

## EZH2 在肿瘤中的作用及其抑制剂的研究进展

顾馨集<sup>1</sup>, 黄韵晓<sup>1</sup>, 于兵<sup>2</sup>

<sup>1</sup>海军军医大学基础医学院, 上海 200433; <sup>2</sup>海军军医大学基础医学院细胞生物学教研室, 上海 200433

**摘要:** Zeste 增强子同源物 2 (enhancer of zeste homolog 2, EZH2) 的高表达与肿瘤发生、发展、浸润、转移和临床不良预后密切相关。EZH2 通过多梳抑制复合体 2 (polycomb inhibition complex 2, PRC2) 依赖的 H3K27 甲基化或非组蛋白甲基化、不依赖 PRC2 的非组蛋白甲基化、直接的蛋白-蛋白相互作用等多种机制激活下游基因, 在肿瘤相关基因的转录抑制和肿瘤发生发展调控中起着至关重要的作用。因此, EZH2 被认为是一个很有前景的肿瘤治疗靶点。目前, 针对 EZH2 的小分子抑制剂的开发和临床试验已成为一个突出的研究领域。本文综述了 EZH2 的功能及其调控机制, 并重点介绍了热点抑制剂的最新进展, 旨在为 EZH2 及其抑制剂的进一步研究和应用于各种癌症治疗提供参考。

**关键词:** Zeste 增强子同源物 2; EZH2 抑制剂; 肿瘤; H3K27me3; 表观遗传

**中图分类号:** R730.53

**文献标志码:** A

**文章编号:** 2095-5227(2024)07-0811-07

**DOI:** 10.12435/j.issn.2095-5227.2024.062

**引用本文:** 顾馨集, 黄韵晓, 于兵. EZH2 在肿瘤中的作用及其抑制剂的研究进展 [J]. 解放军医学院学报, 2024, 45 (7): 811-816, 封三.

### Research advances in role of EZH2 in tumors and its inhibitors

GU Xinji<sup>1</sup>, HUANG Yunxiao<sup>1</sup>, YU Bing<sup>2</sup>

<sup>1</sup>School of Basic Medicine, Naval Military Medical University, Shanghai 200433, China; <sup>2</sup>Department of Cell Biology, School of Basic Medicine, Naval Medical University, Shanghai 200433, China

Corresponding author: YU Bing. Email: [smmucellyu@163.com](mailto:smmucellyu@163.com)

**Abstract:** The overexpression of Zeste enhancer homolog 2 (EZH2) is closely associated with tumor initiation, progression, invasion, metastasis, and unfavorable clinical prognosis. EZH2 plays a crucial role in the transcriptional repression of tumor-related genes and the regulation of tumorigenesis and development through various mechanisms, including PRC2-dependent H3K27 methylation or non-histone methylation, PRC2-independent non-histone methylation, direct protein-protein interactions, etc, to activate downstream genes. Therefore, EZH2 is considered to be a promising therapeutic target for tumor treatment. Currently, the development and clinical trials of small molecule inhibitors targeting EZH2 have emerged as a prominent area of research. This article reviews functions and regulatory mechanisms of EZH2 and highlights recent advancements in hotspot inhibitors, aiming to provide valuable insights for further research and application in diverse cancer treatments.

**Keywords:** enhancer of zeste homolog 2; EZH2 inhibitors; neoplasms; H3K27me3; epigenetics

**Cited as:** Gu XJ, Huang YX, Yu B. Research advances in role of EZH2 in tumors and its inhibitors [J]. Acad J Chin PLA Med Sch, 2024, 45 (7): 811-816, inside back cover.

恶性肿瘤已成为威胁人类健康、导致死亡的第一大原因, 发病率逐年升高。当前针对性治疗手段有手术、化疗、放疗、免疫治疗、中医中药治疗、介入治疗、微波治疗等, 但很多方法的特异性并不高, 导致治疗效果不佳。随着现代分子生物学的发展, 众多有效的抗肿瘤分子靶点被发现, 针对这些靶点开发的抗肿瘤药物多数进入了临床试验阶段, 并被证明具有较好的疗效。来源于多梳群家族 (polycomb group, PcG) 的具有表

观遗传调控功能的 Zeste 增强子同源物 2 (enhancer of zeste homolog 2, EZH2) 就是其中之一, 其在肿瘤病理生理学中的重要作用已受到广泛关注。以 EZH2 为靶点设计的抑制剂可选择性抑制 EZH2 的活性, 提高肿瘤细胞对特异性化疗药物的敏感性, 从而抑制肿瘤的生长繁殖和转移。当前, EZH2 抑制剂的主要类型有 EZH2 甲基转移酶活性抑制剂、打破多梳抑制复合体 2 (polycomb inhibition complex 2, PRC2) 结构的抑制剂、触发 EZH2 降解的抑制剂等, 大部分仍处于临床前研究或 1/2 期临床试验阶段<sup>[1]</sup>。随着研究不断向临床延伸, EZH2 小分子抑制剂联合免疫疗法等新型治疗方案迎来了光明前景。本文对 EZH2 在肿瘤中的作用及

收稿日期: 2024-01-18

基金项目: 国家自然科学基金项目 (82173369)

作者简介: 顾馨集, 女, 本科。Email: [18989539700@163.com](mailto:18989539700@163.com)

通信作者: 于兵, 男, 博士, 讲师。Email: [smmucellyu@163.com](mailto:smmucellyu@163.com)

EZH2 抑制剂的研究进展进行综述,旨在进一步研究其中的奥秘,并为各种癌症治疗提供参考。

## 1 EZH2 的结构与生物学功能

### 1.1 EZH2 的基因结构

人 EZH2 基因定位于人类染色体 7q35 上,其核酸序列包括 20 个外显子和 19 个内含子。成熟的 EZH2 mRNA 编码了包含 746 个氨基酸残基的中性 EZH2 蛋白, EZH2 蛋白的相对分子质量为 85 000 左右。

### 1.2 EZH2 的蛋白结构

EZH2 是 PRC2 中的一个亚基,是 PRC2 催化活性的重要成分,它可依靠组蛋白甲基转移酶活性调控肿瘤相关基因的表观遗传,主要作用机制与激活肿瘤相关的信号通路、干扰 DNA 损伤修复等有关<sup>[2]</sup>。EZH2 含有 7 个结构域(图 1),其行使调控及表观遗传修饰功能与上述结构域结合相应亚基而组装成 PRC2 复合物这一行为密不可分<sup>[1]</sup>。

哺乳动物中,PRC2 包含核心亚基和非核心亚基。核心亚基包括 EZH1/2、SUZ12、EED 和 RBBP4/7。根据包含的非核心亚基可分为 PRC2.1 和 PRC2.2,其中 PRC2.1 包含 PCL1-3 (PHF1, MTF2, PHF19)、EPOP 和 PALI1/2; PRC2.2 包含 JARID2 和 AEBP2。

### 1.3 EZH2 的生物学功能

EZH2 最重要的生物学功能是对转录的调控,主要有 4 种机制,最经典的是 PRC2 依赖的 H3K27 甲基化机制<sup>[3]</sup>,在组装成 PRC2 复合物的基础上,由 SET 结构域发挥组蛋白甲基转移酶活性,使组蛋白 H3 中 27 位赖氨酸的 ε-氨基活化,催化甲基转移至 H3K27,生成三甲基化组蛋白 (H3K27me3),导致核小体阵列压缩形成染色质压实 (Compaction) 和基因转录抑制<sup>[4]</sup>。其他 3 种机制则不典型,包括 PRC2 依赖的非组蛋白甲基化、不依赖 PRC2 的非组蛋白甲基化和不依赖 PRC2 的转录激活。

## 2 EZH2 在肿瘤中的作用

EZH2 在多种肿瘤中表达升高,以甲基化等多种方式抑制靶基因的转录,参与了肿瘤的发生、发展、转移、代谢、耐药和免疫调节等过程<sup>[1]</sup>。

### 2.1 EZH2 参与肿瘤的增殖、分化与凋亡

肿瘤细胞的增殖是肿瘤发生、发展和转移的基础。EZH2 对蛋白精氨酸甲基转移酶 1 (protein arginine methyltransferase 1, PRMT1) 诱导的细胞增殖影响较为明显。在 PRMT1 介导下, EZH2 的 R342 位点的甲基化 (meR342-EZH2) 能够抑制 P16 和 P21 的转录表达,加快细胞周期进程,促进乳腺癌细胞的体外和体内增殖<sup>[5]</sup>。在细胞分化方面, EZH2 是一种重要的调节因子。小鼠骨髓祖细胞在体外分化为骨髓来源的抑制性细胞 (myeloid-derived suppressor cells, MDSCs) 的过程中,细胞内 EZH2 蛋白的减少会促使骨髓祖细胞向 CD11b<sup>+</sup> Ly6G<sup>-</sup> Ly6C<sup>high</sup> 单核样 MDSCs (Mo-MDSCs) 分化,而不是向 CD11b<sup>+</sup> Ly6G<sup>+</sup> Ly6C<sup>low</sup> 分叶核样 MDSCs (PMN-MDSCs) 分化<sup>[6]</sup>。在葡聚糖硫酸钠 (DSS) 诱导的结肠炎中,采用 EZH2 抑制剂 GSK343 可显著促进造血干细胞向 MDSCs 分化,从而缓解结肠炎并延缓结肠炎相关癌症的发生<sup>[7]</sup>。肿瘤的分化治疗已被证明是治疗肿瘤的有效方法之一,而 EZH2 在细胞分化的调控过程中发挥着重要作用,可作为肿瘤分化治疗的调控靶点。当肿瘤细胞中的 EZH2 的活性受抑或表达水平降低时,常发生细胞凋亡。多项研究表明,共同抑制 EZH2 和 EGFR 可通过诱导自噬和增加凋亡的协同效应发挥对 Burkitt 淋巴瘤细胞<sup>[8]</sup>、肺癌细胞<sup>[9]</sup> 等的增殖抑制作用;共同抑制 EZH2 和 G9a (EHMT2) 可通过 IL24-ER 途径促进多种肿瘤细胞系 (如乳腺、卵巢和黑色素瘤细胞系) 发生凋亡<sup>[10]</sup>。而在食管鳞状细胞癌细胞中上调 EZH2 的表达,则可抑制细胞凋亡<sup>[11]</sup>。由此可见,在肿瘤增殖、分化和凋亡方面, EZH2 是一个极具前景的研究靶点。

### 2.2 EZH2 影响肿瘤细胞的代谢

目前, EZH2 已被证明在氨基酸代谢、糖代谢、胆固醇代谢等多种代谢中发挥重要作用。EZH2 的缺失可使支链氨基酸代谢重新编程以驱动白血病转化,在 BCAT1 基因异常激活、NRasG12D 突变的协同诱导下, EZH2 缺陷型小鼠骨髓增生性肿瘤可向高渗透性、可移植和致死性髓系白血病进展<sup>[12]</sup>。EZH2 可通过 miR-181a/HK2 轴,在长链非编码 RNA DLEU2 作用下参与子宫内膜癌好

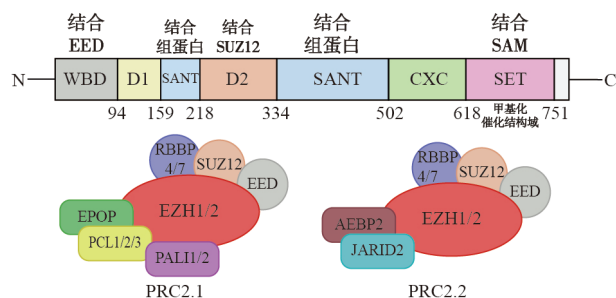


图 1 EZH2 的功能域及哺乳动物 PRC2 的结构示意图

Fig.1 The diagram of functional domains of EZH2 and mammalian PRC2's structure

氧糖酵解<sup>[13]</sup>,还能与肾系膜细胞中 mTORC1 和 mTORC2 的激活耦合,使抑制区受体 Deptor 下调来响应高糖<sup>[14]</sup>。另外, EZH2 抑制剂被发现能强烈诱导头颈部鳞癌细胞内源性胆固醇合成通路的基因表达<sup>[15]</sup>,还能通过脱靶效应使组蛋白突变的弥漫性中线胶质瘤对胆固醇代谢抑制剂敏感<sup>[16]</sup>。因此,针对任一代谢通路设计 EZH2 抑制剂,对抑制相应肿瘤的进展具有重要意义。

### 2.3 EZH2 参与肿瘤细胞的免疫逃逸及化疗耐药

在宫颈癌中, EZH2 抑制 DNA 甲基转移酶 3A(DNMT3A) 的表达,降低 Tim-3/galectin-9 启动子区域的甲基化水平,最终引起免疫耐受,并导致癌变进程中的免疫逃逸<sup>[17]</sup>。在胶质母细胞瘤 (glioblastoma, GBM) 中,环状 EZH2 编码的 EZH2-92aa 蛋白可通过抑制细胞表面 NKG2D 结合配体,诱导 GBM 干细胞 (GSCs) 对 NK 细胞产生免疫逃逸<sup>[18]</sup>。此外, ATRX/EZH2 复合体对 FADD/PARP1 轴的表观遗传调控,参与了脑胶质瘤对替莫唑胺的耐药<sup>[19]</sup>。EZH2-DNMT3a 复合物则可以在 lncRNA ELFN1-AS1 的协助下与 MEIS1 启动子区相互作用,降低 MEIS1 的表达,从而促进 DNA 损伤的修复,增强细胞的活力并促进肿瘤生长,进而导致结直肠癌发生和奥沙利铂耐药<sup>[20]</sup>。类似的诸多发现提示,有必要在肿瘤免疫逃逸、耐药方面展开更深入的 EZH2 研究。

### 2.4 EZH2 参与肿瘤血管的生成

PI<sub>3</sub>K/AKT 信号通路已被证明在血管生成中发挥关键作用<sup>[21]</sup>,该通路的激活可促进血管生成的关键因素,即血管内皮生长因子-A(VEGF-A) 的表达。EZH2 可通过直接结合并招募 MYC 蛋白到 IGF1R 启动子上,促使 IGF1R 基因的表达来激活其下游的 PI<sub>3</sub>K 通路,这在慢性淋巴细胞白血病中已得到验证<sup>[22]</sup>。EZH2 参与肿瘤血管生成的研究发现,或许可以运用 EZH2 抑制剂来延缓甚至抑制肿瘤血管生成,进而延缓肿瘤的进展。

### 2.5 EZH2 参与肿瘤微环境的塑造

肿瘤微环境的复杂性体现在不仅存在癌细胞,还存在免疫细胞、造血细胞、脂肪细胞、成纤维细胞和分泌蛋白等。EZH2 可通过与 miRNA 相互作用来塑造肿瘤微环境<sup>[23]</sup>。miRNA 可指导 EZH2 调控特定标志特征的发展,此表观遗传过程促进了细胞凋亡、细胞周期阻滞、细胞去分化和肿瘤微环境的建立,从而促进了局部癌细胞侵袭、抗癌药物耐药和免疫逃逸,对癌症发生发展产生较大作用。如 miR-29/miR-30 可靶向 LOXL4,

通过 EZH2 介导的表观遗传沉默来参与乳腺癌的免疫微环境重塑<sup>[24]</sup>; miR-137 可靶向 EZH2 来调控人胃癌细胞的增殖、凋亡和迁移等<sup>[25]</sup>。EZH2 参与复杂肿瘤微环境的塑造,意味着 EZH2 抑制剂有可能在患者中产生多重效应,启示我们或许可以通过对这种多重效应的挖掘来预测可能产生的临床反应。

## 3 不同 EZH2 抑制剂的作用机制及临床研究、应用

基于 EZH2 在多种恶性肿瘤中高表达且介导不良预后,设计靶向 EZH2 的抑制剂应用于癌症治疗的思路吸引了众多研究者的关注。截至目前,该领域的研究药物已多达 40 余种,全球至少有两款 EZH2 抑制剂获批上市——他泽司他 (Tazemetostat) 和伐美妥司他 (Valemetostat)。也有学者将阿司咪唑 (Astemizole) 列入其中,因为即使它是以 H1 组胺受体拮抗剂的身份被 FDA 批准,但可以通过破坏 EZH2-EED 复合物来抑制 PRC2 驱动的淋巴瘤细胞的增殖,也能发挥 EZH2 抑制剂的相关作用<sup>[26]</sup>。此外,处于临床研究阶段的 EZH2 抑制剂已有近 10 种,包括 GSK-126、CPI-1205、SHR2554 等,其余多种抑制剂处于临床前研究阶段。见表 1。

### 3.1 现已获 FDA 批准上市的 EZH2 抑制剂

**3.1.1 Tazemetostat** Tazemetostat (EPZ-6438) 由 Epizyme 公司开发并于 2020 年上市,是全球第 1 款经 FDA 批准上市的口服 EZH2 小分子抑制剂。研究发现,转换/蔗糖不发酵复合物核心亚基 INI-1 功能缺失突变的细胞及 EZH2 超激活突变的细胞对 Tazemetos 特别敏感<sup>[27]</sup>。Tazemetostat 可使因 INI-1 基因缺失造成的 EZH2 增强的活性受到抑制,最终使染色质的“压实”得到释放,基因得以正常表达,从而达到治疗肿瘤的目的。该药物目前主要针对性地治疗 ES 与滤泡性淋巴瘤 (follicular lymphoma, FL),且已被 FDA 批准用于治疗 EZH2 突变且先前至少接受过 2 种全身治疗的 EZH2 阳性复发 FL 或无满意替代方案的难治性 FL 的成年患者,但由于上市时间较短,其有效性和安全性还有待进一步考察<sup>[28]</sup>。

**3.1.2 Valemetostat** Valemetostat 由第一三共株式会社开发,是一款由日本于 2022 年 9 月批准用于治疗复发或难治性成人 T 细胞白血病/淋巴瘤 (adult T-cell leukemia/lymphoma, ATL) 的首个 EZH1/2 双重抑制剂,具有强效、高选择性的



表1 EZH2 抑制剂类别、作用机制、适应证、临床最快阶段及研发相关机构汇总

Tab. 1 Category, mechanism, indications, clinical trial stage and institutions of EZH2 inhibitors

药物名称	类别	机制	适应证	临床研究阶段	研发相关机构	参考文献
他泽司他 (Tazemetostat)	1. EZH2抑制剂; 2. 选择性SAM竞争性抑制剂	抑制EZH2甲基转移酶活性	弥漫性大B细胞淋巴瘤, 滤泡性淋巴瘤, 实体瘤, 上皮样肉瘤	上市	Epyzime (Ipsen), 和黄医药	[27-28]
伐美妥司他 (Valemetostat)	EZH1/2双重抑制剂	抑制EZH1/2的甲基转移酶活性, 抑制H3K27的甲基化	复发或难治性成人T细胞白血病/淋巴瘤(ATL)	上市	第一三共株式会社 (Daichi Sankyo)	[29]
阿司咪唑 (astemizole)	1. H1组胺受体拮抗剂; 2. EZH2/EED相互作用抑制剂	破坏EZH2-EED复合物, 抑制PRC2驱动力的细胞增殖	过敏性鼻炎、过敏性结膜炎、慢性荨麻疹、淋巴瘤、前列腺癌等癌症	上市	强生	[26]
GSK2816126/ GSK126	1. EZH2抑制剂; 2. 选择性SAM竞争性抑制剂	抑制EZH2甲基转移酶活性, 上调p21蛋白, 抑制cyclinE/CDK2复合物形成, 阻滞细胞周期	EZH2突变型淋巴瘤、实体瘤、癌症	Phase1	GlaxoSmithKline	[30-31]
CPI-1205	1. EZH2抑制剂; 2. 选择性SAM竞争性抑制剂	抑制EZH2甲基转移酶活性	B细胞淋巴瘤、转移性去势抵抗性前列腺癌 (mCRPC)、晚期实体瘤	1. Phase1; 2. Phase1/2	Constellation	[32]
SHR2554	EZH2抑制剂	上调促凋亡蛋白, 下调抗凋亡蛋白, 诱导癌细胞早期凋亡, 上调p21, 下调G1/S过渡相关蛋白	复发或难治性成熟淋巴瘤、实体瘤、淋巴瘤、转移性去势抵抗性前列腺癌	1. Phase1; 2. Phase1/2	江苏恒瑞	[33]
DZNep	SAH水解酶抑制剂	下调ENZ2、cyclin E、HOXA9表达, 上调FBXO32、p16、p21、p27表达, 诱导细胞凋亡	乳腺癌、膀胱癌、肺癌	临床前研究	Sigma等	[34]
UNC1999	1. EZH1/2双重抑制剂; 2. 选择性SAM竞争性抑制剂	CDKN2A重激活, H3K27ac增加, 抑制整体H3K27me3/2	多发性骨髓瘤、前列腺癌、肝癌、弥漫性大B细胞淋巴瘤、乳腺癌	临床前研究	Toctris Bio Science等	[35-36]
EI1	1. EZH2抑制剂; 2. 选择性SAM竞争性抑制剂	抑制EZH2甲基转移酶活性, 上调MMP-1、MMP10、MMP-13及I型胶原蛋白的mRNA水平	弥漫性大B细胞淋巴瘤	临床前研究	谨明生物等	[37]

优势, 但其药代动力学受食物及其他药物 (如伊曲康唑和氟康唑) 的影响。已知大部分患者对 Valemetostat 具有较好的耐受性, 治疗中出现的最常见的不良事件包括血小板计数减少、贫血、脱发、白细胞计数减少等, 基本都在可控和可耐受的范围内<sup>[29]</sup>。基于对广大患者健康的考虑, Valemetostat 应用于 ATL 治疗领域的有效性和安全性仍需更大规模的临床研究进一步验证。

### 3.2 临床试验阶段的 EZH2 抑制剂

**3.2.1 GSK126** GSK126 具有甲基转移酶抑制活性, 能显著降低 H3K27me3 水平, 将细胞阻滞于 G0/G1 期, 并可通过 Notch1 途径抑制胶质瘤细胞增殖<sup>[30]</sup>。对其机制的探究发现, GSK126 处理后的胶质瘤细胞的细胞周期负调控蛋白 p21 表达增强, 正向调控的细胞周期蛋白 E (cyclinE) 和周期蛋白依赖性激酶 2 (cyclin dependent kinase 2, CDK2) 表达减弱, 使 Rb 蛋白-E2F 无法磷酸化, 抑制了 G1 期向 S 期转化, 最终负调控细胞周期, 抑制细胞增殖。此外, GSK126 对 EZH2 的选择性高, 特异性强, 可逆转激素性股骨头坏死相关疾病中的 H3K27me3 异常修饰, 并显著促进间充质干细胞 (mesenchymal stem cells, MSCs) 的增殖<sup>[31]</sup>。

**3.2.2 CPI-1205** CPI-1205 是由 Constellation 制药

公司报道的基于吡啶的 EZH2 抑制剂, 属于选择性 SAM 竞争性抑制剂, 具有良好的 EZH2 适度选择性。目前有实验用 CPI-1205 处理 SI-NET 细胞系 CNDT2.5 和 GOT1, 证实了其可促进凋亡、降低细胞活力和迁移能力, 在体内可抑制 CNDT2.5 异种移植小鼠模型中的肿瘤进展<sup>[32]</sup>。目前, CPI-1205 已进入 I/II 期临床试验, 主要用于弥漫性大 B 细胞淋巴瘤等的治疗, 也参与复发或难治性 B 细胞淋巴瘤患者的 I 期临床试验以评估、描述其剂量限制毒性。

**3.2.3 SHR2554** SHR2554 是由江苏恒瑞医药有限公司开发的一种新型 EZH2 抑制剂的口服增强剂, 对 EZH2 的选择性高于除 EZH1 外的大多数甲基转移酶 (高于近 10000 倍)。已知 SHR2554 主要通过有效抑制野生型和突变型 EZH2 酶的活性来影响淋巴瘤细胞内 H3K27me3 水平, 使 G1/S 过渡相关蛋白 (CDK2、CDK4、CDK6) 表达减少, 负性细胞周期调节因子 p21 显著增加, 核增殖抗原-67 (Ki67) 染色阳性率显著下降, 最终导致细胞周期停滞于 G1 期<sup>[33]</sup>。此外, SHR2554 还可通过促凋亡蛋白 Cleaved-PARP 和 Cleaved-Caspase3 的增加, 以及抗凋亡蛋白 XIAP、MCL-1、Bcl-xL 的减少, 来诱导癌细胞发生早期凋亡, 抑制淋巴瘤的

生长<sup>[33]</sup>。目前, SHR2554 正在进行针对淋巴瘤患者的临床试验 (NCT03603951), 为复发或难治性成熟淋巴细胞肿瘤等的治疗寻找新的方案。

### 3.3 临床前研究阶段的抑制剂

**3.3.1 DZNep** DZNep 是 3-脱氮腺苷的环戊基类似物, 具有重塑染色体的功能。DZNep 能有效干扰 S-腺苷-L-同型半胱氨酸 (SAH) 水解酶活性, 导致细胞 SAH 水平升高, 抑制 S-腺苷-L-蛋氨酸依赖性组蛋白赖氨酸甲基转移酶活性, 且对 H3K27me3 和 H4K20me3 均显示阻断作用。因此, DZNep 对组蛋白甲基化的抑制并不特异作用于 EZH2。DZNep 在多种癌症中展现了显著的抗肿瘤活性, 能有效抑制肿瘤转移和有效抑制肿瘤干细胞的干性。如 DZNep 处理宫颈癌细胞系 Siha 和 C33A, 可使 EZH2、抗凋亡因子 Bcl-xL 表达下调, 凋亡相关蛋白 Bim 和 Caspase-3 表达上调, 宫颈癌细胞早期凋亡率升高<sup>[34]</sup>。由于 DZNep 的半衰期较短, 特异性不强, 在动物模型中具有一定的毒性, 故在临床上的使用受到较大限制。因此, 如何利用 DZNep 成为临床上药物治疗的一大研究热点。

**3.3.2 UNC1999** UNC1999 是 EZH2/EZH1 双重抑制剂, 可抑制整体 H3K27me3/2, 并特异性抑制混合谱系白血病 (mixed lineage leukemia, MLL)-重排白血病细胞的生长和集落形成能力, 诱导一系列抗白血病作用。研究表明, UNC1999 可抑制人视网膜母细胞瘤 (retinoblastoma, RB) 的增殖、迁移、侵袭和肿瘤糖酵解。目前已在小鼠异种移植模型中证实 UNC1999 对 RB 肿瘤生长的抑制作用和 EZH2 对 STAT3/FoxO1 信号通路的调节作用<sup>[35]</sup>。另外, UNC1999 也参与抑制 NK 细胞标记物 CD16 表达、减缓细胞因子产生、减轻炎症反应, 从而导致免疫应答低效或延迟反应<sup>[36]</sup>。

**3.3.3 GNA002** GNA002 是一种可与 EZH2-SET 结构域中的 Cys668 特异性结合并以 EZH2 依赖的方式抑制肿瘤生长的配基酸衍生物, 它进入癌细胞核并特异性降解 PRC2 复合体中的 EZH2, 在实体肿瘤治疗中显示出显著抗癌效果<sup>[37]</sup>。GNA002 的临床应用受水溶性较差和肿瘤部位低浓集所限制, 但目前已设计出一种 pH 敏感纳米载体, 即环 RGDyCSH (cRGD)-聚乙二醇 (PEG)-胍 (Hyd)-六精氨酸 (R<sub>6</sub>)-硬脂酸 (SA), 它可精确实现 R<sub>6</sub> 介导的肿瘤细胞核靶向递送 GNA002<sup>[37]</sup>。核富集型 GNA002 较不使用载体的普通 GNA002 而言, 在体内外均有效增强了杀伤肿瘤细胞的作用, 提示该纳米载体为肿瘤治疗提供了一种新颖而有前途

的药物传递系统。

## 4 EZH2 抑制剂的耐药性和联合治疗

### 4.1 EZH2 抑制剂产生耐药性

抑制 EZH2 的活性用于治疗肿瘤还处于早期的发展阶段, 相关药物的研究和临床使用也仍较为局限, 但患者对 EZH2 抑制剂耐药的现象已开始显现, EZH2 抑制剂对部分实体瘤无效的临床病例也启示我们有必要深入了解肿瘤细胞对 EZH2 抑制剂不敏感的分子机制。

有研究团队系统地检测了 83 株 EZH2 高表达的肿瘤细胞对两种 EZH2 抑制剂 (EPZ-6438 和 GSK126) 的敏感性 (IC<sub>50</sub>), 发现不敏感的细胞内 H3K27ac 水平急剧升高, 且对其中 43 种代表性肿瘤细胞的分析结果显示, H3K27ac 水平的升高程度与细胞 IC<sub>50</sub> 显著正相关<sup>[38]</sup>。此外, 该团队还证实了敲低或抑制负责催化 H3K27ac 的 p300/CBP 能够使对 EZH2 抑制剂不敏感的细胞变得敏感, 类似效应也存在于敲低 p300 的募集蛋白 MLL1 基因后的细胞中。这些发现均提示 H3K27ac 可能是肿瘤细胞对 EZH2 抑制剂产生耐药的重要机制。因此, 为进一步扩大 EZH2 抑制剂在实体瘤的临床应用, 寻找能使 EZH2 抑制剂不敏感的细胞变得敏感的方案 (如 MLL1 抑制剂的联合应用) 或开发更新型的 EZH2 抑制剂, 显得极为重要。

### 4.2 EZH2 抑制剂联合其他药物治疗肿瘤

EZH2 抑制剂联合其他药物治疗肿瘤的方案可为耐药患者提供新的治疗策略。如 Tazemetostat 联合 R-CHOP 方案<sup>[39]</sup>、联合 PD-L1 抗体阿特珠单抗方案等<sup>[40]</sup> 正在进行临床试验。GSK126 联合泊马来酰胺被发现在 EZH2 突变型弥漫性大 B 细胞淋巴瘤中有比较明显的疗效<sup>[41]</sup>。SHR2554 联合组蛋白去乙酰化酶抑制剂 HBI8000 可显著抑制 DNA 复制启动蛋白 ORC1 并诱导 G1 期阻滞, 在 EZH2 野生型和突变型弥漫性大 B 细胞淋巴瘤中触发协同抗增殖活性<sup>[33]</sup>。DZNep/顺铂联合相比单一用药, 能更显著地减缓裸鼠 JJ012 携带的异种移植骨肉瘤的生长<sup>[42]</sup>。EZH2 抑制剂与其他药物的联合应用可提高疗效, 克服单药治疗肿瘤的局限性, 但其安全性、可能的不良反应、患者耐受性等都需要在临床试验中进一步评估。

## 5 抗肿瘤的新发现与药物的探索

近年来, 许多学者致力于在天然化合物中寻找抗肿瘤药物并获得了重要发现。如姜黄素参与

乳腺癌细胞的 EZH2 剂量依赖的降解效应, 可通过沉默 EZH2 和恢复 DLC1 表达来抑制三阴性乳腺癌细胞的生长<sup>[43]</sup>。萝卜硫素通过抑制 H3K27 甲基化、部分调节表观遗传修饰来抑制乳腺癌的发生<sup>[44]</sup>。另外, 藤黄酸衍生物、雷公藤内酯、熊果酸等也被证明可作为 EZH2 调节剂。天然产品因其低细胞毒性在肿瘤治疗领域具有良好的应用前景。

## 6 结语和展望

EZH2 通过多种机制参与对肿瘤相关基因的表达沉默和对肿瘤发生发展的调控, EZH2 抑制剂则为肿瘤患者提供新的治疗方案, 已成为当今的研究热点。然而, 由于缺少足够数量的研究样本等原因, 迄今为止报道的大多为 EZH2 野生型肿瘤患者的临床试验数据, 而 EZH2 突变型患者的疗效数据目前所知甚少。因此, 确定这些抑制剂对携带 EZH2 突变的癌症的潜在疗效、毒性和相关安全性意义重大。总之, EZH2 是一个令人瞩目的抗癌治疗的靶标, 相信随着研究进程的不断深入, 会有更多新型 EZH2 抑制剂被研发, 从而为肿瘤患者提供更为多样和有效的治疗手段与方法。

**作者贡献** 顾馨集: 文献搜集, 初稿撰写; 于兵: 总体构思, 审核修订; 黄韵晓: 文献搜集。

**利益冲突** 所有作者声明无利益冲突。

### 参考文献

- Duan R, Du WF, Guo WJ. EZH2: a novel target for cancer treatment [J]. *J Hematol Oncol*, 2020, 13 (1): 104.
- Wan Z, Jiang HB, Li L, et al. Carcinogenic roles and therapeutic effects of EZH2 in gynecological cancers [J]. *Bioorg Med Chem*, 2020, 28 (7): 115379.
- Huang JH, Gou HW, Yao J, et al. The noncanonical role of EZH2 in cancer [J]. *Cancer Sci*, 2021, 112 (4): 1376-1382.
- Guo YR, Zhao S, Wang GG. Polycomb gene silencing mechanisms: PRC2 chromatin targeting, H3K27me3 'readout', and phase separation-based compaction [J]. *Trends Genet*, 2021, 37 (6): 547-565.
- Li ZW, Wang DD, Chen XT, et al. PRMT1-mediated EZH2 methylation promotes breast cancer cell proliferation and tumorigenesis [J]. *Cell Death Dis*, 2021, 12 (11): 1080.
- Lu W, Cao FH, Feng LL, et al. LncRNA Snhg6 regulates the differentiation of MDSCs by regulating the ubiquitination of EZH2 [J]. *J Hematol Oncol*, 2021, 14 (1): 196.
- Zhou J, Huang S, Wang ZY, et al. Targeting EZH2 histone methyltransferase activity alleviates experimental intestinal inflammation [J]. *Nat Commun*, 2019, 10 (1): 2427.
- Kim SB, Yang CE, Jeong Y, et al. Dual targeting of EZH2 degradation and EGFR/HER2 inhibition for enhanced efficacy against Burkitt's lymphoma [J]. *Cancers*, 2023, 15 (18): 4472.
- Gong H, Yuan Y, Li YW, et al. Role of EZH2 inhibitor combined with gefitinib in EGFR-TKIs resistant lung cancer cells [J]. *Chin J Lung Cancer*, 2019, 22 (5): 255-263.
- Casciello F, Kelly GM, Ramarao-Milne P, et al. Combined inhibition of G9a and EZH2 suppresses tumor growth via synergistic induction of IL24-mediated apoptosis [J]. *Cancer Res*, 2022, 82 (7): 1208-1221.
- Wang J, Yang XR, Li RJ, et al. LncRNA SNHG6 inhibits apoptosis by regulating EZH2 expression via the sponging of miR-101-3p in esophageal squamous-cell carcinoma [J]. *Oncotargets Ther*, 2020, 13: 11411-11420.
- Gu ZM, Liu YX, Cai F, et al. Loss of EZH2 reprograms BCAA metabolism to drive leukemic transformation [J]. *Cancer Discov*, 2019, 9 (9): 1228-1247.
- Dong PX, Xiong Y, Konno Y, et al. Long non-coding RNA DLEU2 drives EMT and glycolysis in endometrial cancer through HK2 by competitively binding with miR-455 and by modulating the EZH2/miR-181a pathway [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2021, 40 (1): 216.
- Das F, Bera A, Ghosh-Choudhury N, et al. High glucose-stimulated enhancer of zeste homolog-2 (EZH2) forces suppression of deptor to cause glomerular mesangial cell pathology [J]. *Cell Signal*, 2021, 86: 110072.
- Xu X, Chen J, Li Y, et al. Targeting epigenetic modulation of cholesterol synthesis as a therapeutic strategy for head and neck squamous cell carcinoma [J]. *Cell Death Dis*, 2021, 12 (5): 482.
- Rahal F, Capdevielle C, Rousseau B, et al. An EZH2 blocker sensitizes histone mutated diffuse midline glioma to cholesterol metabolism inhibitors through an off-target effect [J]. *Neurooncol Adv*, 2022, 4 (1): vdc018.
- Zhang L, Tian SJ, Pei ML, et al. Crosstalk between histone modification and DNA methylation orchestrates the epigenetic regulation of the costimulatory factors, Tim-3 and galectin-9, in cervical cancer [J]. *Oncol Rep*, 2019, 42 (6): 2655-2669.
- Zhong J, Yang XS, Chen JJ, et al. Circular EZH2-encoded EZH2-92aa mediates immune evasion in glioblastoma via inhibition of surface NKG2D ligands [J]. *Nat Commun*, 2022, 13 (1): 4795.
- Han B, Meng XQ, Wu PF, et al. ATRX/EZH2 complex epigenetically regulates FADD/PARP1 axis, contributing to TMZ resistance in glioma [J]. *Theranostics*, 2020, 10 (7): 3351-3365.
- Li YM, Gan YQ, Liu JX, et al. Downregulation of MEIS1 mediated by ELFN1-AS1/EZH2/DNMT3a axis promotes tumorigenesis and oxaliplatin resistance in colorectal cancer [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2022, 7 (1): 87.
- Mishra VS, Kumar N, Raza M, et al. Amalgamation of PI3K and EZH2 blockade synergistically regulates invasion and angiogenesis: combination therapy for glioblastoma multiforme [J]. *Oncotarget*, 2020, 11 (51): 4754-4769.
- Kosalai ST, Morsy MHA, Papakonstantinou N, et al. EZH2 upregulates the PI3K/AKT pathway through IGF1R and MYC in clinically aggressive chronic lymphocytic leukaemia [J]. *Epigenetics*, 2019, 14 (11): 1125-1140.
- Hillyar CR, Kanabar SS, Rallis KS, et al. Complex cross-talk between EZH2 and miRNAs confers hallmark characteristics and shapes the tumor microenvironment [J]. *Epigenomics*, 2022, 14 (11): 699-709.
- Yin HL, Wang YD, Wu Y, et al. EZH2-mediated Epigenetic Silencing of miR-29/miR-30 targets LOXL4 and contributes to Tumorigenesis, Metastasis, and Immune Microenvironment Remodeling in Breast Cancer [J]. *Theranostics*, 2020,



- 10 (19): 8494-8512.
- 25 Weng XQ, Wang W. miR-137 modulates human gastric cancer cell proliferation, apoptosis, and migration by targeting EZH2 [J]. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr*, 2022, 32 (4): 31-40.
- 26 Du DH, Xu DD, Zhu LC, et al. Structure-guided development of small-molecule PRC2 inhibitors targeting EZH2-EED interaction [J]. *J Med Chem*, 2021, 64 (12): 8194-8207.
- 27 Rothbart SB, Baylin SB. Epigenetic therapy for epithelioid sarcoma [J]. *Cell*, 2020, 181 (2): 211.
- 28 Julia E, Salles G. EZH2 inhibition by tazemetostat: mechanisms of action, safety and efficacy in relapsed/refractory follicular lymphoma [J]. *Future Oncol*, 2021, 17 (17): 2127-2140.
- 29 Izutsu K, Makita S, Nosaka K, et al. An open-label, single-arm phase 2 trial of tazemetostat for relapsed or refractory adult T-cell leukemia/lymphoma [J]. *Blood*, 2023, 141 (10): 1159-1168.
- 30 Zhao GZ, Deng ZT, Li XT, et al. Targeting EZH2 regulates the biological characteristics of glioma stem cells via the Notch1 pathway [J]. *Exp Brain Res*, 2023, 241 (10): 2409-2418.
- 31 Dudakovic A, Samsonraj RM, Paradise CR, et al. Inhibition of the epigenetic suppressor EZH2 primes osteogenic differentiation mediated by BMP2 [J]. *J Biol Chem*, 2020, 295 (23): 7877-7893.
- 32 Barazeghi E, Hellman P, Norlén O, et al. EZH2 presents a therapeutic target for neuroendocrine tumors of the small intestine [J]. *Sci Rep*, 2021, 11 (1): 22733.
- 33 Wang X, Wang DD, Ding N, et al. The synergistic anti-tumor activity of EZH2 inhibitor SHR2554 and HDAC inhibitor chidamide through ORC1 reduction of DNA replication process in diffuse large B cell lymphoma [J]. *Cancers*, 2021, 13 (17): 4249.
- 34 段继惠, 杨磊, 穆红, 等. 抑制 EZH2 表达对宫颈癌细胞凋亡的影响及机制 [J]. *山东医药*, 2019, 59 (11): 1-4.
- 35 Zhao YQ, Cheng Y, Qu Y. The role of EZH2 as a potential therapeutic target in retinoblastoma [J]. *Exp Eye Res*, 2023, 227: 109389.
- 36 刘丹平, 池沛冬, 梅美华, 等. EZH1/2 抑制剂 UNC1999 对外周血免疫细胞表型的影响 [J]. *中山大学学报 (医学科学版)*, 2021, 7 (4): 494-503.
- 37 Li F, Xu X, Liang Y, et al. Nuclear-targeted nanocarriers based on pH-sensitive amphiphiles for enhanced GNA002 delivery and chemotherapy [J]. *Nanoscale*, 2021, 13 (9): 4774-4784.
- 38 Huang X, Yan J, Zhang M, et al. Targeting epigenetic crosstalk as a therapeutic strategy for EZH2-aberrant solid tumors [J]. *Cell*, 2018, 175 (1): 186-199.
- 39 Sarkozy C, Morschhauser F, Dubois S, et al. A lysa phase Ib study of tazemetostat (EPZ-6438) plus r-chop in patients with newly diagnosed diffuse large b-cell lymphoma (DLBCL) with poor prognosis features [J]. *Clin Cancer Res*, 2020, 26 (13): 3145-3153.
- 40 Palomba ML, Cartron G, Popplewell L, et al. Combination of atezolizumab and tazemetostat in patients with relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma: results from a phase Ib study [J]. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 2022, 22 (7): 504-512.
- 41 Park S, Jo SH, Kim JH, et al. Combination treatment with GSK126 and pomalidomide induces B-cell differentiation in EZH2 gain-of-function mutant diffuse large B-cell lymphoma [J]. *Cancers*, 2020, 12 (9): 2541.
- 42 Lhuissier E, Aury-Landas J, Lenté M, et al. Co-treatment with the epigenetic drug, 3-deazaneplanocin A (DZNep) and cisplatin after DZNep priming enhances the response to platinum-based therapy in chondrosarcomas [J]. *Cancers*, 2021, 13 (18): 4648.
- 43 Zhou XL, Jiao DC, Dou MM, et al. Curcumin inhibits the growth of triple-negative breast cancer cells by silencing EZH2 and restoring DLC1 expression [J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24 (18): 10648-10662.
- 44 Sharma M, Tollefsbol TO. Combinatorial epigenetic mechanisms of sulforaphane, genistein and sodium butyrate in breast cancer inhibition [J]. *Exp Cell Res*, 2022, 416 (1): 113160.

(责任编辑: 孟晓彤)

(上接第 810 页)

- 42 Huang CX, Li YH, Lu W, et al. Positron emission tomography imaging for the assessment of mild traumatic brain injury and chronic traumatic encephalopathy: recent advances in radiotracers [J]. *Neural Regen Res*, 2022, 17 (1): 74-81.
- 43 张俊, 张恒柱, 张洪英, 等. 轻度脑损伤病人任务态 fMRI 脑区激活: 元分析 [J]. *中国微侵袭神经外科杂志*, 2021, 26 (3): 105-109.
- 44 Lai CQ, Ibrahim H, Abd Hamid AI, et al. Detection of moderate traumatic brain injury from resting-state eye-closed electroencephalography [J/OL]. <https://doi.org/10.1155/2020/8923906>.
- 45 Marklund N, Vedung F, Lubberink M, et al. Tau aggregation and increased neuroinflammation in athletes after sports-related concussions and in traumatic brain injury patients - A PET/MR study [J]. *Neuroimage Clin*, 2021, 30: 102665.
- 46 Diaz-Pacheco V, Vargas-Medrano J, Tran E, et al. Prognosis and diagnostic biomarkers of mild traumatic brain injury: current status and future prospects [J]. *J Alzheimers Dis*, 2022, 86 (3): 943-959.

(责任编辑: 孟晓彤)