*、*CREBBP*、*MSH6*、*KDM6A*和*MLL2*等<sup>[30]</sup>。这些突变在小儿白血病的复发和耐药性产生过程中起重要作用。在儿童复发性急性淋巴细胞白血病中有12%的病人出现*SETD2*突变,大多数突变类型为移码突变和无义突变。Armstrong研究组<sup>[30]</sup>发现,在两个不同的B细胞急性淋系白血病病人人群中,*SETD2*的突变频率分别为5%和12%,与从中国人群中得到的数据一致。在伴*MLL*易位和*ETV6-RUNX1*易位的原发白血病病人中,*SETD2*的突变频率更高,分别为22%和13%。*SETD2*在复发的白血病患者中突变频率明显高于初诊患者(59% vs 22%),这说明表观调控基因的突变在白血病复发中可能起重要作用。这项临床报道也表明,*SETD2*突变在经常出现化疗抗性和预后生存不良的急性淋系白血病复发病人中有着重要的指导作用,可作为疾病耐药或预后不良的指标。

以下总结*SETD2*-H3K36me3参与的信号通路过程。(1)*SETD2*蛋白与p53相互作用并上调其活性,也可增加p53蛋白稳定性。*SETD2*敲除则会引起p53靶基因表达降低,触发p53的泛素化降解,细胞容易自发突变及形成肿瘤。(2)*SETD2*促进小鼠胚胎干细胞向内胚层分化,其过程主要通过Fgfr3-Erk信号通路实现。*SETD2*敲除的小鼠H3K36me3在*Fgfr3*基因启动子区分布减少,造成基因转录激活障碍,信号通路阻滞使胚胎发育向内胚层分化受阻。(3)在白血病患者中,*SETD2*在已有染色体改变的前提下,*SETD2*缺失可激活mTOR信号通路和Jak-Stat信号通路,对白血病的发生有促进作用(图2)。

## 6 *SETD2*的研究展望

根据现有的研究,在人类许多肿瘤中都发现表

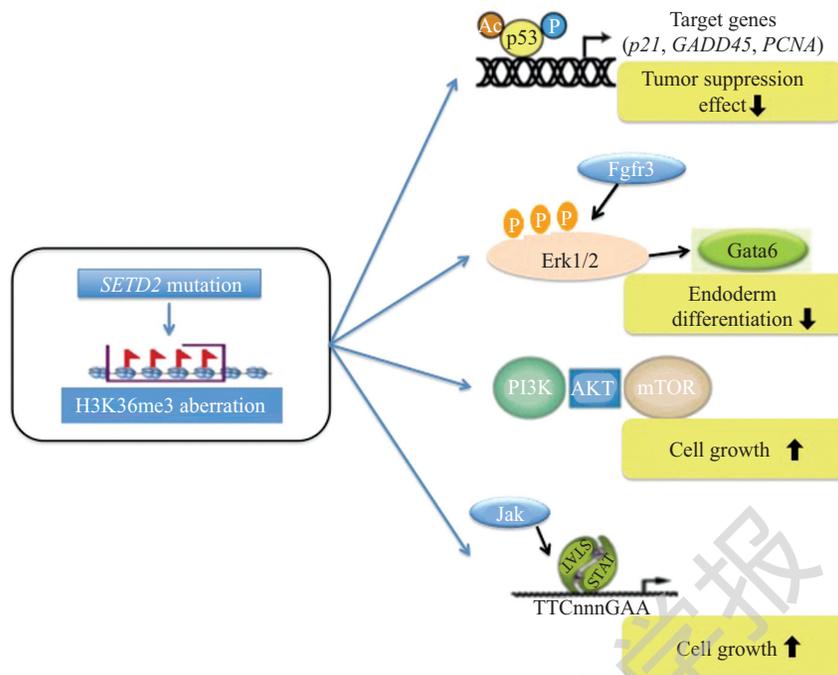


图2 SETD2-H3K36me3参与的信号通路  
Fig.2 Signaling pathways of SETD2-H3K36me3

观遗传基因突变<sup>[21,23,31-34]</sup>。组蛋白甲基化通路异常影响了染色质参与的生理过程,包括转录、DNA修复以及基因组稳定。与基因突变不同,表观遗传学改变是有可能逆转的。在不同肿瘤类型中,表观遗传修饰的研究都说明表观遗传干预有可能逆转异常病理过程,使细胞恢复正常状态。组蛋白修饰可以作为一个药物治疗靶点,进一步研究在不同肿瘤中组蛋白修饰和酶活性的改变有助于更好地理解肿瘤形成过程中表观遗传的作用<sup>[35]</sup>。目前,已有一些组蛋白去乙酰基酶抑制剂进入临床试验用于肿瘤治疗,如analogs 5-aza-cytidine和5-aza-decitabine是第一批通过FDA批准的表观遗传药物,已经被用于骨髓增生异常综合征(myelodysplastic syndromes, MDS)的治疗<sup>[36]</sup>。

SETD2作用的H3K36me3主要集中于活跃基因的启动子CpG岛<sup>[4]</sup>,它也是潜在的表观遗传治疗靶点,研究表明它对白血病的发生发展以及预后、复发都有影响。深入研究SETD2-H3K36me3信号通路有助于理解肿瘤形成的过程,并揭示其中异常的表观遗传作用机制,对于未来的疾病诊疗具有重要意义。进一步的研究将着重于SETD2突变引起的H3K36me3减少主要分布于哪些启动子区、影响哪些基因表达以及如何促进白血病干细胞的干性。关于SETD2-H3K36me3这条通路如何具体影响细胞周

期改变以及对疾病的发生发展与预后影响尚未研究清楚。下一阶段研究还可以集中开发新药来提高细胞内H3K36me3水平,从而逆转这些病理过程,这也将为肿瘤的诊断和治疗提供新的方向。

### 参考文献 (References)

- 1 Barski A, Cuddapah S, Cui K, Roh TY, Schones DE, Wang Z, *et al.* High-resolution profiling of histone methylations in the human genome. *Cell* 2007; 129(4): 823-37.
- 2 Martin C, Zhang Y. The diverse functions of histone lysine methylation. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2005; 6(11): 838-49.
- 3 Edmunds JW, Mahadevan LC, Clayton AL. Dynamic histone H3 methylation during gene induction: HYPB/Setd2 mediates all H3K36 trimethylation. *Embo J* 2008; 27(2): 406-20.
- 4 Rega S, Stiewe T, Chang DI, Pollmeier B, Esche H, Bardenheuer W, *et al.* Identification of the full-length huntingtin-interacting protein p231HBP/HYPB as a DNA-binding factor. *Mol Cell Neurosci* 2001; 18(1): 68-79.
- 5 Mao M, Fu G, Wu JS, Zhang QH, Zhou J, Kan LX, *et al.* Identification of genes expressed in human CD34<sup>+</sup> hematopoietic stem/progenitor cells by expressed sequence tags and efficient full-length cDNA cloning. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95(14): 8175-80.
- 6 Sun XJ, Wei J, Wu XY, Hu M, Wang L, Wang HH, *et al.* Identification and characterization of a novel human histone H3 lysine 36-specific methyltransferase. *J Biol Chem* 2005; 280(42): 35261-71.
- 7 Faber PW, Barnes GT, Srinidhi J, Chen J, Gusella JF, MacDonald ME. Huntingtin interacts with a family of WW domain proteins. *Hum Mol Genet* 1998; 7(9): 1463-74.

- 8 Passani LA, Bedford MT, Faber PW, McGinnis KM, Sharp AH, Gusella JF, *et al.* Huntingtin's WW domain partners in Huntington's disease post-mortem brain fulfill genetic criteria for direct involvement in Huntington's disease pathogenesis. *Hum Mol Genet* 2000; 9(14): 2175-82.
- 9 Xie P, Tian C, An L, Nie J, Lu K, Xing G, *et al.* Histone methyltransferase protein SETD2 interacts with p53 and selectively regulates its downstream genes. *Cell Signal* 2008; 20(9): 1671-8.
- 10 Prabhu VV, Allen JE, Hong B, Zhang S, Cheng H, El-Deiry WS. Therapeutic targeting of the p53 pathway in cancer stem cells. *Expert Opin Ther Targets* 2012; 16(12): 1161-74.
- 11 Miremedi A, Oestergaard MZ, Pharoah PD, Caldas C. Cancer genetics of epigenetic genes. *Hum Mol Genet* 2007; 16 Spec No 1: R28-49.
- 12 Gu L, Cline-Brown B, Zhang F, Qiu L, Li GM. Mismatch repair deficiency in hematological malignancies with microsatellite instability. *Oncogene* 2002; 21(37): 5758-64.
- 13 Pfister SX, Ahrabi S, Zalmas LP, Sarkar S, Aymard F, Bachrati CZ, *et al.* SETD2-dependent histone H3K36 trimethylation is required for homologous recombination repair and genome stability. *Cell Rep* 2014; 7(6): 2006-18.
- 14 Li F, Mao G, Tong D, Huang J, Gu L, Yang W, *et al.* The histone mark H3K36me3 regulates human DNA mismatch repair through its interaction with MutS $\alpha$ . *Cell* 2013; 153(3): 590-600.
- 15 Hu M, Sun XJ, Zhang YL, Kuang Y, Hu CQ, Wu WL, *et al.* Histone H3 lysine 36 methyltransferase Hypb/Setd2 is required for embryonic vascular remodeling. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010; 107(7): 2956-61.
- 16 Zhang Y, Xie S, Zhou Y, Xie Y, Liu P, Sun M, *et al.* H3K36 histone methyltransferase setd2 is required for murine embryonic stem cell differentiation toward endoderm. *Cell Rep* 2014; 8(6): 1989-2002.
- 17 Lawrence MS, Stojanov P, Mermel CH, Robinson JT, Garraway LA, Golub TR, *et al.* Discovery and saturation analysis of cancer genes across 21 tumour types. *Nature* 2014; 505(7484): 495-501.
- 18 Zhang Y, Rowley JD. Chromatin structural elements and chromosomal translocations in leukemia. *DNA Repair (Amst)* 2006; 5(9/10): 1282-97.
- 19 Wagner EJ, Carpenter PB. Understanding the language of Lys36 methylation at histone H3. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2012; 13(2): 115-26.
- 20 Fontebasso AM, Schwartzenruber J, Khuong-Quang DA, Liu XY, Sturm D, Korshunov A, *et al.* Mutations in SETD2 and genes affecting histone H3K36 methylation target hemispheric high-grade gliomas. *Acta Neuropathol* 2013; 125(5): 659-69.
- 21 Dalgliesh GL, Furge K, Greenman C, Chen L, Bignell G, Butler A, *et al.* Systematic sequencing of renal carcinoma reveals inactivation of histone modifying genes. *Nature* 2010; 463(7279): 360-3.
- 22 Duns G, van den Berg E, van Duivenbode I, Osinga J, Hollema H, Hofstra RM, *et al.* Histone methyltransferase gene SETD2 is a novel tumor suppressor gene in clear cell renal cell carcinoma. *Cancer Res* 2010; 70(11): 4287-91.
- 23 Varela I, Tarpey P, Raine K, Huang D, Ong CK, Stephens P, *et al.* Exome sequencing identifies frequent mutation of the SWI/SNF complex gene PBRM1 in renal carcinoma. *Nature* 2011; 469(7331): 539-42.
- 24 Newbold RF, Mokbel K. Evidence for a tumour suppressor function of SETD2 in human breast cancer: A new hypothesis. *Anticancer Res* 2010; 30(9): 3309-11.
- 25 Al Sarakbi W, Sasi W, Jiang WG, Roberts T, Newbold RF, Mokbel K. The mRNA expression of SETD2 in human breast cancer: Correlation with clinico-pathological parameters. *BMC Cancer* 2009; 9: 290.
- 26 Zhang Y, Gostissa M, Hildebrand DG, Becker MS, Boboila C, Chiarle R, *et al.* The role of mechanistic factors in promoting chromosomal translocations found in lymphoid and other cancers. *Adv Immunol* 2010; 106: 93-133.
- 27 Zhu X, He F, Zeng H, Ling S, Chen A, Wang Y, *et al.* Identification of functional cooperative mutations of SETD2 in human acute leukemia. *Nat Genet* 2014; 46(3): 287-93.
- 28 Jiang Y, Dunbar A, Gondek LP, Mohan S, Rataul M, O'Keefe C, *et al.* Aberrant DNA methylation is a dominant mechanism in MDS progression to AML. *Blood* 2009; 113(6): 1315-25.
- 29 Wang Q, Cheng T. Evidences for mutations in the histone modifying gene SETD2 as critical drivers in leukemia development. *Sci China Life Sci* 2014; 57(9): 944-6.
- 30 Mar BG, Bullinger LB, McLean KM, Grauman PV, Harris MH, Stevenson K, *et al.* Mutations in epigenetic regulators including SETD2 are gained during relapse in paediatric acute lymphoblastic leukaemia. *Nat Commun* 2014; 5: 3469.
- 31 Gui Y, Guo G, Huang Y, Hu X, Tang A, Gao S, *et al.* Frequent mutations of chromatin remodeling genes in transitional cell carcinoma of the bladder. *Nat Genet* 2011; 43(9): 875-8.
- 32 Zang ZI, Cutcutache I, Poon SL, Zhang SL, McPherson JR, Tao J, *et al.* Exome sequencing of gastric adenocarcinoma identifies recurrent somatic mutations in cell adhesion and chromatin remodeling genes. *Nat Genet* 2012; 44(5): 570-4.
- 33 Fujimoto A, Totoki Y, Abe T, Boroevich KA, Hosoda F, Nguyen HH, *et al.* Whole-genome sequencing of liver cancers identifies etiological influences on mutation patterns and recurrent mutations in chromatin regulators. *Nat Genet* 2012; 44(7): 760-4.
- 34 Zhang J, Ding L, Holmfeldt L, Wu G, Heatley SL, Payne-Turner D, *et al.* The genetic basis of early T-cell precursor acute lymphoblastic leukaemia. *Nature* 2012; 481(7380): 157-63.
- 35 Varier RA, Timmers HT. Histone lysine methylation and demethylation pathways in cancer. *Biochim Biophys Acta* 2011; 1815(1): 75-89.
- 36 Spannhoff A, Hauser AT, Heinke R, Sippl W, Jung M. The emerging therapeutic potential of histone methyltransferase and demethylase inhibitors. *ChemMedChem* 2009; 4(10): 1568-82.