

赖氨酸去甲基化酶 2B 的生物学功能及其在系统性疾病中的作用研究进展

刘玉容^{1,2}, 苗林^{1,2}, 陈晓华^{1,2*}

¹中部战区总医院检验科, 湖北武汉 430070; ²南方医科大学第一临床医学院, 广东广州 510515

[中图分类号] R394 [文献标志码] A [DOI] 10.11855/j.issn.0577-7402.0844.2025.0205
[声明] 本文所有作者声明无利益冲突
[引用本文] 刘玉容, 苗林, 陈晓华. 赖氨酸去甲基化酶 2B 的生物学功能及其在系统性疾病中的作用研究进展[J]. 解放军医学杂志, 2026, 51(4): 629-638.
[收稿日期] 2024-06-13 [录用日期] 2024-07-07 [上线日期] 2025-02-05

[摘要] 组蛋白赖氨酸去甲基化酶 2B(KDM2B)属于 KDM2 家族, 定位于核仁, 广泛表达于各个器官。KDM2B 参与多种细胞生物学活动, 可抑制细胞衰老、促进细胞增殖、维持细胞未分化状态、促进体细胞重编程、促进干细胞自我更新及调控器官的发育形成等, 在维持精子生成、促进胚胎发育及神经管和海马形成中也具有重要作用。此外, KDM2B 在多种疾病包括实体肿瘤、神经系统疾病、造血系统疾病以及炎症和病毒感染的调控中发挥关键作用。本文就 KDM2B 的生物学功能及其在多种疾病中的作用进行综述, 旨在为其进一步的基础研究和临床应用提供理论依据。

[关键词] 赖氨酸去甲基化酶 2B; 肿瘤; 神经系统疾病; 造血系统疾病; 炎症

Biological function of lysine demethylase 2B and research progress of its role in disease pathogenesis

Liu Yu-Rong^{1,2}, Miao Lin^{1,2}, Chen Xiao-Hua^{1,2*}

¹Department of Laboratory Medicine, General Hospital of Central Theater Command, Wuhan, Hubei 430070, China

²The First School of Clinical Medicine, Southern Medical University, Guangzhou, Guangdong 510515, China

*Corresponding author, E-mail: cxhniuniu@163.com

This work was supported by the Young Top-notch Talent Cultivation Program of Hubei Province (HBP-[2021]10)

[Abstract] Histone lysine demethylase 2B (KDM2B), a member of the KDM2 family, is localized in the nucleolus and is widely expressed across various organs. KDM2B plays a role in numerous cell biological processes, including the inhibition of cellular senescence, promotion of cell proliferation, maintenance of an undifferentiated state, facilitation of somatic cell reprogramming, self-renewal of stem cells, and regulation of organ development. It is also crucial for processes such as spermatogenesis, embryonic development, and the formation of the neural tube and hippocampus. Additionally, KDM2B is involved in the regulation of various diseases, including solid tumors, neurological disorders, hematological diseases, as well as inflammation and viral infections. This review aims to summarize the biological functions of KDM2B and its roles in the pathogenesis of multiple diseases, thus providing theoretical basis for its further basic research and clinical application.

[Key words] lysine demethylase 2B; tumors; neurological disorders; hematopoietic diseases; inflammation

组蛋白修饰是表观遗传学的重要研究内容, 包括乙酰化、磷酸化、甲基化和其他修饰(如脱氨基、β-N-乙酰葡萄糖胺、ADP 核糖基化)等^[1]。组蛋白赖氨酸去甲基化酶 2B(lysine demethylase 2B, KDM2B)为 KDM2 家族的一员^[2], 又称为 F-box 和富含亮氨酸的

重复蛋白 10(F-box and leucine-rich repeat protein 10, FBXL10)、NDY1(not dead yet-1)、CXXC 型锌指蛋白 2(CXXC-type zinc finger protein 2, CXXC2)、含有组蛋白去甲基化酶 1b 的 JmjC 结构域(jumonji C domain-containing histone demethylase 1B, JHDM1B), 其编码

[基金项目] 湖北省青年拔尖人才培养计划经费项目(鄂组函[2021]10号)
[作者简介] 刘玉容, 硕士研究生, 主要从事临床检验诊断学、分子免疫相关的研究
[通信作者] 陈晓华, E-mail: cxhniuniu@163.com

基因位于染色体12q24.31。KDM2B定位于细胞核^[3],广泛分布于各个器官,进化上高度保守,在各种生物体中均有表达,可特异性催化组蛋白H3K36me₂、H3K4me₃和H3K79me位点去甲基化^[4-5]。本文就KDM2B的结构特征、生物学功能及其在疾病中的作用研究进展进行综述,以期为进一步揭示KDM2B在细胞生物学过程中的调控机制及其在多种疾病中的潜在应用提供新的见解。

1 KDM2B的结构特征

KDM2B含1336个氨基酸残基,主要包括JmjC(Jumonji C)结构域、cupin结构域、CXXC(CXXC zinc

finger)结构域、PHD(plant homeo domain)结构域、F-box结构域和富含亮氨酸的重复序列(leucine 2 rich repeat, LRR)^[4]。其中JmjC结构域可催化H3K36me₂位点发生去甲基化^[6-8];CXXC结构域可识别和结合未甲基化修饰的胞嘧啶/鸟嘌呤二核苷酸(cytosine/guanine dinucleotides, CpG)岛(CpG island, CGI)并招募多梳抑制复合物1(polycomb repressive complexes 1, PRC1)^[9-10];PHD结构域可充当E₃泛素连接酶或组蛋白修饰阅读器的区域^[11];F-box结构域可将靶蛋白与E₃泛素连接酶进行连接,负责磷酸化介导的泛素化^[12]。KDM家族成员蛋白结构如图1^[13]所示。

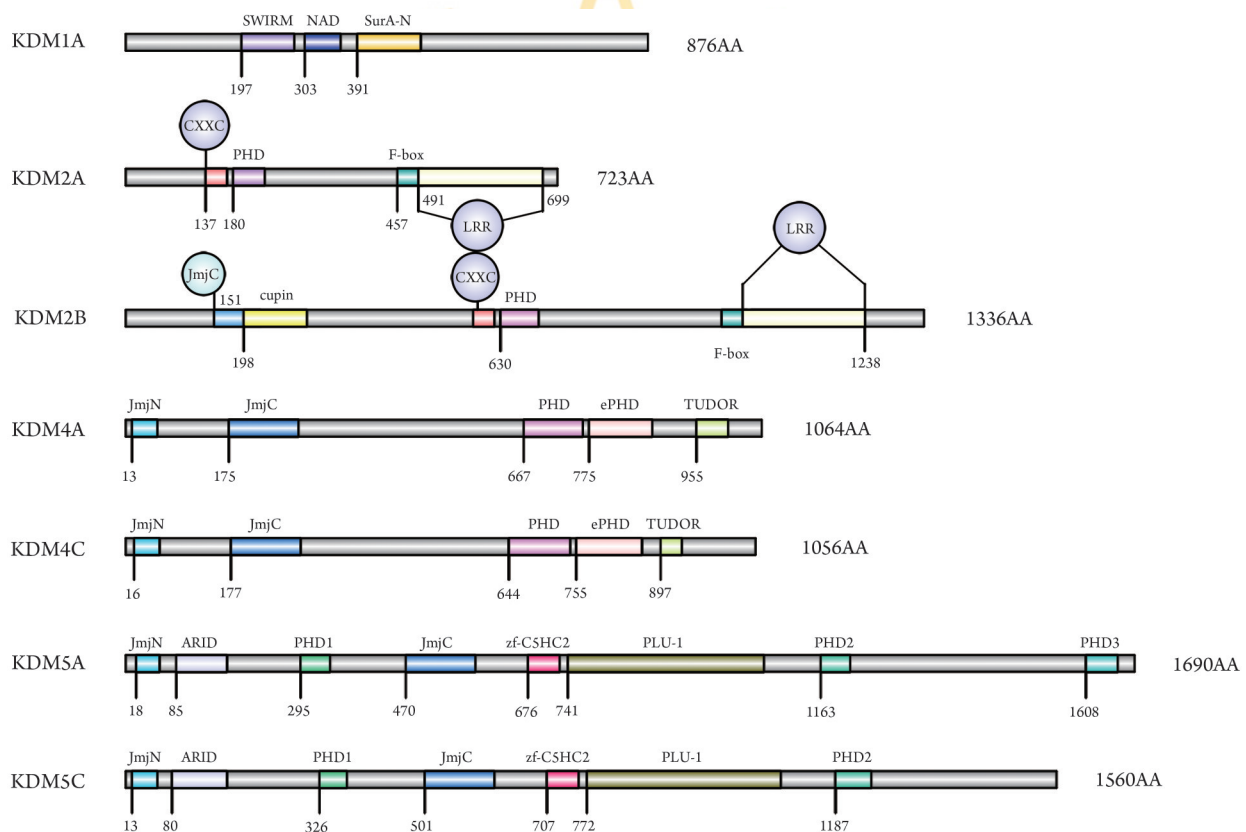


图1 KDM家族成员的蛋白结构^[13]

Fig.1 The protein structures of the KDM family

KDM. 组蛋白赖氨酸去甲基化酶; SWIRM. SWIRM结构域; NAD. NAD(P)结合罗斯曼样结构域; SurA-N. SurA-N-末端域; JmjC. Jumonji C 组蛋白去甲基化酶结构域; cupin. cupin 金属酶结构域; CXXC. CXXC 锌指结构域; PHD. 植物同源结构域; F-box. F-box 结构域; LRR. 富含亮氨酸的重复序列; JmjN. Jumonji N 结构域; ePHD. 拓展的 PHD 结构域; TUDOR. Tudor 结构域; PLU-1. PLU-1 样蛋白; ARID. ARID DNA 结合域; ZF-C5HC2. C5HC2 锌指; PHD1. PHD 结构域 1; PHD2. PHD 结构域 2; PHD3. PHD 结构域 3

2 KDM2B的生物学功能

KDM2B是重要的表观遗传调控蛋白,在调控细胞衰老、细胞分化、体细胞重编程、干细胞自我更新等过程中具有重要作用。KDM2B的生物学功能如图2所示。

2.1 调控细胞衰老及促进细胞增殖 KDM2B 可通

过对组蛋白H3K36me₂位点的去甲基化抑制细胞衰老,促进细胞增殖^[8,14-15]。KDM2B在原代小鼠胚胎成纤维细胞(mouse embryonic fibroblasts, MEFs)中过表达或沉默均可抑制细胞衰老:KDM2B过表达可通过抑制小鼠p16^{Ink4a}、p19^{Arf}和p15^{Ink4b}基因座及人类Rb和p53基因座延缓细胞衰老,实现细胞永生^[8,15];KDM2B沉默可激活抗癌miRNA如let-7b和miR-101,

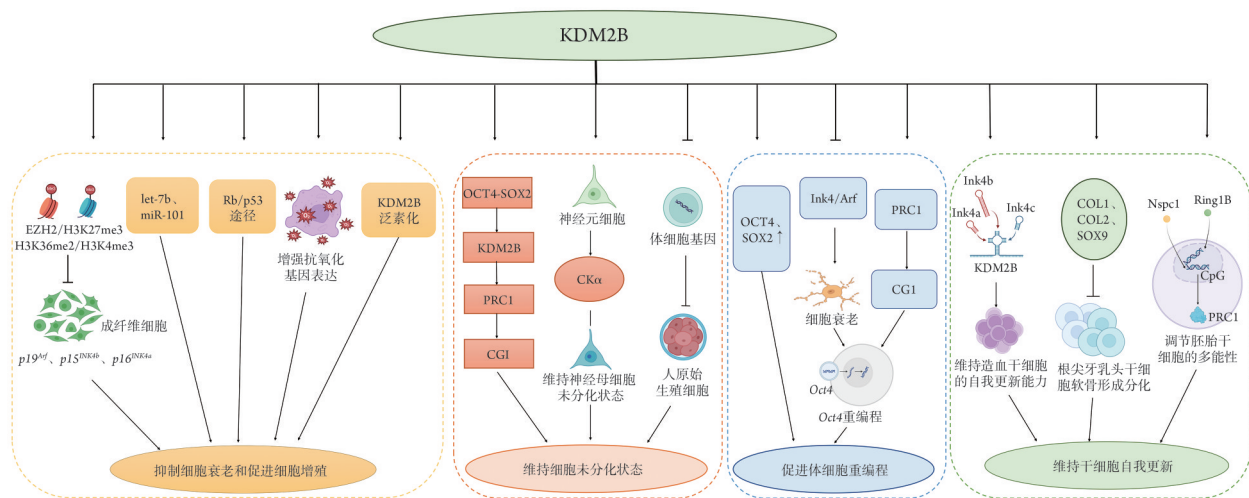


图2 KDM2B的生物学功能

Fig.2 The biological functions of KDM2B

KDM2B. 组蛋白赖氨酸去甲基化酶2B; let-7b. 微小RNA let-7b; miR-101. 微小RNA miR-101; EZH2. Zeste 同系物2增强子; H3K27me3/H3K36me2/H3K4me3. 组蛋白H3赖氨酸27三甲基化/组蛋白H3赖氨酸36二甲基化/组蛋白H3赖氨酸2三甲基化; OCT4. 八聚体结合转录因子4; SOX2. SRY 盒转录因子2; PRC1. 多梳抑制复合物1; CGI. CpG 岛; CK α . 胆碱激酶- α ; Ink4. 细胞周期依赖性激酶抑制因子; COL1. I型胶原蛋白; COL2. II型胶原蛋白; SOX9. SOX9 基因; Nspc1. 核斑点蛋白1; Ring1B. RING 指蛋白1B

靶向组蛋白甲基化转移酶 Zeste 同系物2增强子 (enhancer of zeste homologue 2, EZH2), 从而诱导细胞增殖, 抑制细胞衰老^[16-17]。在有丝分裂刺激信号撤除后, KDM2B 通过靶向 c-Fos 泛素化进入蛋白酶体途径, 促进其降解, 对细胞增殖发挥负调控作用^[18]; 而在有丝分裂过程中, KDM2B 可通过上调抗氧化基因的表达, 减轻活性氧介导的DNA损伤, 增强细胞抗氧化能力, 保护细胞免受复制性衰老的影响^[19-20]。

2.2 维持细胞未分化状态 作为细胞分化的负调控因子, KDM2B 可维持细胞的未分化状态, 如其DNA结合活性可招募 PRC1.1 至谱系特异性基因的 CGI 上, 抑制谱系特异性基因的表达, 维持细胞未分化状态^[21-22]。KDM2B 在 小鼠胚胎干细胞 (mouse embryonic stem cells, MESC) 中高表达, 通过八聚体结合转录因子4 (octamer-binding transcription factor 4, OCT4)、SRY 盒转录因子2 (SRY-box 2, SOX2) 等多能因子, 招募 PRC1 至谱系特异性基因的 CGI 上, 调控 OCT4-SOX2-KDM2B-PRC1-CGI 轴, 维持 MESC 的未分化状态; 其缺失可解除对谱系特异性基因的抑制, 促使 MESC 发生早期分化^[22]。Domizi 等^[23]指出, 胆碱激酶- α (choline kinase- α , CK α) 在神经母细胞分化过程中十分重要, KDM2B 可通过结合 CHKA (CK α 亚型) 启动子反向重复区域 Box2 抑制 CHKA 的表达, 从而维持神经母细胞的未分化和增殖状态。转录组学分析发现, KDM2B 可通过抑制体细胞基因的表达, 抑制人原始生殖细胞 (human primordial germ cells, hPGCLCs) 在特化过程中体细胞向生殖细胞的

分化^[24]。以上结果表明, KDM2B 可通过表观遗传调控功能抑制相关基因的表达, 从而维持细胞未分化状态。

2.3 调控体细胞重编程及干细胞自我更新 KDM2B 与 OCT4、SOX2、Krüppel 样因子4 (Krüppel-like factor 4, KLF4)、c-Myc (cellular myelocytomatosis oncogene) 结合可促进终末分化的体细胞重编程, 产生诱导性多能干细胞 (induced pluripotent stem cells, iPSCs)^[25-26]。KDM2B 还可通过招募变体 PRC1.1 至发育基因的 CGI 上, 促进 OCT4 诱导的体细胞重编程^[27]。重编程过程开始时, KDM2B 可与基因启动子结合导致 H3K36me2 去甲基化, 进而促进基因激活和 iPSCs 生成, 此过程与细胞衰老和增殖调节无关^[28]。KDM2B 与肝细胞核因子4 α (hepatocyte nuclear factor 4 alpha, HNF4 α) 和叉头框蛋白A3 (forkhead box A3, FOXA3) 结合可促进 MEFs 转化为诱导型肝细胞样细胞 (induced hepatocyte-like cells, iHep), 上调肝脏标志物的表达, 提高肝脏 iHep 细胞的重编程效率^[29]。

KDM2B 可通过调节细胞周期维持造血干细胞 (hematopoietic stem cells, HSCs) 的自我更新。KDM2B 直接结合 *Ink4a*、*Ink4b*、*Ink4c* 等基因的启动子和基因主体, 在 H3K36me2 位点发生去甲基化, 并有效抑制其基因的表达; KDM2B 在 HSCs 中过表达可增加具有多向分化潜能的集落形成细胞的数量, 防止 HSCs 在连续移植后长期再增殖潜能的耗竭, 维持 HSCs 的自我更新^[30]。KDM2B 可通过负调控成软骨分化相关基因 *COL1*、*COL2*、*SOX9* 的表达来抑制根尖牙乳头干细胞 (stem cells from apical papilla, SCAPs)

的成软骨分化^[21]。在MESC中，KDM2B可招募具有E₃泛素连接酶活性的RING指蛋白1B(RING finger protein 1B, Ring1B)和核斑点蛋白1(nuclear speckle protein 1, Nspc1)至CGI上，将组蛋白H2A上的第119位赖氨酸单泛素化(H2AK119ub1)，进而调节MESC的多能性^[31]。综上，KDM2B在调节干细胞自我更新方面发挥着重要作用。

3 KDM2B在发育和器官形成中的作用

KDM2B可通过调节小鼠精原细胞的细胞周期来促进细胞发育并确保长期可持续地产生精子^[32]。在大脑和神经发育中，KDM2B作为变体PRC1.1的重要组成部分，通过介导Wnt信号基因沉默促进海马祖细胞的正常迁移和分化^[33]。有学者在KDM2B基因缺陷小鼠MESC中发现，KDM2B基因缺失可导致小鼠颅神经管闭合失败，增加露脑畸形的发生频率，还可促进神经祖细胞增殖和神经上皮细胞、神经嵴间充质细胞过度凋亡，表明KDM2B基因在神经系统的正常发育中具有调节神经管闭合、维持神经细胞增殖与凋亡的平衡，以及防止神经管畸形的重要作用^[34-35]。在皮质神经发生过程中，lncKDM2B(由

KDM2B基因剪切产生)通过与异质性胞核核糖蛋白A/B(heterogeneous nuclear ribonucleoprotein A/B, HNRNPAB)结合促进KDM2B启动子区域基因的表达，正向调控KDM2B的转录，从而调节皮质投射神经元的分化和迁移，促进神经干细胞自我更新并维持神经元分化的精确平衡^[36]。以上结果均表明KDM2B可促进精子发生、胚胎发育及神经管和海马结构的形成。

4 KDM2B在系统性疾病中的作用

4.1 实体肿瘤 KDM2B可参与消化系统、女性生殖系统、呼吸系统、骨骼系统、免疫系统、泌尿系统肿瘤的发生发展和预后过程，可调节肺鳞癌(lung squamous cell carcinoma, LUSC)、胃癌、结直肠癌(colorectal cancer, CRC)、胰腺导管腺癌(pancreatic ductal adenocarcinoma, PDAC)、弥漫大B细胞淋巴瘤(diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL)、宫颈癌、卵巢癌、乳腺癌[包括三阴性乳腺癌(triple negative breast cancer, TNBC)]、骨肉瘤、尤文肉瘤(ewing sarcomas, ES)、滑膜肉瘤(synovial sarcoma, SS)、前列腺癌、膀胱癌等的形成、侵袭和转移(图3)。

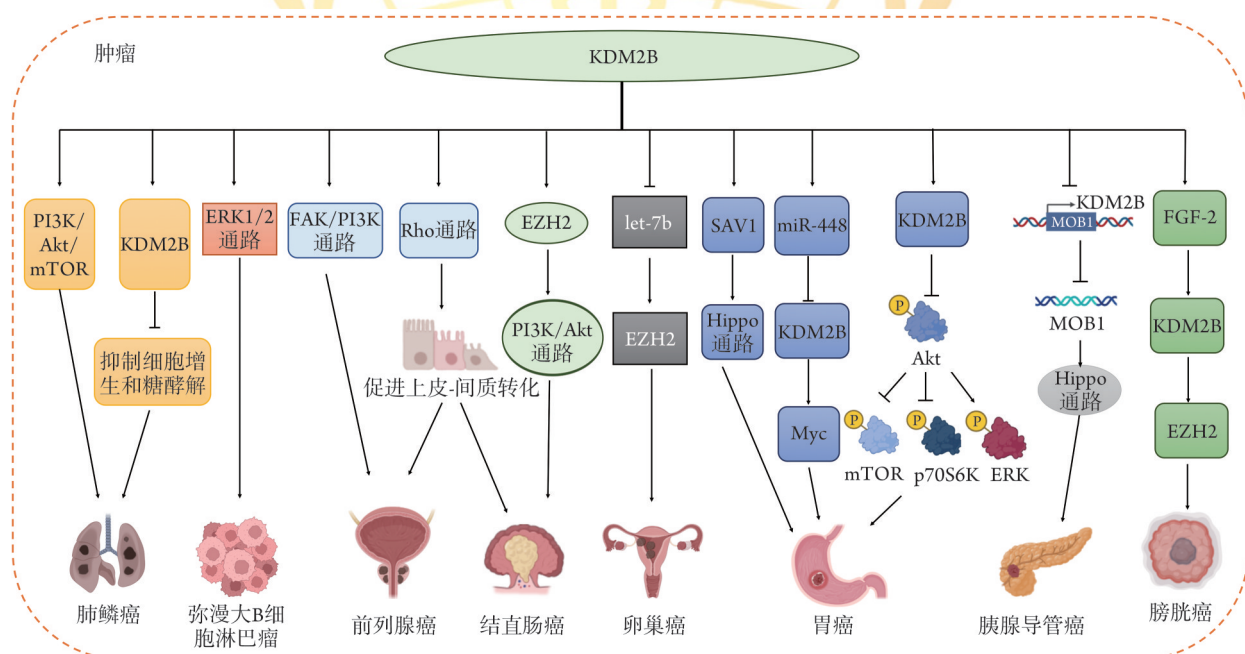


图3 KDM2B在实体肿瘤中的作用机制

Fig.3 The mechanism of action of KDM2B in solid tumors

KDM2B. 组蛋白赖氨酸去甲基化酶2B; PI3K. 磷脂酰肌醇3-羟基激酶; Akt. 蛋白激酶B; mTOR. 哺乳动物雷帕霉素靶蛋白; ERK1/2. 细胞外调节蛋白激酶1/2; FAK. 黏着斑激酶; EZH2. Zeste同系物2增强子; microRNA let-7b. 微小RNA let-7b; SAV1. Salvador同源蛋白1; Myc. 骨髓细胞瘤病毒癌基因同源物; MOB1. Mps结合蛋白1; FGF-2. 成纤维细胞生长因子2

4.1.1 消化系统肿瘤 KDM2B在CRC中呈高表达，与疾病严重程度和肿瘤恶性程度密切相关^[37]。研究发现，KDM2B可通过下调EZH2的表达激活磷酸酯

肌醇3-激酶(phosphatidylinositol 3 kinase, PI3K)/Akt/mTOR信号通路，促进CRC细胞增殖^[38]。KDM2B作为胃癌患者预后不良的主要标志物，可通过转录调

节 SAV1(Salvador 同源物 1)的表达, 激活 Hippo 信号通路, 从而促进胃癌的进展^[39]。KDM2B 下调可能抑制胃癌细胞增殖, 也可能促进胃癌细胞增殖。Zhao 等^[40]发现, KDM2B 下调可通过抑制 PI3K/Akt/mTOR 通路的激活, 诱导胃癌细胞自噬, 抑制胃癌细胞的生长和增殖; 此外, KDM2B 与 miR-448 之间存在负向调控关系, miR-448 在胃癌中高表达, 可通过抑制 KDM2B 来促进糖酵解, 进而促进胃癌细胞的增殖^[41]。KDM2B 在 PDAC 中具有双重作用, 一方面通过在转录起始位点与多梳家族(polycomb group, PCG)蛋白结合抑制发育基因的表达, 从而参与调控细胞发育, 另一方面通过激活代谢基因模块参与蛋白质合成和线粒体功能的调控, 其双重作用有助于推动侵袭性 PDAC 的发病^[42]。KDM2B 还可与哺乳动物 Hippo 通路的核心成分——Mps 结合蛋白 1(mps1 binding protein, MOB1) 启动子区域结合, 抑制 MOB1 启动子的活性和 MOB1 的表达, 从而促进 PDAC 细胞的增殖、迁移和侵袭^[43-44]。

4.1.2 女性生殖系统肿瘤 在宫颈癌中, 转录调节因子 ALX3(aristaless-like homeobox 3)基因通过 KDM2B 介导的 H3K4me3 去甲基化上调细胞分裂周期因子 25A(cell division cycle 25A, CDC25A)的表达, 促进宫颈癌细胞的增殖和细胞周期进展^[45]。在卵巢癌中, KDM2B 通过抑制 let-7b 的表达, 上调组蛋白甲基转移酶 EZH2 的表达, 从而促进卵巢癌的发展^[46-47]。在乳腺癌中, KDM2B 为 microRNA 的主调控因子, 通过抑制靶向 PRC1 和 PRC2 多个亚基的 microRNA 的表达, 调控乳腺癌干细胞的自我更新和分化^[48]。KDM2B 还可通过调控雌激素受体 α (estrogen-related receptor α , ERR α)蛋白的稳定性, 促进乳腺癌细胞的增殖^[49]。在 TNBC 中, KDM2B 可通过与 $p15^{Ink4b}$ 、细胞周期抑制因子 $p16^{Ink4}$ 和 $p57^{Kip2}$ 的启动子结合, 下调 H3K4me3 和 H3K36me2 的表达水平, 抑制上述基因转录, 促进 TNBC 细胞增殖^[50]。KDM2B 可保护正常细胞和癌细胞免受氧化应激损伤^[19,51]。在基底细胞样型 TNBC 中, KDM2B 在 ncPRC1.1 的作用下与髓细胞增生原癌基因(myelocytomatosis oncogene, Myc)、转录激活因子 4(activating transcription factor 4, ATF4)结合, 共同调控糖酵解亚型——MPS2 代谢亚型的代谢靶基因, 且 KDM2B 高表达与 TNBC 预后不良相关^[51]。综上, KDM2B 作为促癌基因可促进宫颈癌、卵巢癌、乳腺癌的进展。

4.1.3 呼吸系统肿瘤 KDM2B 是依赖于受体相互作用的丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 3(receptor-interacting serine/threonine-protein kinase 3, RIP3)癌症代谢的调节因子, 为肿瘤细胞的正生长调节剂, 可通过丙酮酸脱氢酶(pyruvate dehydrogenase, PDH)激活中心碳

代谢酶的表达, 促进肿瘤细胞增殖、能量代谢、生物量合成, 为肿瘤细胞的生长提供能量和物质。KDM2B 在 LUSC 组织和细胞系中表达上调, 敲低 KDM2B 基因可通过调控 PI3K/Akt/mTOR 信号通路, 抑制 LUSC 细胞的增殖和糖酵解, 并诱导其自噬^[52-53]。

4.1.4 骨骼系统肿瘤 KDM2B 可促进骨骼系统肿瘤的形成与恶化。在人骨肉瘤细胞中, Tip60 可介导 KDM2B 第 758 位赖氨酸的乙酰化修饰, 减弱 KDM2B 与核小体、p21、Puma 的结合能力, 提高 H3K36me2 在其靶基因上的去甲基化水平, 进而增强其致癌作用^[54]。在 ES 中, DEAH-box 解旋酶 9(DEAH-box helicase 9, DHX9)可通过 KDM2B 促进 H3K9 染色质的去甲基化, 并加快 RNA 聚合酶 II 的募集及上调 Hippo 通路调节因子 YAP1 的表达, 从而促进 ES 表型的形成, 表明 DHX9/KDM2B 调控轴可能是 ES 的潜在治疗靶点^[55]。在犬血管瘤(canine hemangiosarcoma, HSA)中, KDM2B 作为促癌基因, 可通过正向调节作用增强 HSA 癌细胞对 DNA 损伤的耐受性, 并抑制 HSA 细胞凋亡, 增强细胞活力^[56]。KDM2B 和 PRC1.1 复合物是维持 SS 细胞转化所必需的关键因子, SS18-SSX1 癌蛋白与 PRC1.1、哺乳动物 TrxG 复合物、KDM2B 在未甲基化的 CGI 上相互作用, 通过异常激活 KDM2B 促进发育调控基因的表达, 从而促进 SS 的发展^[57]。

4.1.5 免疫系统肿瘤 KDM2B 与淋巴免疫系统肿瘤的发生呈正相关, 在反转录病毒诱导的啮齿类 T 细胞淋巴瘤中发挥癌基因的作用^[8]。在 DLBCL 中, KDM2B-PRC1 复合体持续抑制 DLBCL 细胞中 B 细胞淋巴瘤 6(B-cell lymphoma 6, BCL6)靶基因(如 DUSP6)的表达, 上调细胞外调节蛋白激酶(extracellular signal-regulated kinase, ERK)1/2 信号通路, 促进 DLBCL 细胞增殖^[58]。

4.1.6 泌尿系统肿瘤 在前列腺癌中, KDM2B 可通过激活黏着斑激酶(focal adhesion kinase, FAK)和 PI3K 通路^[59], 调节细胞-细胞黏附、肌动蛋白细胞骨架组织和 Rho 的信号转导, 增强前列腺癌细胞的迁移能力^[60-62]。在膀胱癌中, KDM2B 和 EZH2 可通过激活成纤维细胞生长因子 2(FGF-2)/KDM2B-EZH2/miR-101/EZH2 通路, 促进膀胱癌细胞的增殖^[63]。

KDM2B 除在不同类型的癌症中通过多种机制发挥重要作用外, 还可通过促进上皮-间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)介导肿瘤细胞的迁移和侵袭。例如, 在 HCT116 结肠癌细胞系中, KDM2B 可通过调控 E-钙黏蛋白(E-cadherin)、ZO-1(zona occludens 1)、N-钙黏蛋白(N-cadherin)以及小 GTP 酶 RhoA/B/C 和 Rac1 的表达促进 EMT^[64]。在

TGF- β 诱导的 A549 肺癌细胞和 Panc1 胰腺癌细胞的 EMT 过程中, KDM2B 作为 PRC1 复合物的组成部分, 可通过对组蛋白 H2A 的泛素化调节多种上皮标志物基因如 *CDH1*、*miR200a*、*CGN* 等的转录, 进而促进癌细胞的转移^[65]。

4.2 神经系统疾病 KDM2B 通常作为致病基因介导神经系统疾病的发生发展^[66]。12q24.31 微缺失综合征是导致智力障碍的神经精神疾病以及伴随癫痫和颅面畸形的自闭症的常见原因, KDM2B 为其主要致病基因^[67]。KDM2B 中 CXX2 结构域的杂合变异导致的 DNA 甲基化与神经发育障碍(neuro-development disorders, NDDs)密切相关^[68], KDM2B 缺失引起的线粒体功能障碍可导致神经管闭合缺陷^[8]。有研究表明敲降人脑胶质瘤细胞系 U87 和 U251 中 KDM2B 基因的表达可抑制细胞生长, 且这种抑制作用可能与细胞被阻滞在 G₀/G₁ 期有关^[69]。

在多形性胶质母细胞瘤(glioblastoma multiforme, GBM)中, 肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体(tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand, TRAIL)可选择性杀伤肿瘤细胞, 沉默 KDM2B 可提高 GBM 细胞对 TRAIL 的敏感性, 促进 TRAIL 诱导的凋亡信号通路的激活及细胞凋亡信号转导途径中胱天蛋白酶(caspase)-8、caspase-3、caspase-7、DNA 修复酶 PARP 的裂解, 从而抑制 GBM 细胞的生长^[70]。

4.3 血液系统疾病 KDM2B 在血液系统中发挥“双刃剑”的作用(图 4)。在急性髓系白血病(acute myeloid leukemia, AML)中, 二羟基戊二酸的 R 对映体(R enantiomer of 2-hydroxyglutarate, R-2HG)可抑制 KDM2B 的表达, 促进受体相互作用蛋白激酶 1 (receptor-interacting protein kinase 1, RIPK1) 的表达, 提高 H3K4me3 的甲基化水平, 导致 AML 细胞坏死性凋亡并抑制其增殖^[71-72]。KDM2B 是小鼠造血干/祖细胞(hematopoietic stem and progenitor cells, HSPCs)中成熟的造血生长因子和定向分化的关键调节因子, 通过维持 Notch 信号促进 T 淋巴细胞白血病(T cell acute lymphoblastic leukemia, T-ALL)的发展, 抑制 AML 中 RAS(rat sarcoma, RAS)通路驱动的髓系细胞的异常转化^[73]。作为肿瘤抑制因子, KDM2B 在抑制活性缺口基因 1(Notch homolog 1, *Notch1*)的过度转录中发挥着关键作用, 还可与多梳家族环指蛋白 1 (polycomb group ring finger protein, PCGF1)、RING1A/B(RING finger protein 1A/1B)、BCL6 辅阻遏物(BCOR)或 BCORL1 结合成非经典 PRC1.1 复合物, 抑制 T-ALL 的发生^[74-75]。KDM2B 在 HSCs 中过表达可增强神经元特异性蛋白家族成员 2(neuron-specific protein family member 2, NSG2)的表达, 激活线粒体氧化磷酸化, 从而诱发白血病^[76]。KDM2B 可通过

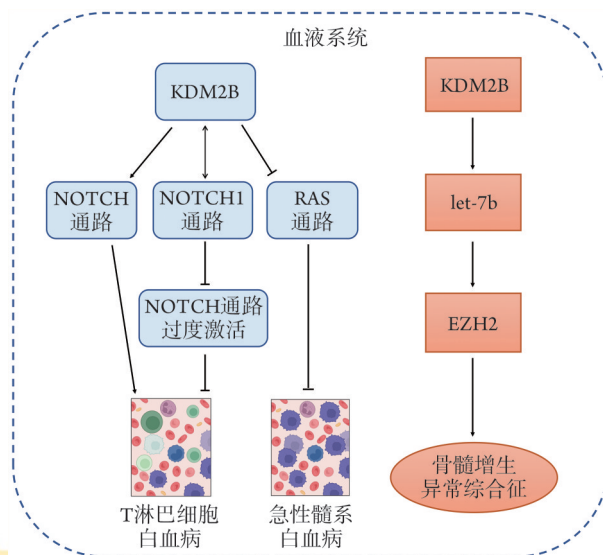


图 4 KDM2B 在血液系统疾病中的作用机制

Fig.4 The mechanism of action of KDM2B in the hematopoietic system

KDM2B. 组蛋白赖氨酸去甲基化酶 2B; Notch. 活性缺口基因; let-7b. 微小 RNA let-7b; RAS. RAS 相关 C3 肉毒毒素亚基; EZH2. Zeste 同系物 2 增强子

H3K36me2 去甲基化及沉默下游靶基因 *p15^{Ink4b}* 促进造血祖细胞(hematopoietic progenitor cells, HPCs)增殖, 其缺失可抑制原癌蛋白同源箱 A9(homeobox A9, HOXA9)/骨髓外源性病毒整合位点 1(myeloid ecotropic viral integration site 1, MEIS1)诱导的白血病转化^[77-78]。在骨髓增生异常综合征(myelodysplastic syndromes, MDS)中, KDM2B 可通过调控 let-7b 和 EZH2 信号通路, 调节细胞增殖和凋亡, 且 3-脱氮腺苷的新型环戊基类似物 DZNep 可通过抑制 PRC2 和降低 H3K27me3 甲基化水平, 进而绕过 KDM2B/let-7b/EZH2 轴抑制细胞增殖并促进细胞凋亡, 因此, 可将 DZNep 用于 MDS 的治疗^[79]。

5 KDM2B 在炎症及病毒感染中的作用

在炎症中, KDM2B 可发挥双向调节的作用(图 5)。KDM2B 可特异性结合白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)的启动子, 通过招募染色质重塑复合物核心催化亚基 Brahma 相关基因 1(brahma-related gene 1, Brg1)增强染色质的开放性, 促进 IL-6 的转录表达, 引起炎症反应, 加重肺及肠道组织的病理损伤^[80]。KDM2B 过表达可调节 Toll 样受体 4/核因子 κ B 信号通路(TLR4/NF- κ B p65)轴, 减轻炎症反应, 预防大鼠心肌缺血再灌注损伤^[81]。KDM2B 和 Brg1 可通过直接抑制炎症因子的表达, 抑制慢性鼻窦炎伴鼻息肉(chronic nasal sinusitis with nasal polyps, CRSwNP)患者鼻黏膜上皮的炎症反应^[82]。在脂多糖

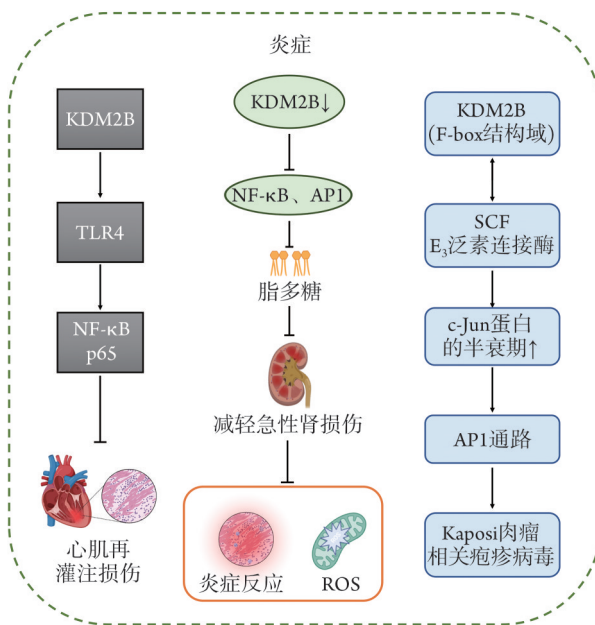


图5 KDM2B在炎症中的作用机制

Fig.5 The mechanism of action of KDM2B in inflammation

KDM2B. 组蛋白赖氨酸去甲基化酶 2B; TLR4. Toll 样受体 4; NF-κB. 核因子 κB; AP-1. 激活蛋白 1; SCF. S 期激酶相关蛋白 1-支架蛋白 CUL1 和底物受体 F-box 蛋白; ROS. 活性氧

(lipopolysaccharide, LPS) 诱导的急性肾损伤 (acute kidney injury, AKI) HK-2 细胞模型中, 敲低 KDM2B 可抑制 NF-κB 和 AP-1 信号通路, 减轻 HK-2 细胞毒性、炎症和氧化应激反应, 表明 KDM2B 可能为脓毒症诱导 AKI 的潜在治疗靶点^[83]。

在病毒 [Kaposi 肉瘤相关疱疹病毒 (Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus, KSHV)、人巨细胞病毒 (human cytomegalovirus, HCMV)、EB 病毒 (Epstein-Barr virus, EBV)、人乳头瘤状病毒 (human papillomavirus, HPV)] 感染诱导的肿瘤中, KDM2B 发挥着双向调节功能。在 KSHV 感染中, KDM2B 通过 F-box 结构域与 S 期激酶相关蛋白 1-支架蛋白 CUL1、底物受体 F-box 蛋白 SKP1-CUL1-F-box (SCF) 的 E₃ 泛素连接酶复合物结合, 延长 AP-1 亚基 c-Jun 蛋白的半衰期, 并激活 AP-1 信号通路, 促进起始感染后裂解基因的表达, 干扰病毒潜伏期的建立^[84-85]。在与 EBV 感染相关的伯基特淋巴瘤中, KDM2B (EBV 的主要转化蛋白 LMP1 可诱导其沉默) 为宿主限制性因子, 可抑制潜伏感染的 EBV 永生 B 细胞中病毒基因的表达^[86]; KDM2B 还可与 EBV 转录因子 Epstein-Barr 病毒核抗原 3C (Epstein-Barr virus nuclear antigen 3C, EBNA3C) 在其 TFGC 基序 [也称为同源结构域 (HD) 基序] 中相互作用, 促进 H3K4me3 去甲基化并抑制 COBL1 (cordon-bleu WH2 repeat protein like 1)、ADAM28 (ADAM metallopeptidase domain 28)、

ADAMDEC1 (ADAM like decysin 1) 基因的表达^[87]。在 HPV 感染中, 高危型 HPV16 的 E6 和 E7 可过表达 c-Myc, 上调人角质形成细胞中 KDM2B 的表达, 下调 miR-146a-5p 的表达, 参与宫颈癌细胞的增殖、细胞周期进展和迁移^[88]。在 HCMV 感染中, KDM2B 作为 EZH2-KDM2B/JARID2/JMJD3 调节轴的一部分可调节 HCMV 即刻早期区域转录抑制因子独立生长因子 1 (growth factor independence 1, GFI1) 的表达和组蛋白修饰, 有利于激活感染早期的主要即刻早期启动子 (major immediate-early promoter, MIEP), 并使 HCMV 逃避宿主细胞的抗病毒反应, 顺利进行其复制周期^[89]。

KDM2B 在常见疾病中的作用见附表 1。

6 总结与展望

KDM2B 参与了多种细胞生物学活动, 在细胞周期调节、分化、衰老、凋亡和干细胞自我更新等过程中发挥关键作用。目前研究显示 KDM2B 可能成为肿瘤治疗的关键靶点^[90-91], 其在肿瘤细胞中既可作为促癌基因促进肿瘤细胞的增殖、转移、干细胞自我更新和耐药, 又可作为抑癌基因抑制肿瘤细胞的增殖。KDM2B 还参与血液系统疾病、神经系统疾病、炎症和病毒感染等疾病的发生发展。目前关于 KDM2B 的作用研究已取得了丰硕的成果, 深入探讨 KDM2B 的结构、功能及其作用机制有助于揭示其在多种疾病发生发展中的关键作用, 探索出新的治疗靶点。但由于 KDM2B 在疾病发生发展中受到致病因素多样性、发病机制复杂性及个体差异性等多种因素的影响, 相关研究仍存在诸多不足: (1) 对 JmjC 之外的结构域 (特别是 LRR、F-box 结构域) 的综合研究较少; (2) KDM2B 是否与其他组蛋白去甲基化酶具有协同作用, 或受相同信号通路或基因表达的调控尚不明确; (3) KDM2B 在神经退行性疾病、内分泌系统疾病和免疫系统疾病等方面的研究较少。因 KDM2B 自身的选择性和作用机制尚不明确, 目前仍未进入临床试验阶段, 未来需进一步开发 KDM2B 抑制剂并研究其作用机制。

【附加材料】

附表 1 见 <https://dx.doi.org/10.11855/j.issn.0577-7402.0844.2025.0205FJ>。
请扫描右方二维码获取。



【参考文献】

- [1] Bannister AJ, Kouzarides T. Regulation of chromatin by histone modifications[J]. Cell Res, 2011, 21(3): 381-395.
- [2] 李东雨, 朱小苗, 赵继荣, 等. 组蛋白去乙酰化酶及其抑制剂在牙源性干细胞成骨和成牙本质分化中的研究进展[J]. 解放

- 军医学杂志, 2024, 49(4): 468-474.
- [3] Frescas D, Guardavaccaro D, Bassermann F, *et al.* JHDM1B/FBXL10 is a nucleolar protein that represses transcription of ribosomal RNA genes[J]. *Nature*, 2007, 450(7167): 309-313.
 - [4] Shen WJ, Kao HM, Wang CY, *et al.* Multiple comprehensive analyses identify lysine demethylase KDM as a potential therapeutic target for pancreatic cancer[J]. *Int J Med Sci*, 2024, 21(11): 2158-2169.
 - [5] Kang JY, Park JW, Hahm JY, *et al.* Histone H3K79 demethylation by KDM2B facilitates proper DNA replication through PCNA dissociation from chromatin[J]. *Cell Prolif*, 2022, 53(11): e12920.
 - [6] Spangler CJ, Skrajna A, Foley CA, *et al.* Structural basis of paralog-specific KDM2A/B nucleosome recognition[J]. *Nat Chem Biol*, 2023, 19(5): 624-632.
 - [7] Cloos PAC, Christensen J, Agger K, *et al.* The putative oncogene GASC1 demethylates tri- and dimethylated lysine 9 on histone H3[J]. *Nature*, 2006, 442(7100): 307-311.
 - [8] Pfau R, Tzatsos A, Kampranis SC, *et al.* Members of a family of JmjC domain-containing oncoproteins immortalize embryonic fibroblasts *via* a JmjC domain-dependent process[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2008, 105(6): 1907-1912.
 - [9] Weiss RJ, Spahn PN, Chiang AWT, *et al.* Genome-wide screens uncover KDM2B as a modifier of protein binding to heparan sulfate[J]. *Nat Chem Biol*, 2021, 17(6): 684-692.
 - [10] Liu Y, Liu Y, Zhu Y, *et al.* KDM2A and KDM2B protect a subset of CpG islands from DNA methylation[J]. *J Genet Genomics*, 2025, 52(1): 39-50.
 - [11] Vacík T, Ladinović D, Raška I. KDM2A/B lysine demethylases and their alternative isoforms in development and disease[J]. *Nucleus*, 2018, 9(1): 431-441.
 - [12] Inagaki T, Iwasaki S, Matsumura Y, *et al.* The FBXL10/KDM2B scaffolding protein associates with novel polycomb repressive complex-1 to regulate adipogenesis[J]. *J Biol Chem*, 2015, 290(7): 4163-4177.
 - [13] Liu W, Xie Y, Ma J, *et al.* IBS: an illustrator for the presentation and visualization of biological sequences[J]. *Bioinformatics*, 2015, 31(20): 3359-3361.
 - [14] He J, Kallin EM, Tsukada Y, *et al.* The H3K36 demethylase Jhdm1b/Kdm2b regulates cell proliferation and senescence through p15Ink4b[J]. *Nat Struct Mol Biol*, 2008, 15(11): 1169-1175.
 - [15] Tzatsos A, Pfau R, Kampranis SC, *et al.* Ndy1/KDM2B immortalizes mouse embryonic fibroblasts by repressing the *Ink4a/Arf* locus[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2009, 106(8): 2641-2646.
 - [16] Tzatsos A, Paskaleva P, Lymperi S, *et al.* Lysine-specific demethylase 2B (KDM2B) -let-7-enhancer of zester homolog 2 (EZH2) pathway regulates cell cycle progression and senescence in primary cells[J]. *J Biol Chem*, 2011, 286(38): 33061-33069.
 - [17] Zhang X, Yin Z, Li C, *et al.* KDM2B mediates the Wnt/ β -catenin pathway through transcriptional activation of PKMYT1 *via* microRNA-let-7b-5p/EZH2 to affect the development of non-small cell lung cancer[J]. *Exp Cell Res*, 2022, 417(2): 113208.
 - [18] Han XR, Zha Z, Yuan HX, *et al.* KDM2B/FBXL10 targets c-Fos for ubiquitylation and degradation in response to mitogenic stimulation[J]. *Oncogene*, 2016, 35(32): 4179-4190.
 - [19] Polytarchou C, Pfau R, Hatzia Apostolou M, *et al.* The jmjC domain histone demethylase ndy1 regulates redox homeostasis and protects cells from oxidative stress[J]. *Mol Cell Biol*, 2008, 28(24): 7451-7464.
 - [20] Li Y, Niu L, Zheng D, *et al.* KDM2B regulates stroke injury by modulating OGT-mediated O-GlcNAcylation of SLC7A11[J]. *Commun Biol*, 2024, 7(1): 1530.
 - [21] Wang JJ, Dong R, Wang LP, *et al.* Histone demethylase KDM2B inhibits the chondrogenic differentiation potentials of stem cells from apical papilla[J]. *Int J Clin Exp Med*, 2015, 8(2): 2165-2173.
 - [22] He J, Shen L, Wan M, *et al.* Kdm2b maintains murine embryonic stem cell status by recruiting PRC1 complex to CpG islands of developmental genes[J]. *Nat Cell Biol*, 2013, 15(4): 373-384.
 - [23] Domizi P, Malizia F, Chazarreta-Cifre L, *et al.* KDM2B regulates choline kinase expression and neuronal differentiation of neuroblastoma cells[J]. *PLoS One*, 2019, 14(1): e0210207.
 - [24] Yuan W, Yao Z, Veerapandian V, *et al.* The histone demethylase KDM2B regulates human primordial germ cell-like cells specification[J]. *Int J Biol Sci*, 2021, 17(2): 527-538.
 - [25] Wang B, Wu L, Li D, *et al.* Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic fibroblasts by Jdp2-Jhdm1b-Mkk6-Glis1-Nanog-Essrb-Sall4[J]. *Cell Rep*, 2019, 27(12): 3473-3485.e5.
 - [26] Vidal SE, Amlani B, Chen T, *et al.* Combinatorial modulation of signaling pathways reveals cell-type-specific requirements for highly efficient and synchronous iPSC reprogramming[J]. *Stem Cell Reports*, 2014, 3(4): 574-584.
 - [27] Zhou Z, Yang X, He J, *et al.* KDM2B regulates somatic reprogramming through variant PRC1 complex-dependent function[J]. *Cell Rep*, 2017, 21(8): 2160-2170.
 - [28] Liang G, He J, Zhang Y. KDM2B promotes induced pluripotent stem cell generation by facilitating gene activation early in reprogramming[J]. *Nat Cell Biol*, 2012, 14(5): 457-466.
 - [29] Zakikhani K, Pournasr B, Nassiri-Asl M, *et al.* Enhanced direct conversion of fibroblasts into hepatocyte-like cells by KDM2B[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2016, 474(1): 97-103.
 - [30] Konuma T, Nakamura S, Miyagi S, *et al.* Forced expression of the histone demethylase FBXL10 maintains self-renewing hematopoietic stem cells[J]. *Exp Hematol*, 2011, 39(6): 697-709.e5.
 - [31] Wu X, Johansen JV, Helin K. FBXL10/KDM2B recruits polycomb repressive complex 1 to CpG islands and regulates H2A ubiquitylation[J]. *Mol Cell*, 2013, 49(6): 1134-1146.
 - [32] Ozawa M, Fukuda T, Sakamoto R, *et al.* The histone demethylase FBXL10 regulates the proliferation of spermatogonia and ensures long-term sustainable spermatogenesis in mice[J]. *Biol Reprod*, 2016, 94(4): 92.
 - [33] Zhang B, Zhao C, Shen W, *et al.* KDM2B regulates hippocampal morphogenesis by transcriptionally silencing Wnt signaling in neural progenitors[J]. *Nat Commun*, 2023, 14(1): 6489.
 - [34] Fukuda T, Tokunaga A, Sakamoto R, *et al.* FBXL10/KDM2B deficiency accelerates neural progenitor cell death and leads to exencephaly[J]. *Mol Cell Neurosci*, 2011, 46(3): 614-624.
 - [35] Gao Y, Duque-Wilckens N, Aljazi MB, *et al.* Impaired KDM2B-mediated PRC1 recruitment to chromatin causes defective neural stem cell self-renewal and ASD/ID-like behaviors[J]. *iScience*, 2022, 25(2): 103742.
 - [36] Moon SW, Son HJ, Mo HY, *et al.* Mutation and expression alterations of histone methylation-related NSD2, KDM2B and SETMAR genes in colon cancers[J]. *Pathol Res Pract*, 2021, 219: 153354.
 - [37] Li W, Shen W, Zhang B, *et al.* Long non-coding RNA lncKDM2B

- regulates cortical neuronal differentiation by cis-activating Kdm2b [J]. *Protein Cell*, 2020, 11(3): 161-186.
- [38] Sanches JGP, Song B, Zhang Q, *et al.* The role of KDM2B and EZH2 in regulating the stemness in colorectal cancer through the PI3K/AKT pathway[J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 637298.
- [39] Li N, Song H, Chen Z, *et al.* Novel KDM2B/SAV1 signaling pathway promotes the progression of gastric cancer[J]. *Genet Res (Camb)*, 2023, 2023: 1230182.
- [40] Zhao E, Tang C, Jiang X, *et al.* Inhibition of cell proliferation and induction of autophagy by KDM2B/FBXL10 knockdown in gastric cancer cells[J]. *Cell Signal*, 2017, 36: 222-229.
- [41] Hong X, Xu Y, Qiu X, *et al.* MiR-448 promotes glycolytic metabolism of gastric cancer by downregulating KDM2B[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(16): 22092-22102.
- [42] Tzatsos A, Paskaleva P, Ferrari F, *et al.* KDM2B promotes pancreatic cancer via Polycomb-dependent and -independent transcriptional programs[J]. *J Clin Invest*, 2013, 123(2): 727-739.
- [43] Quan M, Chen Z, Jiao F, *et al.* Lysine demethylase 2 (KDM2B) regulates hippo pathway via MOB1 to promote pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC) progression[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2020, 39(1): 13.
- [44] Shen WJ, Kao HM, Wang CY, *et al.* Multiple comprehensive analyses identify lysine demethylase KDM as a potential therapeutic target for pancreatic cancer[J]. *Int J Med Sci*, 2024, 21(11): 2158-2169.
- [45] Qi J, Zhou L, Li D, *et al.* Oncogenic role of ALX3 in cervical cancer cells through KDM2B-mediated histone demethylation of CDC25A [J]. *BMC Cancer*, 2021, 21(1): 819.
- [46] Kuang Y, Lu F, Guo J, *et al.* Histone demethylase KDM2B upregulates histone methyltransferase EZH2 expression and contributes to the progression of ovarian cancer *in vitro* and *in vivo* [J]. *Onco Targets Ther*, 2017, 10: 3131-3144.
- [47] Kuang Y, Xu H, Lu F, *et al.* Inhibition of microRNA let - 7b expression by KDM2B promotes cancer progression by targeting EZH2 in ovarian cancer[J]. *Cancer Sci*, 2021, 112(1): 231-242.
- [48] Diao W, Zheng J, Li Y, *et al.* Targeting histone demethylases as a potential cancer therapy (review) [J]. *Int J Oncol*, 2022, 61(3): 103.
- [49] Yang Y, Li S, Li B, *et al.* FBXL10 promotes ERRA protein stability and proliferation of breast cancer cells by enhancing the monoubiquitylation of ERRA [J]. *Cancer Lett*, 2021, 502: 108-119.
- [50] Zheng Q, Fan H, Meng Z, *et al.* Histone demethylase KDM2B promotes triple negative breast cancer proliferation by suppressing p15INK4B, p16INK4A, and p57KIP2 transcription[J]. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*, 2018, 50(9): 897-904.
- [51] Chavdoula E, Anastas V, Ferlita AL, *et al.* Transcriptional regulation of amino acid metabolism by KDM2B, in the context of ncPRC1.1 and in concert with MYC and ATF4[J]. *Metabolism*, 2024, 150: 155719.
- [52] Xie Z, Li H, Zang J. Knockdown of lysine (K)-specific demethylase 2B KDM2B inhibits glycolysis and induces autophagy in lung squamous cell carcinoma cells by regulating the phosphatidylinositol 3-kinase/Akt/mammalian target of rapamycin pathway[J]. *Bioengineered*, 2021, 12(2): 12227-12235.
- [53] Xiong K, Wu Z. Sevoflurane confers protection against the malignant phenotypes of lung cancer cells via the microRNA-153-3p/HIF1 α /KDM2B axis[J]. *Biochem Genet*, 2024, 62(5): 3523-3539.
- [54] Shi X, Fan M. Tip60-dependent acetylation of KDM2B promotes osteosarcoma carcinogenesis[J]. *J Cell Mol Med*, 2019, 23(9): 6154-6163.
- [55] Chellini L, Scarfò M, Bonvissuto D, *et al.* The DNA/RNA helicase DHX9 orchestrates the KDM2B-mediated transcriptional regulation of YAP1 in Ewing sarcoma[J]. *Oncogene*, 2024, 43(4): 225-234.
- [56] Gulay KCM, Aoshima K, Shibata Y, *et al.* KDM2B promotes cell viability by enhancing DNA damage response in canine hemangiosarcoma[J]. *J Genet Genomics*, 2021, 48(7): 618-630.
- [57] Banito A, Li X, Laporte AN, *et al.* The SS18-SSX oncoprotein hijacks KDM2B-PRC1.1 to drive synovial sarcoma[J]. *Cancer Cell*, 2018, 33(3): 527-541.e8.
- [58] Zhao X, Wang X, Li Q, *et al.* FBXL10 contributes to the development of diffuse large B-cell lymphoma by epigenetically enhancing ERK1/2 signaling pathway[J]. *Cell Death Dis*, 2018, 9(2): 46.
- [59] Zacharopoulou N, Kallergi G, Alkahtani S, *et al.* The histone demethylase KDM2B activates FAK and PI3K that control tumor cell motility[J]. *Cancer Biol Ther*, 2020, 21(6): 533-540.
- [60] Zacharopoulou N, Tsapara A, Kallergi G, *et al.* The epigenetic factor KDM2B regulates cell adhesion, small rho GTPases, actin cytoskeleton and migration in prostate cancer cells[J]. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res*, 2018, 1865(4): 587-597.
- [61] Pantazaka E, Alkahtani S, Alarifi S, *et al.* Role of KDM2B epigenetic factor in regulating calcium signaling in prostate cancer cells[J]. *Saudi Pharm J*, 2024, 32(7): 102109.
- [62] Roumeliotou A, Alkahtani S, Alarifi S, *et al.* STIM1, ORAI1, and KDM2B in circulating tumor cells (CTCs) isolated from prostate cancer patients[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2024, 12: 1399092.
- [63] McNeil EA, Tschlis PN. Analyses of publicly available genomics resources define FGF-2-expressing bladder carcinomas as EMT-prone, proliferative tumors with low mutation rates and high expression of CTLA-4, PD-1 and PD-L1[J]. *Signal Signal Transduct Target Ther*, 2017, 2(1): 16045.
- [64] Zacharopoulou N, Tsapara A, Kallergi G, *et al.* The epigenetic factor KDM2B regulates EMT and small GTPases in colon tumor cells[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 47(1): 368-377.
- [65] Wanna-Udom S, Terashima M, Suphakhong K, *et al.* KDM2B is involved in the epigenetic regulation of TGF- β -induced epithelial-mesenchymal transition in lung and pancreatic cancer cell lines[J]. *J Biol Chem*, 2021, 296: 100213.
- [66] Charng WL, Karaca E, Coban Akdemir Z, *et al.* Exome sequencing in mostly consanguineous arab families with neurologic disease provides a high potential molecular diagnosis rate[J]. *BMC Med Genomics*, 2016, 9(1): 42.
- [67] Labonne JDJ, Lee KH, Iwase S, *et al.* An atypical 12q24.31 microdeletion implicates six genes including a histone demethylase KDM2B and a histone methyltransferase SETD1B in syndromic intellectual disability[J]. *Hum Genet*, 2016, 135(7): 757-771.
- [68] van Jaarsveld RH, Reilly J, Cornips MC, *et al.* Delineation of a KDM2B-related neurodevelopmental disorder and its associated DNA methylation signature[J]. *Genet Med*, 2023, 25(1): 49-62.
- [69] Wang Y, Zang J, Zhang D, *et al.* KDM2B overexpression correlates with poor prognosis and regulates glioma cell growth[J]. *Onco Targets Ther*, 2018, 11: 201-209.
- [70] Kurt IC, Sur I, Kaya E, *et al.* KDM2B, an H3K36-specific

- demethylase, regulates apoptotic response of GBM cells to TRAIL [J]. *Cell Death Dis*, 2017, 8(6): e2897-e2897.
- [71] Zhu S, Luo Y, Li K, *et al*. RIPK3 deficiency blocks R-2-hydroxyglutarate-induced necroptosis in IDH-mutated AML cells [J]. *Sci Adv*, 2024, 10(16): eadi1782.
- [72] Gouda MBY, Zidane MA, Abdelhady AS, *et al*. Expression and prognostic significance of chromatin modulators EHMT2/G9a and KDM2b in acute myeloid leukemia[J]. *J Cell Biochem*, 2022, 123(8): 1340-1355.
- [73] Andricovich J, Kai Y, Peng W, *et al*. Histone demethylase KDM2B regulates lineage commitment in normal and malignant hematopoiesis[J]. *J Clin Invest*, 2016, 126(3): 905-920.
- [74] Isshiki Y, Nakajima-Takagi Y, Oshima M, *et al*. KDM2B in polycomb repressive complex 1.1 functions as a tumor suppressor in the initiation of T-cell leukemogenesis[J]. *Blood Adv*, 2019, 3(17): 2537-2549.
- [75] Chen R, Shen F, Zhang Y, *et al*. Calcium modulates the tethering of BCOR-PRC1.1 enzymatic core to KDM2B via liquid-liquid phase separation[J]. *Commun Biol*, 2024, 7(1): 1112.
- [76] Ueda T, Nagamachi A, Takubo K, *et al*. Fbxl10 overexpression in murine hematopoietic stem cells induces leukemia involving metabolic activation and upregulation of Nsg2[J]. *Blood*, 2015, 125(22): 3437-3446.
- [77] He J, Nguyen AT, Zhang Y. KDM2b/JHDM1b, an H3K36me2-specific demethylase, is required for initiation and maintenance of acute myeloid leukemia[J]. *Blood*, 2011, 117(14): 3869-3880.
- [78] Alves J, Dexheimer GM, Reckzigel L, *et al*. Changes in *IDH2*, *TET2* and *KDM2B* gene expression after treatment with classic chemotherapeutic agents and decitabine in myelogenous leukemia cell lines[J]. *J Hematol*, 2019, 8(3): 89-101.
- [79] Karopongse E, Yeung C, Byon J, *et al*. The KDM2B-Let-7b-EZH2 Axis in myelodysplastic syndromes as a target for combined epigenetic therapy[J]. *PLoS One*, 2014, 9(9): e107817.
- [80] Zhou Q, Zhang Y, Wang B, *et al*. KDM2B promotes IL-6 production and inflammatory responses through Brg1-mediated chromatin remodeling[J]. *Cell Mol Immunol*, 2020, 17(8): 834-842.
- [81] Wei Z, Luo L, Hu S, *et al*. KDM2B overexpression prevents myocardial ischemia-reperfusion injury in rats through regulating inflammatory response via the TLR4/NF- κ B p65 axis[J]. *Exp Ther Med*, 2021, 23(2): 154.
- [82] Liu CC, Sun C, Zheng X, *et al*. Regulation of KDM2B and Brg1 on inflammatory response of nasal mucosa in CRSwNP[J]. *Inflammation*, 2019, 42(4): 1389-1400.
- [83] Li X, Tian X, Zhang D. KDM2B regulates inflammation and oxidative stress of sepsis via targeting NF- κ B and AP-1 pathways[J]. *Immun Inflamm Dis*, 2023, 11(9): e985.
- [84] Naik NG, Lee SC, Alonso JD, *et al*. KDM2B overexpression facilitates lytic *de novo* Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus infection by inducing AP-1 activity through interaction with the SCF E3 ubiquitin ligase complex[J]. *J Virol*, 2021, 95(11): e00331-21.
- [85] Naik NG, Nguyen TH, Roberts L, *et al*. Epigenetic factor siRNA screen during primary KSHV infection identifies novel host restriction factors for the lytic cycle of KSHV[J]. *PLoS Pathog*, 2020, 16(1): e1008268.
- [86] Vargas-Ayala RC, Jay A, Manara F, *et al*. Interplay between the epigenetic enzyme lysine (k)-specific demethylase 2b and epstein-barr virus infection[J]. *J Virol*, 2019, 93(13): e00273-19.
- [87] Gillman ACT, Parker G, Allday MJ, *et al*. Epstein-barr virus nuclear antigen 3C inhibits expression of COBL1 and the ADAM28-ADAMDEC1 locus via interaction with the histone lysine demethylase KDM2B[J]. *J Virol*, 2018, 92(21): e01362-18.
- [88] Peta E, Sinigaglia A, Masi G, *et al*. HPV16 E6 and E7 upregulate the histone lysine demethylase KDM2B through the c-MYC/miR-146a-5p axis[J]. *Oncogene*, 2018, 37(12): 1654-1668.
- [89] Sourvinos G, Morou A, Sanidas I, *et al*. The downregulation of GFI1 by the EZH2-NDY1/KDM2B-JARID2 axis and by human cytomegalovirus (HCMV) associated factors allows the activation of the hcmv major ie promoter and the transition to productive infection[J]. *PLoS Pathog*, 2014, 10(5): e1004136.
- [90] Motoi T, Hirata M, Kukita Y, *et al*. KDM2B-rearranged soft tissue sarcomas expand the concept of BCOR-associated sarcoma[J]. *Mod Pathol*, 2023, 36(11): 100317.
- [91] Zhang L, Chen Y, Li Z, *et al*. Development of JmjC-domain-containing histone demethylase (KDM2-7) inhibitors for cancer therapy[J]. *Drug Discov Today*, 2023, 28(5): 103519.

(责任编辑: 纪方方)