

• 综 述 •

EZH2 对肿瘤微环境中各种免疫细胞调控作用的研究进展*

邵芳斐¹, 刘飞飞²综述, 杨倩倩^{1△} 审校

(1. 浙江大学医学院附属邵逸夫医院血液内科二/细胞治疗中心, 浙江 杭州 310020; 2. 浙江大学医学院附属邵逸夫医院血液内科一, 浙江 杭州 310020)

[摘要] 表观遗传学修饰的动态调节在肿瘤的发生发展中起着重要作用。Zeste 同源物增强子 2 (EZH2) 在多种类型的肿瘤中异常表达或突变, 参与组蛋白的表观遗传修饰, 发挥致癌作用。目前, 尚未完全明确 EZH2 的致癌作用和抑制 EZH2 所发挥的抗癌机制, 免疫细胞与肿瘤细胞是通过肿瘤微环境交互作用的, EZH2 对免疫细胞的调节也至关重要。该文在阐明 EZH2 在免疫细胞中的作用, 特别是在癌症患者中, 为 EZH2 的免疫治疗提供新思路。

[关键词] EZH2; 肿瘤免疫; 肿瘤微环境; 综述

DOI: 10.3969/j.issn.1009-5519.2024.20.025 中图法分类号: R392

文章编号: 1009-5519(2024)20-3547-06

文献标识码: A

Research progress on the regulation of EZH2 on various immune cells in tumor microenvironment*

SHAO Fangfei¹, LIU Feifei², YANG Qianqian^{1△}

(1. Second Cell Therapy Center, Department of Hematology, Run Run Shaw Hospital, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou Zhejiang 310020, China; 2. Department of Hematology, Run Run Shaw Hospital, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou Zhejiang 310020, China)

[Abstract] The dynamic regulation of epigenetic modifications plays an important role in the occurrence and development of tumors. Enhancer of zeste homolog 2 (EZH2) is abnormally expressed or mutated in multiple types of tumors, which is involved in epigenetic modification of histones and plays a carcinogenic role. At present, the carcinogenic effect of EZH2 and the anticancer mechanism of EZH2 inhibition have not been fully understood. Immune cells interact with tumor cells through tumor microenvironment, and EZH2 is also crucial for the regulation of immune cells. This review elucidate the role of EZH2 in immune cells, especially in cancer patients, and provides new ideas for the immunotherapy of EZH2.

[Key words] EZH2; Tumor immunity; Tumor microenvironment; Review

EZH2 是多梳蛋白抑制复合体 2 的功能性酶组分, 对增强子和启动子上的组蛋白起到甲基转移酶的作用^[1], 能将组蛋白 H3 上赖氨酸 27 三甲基化 (H3K27me3), 该轴调控不同癌症的相关驱动。EZH2 能引发靶基因表观遗传沉默和(或)转录异常, 其关键基因的表观遗传调控与细胞周期、细胞分化及干细胞特性维持等有关^[2]。越来越多的证据表明, EZH2 在各种癌症中异常上调、下调或失活。大多数实体瘤表现出 EZH2 过表达, 包括但不限于肺癌、黑色素瘤、卵巢癌、膀胱癌和前列腺癌等等^[3-4]。高水平的 EZH2 表达被证明与癌症的侵袭性和晚期肿瘤分期相关, 将 EZH2 活性与癌症联系起来的大量证据引发了人们对潜在机制和治疗应用的兴趣。EZH2 抑

制剂的开发一直是一个活跃的研究领域, 多家生物技术和制药公司一直在开发此类药物, 一些 EZH2 抑制剂也正在临床进行临床试验。然而, EZH2 如何调控癌症进展及其在免疫系统中的调节机制尚未完全阐明。

实体瘤中宿主免疫系统失调是癌症发生的公认机制。肿瘤微环境 (TME) 是指肿瘤组织中呈现的非肿瘤细胞和成分, 包括其产生和释放的分子。肿瘤细胞与 TME 之间的持续相互作用在肿瘤的发生、进展、转移和对治疗的反应中起着决定性作用。TME 存在各种各样的肿瘤浸润淋巴细胞 (TIL), 作为癌症治疗的热点, 其与目前应用广泛的免疫检查点抑制剂和精准靶向治疗的 CART 疗法的抗肿瘤疗效相关。与直接靶向肿瘤细胞相比, 靶向 TME 具有显著的治疗优

* 基金项目: 国家自然科学基金项目 (81870136、82170141); 浙江省自然科学基金/探索青年项目 (LQ22H080009)。

△ 通信作者, E-mail: annieyang2020@zju.edu.cn。

势,因为肿瘤细胞基因组的不稳定性很容易产生耐药性,而 TME 中的非肿瘤细胞具有遗传上更稳定的性质,更易受到调控。靶向 TME 的疗法必须专门针对非肿瘤细胞中与癌症相关的表型变化,以避免靶向其他组织中的正常健康细胞引起的潜在不良反应。最新研究发现表明,EZH2 调节各种免疫细胞的分化和功能,例如 CD8⁺ T 细胞^[5-6]、CD4⁺ T 细胞^[7]、调节性 T 细胞(Treg)^[8-11]、滤泡性 T 细胞^[7,12-13]、肿瘤相关巨噬细胞(TAM)^[14-15]、自然杀伤细胞(NK)^[16]和 B 细胞^[17-19]等等。因此,本文总结了 EZH2 在不同亚型免疫细胞中的关键作用,旨在以 EZH2 为靶点,在肿瘤微环境的条件下,探索肿瘤免疫治疗新策略。

1 EZH2 和 CD8⁺ T 细胞

CD8⁺ T 细胞,也称为细胞毒性 T 淋巴细胞(CTL),肿瘤细胞刺激 CD8⁺ T 细胞增殖分化,产生数量较多、寿命较短的效应 T 细胞,从而杀灭表达抗原的肿瘤细胞,并转变为寿命较长的记忆 CD8⁺ T (Tm)^[20]。T 细胞在持续肿瘤抗原的作用下会逐渐失去效应功能,发生 T 细胞耗竭。

1.1 EZH2 促进 CD8⁺ Tcmp 细胞的分化及 Tm 细胞的召回反应 CD8⁺ T 细胞表达 EZH2,但在不同阶段有所不同^[20-22]。EZH2 是幼稚 CD8⁺ T 细胞(Tn)分化为中央记忆前体 T 细胞(Tcmp)所必需的。在抗原刺激 24 h 内,Tn 细胞中与细胞增殖和分化相关基因的启动子区域 H3K27me3 水平降低^[22],3 d 后的 CD8⁺ T 细胞、7 d 后的 Tcmp 细胞和效应 T 细胞(Teff)中 EZH2 表达水平增加^[20,21]。EZH2 的一个关键功能是促进 Tcmp 细胞产生,通过直接与启动子区域结合的方式来激活 DNA 结合抑制因子 3(ID3),并沉默 ID2、含 PR 域蛋白 1(PRDM1)和脱中胚蛋白,最终限制效应细胞终末分化。EZH2 的这个功能可以被蛋白激酶 B 磷酸化抑制。蛋白激酶 B 相关的 EZH2 磷酸化会降低 EZH2 的转录抑制功能,从而产生增强的终末效应分化潜能,但降低了记忆潜能^[21]。EZH2 磷酸化可能在 EZH2 功能的调节中发挥负反馈作用。此外,EZH2 的缺失减少了抗原刺激后 Tm 细胞的召回反应能力和 Teff 细胞产生能力,再次强调了 EZH2 在 CD8⁺ T 细胞免疫反应中不可或缺的作用^[6]。综上所述,EZH2 是 Teff 和 Tcmp 细胞分化及抗原刺激后 Tm 细胞召回反应所必需的。

1.2 EZH2 是 CD8⁺ T 细胞增殖所必需的 EZH2 具有抑制细胞周期负调节因子的表达作用,并通过这一机制来促进 CD8⁺ T 细胞的细胞周期进程。与此发现一致的是,EZH2 缺失的 Tn 细胞中增加了细胞周期蛋白依赖性激酶抑制因子(CDKN)2A 和 CDKN2C 的表达水平,同时,CDKN2A 和 CDKN2C 基因位点

H3K27me3 表达水平降低^[5]。

EZH2 对 CD8⁺ T 细胞的细胞分裂和细胞凋亡具有调控作用。一项研究建立了 2 种 EZH2fl/fl 小鼠以探讨 EZH2 在 CD8⁺ T 细胞的细胞分裂和凋亡中的调节作用^[5]。EZH2fl/flCd4Cre 小鼠的 EZH2 缺失发生在双阳性胸腺细胞阶段,而另一种 EZH2fl/flGZMB-Cre 小鼠的 EZH2 缺失发生在 T 细胞活化和颗粒酶 B(GZMB)表达后。在 EZH2fl/flCd4Cre 小鼠中,Tn 细胞表现出受损的激活后增殖能力,并且在李斯特菌感染后细胞凋亡增加。在 EZH2fl/flGZMBCre 小鼠中,这些细胞显示出受损的细胞增殖和细胞周期进程,其中 G₀/G₁ 期细胞增加而 S 期细胞减少,但细胞凋亡却没有增加。这些发现验证了维持 CD8⁺ T 细胞中 EZH2 功能完整性是 T 细胞免疫应答过程中的重要因素。

1.3 EZH2 受 CD8⁺ T 细胞中的 miRNA 调控 非血液细胞中 EZH2 的调控涉及 miRNA,在 CD8⁺ T 细胞中,EZH2 也受 miRNA 的调控。有研究探讨了在非小细胞肺癌中 miR-26a-EZH2 轴对 CTL 细胞的临床意义^[23]。miR-26a 作为负调节剂,与 TME 中 CTL 细胞的 EZH2 表达呈负相关。miR-26a 抑制了 CTL 细胞中的 EZH2 表达,随后损害了 CTL 细胞的功能。miR-26a 的抑制作用可有效增加 CTL 细胞的细胞毒性和肿瘤抑制功能^[23]。该研究表明,卵巢癌中 Teff 细胞高表达 miR-101 和 miR-26a,两者限制了 EZH2 的表达。用 miR-101 和 miR-26a 模拟物转染后,记忆性 CD8⁺ T 细胞中 EZH2 表达水平降低。正如预期的那样,这些 T 细胞显示出降低的多功能性和增强的细胞凋亡。因此,靶向 EZH2 miRNA 可能是提高基于 CTL 细胞的免疫治疗疗效的潜在新策略。

2 EZH2 和 CD4⁺ T 细胞

CD4⁺ T 细胞也称为 Th 细胞,其抗肿瘤免疫作用取决于细胞因子的分泌,例如干扰素-γ(IFN-γ)、肿瘤坏死因子 β(TNF-β)、白细胞介素 2(IL-2)、IL-4、IL-5 和 IL-6 等^[24]。CD4⁺ T 细胞可以预测癌症患者的生存,是临床 PD-L1/PD-1 阻断疗法的重要相关因素。

2.1 EZH2 负调节 Th 细胞亚型的分化 EZH2 通过组蛋白甲基化直接靶向和沉默各种基因来抑制 Th 细胞的分化^[7]。ChIP-seq 显示 EZH2 抑制了 3 个关键转录因子(TF)——T-box 转录因子(T-bet)、GATA 结合蛋白 3(GATA3)和外胚层蛋白^[24]。EZH2 通过调节 T-bet、GATA3 和外胚层蛋白的表达来调节 Th2 和 Th2 细胞的可塑性。首先,T-bet 促进 Th1 细胞分化,外胚层蛋白编码另一个与 T-bet 密切相关且可诱导 Th 细胞中的 IFNγ 产生的 T-box TF,除此之外,GATA3 还与 Th2 细胞分化有关^[24]。

EZH2 特异性缺乏或 EZH2 系统性抑制剂可诱导 Th 细胞分化。EZH2 特异性缺乏的 CD4⁺ T 细胞(来源于 EZH2 Δ SET/ Δ SETCd4Cre 小鼠)和经组蛋白甲基转移酶抑制剂 3-脱氧胸腺素 A 处理的 CD4⁺ T 细胞显示出强烈的 Th 细胞分化能力,更多的细胞因子如 IFN γ 、IL-4 和 IL-13 以及记忆表型 Th2 细胞^[24]。但是,在具有 CD4⁺ T 细胞特异性 EZH2 缺陷的小鼠(EZH2 Δ SET/ Δ SETCd4Cre 小鼠)中,脾和胸腺的 CD4⁺ T 和 CD8⁺ T 细胞比例无变化。

EZH2 负调控 Th 细胞的分化和可塑性,EZH2 在其他 Th 细胞(如 Th17 细胞和 Th9 细胞)分化中发挥的调控作用仍存在争议,需要进一步研究来明确作用机制^[7,24]。

2.2 EZH2 参与 T 细胞迁移 T 细胞归巢于 TME 是抗肿瘤免疫反应的重要步骤。EZH2 参与 T 细胞归巢过程。Th1 细胞响应 IFN γ 分泌趋化因子配体 10(CXCL10),从而诱导 Teff 细胞归巢于结肠癌和卵巢癌中的 TME^[25]。EZH2 能抑制 Th1 细胞分泌 CXCL10,继而作用于 CXCL10-CXCR3 轴,抑制 Teff 细胞向肿瘤微环境的募集。因此,EZH2 对 T 细胞迁移发挥抑制作用,并抑制免疫细胞的抗肿瘤免疫反应,抑制 EZH2 可促进 T 细胞向肿瘤组织的迁移。

3 EZH2 和 Treg 细胞

Treg 细胞是免疫系统中关键的抑制型免疫细胞之一,并表达特定的标记物 CD4、CD25 和 FoxP3。这种细胞亚型对于维持人类免疫耐受至关重要,并且也参与肿瘤的发生发展^[10]。Treg 促进了大多数实体肿瘤中肿瘤细胞的免疫逃逸^[26]。与外周血和正常组织相比,肿瘤组织中 Treg 比例增多;与外周血中的 Treg 细胞相比,肿瘤浸润性 Treg 细胞中 EZH2 表达水平升高;与 Teff 细胞相比,肿瘤浸润性 Treg 细胞中 EZH2 表达水平更高^[8]。此外,与外周血中的 Tn 细胞相比,活化的 Treg 和 Teff 细胞中 H3K27me3 表达水平升高^[10]。

3.1 EZH2 维持 Treg 稳定性和免疫抑制功能 EZH2 是 Treg 维持稳定性的关键因素之一。Treg 细胞在药理或基因方面的 EZH2 缺失会导致 Treg 细胞稳定所需的 FoxP3 及其他关键因子的表达水平降低^[27]。小鼠模型研究还表明,EZH2 抑制剂 CPI-1205 不会影响 Treg 细胞增殖,但会减弱其抑制功能,并使 iTreg 偏向促炎性效应 T 细胞分化^[8-9]。

EZH2 基因缺失的作用不同于 EZH2 的药理学抑制。Treg. EZH2 Δ/Δ 小鼠会产生 EZH2 缺陷型 Treg 细胞,与 Treg. EZH2 $\Delta/+$ 小鼠相比,EZH2 缺陷型 Treg 细胞的比例在淋巴结和胸腺中均升高,且 CTLA-4、PD-1 和 GITR 等免疫检查点分子的表达水

平也更高。这些 EZH2 缺陷型 Treg 细胞的抑制能力受到损害,失去了维持免疫稳态的能力^[10-11]。除此之外,EZH2 基因缺陷也会引发炎症和活化 T 细胞富集于 TME。小鼠中 EZH2 基因的稳定缺失和 Treg 细胞中 EZH2 的瞬时缺失都导致活化的 CD4⁺ T 和 CD8⁺ T 细胞增加^[8,10]。缺失 EZH2 的小鼠表现出增强的 TIL 功能,表现为 T 细胞 IFN γ 、TNF- α 和 IL-2 分泌水平增加,IL-10 水平减少。因此,特异性靶向 Treg 细胞的 EZH2 抑制,或许可增强免疫疗法的效果,达到放大抗肿瘤作用的目的。

2.2 免疫耐受需要 EZH2 与 EZH2 缺陷型 Treg 细胞表现出促炎表型的发现相一致,所有 EZH2 系统性失活或 Treg 中 EZH2 耗竭的小鼠免疫稳态被打破,表现为大规模 T 细胞活化和细胞因子产生,最后出现致命的全身性自身免疫反应^[10-11]。另外,有研究报道,在小鼠模型中,EZH2 缺陷型 Treg 细胞比 Treg 细胞耗竭更有效,这表明,相对于单纯除去 Treg 细胞,对 Treg 细胞中 EZH2 功能进行破坏更能达到该研究所希望的抗肿瘤效果^[8]。有研究发现,患者在接受抗 CTLA-4 抗体治疗后,CD4⁺ T 效应细胞、CD8⁺ T 细胞和 Treg 细胞中 EZH2 的表达均增加^[9]。从理论上讲,抗 CTLA-4 治疗后再对 Treg 细胞中 EZH2 功能进行破坏将增加抗 CTLA-4 治疗的有效性。

4 EZH2 和 Tfh/Tfr 细胞

活化的 CD4⁺ T 细胞在抗原暴露过程中将一部分细胞组分分化为滤泡辅助性 T 细胞(Tfh)^[28]。滤泡调节性 T 细胞(Tfr)和 Tfh 细胞的起源相似,但功能相反,这 2 种细胞对于平衡免疫激活和耐受是必不可少的。与 Treg 细胞相似,在细胞功能不受控制后可能会发生免疫耐受性丧失。Tfh 细胞浸润在实体肿瘤中与患者生存率呈正相关,并与免疫抑制作用减弱有关^[29]。Tfr 细胞可作为 B 细胞的抑制剂^[13]。

在病毒特异性 Tfh 细胞中,研究人员观察到大量的 EZH2 表达及相关的 H3K27me3 修饰现象^[7]。EZH2 组蛋白甲基转移酶活性可抑制 CDKN2A,以促进 Tfh 细胞的存活和分化^[12]。EZH2 基因敲除会影响 Tfh 细胞的分化,同时影响 Tfh 转录程序的激活。对病毒特异性 CD4⁺ T 细胞进行 EZH2 基因敲除,会导致早期 Tfh 细胞减少。但是,EZH2 未显示出对晚期 Tfh 细胞分化或记忆性 Tfh 细胞稳态维持的影响^[7]。BCL6 对于 Tfh 细胞的命运至关重要^[30],EZH2 位于 BCL6 的上游,促进 Tfh 细胞分化^[7]。因此,虽然 Tfh 细胞是较少的免疫细胞亚群,但是在免疫治疗中应保留。

5 EZH2 和 TAM 细胞

终末分化的肿瘤相关巨噬细胞称为 TAM,包含

M1 和 M2 2 个特殊表型。巨噬细胞是协调慢性炎症和相关病理的关键细胞, M1 细胞在肿瘤中具有促炎作用和细胞毒性功能, 而 M2 细胞具有抗炎作用^[31-32]。M2 巨噬细胞分泌的抗炎细胞因子能改变免疫抑制性微环境并促进肿瘤进展^[14, 31]。表观遗传是巨噬细胞对不同环境下适应性的基础之一, 影响着巨噬细胞的决策命运及介导巨噬细胞的炎症反应类型和持续时间。

5.1 EZH2 正调节巨噬细胞的活化 EZH2 是巨噬细胞活化和炎症功能的正调节剂^[33]。研究表明, 细胞因子信号转导抑制因子 3(Socs3)能抑制巨噬细胞活化, 巨噬细胞的 EZH2 基因敲除(EZH2fl/flLysMCre 小鼠)及 EZH2 抑制剂直接促进 Socs3 的表达水平, 以此抑制巨噬细胞的活化过程。此外, 巨噬细胞中的 EZH2 缺乏通过 Toll 样受体削弱了一系列促炎细胞因子和趋化因子的表达。HAMAIDIA 等^[34]还发现 EZH2 抑制剂 EPZ5687 损害了巨噬细胞的直接细胞毒性, 并促进恶性胸膜间皮瘤的肿瘤消退。

5.2 癌细胞中的 EZH2 将巨噬细胞转化为 M2 表型 多形胶质母细胞瘤是由肿瘤性和非肿瘤性细胞组成的复杂实体瘤。大多数非肿瘤细胞是 TAM 细胞, 占肿瘤总数的 30%。TAM 细胞被招募到多形胶质母细胞瘤的 TME 中, 并释放多种趋化因子和细胞因子, 促进肿瘤细胞的增殖、存活和迁移, 在 TME 中发挥抗免疫和促癌作用^[14-15]。TAM 细胞被多形胶质母细胞瘤转化为 M2 表型。EZH2 在多形胶质母细胞瘤细胞中间接调节 M1 和 M2 表型之间的巨噬细胞极化。多形胶质母细胞瘤中的 EZH2 抑制诱导了巨噬细胞中 M1 标记物表达的增加及 M2 标记物表达水平的减少^[14-15]。这些研究表明, 多形胶质母细胞瘤细胞中的 EZH2 抑制作用促进了巨噬细胞从 M2 表型转变为 M1 表型, 并增强了小胶质细胞的吞噬作用。

6 EZH2 和 NK 细胞

NK 细胞是一种特殊的免疫效应细胞类型, 对于先天性免疫系统至关重要。NK 细胞在针对异常肿瘤细胞的免疫激活中起着关键作用, 其通过分泌含穿孔素和颗粒酶的细胞毒性颗粒, 直接裂解肿瘤细胞, 同时产生大量的趋化因子和细胞因子, 发挥抗肿瘤免疫作用^[35]。由于 NK 细胞具有消除肿瘤细胞的能力, 基于 NK 细胞的抗肿瘤免疫疗法已研究了几十年。具有保留细胞毒活性的 NK 细胞和临床规模化扩增是开发临床 NK 细胞疗法的主要挑战。

EZH2 是 NK 细胞免疫活性的关键因素之一。EZH2 负调控 NK 细胞的增殖和活化。EZH2 失活或 EZH2 耗尽均会增加 NK 前体细胞并促进 NK 细胞的形成。此外, EZH2 阻断通过诱导 NKG2D、CD122、

Toll 样受体和颗粒酶的表达而增加成熟 NK 细胞的活性^[16]。这些说明靶向 NK 细胞中 EZH2 可能也是增强免疫疗法抗肿瘤效果的一种方式。

7 EZH2 和 B 细胞

肿瘤患者体内 T 细胞和 B 细胞的数量被认为是良好抗肿瘤临床疗效的标记^[36-39]。B 细胞通过分泌免疫球蛋白, 或者通过抗原递呈作用刺激 T 细胞, 或者直接杀死肿瘤细胞。鉴于这些特性, 其在肿瘤微环境中的抗肿瘤免疫反应引起了极大关注。T 细胞相关的免疫反应已成为治疗靶点, 但并非所有患者都能从这些治疗中受益。因此, 更好地了解 B 细胞和 B 细胞相关通路对于开发有效的癌症控制是必要的。

EZH2 在不同 B 细胞阶段表达不同, 并参与 B 细胞的增殖和分化, 在静止的幼稚 B 细胞中 EZH2 低表达, 并在相对成熟的 B 细胞中 EZH2 高表达^[17-19]。在 B 细胞中, EZH2 也可以抑制 CDKN1A 和 CDKN1B, 达到刺激 GC B 细胞增殖作用, 但 EZH2 会抑制 GC B 细胞向抗体分泌细胞(ASC)的终末分化^[19]。B 细胞中 EZH2 缺失会导致 ASC 细胞功能的缺陷, 这是由于 EZH2 缺失会造成 B 淋巴样细胞的发育和生发中心的形成受损。在流感病毒或细菌脂多糖的刺激下, 缺乏 EZH2 的 ASC 细胞表现出增殖受损、细胞数量减少、B 细胞谱系 TFs 的表达异常, 导致功能性 ASC 细胞数量减少^[19]。总之, 在免疫治疗中需要保留 B 细胞的功能, 而 B 细胞功能的保留需要依赖于完整的 EZH2 功能, 这可能一部分解释了 EZH2 抑制剂(系统性抑制 EZH2)无法达到令人满意的抗肿瘤疗效。

8 小 结

EZH2 在肿瘤细胞发生发展中具有关键作用, EZH2 也广泛参与了各种免疫细胞的调节, 介导其增殖、分化、活化及表型转化等重要过程。多种免疫细胞亚型的正常功能几乎都需要 EZH2, EZH2 抑制剂的全身应用可能引起复杂的生理病理变化, 一些免疫细胞在 EZH2 抑制剂的影响下出现增强的抗肿瘤作用; 然而, 另外一些免疫细胞在 EZH2 表达受到抑制后会表现出受损的抗肿瘤效果, 综合结果难以预测, 这可能是对 EZH2 进行系统性抑制所表现出有限抗肿瘤作用的原因。靶向特定细胞类型的精准治疗正在兴起, 各种纳米颗粒靶向递送可精确调节特定细胞类型中的 EZH2 表达^[40]。对不同免疫细胞亚型的 EZH2 表达或功能进行特异性操控, 而不是通过全身给予 EZH2 抑制剂来普遍抑制各种细胞的 EZH2 表达, 这也许能使 EZH2 抑制剂的抗肿瘤作用最大化。

参考文献

[1] VAN MIERLO G, VEENSTRA G J C, VER-

- MEULEN M, et al. The complexity of PRC2 subcomplexes[J]. *Trends Cell Biol*, 2019, 29(8):660-671.
- [2] DOBENECKER M W, PARK J S, MARCELLO J, et al. Signaling function of PRC2 is essential for TCR-driven T cell responses [J]. *J Exp Med*, 2018, 215(4):1101-1113.
- [3] WANG C S, OSHIMA M, SATO D, et al. Ezh2 loss propagates hypermethylation at T cell differentiation-regulating genes to promote leukemic transformation[J]. *J Clin Invest*, 2018, 128(9):3872-3886.
- [4] EMRAN A A, CHATTERJEE A, RODGER E J, et al. Targeting DNA methylation and EZH2 activity to overcome melanoma resistance to immunotherapy[J]. *Trends Immunol*, 2019, 40(4):328-344.
- [5] CHEN G B, SUBEDI K, CHAKRABORTY S, et al. Ezh2 regulates activation-induced CD8 (+) T cell cycle progression via repressing Cdkn2a and Cdkn1c expression[J]. *Front Immunol*, 2018, 9:549.
- [6] KAKARADOV B, ARSENIO J, WIDJAJA C E, et al. Early transcriptional and epigenetic regulation of CD8⁺ T cell differentiation revealed by single-cell RNA sequencing[J]. *Nat Immunol*, 2017, 18(4):422-432.
- [7] CHEN X Y, CAO G S, WU J L, et al. The histone methyltransferase EZH2 primes the early differentiation of follicular helper T cells during acute viral infection [J]. *Cell Mol Immunol*, 2020, 17(3):247-260.
- [8] WANG D, QUIROS J, MAHURON K, et al. Targeting EZH2 reprograms intratumoral regulatory T cells to enhance cancer immunity[J]. *Cell Rep*, 2018, 23(11):3262-3274.
- [9] GOSWAMI S, APOSTOLOU I, ZHANG J, et al. Modulation of EZH2 expression in T cells improves efficacy of anti-CTLA-4 therapy[J]. *J Clin Invest*, 2018, 128(9):3813-3818.
- [10] WU C, CHEN Z J, KUCHROO V K. Ezh2 lines up the chromatin in T regulatory cells [J]. *Immunity*, 2015, 42(2):201-203.
- [11] DUPAGE M, CHOPRA G, QUIROS J, et al. The chromatin-modifying enzyme Ezh2 is critical for the maintenance of regulatory T cell identity after activation[J]. *Immunity*, 2015, 42(2):227-238.
- [12] LI F Y, ZENG Z H, XING S J, et al. Ezh2 programs TFH differentiation by integrating phosphorylation-dependent activation of Bcl6 and polycomb-dependent repression of p19Arf[J]. *Nat Commun*, 2018, 9(1):5452.
- [13] HOU S D, CLEMENT R L, DIALLO A, et al. FoxP3 and Ezh2 regulate Tfr cell suppressive function and transcriptional program[J]. *J Exp Med*, 2019, 216(3):605-620.
- [14] YIN Y T, QIU S W, LI X P, et al. EZH2 suppression in glioblastoma shifts microglia toward M1 phenotype in tumor microenvironment[J]. *J Neuroinflammation*, 2017, 14(1):220.
- [15] QIU S W, HUANG D Q, YIN D L, et al. Suppression of tumorigenicity by microRNA-138 through inhibition of EZH2-CDK4/6-pRb-E2F1 signal loop in glioblastoma multiforme[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2013, 1832(10):1697-1707.
- [16] ARENAS-RAMIREZ N, SAHIN D, BOYMAN O. Epigenetic mechanisms of tumor resistance to immunotherapy[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2018, 75(22):4163-4176.
- [17] SU I H, BASAVARAJ A, KRUTCHINSKY A N, et al. Ezh2 controls B cell development through histone H₃ methylation and Igh rearrangement[J]. *Nat Immunol*, 2003, 4(2):124-131.
- [18] BÉGUELIN W, POPOVIC R, TEATER M, et al. EZH2 is required for germinal center formation and somatic EZH2 mutations promote lymphoid transformation[J]. *Cancer Cell*, 2013, 23(5):677-692.
- [19] GUO M Y, PRICE M J, PATTERSON D G, et al. EZH2 represses the B cell transcriptional program and regulates antibody-secreting cell metabolism and antibody production[J]. *J Immunol*, 2018, 200(3):1039-1052.
- [20] KAECH S M, CUI W G. Transcriptional control of effector and memory CD8⁺ T cell differentiation[J]. *Nat Rev Immunol*, 2012, 12(11):749-761.
- [21] HE S, LIU Y N, MENG L J, et al. Ezh2 phosphorylation state determines its capacity to

- maintain CD8⁺ T memory precursors for anti-tumor immunity[J]. *Nat Commun*, 2017, 8(1): 2125.
- [22] RUSS B E, OLSHANKSY M, SMALLWOOD H S, et al. Distinct epigenetic signatures delineate transcriptional programs during virus-specific CD8(+) T cell differentiation[J]. *Immunity*, 2014, 41(5): 853-865.
- [23] LONG H X, XIANG T, LUO J, et al. The tumor microenvironment disarms CD8⁺ T lymphocyte function via a miR-26a-EZH2 axis [J]. *Oncoimmunology*, 2016, 5(12): e1245267.
- [24] TUMES D J, ONODERA A, SUZUKI A, et al. The polycomb protein Ezh2 regulates differentiation and plasticity of CD4(+) T helper type 1 and type 2 cells[J]. *Immunity*, 2013, 39(5): 819-832.
- [25] YI S G, SUN J R, QIU L, et al. Dual role of EZH2 in cutaneous anaplastic large cell lymphoma: promoting tumor cell survival and regulating tumor microenvironment [J]. *J Invest Dermatol*, 2018, 138(5): 1126-1136.
- [26] FRYDRYCHOWICZ M, BORUCZKOWSKI M, KOLECKA-BEDNARCZYK A, et al. The dual role of Treg in cancer[J]. *Scand J Immunol*, 2017, 86(6): 436-443.
- [27] OVERACRE-DELGOFFE A E, CHIKINA M, DADEY R E, et al. Interferon- γ drives Treg fragility to promote anti-tumor immunity[J]. *Cell*, 2017, 169(6): 1130-1141.
- [28] CROTTY S. T follicular helper cell differentiation, function, and roles in disease[J]. *Immunity*, 2014, 41(4): 529-542.
- [29] GU-TRANTIEN C, LOI S, GARAUD S, et al. CD4⁺ follicular helper T cell infiltration predicts breast cancer survival[J]. *J Clin Invest*, 2013, 123(7): 2873-2892.
- [30] NURIEVA R I, CHUNG Y, MARTINEZ G J, et al. Bcl6 mediates the development of T follicular helper cells [J]. *Science*, 2009, 325(5943): 1001-1005.
- [31] YANG L, ZHANG Y. Tumor-associated macrophages: from basic research to clinical application[J]. *J Hematol Oncol*, 2017, 10(1): 58.
- [32] ZHANG X L, WANG Y, YUAN J, et al. Macrophage/microglial Ezh2 facilitates autoimmune inflammation through inhibition of Socs3 [J]. *J Exp Med*, 2018, 215(5): 1365-1382.
- [33] NEELE A E, DE WINTHER M P J. Repressing the repressor: Ezh2 mediates macrophage activation[J]. *J Exp Med*, 2018, 215(5): 1269-1271.
- [34] HAMAIDIA M, GAZON H, HOYOS C, et al. Inhibition of EZH2 methyltransferase decreases immunoediting of mesothelioma cells by autologous macrophages through a PD-1-dependent mechanism [J]. *JCI Insight*, 2019, 4(18): 128474.
- [35] MARCUS A, GOWEN B G, THOMPSON T W, et al. Recognition of tumors by the innate immune system and natural killer cells, Alt F W, editor, *advances in immunology*, Vol 122, San Diego: elsevier academic press Inc [Z]. 2014: 91-128.
- [36] KINOSHITA T, MURAMATSU R, FUJITA T, et al. Prognostic value of tumor-infiltrating lymphocytes differs depending on histological type and smoking habit in completely resected non-small-cell lung cancer [J]. *Ann Oncol*, 2016, 27(11): 2117-2123.
- [37] MIZUKAMI M, HANAGIRI T, YASUDA M N U, et al. Antitumor effect of antibody against a SEREX-defined antigen (UOEHL-1) on lung cancer xenotransplanted into severe combined immunodeficiency mice[J]. *Cancer Res*, 2007, 67(17): 8351-8357.
- [38] SHI J Y, GAO Q, WANG Z C, et al. Margin-infiltrating CD20(+) B cells display an atypical memory phenotype and correlate with favorable prognosis in hepatocellular carcinoma[J]. *Clin Cancer Res*, 2013, 19(21): 5994-6005.
- [39] TOKUNAGA R, NASEEM M, LO J H, et al. B cell and B cell-related pathways for novel cancer treatments[J]. *Cancer Treat Rev*, 2019, 73: 10-19.
- [40] DONG Y Z, SIEGWART D J, ANDERSON D G. Strategies, design, and chemistry in siRNA delivery systems [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2019, 144: 133-147.