

DOI: 10.13376/j.cblls/2021079

文章编号: 1004-0374(2021)06-0742-10

# KDM4A的结构、功能及其在肿瘤中作用的研究进展

季涛, 燕晓霞, 韩兵社, 张俊芳\*

(上海海洋大学水产种质资源发掘与利用教育部重点实验室, 水产科学国家级实验教学示范中心, 科技部海洋生物科学国际联合研究中心, 上海 201306)

**摘要:** 组蛋白甲基化是一种重要的表观遗传修饰, 而赖氨酸特异性去甲基化酶 4A (KDM4A, 也称 JMJD2A) 能特异性催化组蛋白赖氨酸残基的去甲基化过程, 从而调节染色质的结构和基因转录。近年来研究发现, KDM4A 参与调控了细胞增殖、分化、发育、代谢等多种重要的生物学进程, 其功能异常也和肿瘤等疾病的发生发展密切相关, 成为未来肿瘤治疗的重要靶点。KDM4A 在肿瘤中的作用是目前的研究热点, 该文就 KDM4A 的结构、作用机制、生物学功能、在肿瘤中作用及抑制剂开发的最新研究进展作一综述。

**关键词:** 组蛋白去甲基化; KDM4A; 发育; 肿瘤

**中图分类号:** R730 **文献标志码:** A

## Advances in the structure and functions of KDM4A and its roles in cancer

Ji Tao, Yan Xiao-Xia, Han Bing-She, Zhang Jun-Fang\*

(Key Laboratory of Aquatic Germplasm Resources Exploration and Utilization of Ministry of Education, National Experimental Teaching Demonstration Center of Aquatic Science, International Joint Research Center for Marine Biological Sciences of Ministry of Science and Technology of China, Shanghai Ocean University, Shanghai 201306, China)

**Abstract:** Histone methylation is an important epigenetic modification, and lysine (K)-specific demethylase 4A (KDM4A, also known as JMJD2A) specifically catalyzes the demethylation of lysine residues of histone proteins, thereby regulating chromatin structure and gene transcription. Recent studies have showed that KDM4A is involved in the regulation of multiple processes including cell proliferation, differentiation, development, and metabolism. Dysregulation of KDM4A is closely related to the onset and development of malignant tumors, making KDM4A a promising target for anti-cancer therapy. Therefore, KDM4A has been becoming a hot topic in cancer research. In this review, we discuss the structure, regulation, catalytic activity, and biological functions of KDM4A, as well as its roles in cancer treatment.

**Key words:** histone demethylation; KDM4A; development; cancer

近年来, 表观遗传学 (epigenetics) 发展迅速, 其主要研究的是在基因核苷酸序列不发生改变的情况下, 基因的表达和功能出现可遗传变化的现象和详细机制。表观遗传的现象很多, 包括 DNA 甲基化修饰、组蛋白共价修饰、染色体重塑和非编码 RNA 等。组蛋白甲基化是一种重要的表观遗传修饰, 组蛋白甲基化经常发生在组蛋白 H3 或 H4 的精氨酸和赖氨酸残基上。精氨酸残基可以被单甲基化或双甲基化, 而赖氨酸残基可以被单甲基化、双甲基化或三甲基化, 这些修饰会让所在 DNA 区域的转

录活性受到激活或抑制, 从而达到影响基因表达的目的。组蛋白 H3、H4 上共有 5 个精氨酸残基可以被蛋白质精氨酸甲基转移酶 (protein arginine methyltransferase, PRMT) 家族的成员甲基化, 而在甲基化后便能激活或抑制基因的转录<sup>[1]</sup>。另外, 甲基化还经

收稿日期: 2020-11-30; 修回日期: 2021-03-09

基金项目: 国家自然科学基金项目(81770165)

\*通信作者: E-mail: jfzhang@shou.edu.cn; Tel: 021-61900476

常发生在组蛋白 H3 的赖氨酸残基上,包括 H3K4、H3K9、H3K27、H3K36、H3K79 等,在组蛋白 H4 上则有 H4K20。这些修饰对基因表达的影响各不相同,如 H3K4、H3K36、H3K79 的甲基化一般会激活基因转录,而 H3K9、H3K27、H4K20 的甲基化一般会抑制基因转录<sup>[2]</sup>。

组蛋白赖氨酸甲基化由组蛋白赖氨酸甲基转移酶 (lysine methyltransferases, KMTs) 催化,该酶分为含 SET 结构域家族和不含 SET 结构域家族。许多组蛋白化学修饰是可逆的,如组蛋白乙酰化、磷酸化、泛素化等,而组蛋白赖氨酸甲基化在 1956 年被发现后的很长一段时间里都被认为是一种稳定修饰<sup>[3]</sup>。1973 年,研究发现鼠肾组织提取物能够使小牛胸腺组蛋白去甲基化,甲醛是反应产物之一。尽管当时发现组蛋白去甲基化酶活性主要存在于细胞核和线粒体中,但由于并未分离到这种去甲基化酶,所以甲基化仍被认为是一种不可逆的修饰<sup>[4]</sup>。直到 2004 年,第一个组蛋白去甲基化酶 LSD1 (lysine specific demethylase 1) 的发现才打破了人们的认知,表明组蛋白甲基化可以通过组蛋白甲基转移酶和去甲基化酶的作用进行动态调节<sup>[5]</sup>。

迄今已经发现了两大类的去甲基化酶,一类是氨基酸氧化酶家族的赖氨酸特异性去甲基化酶, LSD1 是该家族目前被发现的唯一一个成员。LSD1 稳定存在于一些组蛋白去乙酰化酶复合物中,主要催化 H3K4me1/2 去甲基化。另一类为含有 Jumonji 结构域的蛋白质 (Jumonji domain-containing, JMJD) 家族,该家族有许多种类,催化的底物也十分多样,需要二价铁离子和  $\alpha$ -酮戊二酸的参与。JMJD 家族含有两个特征结构域,分别位于 N 端和 C 端(分别为 JmjN、JmjC)。位于 N 端的 JmjN 与基因的转录调节相关,而位于 C 端的 JmjC 则是 JMJD 家族酶活性中心的组成部分,故 JMJD 又被称为包含 JmjC 结构域的组蛋白去甲基化酶 (Jumonji-domain histone demethylase, JHDM) 家族。根据序列比较,含 JmjC 结构域的蛋白质被分为 7 个家族,即 JARID1、JHDM3、JHDM1、PHF8、JHDM2、UTX/UTY 以及仅含有 JmjC 结构域的蛋白质这 7 个亚家族(图 1)<sup>[6]</sup>,而 KDM4A 是 JHDM3 亚家族中的重要一员。

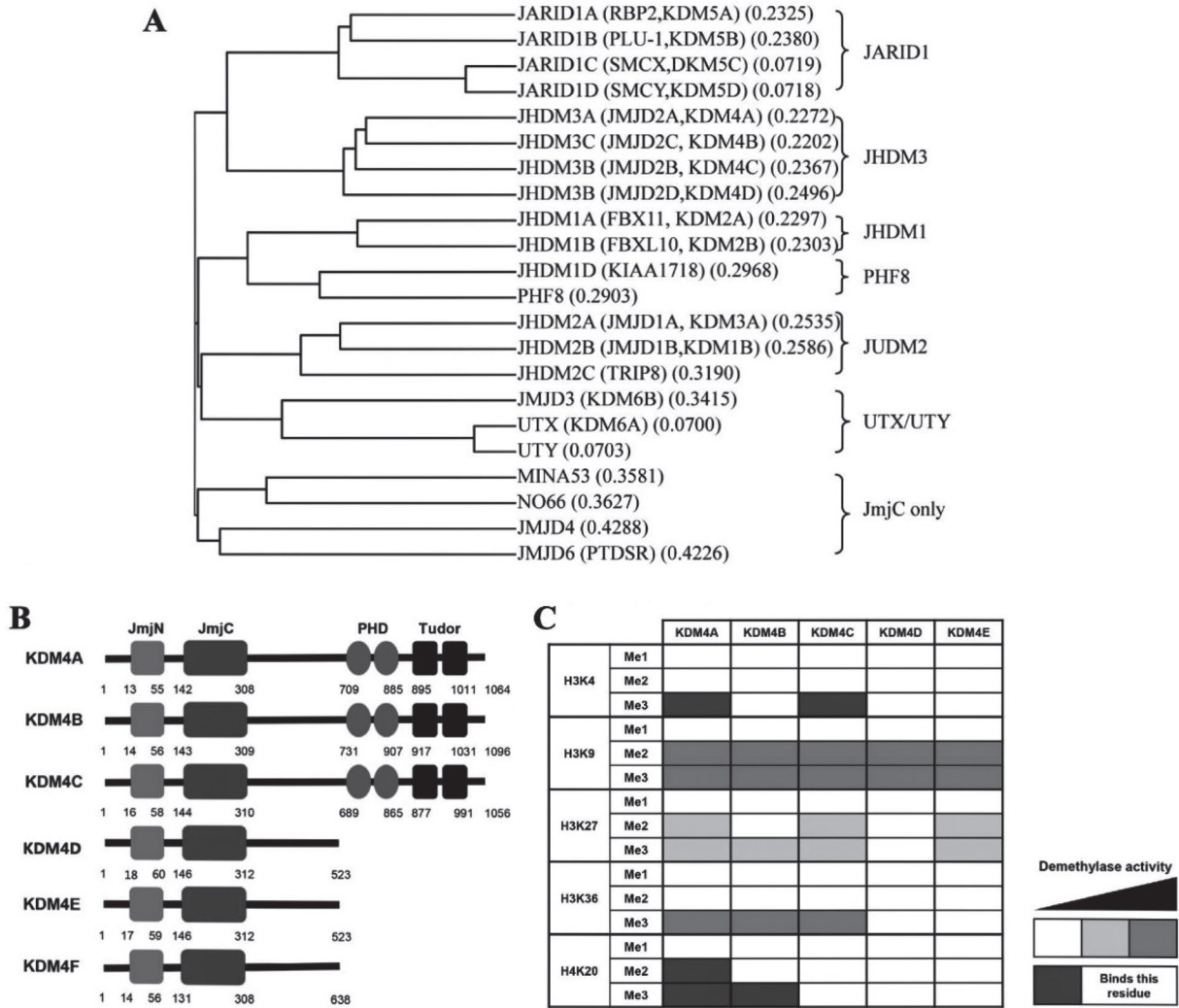
## 1 KDM4A 的结构和催化机理

组蛋白赖氨酸特异性去甲基化酶 4A (lysine (K)-specific demethylase 4A, KDM4A) 又名 JMJD2A、JHDM3A、KIAA0677。在人类中,该基因位于染

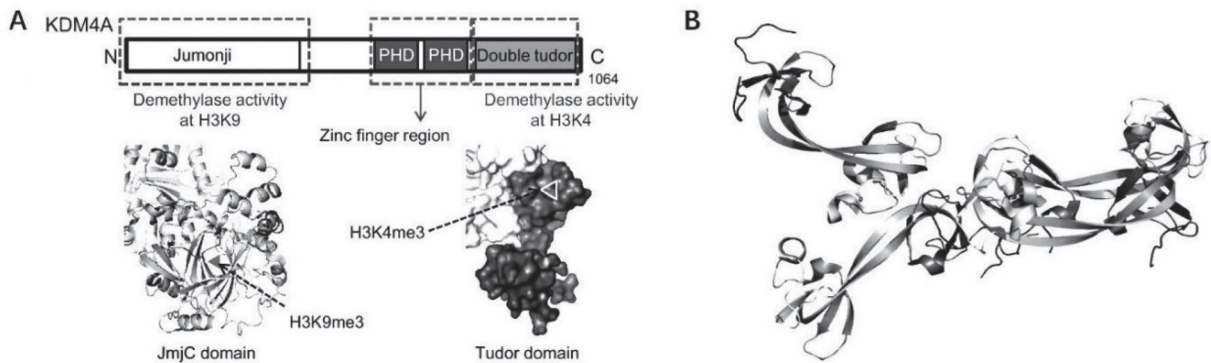
色体 1p34.1 处,在鼠中该基因位于染色体 4 D2.11 454.31 cM 处。KDM4A 由 1 个 JmjN、1 个 JmjC、2 个 PHD 和 2 个 TUDOR 结构域组成<sup>[7]</sup>。TUDOR 结构域具有一种交叉指状结构,KDM4A 的双 TUDOR 结构域与 H3K4me3 肽的共结晶结构表明,三甲甲基化的 K4 结合在由 3 个芳香族残基组成的笼中,其中 2 个芳香族残基来自 TUDOR-2 基序,而结合特异性由 TUDOR-1 结构域氨基酸侧链的相互作用决定。KDM4A 可通过其 TUDOR 结构域特异性识别两个组蛋白三甲甲基化位点 (H3K4me3 和 H4K20me3); 进一步研究显示, KDM4A 通过不同的方式识别 H3K4me3 和 H4K20me3, 能够影响 H3K4me3 识别的点突变但对 H4K20me3 却没有影响(图 2)<sup>[8-9]</sup>。

对 KDM4A 与 H3K9me3、H3K36me2、H3K36me3 复合物的高分辨率结构进行解析,发现组蛋白底物通过骨架上的氢键和疏水相互作用识别 KDM4A 的活性中心,并将甲基化赖氨酸置于活性中心的催化位点。活性中心内甲基化的赖氨酸  $\epsilon$ -氨基所形成的胺阳离子会通过氢键整合到 KDM4A 的甲基胺结合结构域处,赖氨酸  $\xi$ -甲基通过靠近亚铁离子的中心发生羟基化反应,而赖氨酸  $\epsilon$ -氨基发生了去甲基化反应。在该反应中的甲基胺结合结构域是一种袋状结构,处于该结构域中的大部分氨基酸残基都是去甲基化不可或缺的,部分氨基酸突变通常会使酶活性丧失<sup>[10]</sup>。通过研究 KDM4A 的催化核心与 H3K-36me3 的肽底物的复合体结晶发现,主要是组蛋白的一级结构决定了 KDM4A 结合位点的特异性<sup>[11]</sup>。

KDM4A 可以发生多种翻译后修饰。研究表明,在哺乳动物细胞中, KDM4A 可以抑制细胞自噬过程,而 KDM4A 酪氨酸 547 (Y547) 的磷酸化将会减弱 KDM4A 对于自噬的抑制作用<sup>[12]</sup>。KDM4A 在受到泛素化修饰后会发生降解,包括 FBXO22<sup>[13]</sup>、FBXL4<sup>[14]</sup>、RNF8 和 RNF168 的多种泛素连接酶可以催化 KDM4A 的泛素化<sup>[15]</sup>。其中, FBXL4 介导的 KDM4A 泛素化降解参与了细胞周期的调控<sup>[14]</sup>, RNF8 和 RNF168 介导的 KDM4A 的泛素化和降解促进了 53-BP1 在 DNA 损伤位点的募集<sup>[15]</sup>。而 USP1 可以去泛素化并稳定 KDM4A, 促进前列腺癌细胞的增殖<sup>[16]</sup>。KDM4A 赖氨酸 471 (K471) 还可以被 SUMO (small ubiquitin-like modifier) 化修饰,这种修饰可以促进 KDM4A 结合染色质和激活基因转录, KDM4A (K471R) 突变体的组蛋白去甲基化活性严重下降<sup>[17]</sup>。同时,有研究证明, KDM4A 的 SUMO 化修饰促进了 KDM4A 和 p53 的相互作用<sup>[18]</sup>。



A: 含JmjC结构域的蛋白质家族成员亲缘关系; B: KDM4家族成员结构; C: KDM4家族成员底物特异性  
图1 JMJD家族成员分类和结构



A: KDM4A JmjC域和Tudor域对H3K9me3和H3K4me3的识别; B: KDM4A三维结构  
图2 KDM4A的底物识别和三维结构

KDM4A 的表达可以从多个层次进行调控。RFX5、Lgr4 可以促进 KDM4A 的转录<sup>[19-20]</sup>；而 miR- 526b、miR-137、miR-10a 可以对 KDM4A 的表达进行负

调控<sup>[21-23]</sup>；KDM4A 的表达还受到氧浓度的影响，在缺氧条件下 HIF-1 $\alpha$  被激活，进而诱导 KDM4A 的表达<sup>[24]</sup>。



## 2 KDM4A的生物学功能

KDM4A是一种重要表观遗传酶,在调节染色质活性、生长发育、衰老、代谢及免疫等方面发挥重要的功能。

KDM4A在调节染色质活性方面发挥作用。间期染色质按其形态特征、活性状态区分为常染色质(euchromatin)和异染色质(heterochromatin),按功能状态的不同分为活性染色质(active chromatin)和非活性染色质(silent chromatin)。研究发现,组蛋白的赖氨酸残基甲基化与染色质活性有关,KDM4A的过表达阻碍了异染色质蛋白1(heterochromatin protein 1,HP1)在异染色质处的富集,KDM4A siRNA处理导致H3K9甲基化水平增加及靶基因ASCL2的上调,表明KDM4A可能在常染色质处去除与转录活性相关的组蛋白甲基化标记<sup>[25]</sup>。在果蝇中,KDM4的同源物dKDM4(*Drosophila* KDM4)(1)/CG15835参与了对异染色质组织的调控,其过表达促进HP1从异染色质扩散到常染色质,但不影响异染色质的组蛋白修饰。dKDM4(1)/CG15835可以离开异染色质并定位于多个常染色质位点,调控H3K36甲基化。dKDM4(1)/CG15835可能通过调控染色质中H3K36的甲基化,促进了异染色质和常染色质区域的划分<sup>[26]</sup>。果蝇中异染色质蛋白1 $\alpha$ (heterochromatin protein 1 $\alpha$ ,HP1 $\alpha$ )可以增强dKDM4A的H3K36去甲基化酶活性<sup>[27]</sup>。Crona等<sup>[28]</sup>在果蝇一龄幼虫中筛查dKDM4A的靶基因时发现,KDM4A还可以通过非H3K36me3依赖的方式调控基因表达,同时发现HP1 $\alpha$ 在某些靶基因调控中和KDM4A有拮抗作用。dKDM4A可以定位于异染色质,参与调节异染色质处位置效应花斑(position-effect variegation,PEV)、重复DNA区域和DNA损伤修复。在DNA损伤后,dKDM4A定位到异染色质双链断裂处,催化H3K56me3的去甲基化,有利于DNA损伤修复的进行<sup>[29]</sup>。过表达KDM4A/B/C可以干扰DNA错配修复通路,引起基因组不稳定<sup>[30]</sup>。在渗透压应激下,果蝇中的Jra基因(c-Jun同源物)产物可以将KDM4A/HP1 $\alpha$ 复合物募集到其基因区域,降低H3K36甲基化水平并阻碍H3K36甲基化依赖性组蛋白去乙酰化,进而参与Jra基因产物对Jra基因的正反馈调节环路<sup>[31]</sup>。

KDM4A在生长发育和衰老中发挥作用。KDM4A/C在GFAP(glial fibrillary acidic protein)基因处引起H3K36去甲基化和RNA聚合酶II解聚,从而抑制星形胶质细胞分化<sup>[32]</sup>。KDM4A在非洲爪蟾前

基板外胚层和神经嵴发育中起作用。PRDM12上调Foxd3、Slug和Sox8启动子处H3K9me3,而KDM4A可以下调Fox3、Slug和Sox8启动子处H3K9me3<sup>[33]</sup>。KDM4A与Flk1(fetal liver kinase 1)启动子结合,促进鼠胚胎干细胞(mouse embryonic stem cell,mESC)向内皮细胞分化<sup>[34]</sup>。Sankar等<sup>[35]</sup>发现,Kdm4a<sup>-/-</sup>雌性小鼠的排卵和受精率未见明显异常,但胚胎植入率显著降低,且不能支持健康的移植胚胎长期发育,证明KDM4A在胚胎发育中起重要作用。KDM4A的催化活性对于胚胎的表观遗传重编程和植入前发育至关重要。卵母细胞中KDM4A的缺失会导致H3K9me3在bdH3K4me3(broad domains of H3K4me3)上扩散,从而导致在合子基因组激活(zygotic genome activation,ZGA)中相关基因、内源性逆转录病毒元件和长末端重复起始的嵌合转录物的转录激活不足<sup>[36]</sup>。KDM4A结合到Sfrp4和C/ebp $\alpha$ 的启动子上,降低了H3K9me3和DNA甲基化水平,Sfrp4和C/ebp $\alpha$ 转录增强,随后使Wnt信号失活,从而抑制成骨分化,促进成脂分化<sup>[37]</sup>。KDM4A可以促进骨间充质干细胞(bone mesenchymal stem cells,BMSC)的成骨分化。KDM4A结合到Runx2、Osterix、碱性磷酸酶(alkaline phosphatase,ALP)和骨钙素(osteocalcin,OCN)基因的启动子,促进H3K9的去甲基化和成骨分化<sup>[38]</sup>。研究发现,FBXO22通过其FIST(F-box and intracellular signal transduction)结构域识别KDM4A的JmjN/JmjC结构域,促进KDM-4A的泛素化和降解,通过上调H3K9和H3K36的甲基化水平来调节转录<sup>[13]</sup>。Fbxo22在衰老细胞中以p53依赖性方式高度表达,SCF<sup>Fbxo22</sup>与KDM4A形成复合物——SCF<sup>Fbxo22</sup>-KDM4A,通过泛素化p53调节衰老过程,而过表达KDM4A失活型的突变体可以稳定p53<sup>[39]</sup>。

KDM4A在细胞代谢调节方面发挥作用。KDM4A促进E2F1的结合和转录活性,促进丙酮酸脱氢酶激酶PDK1和PDK3的表达,并调节糖酵解代谢和线粒体氧化之间的转换。KDM4A的下调导致丙酮酸脱氢酶的活性升高和线粒体氧化,从而导致活性氧的过度积累<sup>[40]</sup>。在神经胶质瘤和急性髓细胞性白血病中,三羧酸(TCA)循环中的关键酶异柠檬酸脱氢酶1和2(IDH1/2)发生基因突变,这些突变改变了酶的催化活性,直接催化 $\alpha$ 酮戊二酸( $\alpha$ KG)生成R-2-羟基戊二酸(R-2-hydroxyglutarate,R-2HG),R-2HG竞争性抑制组蛋白去甲基化酶和DNA去甲基化酶活性,通过抑制KDM4A活性激活哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin,mTOR)<sup>[41]</sup>。

KDM4A 是 2- 氧戊二酸酯 (2-oxoglutarate, 2-OG) 依赖性加氧酶, 需要分子氧才能发挥催化活性, 其活性是氧敏感的。KDM4A 作为氧敏感蛋白 ( $O_2$  sensor), 它的氧亲和力 ( $K_M = 173 \mu\text{mol/L}$ ) 得到体外研究的支持<sup>[42]</sup>。在过表达 KDM4A 的 U2OS 细胞 (人骨肉瘤细胞) 中的免疫荧光实验表明, 在 5%、1% 和 0.1% 的  $O_2$  下, KDM4A 活性呈逐步降低的趋势, 这与使用分离的蛋白质获得的数据一致<sup>[24]</sup>。在低氧环境下, KDM4A 的表达上调, 进而通过激活缺氧诱导因子 (HIF, hypoxia inducible factor) 信号途径, 调节缺氧适应性反应 (hypoxia adaptive response)。KDM4A 的失活会让 HIF-1 $\alpha$  基因区域 H3K9me3 水平增高, 从而导致 HIF-1 $\alpha$  的 mRNA 水平和稳定性降低<sup>[43]</sup>。研究发现, 血红素可以促进 KDM4A 的去甲基化酶活性, 还发现 KDM4A 与 147 种蛋白相互作用, 这些蛋白包括杂环化合物结合蛋白 (heterocyclic compound-binding proteins)、泛素样分子连接蛋白 (Ub-conjugated proteins) 和多种代谢酶<sup>[44]</sup>。研究发现, GPS2 (G protein suppressor 2) 可以稳定 KDM4A, 促进脂肪细胞中过氧化物酶体增殖物激活受体  $\gamma$  (PPAR  $\gamma$ ) 和目的基因启动子的结合, 增强脂肪甘油三酯脂酶 (adipose triglyceride lipase, ATGL) 和激素敏感性脂肪酶 (hormone-sensitive lipase, HSL) 等脂代谢基因的转录和表达<sup>[45]</sup>。

KDM4A 在免疫细胞中也扮演了重要角色。研究人员发现, KDM4A 参与了氧化型低密度脂蛋白 (oxidized low density lipoprotein, OxLDL) 诱导的巨噬细胞 M1 极化, 提示 KDM4A 可能作为预防和治疗诸如动脉粥样硬化等炎症疾病的潜在靶点<sup>[46]</sup>。在 B 细胞中, ChIP-seq 和从头基序分析 (de novo motif analysis) 显示, NF- $\kappa$ B p65 是 KDM4A 和 KDM4C 的结合伴侣, 它们共同靶向 WDR5 (一种促进 H3K4 甲基化的 MLL 成员), 上调细胞周期抑制剂 Cdkn2c 和 Cdkn3。而 Tfh (T follicular helper) 细胞来源的信号可以在体外触发 KDM4A/KDM4C-WDR5-Cdkn2c/Cdkn3 级联反应, 是调节活化 B 细胞正常增殖的表观遗传机制<sup>[47]</sup>。

体细胞核移植 (SCNT) 的表观遗传重编程异常是体细胞核移植后胚胎发育失败的主要原因, 而 KDM4A 在其中起重要作用。通过研究山羊克隆胚胎中 ZGA 期 5- 甲基胞嘧啶 (5-methylcytosine, 5-mC)、5- 羟甲基胞嘧啶 (5-hydroxymethylcytosine, 5-hmC)、H3K4me2/3 和 H3K9me3 的动态变化, 推断异常高水平的 5-mC、H3K4me3 和 H3K9me3 可能阻碍了表

观遗传的重编程, 而修正这些异常修饰可能是提高山羊克隆效率的潜在策略<sup>[48]</sup>。实验表明, 显微注射 KDM4A mRNA 显著提高了克隆猪胚胎的发育效率。KDM4A 的过表达可以改善克隆胚胎的表观遗传重编程, 进一步提高体外发育能力<sup>[49]</sup>。

KDM4A 还可以调节性激素受体活性。前列腺癌往往伴随有雄激素受体 (androgen receptor, AR) 表达增高, 雄激素受体是一种重要的转录因子, 结合了配体的雄激素受体可以与 KDM4A 形成复合物, 使得雄激素受体活性增加, 进而在一定程度上促进了前列腺癌的发生。KDM4A 表达量下调会让许多雄激素受体的靶基因 (如前列腺特异性抗原等) 表达减少<sup>[50]</sup>。研究表明, KDM4A 还可以和雌激素受体 (estrogen receptor  $\alpha$ , ER $\alpha$ ) 形成复合体, 并促进雌激素受体的转录激活活性和乳腺癌细胞的增殖<sup>[51]</sup>。

### 3 KDM4A与肿瘤

现有研究表明, KDM4A 作为调控基因表达的关键表观遗传酶, 其活性异常与多种肿瘤的发生有关。

研究发现, circ\_SPECC1 和 miR-526b 在胃癌细胞中表达均显著下调, 机制研究显示, circ\_SPECC1 可以吸附 miR-526b 并增强其对下游 KDM4A/YAP1 途径的抑制作用, 从而抑制胃癌细胞的生长和侵袭。KDM4A 过表达可以显著阻断 miR-526b 对细胞生长和侵袭的调控, 从而促进胃癌细胞生长<sup>[21]</sup>。在胃癌组织中, KDM4A 往往高表达, KDM4A 的高表达往往预示预后差, 生存期短。KDM4A 水平与胃癌组织中促凋亡的 miR-34a 的水平相关, KDM4A 可以通过抑制 miR-34a 启动子活性下调其表达, 促进胃癌细胞的生长和转化<sup>[52]</sup>。Neault 等<sup>[22]</sup>发现, 在胰腺癌细胞中, miR-137 靶向 KDM4A mRNA, 并激活 p53, 抑制了细胞增殖。在胰腺癌治疗中, 非瑟酮可以诱导 RFXAP (regulatory factor X-associated protein) 的表达, 进而使 KDM4A 表达上调, 引起 H3K36 甲基化下调, 从而抑制了 DNA 损伤修复途径<sup>[53]</sup>。在肝癌细胞 (hepatocellular carcinoma, HCC) 中, KDM4A 是 RFX5 (regulatory factor X-5) 的靶基因, RFX5-KDM4A 通路促进了细胞周期从  $G_0/G_1$  期到 S 期的进程, 并且抑制细胞凋亡<sup>[19]</sup>。KDM4A 可以促进 pre-miR-372 的表达和成熟, 随后 miR-372 通过阻断 KDM4A mRNA 的正常剪接, 形成 KDM4A 的新的转录本 KDM4A $\delta$ 。KDM4A $\delta$  随后通过下游 P21-WAF1/Cip1-Pim1-pRB-CDK2-CyclinE-C-myc 通



路促进肝癌细胞增殖<sup>[54]</sup>。

敲降 KDM4A 可以抑制非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC) 细胞的生长和代谢, KDM4A 通过促进远端缺失同源盒 5 (distal-less homeobox 5, DLX5) 的组蛋白去甲基化上调 DLX5 的转录, 进而激活 Myc 的表达及下游 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路, 从而促进 NSCLC 的发生、转移和生长<sup>[55]</sup>。KDM4A 在 NSCLC 样本和细胞系中显著上调, 当敲低 KDM4A 时, miR-150 显著下调, 从而抑制 NSCLC 细胞的增殖<sup>[56]</sup>。在 NSCLC 细胞中, miR-150 显著高表达还伴随 SIRT2 的下调, 在 A549 和 H1299 细胞中下调 miR-150 可通过 SIRT2/KDM4A 通路抑制 NSCLC 细胞的生长和迁移<sup>[57]</sup>。Ras 癌基因单独无法引起细胞转化, KDM4A 可以和 Ras 癌基因协作引起原代细胞的转化。其作用机制为: Ras 可以诱导 p53 的活性<sup>[58]</sup>, 而 CTCF 和 KDM4A 形成蛋白复合物, 被招募到染色质解螺旋酶 DNA 结合蛋白 5 (chromodomain-helicase-DNA-binding protein 5, CHD5) 的第一个内含子中, 使 H3K36me3/2 下降, CHD5 转录下调, 从而导致 p53 通路活性降低<sup>[59]</sup>。KDM4A 水平与鼻咽癌患者乳酸脱氢酶 (lactate dehydrogenase A, LDHA) 表达呈正相关, 且 KDM4A 和 LDHA 表达越高, 预后越差。KDM4A 可以与 LDHA 启动子区结合, 上调 LDHA 的表达, 促进鼻咽癌细胞增殖、迁移和侵入<sup>[60]</sup>。

KDM4A 在人脑星形胶质母细胞瘤细胞 (U87-MG) 和人脑胶质瘤细胞 (T98G) 中高表达, 而抑制 KDM4A 表达可能通过促进自噬有效抑制神经胶质瘤细胞的存活<sup>[61]</sup>。

前列腺肿瘤 (prostate cancer, PC) 常常伴随有泛素特异性肽酶 (ubiquitin specific peptidase 1, USP1) 和 KDM4A 的高表达, USP1 通过去泛素化来稳定 KDM4A, KDM4A 通过雄激素受体驱动 PC 细胞增殖, 表明 USP1 可能是 PC 的治疗靶点<sup>[16]</sup>。过表达富含亮氨酸重复结构域的 G 蛋白偶联受体 4 (leucine rich repeat domain containing G protein-coupled receptor 4, Lgr4) 可促进 KDM4A mRNA 的水平, 促进 AR 与前列腺特异性抗原 (prostate-specific antigen, PSA) 启动子相互作用, 抑制 PC 细胞凋亡<sup>[20]</sup>。研究表明, KDM4A 可以和 ERG (ETS-related gene) 共同结合到 Hippo 信号通路的下游效应子——Yes 相关蛋白 1 (Yes associated protein 1, YAP1) 的启动子, 降低 YAP1 基因启动子处的 H3K9me3 水平并促进启动子的活性, 从而参与 ERG 促进前列腺癌的发生和进展<sup>[62]</sup>。

miR-10a 水平在 PC 肿瘤组织中经常出现下调。研究表明, KDM4A 是 miR-10a 的靶基因, miR-10a 通过负调控 KDM4A 及其下游 Hippo-YAP 通路在 PC 中起抑癌作用<sup>[23]</sup>。在人前列腺肿瘤中, KDM4A 的表达水平和肿瘤的 Gleason 评分和转移正相关, 研究发现, ETS 转录因子 ETV1 (ets variant 1, ETV1) 和 KDM4A 共同作用促进小鼠前列腺肿瘤发生。ETV1 促进 KDM4A 募集到 YAP1 启动子并促进 YAP1 表达和肿瘤的发生<sup>[63]</sup>。

KDM4A 在膀胱癌组织和细胞系中的表达水平显著上调。KaplanMeier 生存分析表明, KDM4A 表达水平高的患者的总生存期较短, KDM4A 可以通过调节 SLUG (一种转录因子) 表达促进膀胱癌的上皮间质转化 (epithelial-mesenchymal transition, EMT), 进而促进细胞迁移和侵袭<sup>[64]</sup>。

在乳腺癌中, KDM4A 经常高表达, 敲除 KDM4A 可增加发育不全 Ras 同系物成员 I (aplasia Ras homolog member I, ARHI) 的表达, 而过表达 KDM4A 可降低 ARHI 的表达<sup>[65]</sup>。在子宫内膜癌组织中, KDM4A 和 KDM4B 水平显著上调, 同时伴随有雄激素受体表达增高, KDM4B、KDM4A 和 AR 表达增高预示着不良的预后<sup>[66]</sup>。KDM4A 下调抑制子宫内膜癌 RL95-2 和 ISK 细胞的增殖、侵袭和转移。这表明 KDM4A 是子宫内膜癌细胞增殖和存活的促进因子, 是一个潜在的新药物靶点<sup>[67]</sup>。KDM4A 的表达在人宫颈癌细胞系和宫颈上皮癌组织中也显著上调, 它通过下调在宫颈癌中起抑癌作用的 miR-491-5p 进而促进人宫颈癌细胞的增殖<sup>[68]</sup>。KDM4A 还与女性的卵巢癌有密切联系, 敲低 KDM4A 可以抑制卵巢癌细胞中白介素 6 (IL-6) 和白介素 8 (IL-8) 的表达, 提示 KDM4A 可以通过上调 IL-6 和 IL-8 诱导卵巢癌细胞进一步恶化<sup>[69]</sup>。

靶向 KDM4A 成为治疗肿瘤的一个热点。表 1 罗列了 KDM4A 在不同肿瘤中的作用。在急性淋巴母细胞白血病和 MLL 基因重排型急性白血病复发的病例中经常发现 SETD2 (SET domain-containing 2) 突变, SETD2 突变可以导致 H3K36me3 的水平降低, 抑制 DNA 损伤修复反应和 DNA 毒性化疗药物引起的细胞凋亡。在小鼠中, SETD2 失活缩短了 MLL-AF9 诱导的白血病的潜伏期, 并导致对阿糖胞苷的抗药性, KDM4A 抑制剂 JIB-04 可以恢复 H3K36me3 的水平 and 肿瘤细胞对阿糖胞苷的敏感性<sup>[70]</sup>。JIB-04 是一种小分子抑制剂, 可破坏 KDM4A 与氧分子的结合<sup>[71]</sup>。这些研究一方面为肿瘤研究开辟了新的方

表1 KDM4A在不同肿瘤中的作用

类型	KDM4A表达	相关因子	作用	参考文献
胃癌	↑	miR-526b、miR-34a	促进细胞增殖	[21,52]
胰腺癌	↑	miR-137、RFXAP	抑制DNA损伤修复途径, 促进细胞增殖	[22,53]
肝癌	↑	RFX5、miR-372	抑制细胞凋亡, 促进细胞增殖	[19,54]
非小细胞肺癌	↑	DLX5、miR-150、Ras、CHD5	促进癌细胞发生、转移、生长	[55-59]
鼻咽癌	↑	LDHA	促进细胞增殖、迁移、侵袭	[60]
神经胶质瘤	↑	LC3B、Beclin 1	促进细胞存活和增殖	[61]
前列腺癌	↑	雄激素受体、USP1、Lgr4、ERG、YAP1、miR-10a、ETV1	促进细胞增殖, 抑制细胞凋亡	[16,20,23,50,62-63]
膀胱癌	↑	SLUG	促进细胞迁移和侵袭	[64]
乳腺癌	↑	雌激素受体、ARHI	促进细胞侵袭, 预后不良	[51,65]
子宫内膜癌	↑	雄激素受体	促进细胞存活和增殖	[66-67]
宫颈癌	↑	miR-491-5p	促进细胞增殖	[68]
卵巢癌	↑	IL-6、IL-8	促进细胞增殖	[69]

注: ↑表示KDM4A表达上调, ↓表示KDM4A表达下调。

向和领域, 另一方面也为肿瘤的鉴定和治疗提供了新的思路。

#### 4 KDM4A抑制剂

由于KDM4A在肿瘤发生和治疗中的重要作用, KDM4A抑制剂的研究显得尤为重要。研究人员通过KDM4A的晶体结构、基于肽的组蛋白三甲基化测定法、细胞热位移测定实验等发现化合物PKF118-310 (TGF4/ $\beta$ -catenin信号转导通路的拮抗剂) 的抗癌活性, 并显示出剂量和时间依赖性<sup>[72]</sup>。另外, 研究表明地拉罗司是活性位点结合抑制剂, 可以在体外有效抑制KDM4A<sup>[73]</sup>。

肿瘤细胞中死亡受体缺失会限制重组肿瘤坏死因子相关的凋亡诱导配体 (TNF-related apoptosis-inducing ligand, TRAIL) 和死亡受体 (death receptor, DR) 激动型抗体的治疗效果, KDM4A抑制剂C-4可以诱导TRAIL和死亡受体在肺癌、乳腺癌和前列腺癌细胞中的表达, 进而抑制细胞增殖并促进细胞凋亡, 提高了肿瘤细胞对重组TRAIL和死亡受体激动型抗体的敏感性<sup>[74]</sup>。此外, 研究人员筛选出一种苯叉胍类似物LDD2269, LDD2269是KDM4A的强抑制剂 (IC<sub>50</sub>: 6.56  $\mu$ mol/L), 在体外可以抑制人结肠癌细胞HCT116的增殖并促进其凋亡<sup>[75]</sup>。

研究人员将亲和纯化的昆虫细胞产生的KDM4A酶和具有三甲基赖氨酸残基的合成肽进行体外酶活性测定, 发现R-2HG是KDM4A、KDM6A和KDM4B最有效的抑制剂。同时, 在乳腺癌细胞中证明, 用2-OG类似物处理导致H3K9me<sub>3</sub>和H3K-27me<sub>3</sub>水平增高, 该实验在KDM家族的其他成员中也得到

了相似的结论。这些事实表明2-OG类似物竞争性抑制KDM活性<sup>[76]</sup>。

#### 5 研究展望

KDM4A在被发现后的短短十几年间获得了巨大的研究进展, 它在发育、代谢以及肿瘤等多方面发挥重要的作用, 成为当下的一个研究热点。研究表明KDM4A是肿瘤治疗的一个理想靶点, 除了上述研究证明了KDM4A抑制剂在多种肿瘤细胞中的直接作用外, 研究还发现一种KDM4A抑制剂IOX1可以抑制由血管紧张素II (angiotensin II, Ang II) 诱导的血管平滑肌细胞增殖和迁移<sup>[77]</sup>。当前, 开发新型的纳摩尔水平的KDM4A选择性抑制剂将是未来临床肿瘤研究和治疗的重要方向。

#### [参 考 文 献]

- [1] Wysocka J, Allis CD, Coonrod S. Histone arginine methylation and its dynamic regulation. *Front Biosci*, 2006, 11: 344-55
- [2] Martin C, Zhang Y. The diverse functions of histone lysine methylation. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2005, 6: 838-49
- [3] Bannister AJ, Schneider R, Kouzarides T. Histone methylation: dynamic or static? *Cell*, 2002, 109: 801-6
- [4] Paik WK, Kim S. Enzymatic demethylation of calf thymus histones. *Biochem Biophys Res Commun*, 1973, 51: 781-8
- [5] Shi Y, Lan F, Matson C, et al. Histone demethylation mediated by the nuclear amine oxidase homolog LSD1. *Cell*, 2004, 119: 941-53
- [6] Lee DH, Kim GW, Jeon YH, et al. Advances in histone demethylase KDM4 as cancer therapeutic targets. *FASEB J*, 2020, 34: 3461-84
- [7] Katoh M, Katoh M. Identification and characterization of

- JMJD2 family genes *in silico*. *Int J Oncol*, 2004, 24: 1623-8
- [8] Lee J, Thompson JR, Botuyan MV, et al. Distinct binding modes specify the recognition of methylated histones H3K4 and H4K20 by JMJD2A-tudor. *Nat Struct Mol Biol*, 2008, 15: 109-11
- [9] Chen Y, Liu X, Li Y, et al. Lung cancer therapy targeting histone methylation: opportunities and challenges. *Comput Struct Biotechnol J*, 2018, 16: 211-23
- [10] Couture JF, Collazo E, Ortiz-Tello PA, et al. Specificity and mechanism of JMJD2A, a trimethyllysine-specific histone demethylase. *Nat Struct Mol Biol*, 2007, 14: 689-95
- [11] Chen Z, Zang J, Kappler J, et al. Structural basis of the recognition of a methylated histone tail by JMJD2A. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2007, 104: 10818-23
- [12] Bernard A, Jin M, Gonzalez-Rodriguez P, et al. Rph1/KDM4 mediates nutrient-limitation signaling that leads to the transcriptional induction of autophagy. *Curr Biol*, 2015, 25: 546-55
- [13] Tan MK, Lim HJ, Harper JW. SCF(FBXO22) regulates histone H3 lysine 9 and 36 methylation levels by targeting histone demethylase KDM4A for ubiquitin-mediated proteasomal degradation. *Mol Cell Biol*, 2011, 31: 3687-99
- [14] Van Rechem C, Black JC, Abbas T, et al. The SKP1-Cul1-F-box and leucine-rich repeat protein 4 (SCF-FbxL4) ubiquitin ligase regulates lysine demethylase 4A (KDM4A)/Jumonji domain-containing 2A (JMJD2A) protein. *J Biol Chem*, 2011, 286: 30462-70
- [15] Mallette FA, Mattioli F, Cui G, et al. RNF8- and RNF168-dependent degradation of KDM4A/JMJD2A triggers 53BP1 recruitment to DNA damage sites. *EMBO J*, 2012, 31: 1865-78
- [16] Cui SZ, Lei ZY, Guan TP, et al. Targeting USP1-dependent KDM4A protein stability as a potential prostate cancer therapy. *Cancer Sci*, 2020, 111: 1567-81
- [17] Yang WS, Campbell M, Chang PC. SUMO modification of a heterochromatin histone demethylase JMJD2A enables viral gene transactivation and viral replication. *PLoS Pathog*, 2017, 13: e1006216
- [18] Yu SE, Park SH, Jang YK. Sumoylation of the histone demethylase KDM4A is required for binding to tumor suppressor p53 in HCT116 colon cancer cell lines. *Animal Cells Systems*, 2018, 22: 22-8
- [19] Chen DB, Xie XW, Zhao YJ, et al. RFX5 promotes the progression of hepatocellular carcinoma through transcriptional activation of KDM4A. *Sci Rep*, 2020, 10: 14538
- [20] Zhang J, Li Q, Zhang S, et al. Lgr4 promotes prostate tumorigenesis through the Jmjd2a/AR signaling pathway. *Exp Cell Res*, 2016, 349: 77-84
- [21] Chen LH, Wang LP, Ma XQ. Circ\_SPECC1 enhances the inhibition of miR-526b on downstream KDM4A/YAP1 pathway to regulate the growth and invasion of gastric cancer cells. *Biochem Biophys Res Commun*, 2019, 517: 253-9
- [22] Neault M, Mallette FA, Richard S. miR-137 modulates a tumor suppressor network-inducing senescence in pancreatic cancer cells. *Cell Rep*, 2016, 14: 1966-78
- [23] Mu H, Xiang L, Li S, et al. MiR-10a functions as a tumor suppressor in prostate cancer via targeting KDM4A. *J Cell Biochem*, 2019, 120: 4987-97
- [24] Hancock RL, Masson N, Dunne K, et al. The activity of JmjC histone lysine demethylase KDM4A is highly sensitive to oxygen concentrations. *ACS Chem Biol*, 2017, 12: 1011-9
- [25] Klose RJ, Yamane K, Bae Y, et al. The transcriptional repressor JHDM3A demethylates trimethyl histone H3 lysine 9 and lysine 36. *Nature*, 2006, 442: 312-6
- [26] Lloret-Llinares M, Carre C, Vaquero A, et al. Characterization of *Drosophila melanogaster* JmjC+N histone demethylases. *Nucleic Acids Res*, 2008, 36: 2852-63
- [27] Lin CH, Li B, Swanson S, et al. Heterochromatin protein 1a stimulates histone H3 lysine 36 demethylation by the *Drosophila* KDM4A demethylase. *Mol Cell*, 2008, 32: 696-706
- [28] Crona F, Dahlberg O, Lundberg LE, et al. Gene regulation by the lysine demethylase KDM4A in *Drosophila*. *Dev Biol*, 2013, 373: 453-63
- [29] Colmenares SU, Swenson JM, Langley SA, et al. *Drosophila* histone demethylase KDM4A has enzymatic and non-enzymatic roles in controlling heterochromatin integrity. *Dev Cell*, 2017, 42: 156-69. e5
- [30] Awwad SW, Ayoub N. Overexpression of KDM4 lysine demethylases disrupts the integrity of the DNA mismatch repair pathway. *Biol Open*, 2015, 4: 498-504
- [31] Liu Y, Zhang D. HP1a/KDM4A is involved in the auto-regulatory loop of the oncogene gene c-Jun. *Epigenetics*, 2015, 10: 453-9
- [32] Cascante A, Klum S, Biswas M, et al. Gene-specific methylation control of H3K9 and H3K36 on neurotrophic BDNF versus astroglial GFAP genes by KDM4A/C regulates neural stem cell differentiation. *J Mol Biol*, 2014, 426: 3467-77
- [33] Matsukawa S, Miwata K, Asashima M, et al. The requirement of histone modification by PRDM12 and Kdm4a for the development of pre-placodal ectoderm and neural crest in *Xenopus*. *Dev Biol*, 2015, 399: 164-76
- [34] Wu L, Wary KK, Revskoy S, et al. Histone demethylases KDM4A and KDM4C regulate differentiation of embryonic stem cells to endothelial cells. *Stem Cell Rep*, 2015, 5: 10-21
- [35] Sankar A, Kooistra SM, Gonzalez JM, et al. Maternal expression of the histone demethylase Kdm4a is crucial for pre-implantation development. *Development*, 2017, 144: 3264-77
- [36] Sankar A, Lerdrup M, Manaf A, et al. KDM4A regulates the maternal-to-zygotic transition by protecting broad H3K4me3 domains from H3K9me3 invasion in oocytes. *Nat Cell Biol*, 2020, 22: 380-8
- [37] Qi Q, Wang Y, Wang X, et al. Histone demethylase KDM4A regulates adipogenic and osteogenic differentiation via epigenetic regulation of C/EBP $\alpha$  and canonical Wnt signaling. *Cell Mol Life Sci*, 2020, 77: 2407-21



- [38] Qin G, Li Y, Wang H, et al. Lysine-specific demethylase 4A regulates osteogenic differentiation via regulating the binding ability of H3K9me3 with the promoters of Runx2, Osterix and Osteocalcin. *J Biomed Nanotechnol*, 2020, 16: 899-909
- [39] Johmura Y, Sun J, Kitagawa K, et al. SCF(Fbxo22)-KDM4A targets methylated p53 for degradation and regulates senescence. *Nat Commun*, 2016, 7: 10574
- [40] Wang LY, Hung CL, Chen YR, et al. KDM4A coactivates E2F1 to regulate the PDK-dependent metabolic switch between mitochondrial oxidation and glycolysis. *Cell Rep*, 2016, 16: 3016-27
- [41] Carbonneau M, Gagné LM, Lalonde ME, et al. The oncometabolite 2-hydroxyglutarate activates the mTOR signalling pathway. *Nat Commun*, 2016, 7: 12700
- [42] Wilson JW, Shakir D, Batie M, et al. Oxygen-sensing mechanisms in cells. *FEBS J*, 2020, 287: 3888-906
- [43] Dobrynin G, McAllister TE, Leszczynska KB, et al. KDM4A regulates HIF-1 levels through H3K9me3. *Sci Rep*, 2017, 7: 11094
- [44] Konduri PC, Wang T, Salamat N, et al. Heme, a metabolic sensor, directly regulates the activity of the KDM4 histone demethylase family and their interactions with partner proteins. *Cells*, 2020, 9: 773
- [45] Cardamone MD, Tanasa B, Chan M, et al. GPS2/KDM4A pioneering activity regulates promoter-specific recruitment of PPAR $\gamma$ . *Cell Rep*, 2014, 8: 163-76
- [46] Wang X, Wang S, Yao G, et al. Identification of the histone lysine demethylase KDM4A/JMJD2A as a novel epigenetic target in M1 macrophage polarization induced by oxidized LDL. *Oncotarget*, 2017, 8: 114442-56
- [47] Hung KH, Woo YH, Lin IY, et al. The KDM4A/KDM4C/NF- $\kappa$ B and WDR5 epigenetic cascade regulates the activation of B cells. *Nucleic Acids Res*, 2018, 46: 5547-60
- [48] Deng M, Liu Z, Chen B, et al. Aberrant DNA and histone methylation during zygotic genome activation in goat cloned embryos. *Theriogenology*, 2020, 148: 27-36
- [49] Weng XG, Cai MM, Zhang YT, et al. Improvement in the *in vitro* development of cloned pig embryos after kdm4a overexpression and an H3K9me3 methyltransferase inhibitor treatment. *Theriogenology*, 2020, 146: 162-70
- [50] Shin S, Janknecht R. Activation of androgen receptor by histone demethylases JMJD2A and JMJD2D. *Biochem Biophys Res Commun*, 2007, 359: 742-6
- [51] Berry WL, Shin S, Lightfoot SA, et al. Oncogenic features of the JMJD2A histone demethylase in breast cancer. *Int J Oncol*, 2012, 41: 1701-6
- [52] Hu CE, Liu YC, Zhang HD, et al. JMJD2A predicts prognosis and regulates cell growth in human gastric cancer. *Biochem Biophys Res Commun*, 2014, 449: 1-7
- [53] Ding G, Xu X, Li D, et al. Fisetin inhibits proliferation of pancreatic adenocarcinoma by inducing DNA damage via RFXAP/KDM4A-dependent histone H3K36 demethylation. *Cell Death Dis*, 2020, 11: 893
- [54] An J, Xu J, Li J, et al. HistoneH3 demethylase JMJD2A promotes growth of liver cancer cells through up-regulating miR372. *Oncotarget*, 2017, 8: 49093-109
- [55] Sun S, Yang F, Zhu Y, et al. KDM4A promotes the growth of non-small cell lung cancer by mediating the expression of Myc via DLX5 through the Wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathway. *Life Sci*, 2020, 262: 118508
- [56] Xu W, Jiang K, Shen M, et al. Jumonji domain containing 2A predicts prognosis and regulates cell growth in lung cancer depending on miR-150. *Oncol Rep*, 2016, 35: 352-8
- [57] Jiang K, Shen M, Chen Y, et al. miR150 promotes the proliferation and migration of nonsmall cell lung cancer cells by regulating the SIRT2/JMJD2A signaling pathway. *Oncol Rep*, 2018, 40: 943-51
- [58] Mallette FA, Richard S. JMJD2A promotes cellular transformation by blocking cellular senescence through transcriptional repression of the tumor suppressor CHD5. *Cell Rep*, 2012, 2: 1233-43
- [59] Guerra-Calderas L, Gonzalez-Barrios R, Patino CC, et al. CTCF-KDM4A complex correlates with histone modifications that negatively regulate CHD5 gene expression in cancer cell lines. *Oncotarget*, 2018, 9: 17028-42
- [60] Su Y, Yu QH, Wang XY, et al. JMJD2A promotes the Warburg effect and nasopharyngeal carcinoma progression by transactivating LDHA expression. *BMC Cancer*, 2017, 17: 477
- [61] Wang B, Fan X, Ma C, et al. Downregulation of KDM4A suppresses the survival of glioma cells by promoting autophagy. *J Mol Neurosci*, 2016, 60: 137-44
- [62] Kim TD, Shin S, Janknecht R. ETS transcription factor ERG cooperates with histone demethylase KDM4A. *Oncol Rep*, 2016, 35: 3679-88
- [63] Kim TD, Jin F, Shin S, et al. Histone demethylase JMJD2A drives prostate tumorigenesis through transcription factor ETV1. *J Clin Invest*, 2016, 126: 706-20
- [64] Wang F, Li Y, Shan F, et al. Upregulation of JMJD2A promotes migration and invasion in bladder cancer through regulation of SLUG. *Oncol Rep*, 2019, 42: 1431-40
- [65] Li LL, Xue AM, Li BX, et al. JMJD2A contributes to breast cancer progression through transcriptional repression of the tumor suppressor ARHI. *Breast Cancer Res*, 2014, 16: R56
- [66] Qiu MT, Fan Q, Zhu Z, et al. KDM4B and KDM4A promote endometrial cancer progression by regulating androgen receptor, c-myc, and p27kip1. *Oncotarget*, 2015, 6: 31702-20
- [67] Wang HL, Liu MM, Ma X, et al. Expression and effects of JMJD2A histone demethylase in endometrial carcinoma. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2014, 15: 3051-6
- [68] Li Y, Wang Y, Xie Z, et al. JMJD2A facilitates growth and inhibits apoptosis of cervical cancer cells by down-regulating tumor suppressor miR4915p. *Mol Med Rep*, 2019, 19: 2489-6
- [69] Zhang H, Wang Z, Wang F, et al. IL-6 and IL-8 are involved in JMJD2A-regulated malignancy of ovarian cancer cells. *Arch Biochem Biophys*, 2020, 684: 108334
- [70] Mar BG, Chu SH, Kahn JD, et al. SETD2 alterations impair DNA damage recognition and lead to resistance to

- chemotherapy in leukemia. *Blood*, 2017, 130: 2631-41
- [71] Cascella B, Lee SG, Singh S, et al. The small molecule JIB-04 disrupts O<sub>2</sub> binding in the Fe-dependent histone demethylase KDM4A/JMJD2A. *Chem Commun (Camb)*, 2017, 53: 2174-7
- [72] Franci G, Sarno F, Nebbioso A, et al. Identification and characterization of PKF118-310 as a KDM4A inhibitor. *Epigenetics*, 2017, 12: 198-205
- [73] Roatsch M, Hoffmann I, Abboud MI, et al. The clinically used iron chelator deferasirox is an inhibitor of epigenetic JumonjiC domain-containing histone demethylases. *ACS Chem Biol*, 2019, 14: 1737-50
- [74] Wang J, Wang H, Wang LY, et al. Silencing the epigenetic silencer KDM4A for TRAIL and DR5 simultaneous induction and antitumor therapy. *Cell Death Differ*, 2016, 23: 1886-96
- [75] Lee HJ, Kim BK, Yoon KB, et al. Novel inhibitors of lysine (K)-specific demethylase 4A with anticancer activity. *Invest New Drugs*, 2017, 35: 733-41
- [76] Laukka T, Myllykoski M, Looper RE, et al. Cancer-associated 2-oxoglutarate analogues modify histone methylation by inhibiting histone lysine demethylases. *J Mol Biol*, 2018, 430: 3081-92
- [77] Hu Q, Chen J, Zhang J, et al. IOX1, a JMJD2A inhibitor, suppresses the proliferation and migration of vascular smooth muscle cells induced by angiotensin II by regulating the expression of cell cycle-related proteins. *Int J Mol Med*, 2016, 37: 189-96