

DOI: 10.13376/j.cblls/2015120

文章编号: 1004-0374(2015)07-0876-07

· 评述与综述 ·

EZH2: 调节癌症发展的多重表观遗传因子

冯浩, 高兴春, 沙保勇, 景晓红*

(西安医学院基础医学研究所细胞生物学转化医学研究室, 西安 710021)

摘要: 果蝇 *zeste* 基因增强子的人类同源物 2 (enhancer of *zeste* homolog 2, EZH2) 是表观遗传调控因子多梳抑制复合体 2 (polycomb repressive complex 2, PRC2) 的催化亚基, 可催化组蛋白 H3 第 27 位的赖氨酸三甲基化并沉默靶基因转录, 调控癌症进展及干细胞干性维持等多种生命活动。多项研究证明, EZH2 不仅具有经典的 PRC2 依赖的转录抑制作用, 还可通过非 PRC2 依赖的方式激活靶基因转录, 亦或通过其激活性或失活性的突变调节下游靶基因的活性。目前, 已在多种癌细胞中检测到了 EZH2 的过表达或突变, 并且其变化与癌症的恶性程度密切相关。因此, 靶向 EZH2 及其介导的信号通路的研究将成为一个全新的癌症基因治疗的方向。

关键词: 果蝇 *zeste* 基因增强子的人类同源物 2; 多梳抑制复合体 2; 组蛋白甲基化; 肿瘤

中图分类号: Q354; R394; R730.231 **文献标志码:** A

EZH2: a multi-faceted functional epigenetic regulator of cancer progression

FENG Hao, GAO Xing-Chun, SHA Bao-Yong, JING Xiao-Hong*

(Institute of Basic Medical Science, Xi'an Medical University, Xi'an 710021, China)

Abstract: Enhancer of *zeste* homolog 2 (EZH2) is a catalytic subunit of epigenetic regulator polycomb repressive complex 2 (PRC2), which trimethylates Lys 27 of histone H3, and leads to silence of the target genes that are involved in a variety of biological processes including tumor progression and stem cell maintenance. The accumulated evidence shows that, beside to its canonical PRC2-dependent transcriptional repression function, EZH2 also acts as a gene activator in a PRC2-independent manner, or regulates downstream gene activity through the activating mutations and inactivating mutations of EZH2 itself. Furthermore, overexpression and mutation of EZH2 have been detected in diverse cancers, and been associated with tumor malignancy. Therefore, targeting EZH2 and EZH2-mediated signaling pathway will provide us a novel targeted therapy for human cancer in the future.

Key words: EZH2; PRC2; histone methylation; neoplasms

在真核细胞发育的过程中, DNA 甲基化和去甲基化^[1]、组蛋白修饰^[2]、非编码 RNA 的调节作用^[3]等表观遗传学修饰过程在基因表达调控中具有重要的作用。这些过程与基因突变存在着本质的差异, 因为基因突变的产物很难恢复到原本的状态, 而表观遗传学修饰的产物却能够被特异的调控因子和靶向性的酶所逆转, 如 DNA 甲基转移酶、组蛋白甲基转移酶及组蛋白去乙酰酶等^[4]。目前多项研究已经证实, 表观遗传学修饰是癌症发生发展的重要原因之一^[5]。因此, 针对肿瘤进展过程中具有关键调控作用的表观遗传因子的研究对探讨全新的肿

瘤防治策略具有重要的意义。

果蝇 *zeste* 基因增强子的人类同源物 2 (enhancer of *zeste* homolog 2, EZH2) 为表观遗传抑制因子 PcG 家族 (polycomb group) 的重要成员之一, 为表观遗传调控因子多梳抑制复合体 2 (polycomb repressive complex 2, PRC2) 的催化亚基, 可通过其组蛋白甲基转移酶活性 (histone methyltransferase, HMTase)

收稿日期: 2015-03-16; 修回日期: 2015-05-06

基金项目: 国家自然科学基金项目(81301040, 81402063); 陕西省优势学科建设经费资助项目

*通信作者: E-mail: jingxh666@163.com; Tel: 18591972692

对组蛋白 H3 的第 27 位的赖氨酸进行三甲基化 (H3K27me3), 抑制靶基因转录, 参与调控细胞周期、细胞衰老、细胞决定、细胞分化及癌症等生理或病理过程^[6]。多项研究表明, 依赖于 EZH2 的组蛋白甲基化是造成抑癌基因沉默的一种潜在机制^[7]。此外, 还有研究发现, EZH2 也可以通过一种不依赖于 PRC2 的方式对非组蛋白进行甲基化来发挥功能; 或是与其他因子一起构成转录复合体来激活下游靶基因的转录, 提高靶基因的表达量^[8]; 还可以对于干细胞的干性维持及世代分化进行调控^[9]。因此, 由 EZH2 所介导的这种可抑制、亦可激活的“信号放松管制”状态被认为是造成诸如癌症等多种病理过程产生的内在原因。近年来, 在多种肿瘤组织中还可以检测到 EZH2 过表达或突变, 证明其与肿瘤的进展也具有密切的联系。本文拟综述近年来关于 EZH2 功能的最新研究成果, 并探讨其作用机制。

1 EZH2基因概述

EZH2 基因定位于人染色体 7q35 的位置上, 在基因组中覆盖了近 40 kb, 包含 20 个外显子, 编码一个含有 746 个氨基酸残基的蛋白质^[10], 因其全长 cDNA 序列与果蝇 zeste 基因增强子 E(z) 有 60.5%

的同源性而得名^[11]。EZH2 的功能结构域包括: (1) WD-40结合结构域 (WD-40 binding domain, WDB)、结构域 I 和 II, 主要参与 PRC2 复合体的形成; (2) 2 个 SANT (SWI3—ADA2—N-CoR—TFIIIB) 结构域, 主要作用是辅助与染色质重塑相关的因子与组蛋白之间发生相互作用; (3) 富含半胱氨酸 (CXC) 的结构域; (4) SET (su(var)3-9, enhancer of zeste, trithorax) 结构域, 位于 C 端进化上保守的催化结构域, 与 HMTase 活性有关^[7-8]。

2 EZH2作用的分子机制

2.1 依赖于PcG家族的转录抑制

早期研究认为, EZH2 可作为 PRC2 复合体的催化亚基来参与多个靶基因的转录抑制过程, 如 200 余种抑癌基因的失活过程^[12]。在基因沉默过程中, 细胞核中的 EZH2 与果蝇 zeste 基因抑制因子 (suppressor of zeste 12, SUZ12)、胚胎外胚层发育因子 (embryonic ectoderm development, EED)、视网膜母细胞瘤抑制因子相关蛋白 46/48 (retinoblastoma suppressor associated protein 46/48, RbAp46/48) 及脂肪细胞增强子结合蛋白 2 (adipocyte enhancer binding protein 2, AEBP2) 首先聚合形成 PRC2 复合体 (图

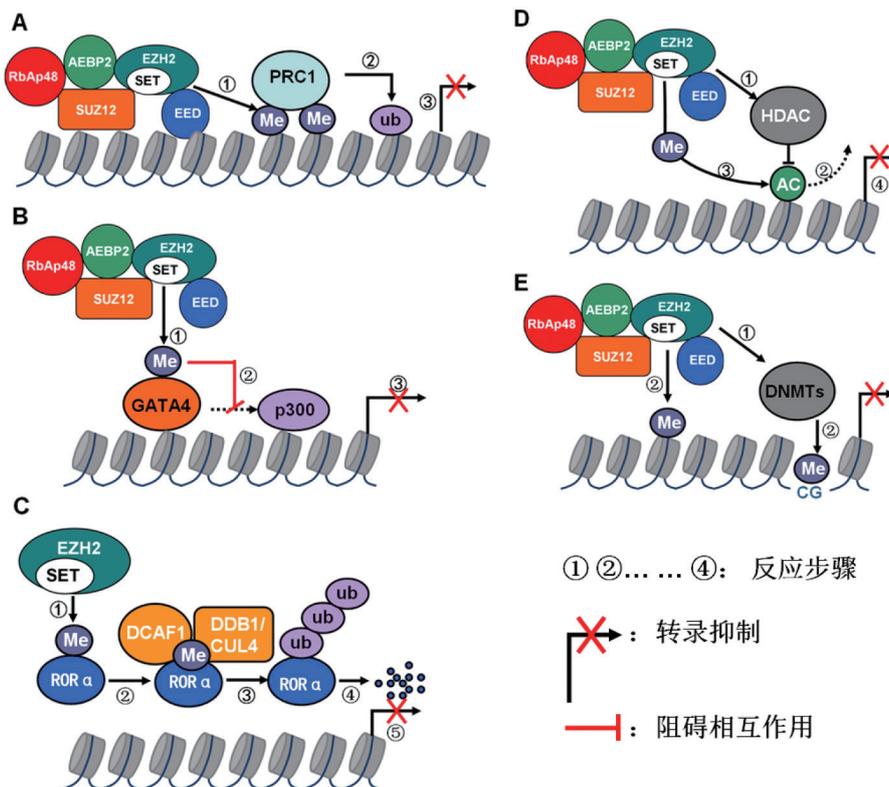


图1 EZH2依赖于PcG家族的转录调控的机制图示

1A), 随后 EZH2 中的催化结构域 SET 会催化与靶基因结合的组蛋白 H3 第 27 位的赖氨酸发生三甲基化 (H3K27me3)。而后与 PRC2 具有相似功能的多梳抑制复合体 1 (polycomb repressive complex 1, PRC1) 的亚基 chromobox 同源物 (CBX) 会识别组蛋白 H3 的甲基化位点并与之结合, PRC1 上的催化亚基环指蛋白 1 (ring finger protein 1, RING1) 会进一步催化组蛋白 H2A 第 119 位上的赖氨酸单泛素化 (H2AK119ub1), 抑制依赖于 RNA 聚合酶 II 的转录延伸反应, 从而抑制靶基因的转录^[13] (图 1A)。这种 PRC1 与 PRC2 相互协同的作用模式已经在多个研究中证实。近年来, 随着全基因组测序及染色质免疫共沉淀测序的完成, 研究者发现, 在一些基因上虽缺少 H2AK119ub1 的修饰位点, 却依然能够被 PRC2 识别并抑制转录^[14]。PRC1 也能够独立地聚合于靶基因上介导 H2AK119ub1 的发生, 而不需要 PRC2 的参与及 H3 组蛋白的甲基化^[15-16]。Tavares 等^[17]证实由 RING1-YY1 结合蛋白 (RING1 YY1 binding protein, RYBP) 及 PRC1 构成的 RYBP-PRC1 复合体, 可分别介导 PRC2 缺失型及野生型小鼠胚胎干细胞中 H2AK119ub1 的发生。证明 RYBP-PRC1 复合体在 PcG 靶基因座上的募集聚合以及 H2AK119ub1 的发生并非必需 PRC2 复合体的聚合, 且 H3K27me3、PRC1 和 PRC2 可相互独立地参与基因表达的调控过程。

研究还发现, EZH2 可与非组蛋白结合并诱导其甲基化, 间接调节基因的转录水平, 如由 PRC2 介导的心肌转录因子 GATA4 第 299 位的赖氨酸甲基化会抑制其与 p300 组蛋白乙酰转移酶的相互作用及其乙酰化活性, 从而减弱 GATA4 的转录活性并影响下游基因的表达^[18] (图 1B)。EZH2 也可使视黄酸相关孤儿受体 α (retinoid-related orphan receptor α , ROR α) 第 38 位的赖氨酸甲基化, 介导其被 Ddb1 和 Cul4 相关因子 1 (Ddb1 and Cul4 associated factors 1, DCAF1)、DNA 损伤结合蛋白 1 (DNA damage-binding protein 1, DDB1) 及 Cullin (Cul) 家族的 CUL4 所构成的 E3 泛素连接酶复合体识别并泛素化, 导致 ROR α 的降解及其靶基因转录水平的降低^[19] (图 1C)。

除了以上介绍的直接或间接调控靶基因转录水平的方式外, EZH2 还可与不同类型的表观遗传因子协同调控特定基因的表达, 如 PRC2 复合体可与组蛋白去乙酰酶 (histone deacetylase, HDAC) 相互作用, 促使组蛋白 H3 的 27 位的乙酰基脱去, 从而暴

露出赖氨酸侧链以便于实现 PRC2 介导的甲基化, 引起基因沉默^[20-21] (图 1D)。EZH2 也可作为平台与募集的 DNA 甲基化转移酶 (DNA methyltransferase, DNMT) DNMT1、DNMT3A 和 DNMT3B 相互作用, 共同完成基因 CpG 岛的甲基化, 维持染色质的深度抑制状态^[22] (图 1E)。下调 EZH2 的表达后, 基因转录水平会随之升高, DNA 甲基化程度降低, 失去 DNA 的高甲基化状态^[23]。研究发现, 正常细胞中通过 PRC2 介导的 H3K27me3 标记的 EZH2 靶基因与癌症细胞中异常的高甲基化的基因具有相对应的关系。据此推测, 在致癌诱因存在的条件下, EZH2 的表达异常升高, 会使正常发育过程中由 PRC2 介导的 H3K27me3 标记的靶基因转变为更高的甲基化状态, 从而改变靶基因的活性, 引起正常细胞向癌细胞的转化^[24]。因此, EZH2、DNMTs 及 HDACs 这 3 种表观遗传因子在癌细胞异常的基因表达调控过程中具有协同作用。在直肠癌、乳腺癌、肝癌、肺癌、卵巢癌、前列腺癌及急性早幼粒细胞白血病中, 均能够观察到这些因子间的相互作用^[20,24]。

2.2 不依赖于 PcG 家族的转录激活

近年来研究发现, 在细胞中还存在着一种非经典的 EZH2 调控机制, 即 EZH2 可通过一种不依赖于 PRC2 的方式而直接与其他因子一起构成转录复合物, 亦或是通过甲基化非组蛋白的方式来激活下游靶基因的转录。Lee 等^[25]在雌激素受体阴性的基底型乳腺癌细胞中发现, EZH2 可以与核因子 κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B) 的组成元件 RelA 和 RelB 构成三元复合物, 并激活 NF- κ B 的靶基因转录, 且不依赖其 HMTase 活性 (图 2A)。在雌激素受体阳性的管腔型乳腺癌细胞中, EZH2 与雌激素受体 (estrogen receptor, ER) 和 WNT 信号通路中的信号元件 T 细胞特异性转录因子 (T cell-specific transcription factor, TCF)/ β -连环蛋白 (β -catenin) 结合, 激活 ER 下游的靶基因, 如 *c-myc* 和 *cyclin D1* 的转录^[26] (图 2B)。Jung 等^[27]也证明, EZH2 能够在不依赖其 HMTase 活性条件下与增殖细胞核抗原相关因子 (PCNA-associated factor, PAF)、TCF 及 β -连环蛋白构成复合物, 促进 WNT 通路靶基因的反式激活, 促进肠道癌的发生 (图 2C)。

然而, EZH2 的 HMTase 活性对于 EZH2 所介导的基因激活也是必要的。Xu 等^[28]研究发现, 在非雄激素依赖的去势抵抗性前列腺癌细胞中, AKT 通路介导的 EZH2 第 21 位的丝氨酸磷酸化会促使 EZH2 与雄激素受体 (androgen receptor, AR) 结合,

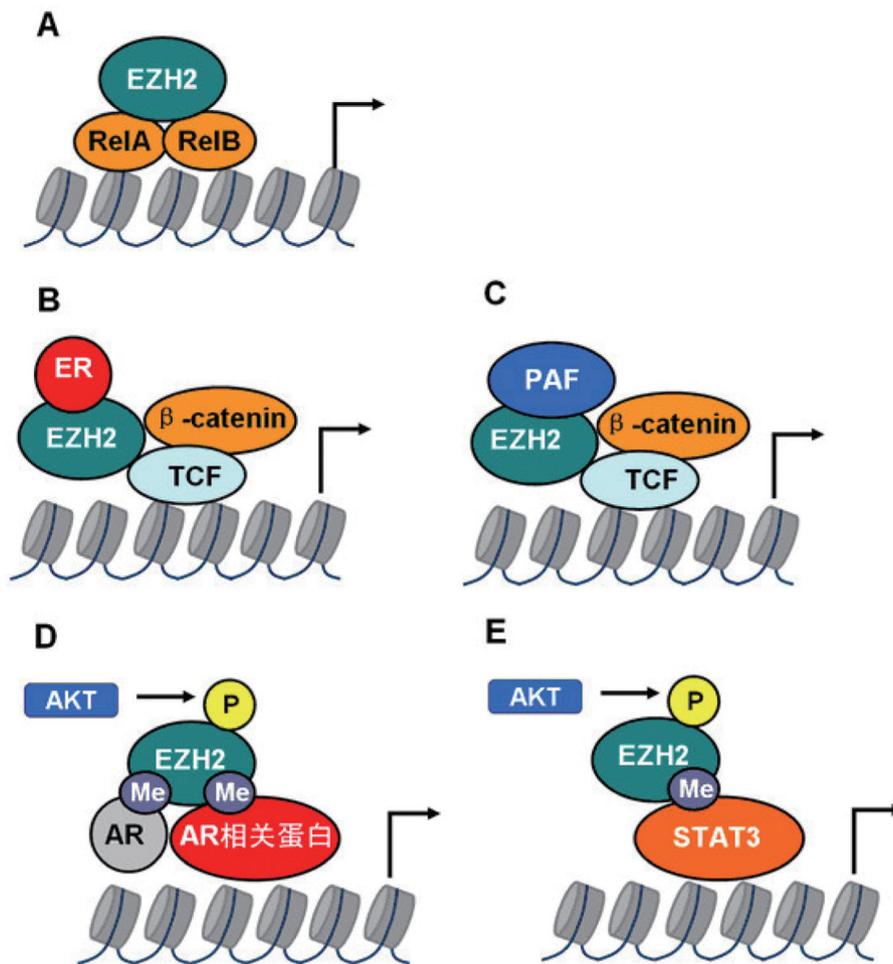


图2 EZH2不依赖于PcG家族的转录调控的机制图示

并使 AR 及 AR 相关蛋白甲基化, 导致下游靶基因的转录激活 (图 2D)。Kim 等^[29] 通过研究也发现, 在胶质瘤干细胞中, 相对于非干细胞样的肿瘤细胞而言, 会优先发生 AKT 介导的 EZH2 第 21 位的丝氨酸磷酸化, 使 EZH2 与转录活化因子 STAT3 发生相互作用, 磷酸化的 EZH2 与 STAT3 结合并引起其第 180 位的赖氨酸甲基化。甲基化的 STAT3 可增强其酪氨酸磷酸化活性, 引起下游基因的转录激活 (图 2E)。这与前文所介绍的 EZH2 所介导的甲基化 GATA4 和 ROR α 的作用结果刚好相反, 起到了转录激活作用。由此可见, EZH2 通过与不同的转录因子相互作用, 对靶基因的转录起到了不同的调节作用。

3 EZH2与癌症发生

目前在肺癌、肝癌、直肠癌、卵巢癌、乳腺癌、前列腺癌、膀胱癌及胶质瘤、淋巴瘤等多种类型的

癌或肿瘤组织中检测到了 EZH2 基因的过表达和突变。研究发现, 在肿瘤组织中过表达的 EZH2 与肿瘤的恶性程度、不良预后及低生存率密切相关^[6, 30-31], 如在早期的前列腺癌组织中仅能检测到很微弱的 EZH2 表达量的升高, 而在晚期的癌组织中, EZH2 的过表达已成为一种普遍存在的现象。在超过 50% 的激素耐受性前列腺癌组织样本中检测到了 EZH2 基因拷贝数的增加及相应蛋白表达的增强^[32]。通过对乳腺癌组织样本的芯片分析发现, 与正常乳腺细胞或非增殖性乳腺癌细胞相比, 浸润性乳腺癌及转移性乳腺癌组织样本中能够检测到 EZH2 表达量明显升高, 而且这种升高与乳腺癌的侵袭性和较差的临床预后密切相关。通过对乳腺上皮细胞非停滞性生长和细胞侵袭能力的检测证实, 乳腺细胞中相应的 EZH2 表达量升高会促进细胞的致癌性转化^[33]。在 EZH2 转基因小鼠模型中, 通过鼠乳腺癌病毒长末端重复序列 (mouse mammary tumor virus long terminal

repeat, MMTV-LTR) 过表达 EZH2 后, 会引起乳腺上皮的畸形生长^[34], 使 EZH2 表现出潜在的致癌能力。

在一些肿瘤发生的过程中, EZH2 突变也是一个重要的影响因素, 如在 22% 的源于 B 细胞生发中心 (germinal center B-cell, GCB) 的弥漫性巨 B 细胞淋巴瘤 (diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL) 及 7% 的滤泡性淋巴瘤组织中存在 EZH2 蛋白第 641 位 (Y641) 的酪氨酸突变^[35]。突变的位点恰好位于具有催化活性的 SET 结构域内, 导致该蛋白的功能发生改变。突变型与野生型相比依然保留了 HMTase 活性, 但甲基化位点偏好有所不同, 突变型的 EZH2 更优先进行的是组蛋白 H3 第 27 位的三甲基化, 而相对应的进行单甲基化及二甲基化的能力较弱。野生型的 EZH2 则刚好相反, 更倾向于催化 H3K27 的单甲基化及二甲基化过程^[36]。在 B 细胞淋巴瘤细胞中, 突变型 *EZH2* 基因往往与野生型构成杂合子而存在, 通过与过表达 EZH2 相似的方式, 协同提升靶基因的 H3K27me3 的水平来发挥调控作用^[37]。此外, 在不到 2%~3% 的淋巴瘤细胞系和原代淋巴瘤样本中, EZH2 第 677 位的丙氨酸还可以突变为甘氨酸 (A677G)^[36]。该突变型与 EZH2 第 641 位的酪氨酸突变功能相似, 也会引起 H3K27me3 水平急剧升高。但与前者不同, EZH2 的 A677G 突变可解除类似 Y641 突变体在三甲基化过程中对野生型的依赖, 同时催化未经修饰的、单甲基化及二甲基化的组蛋白 H3K27 位点完成三甲基化过程^[36]。

除此之外, 在 10%~13% 的骨髓增生性肿瘤样本、13% 的骨髓纤维化样本及 6% 的各种亚型的骨髓发育异常综合征样本中, 还可检测到更多类型的 EZH2 的突变, 并且这些突变分布于整个 EZH2 基因组上。与前文所提到的 Y641 和 A677 的突变不同, 这些 EZH2 的突变体多数会产生无义突变提前结束蛋白质翻译, 并导致其 HMTase 活性丧失^[38]。因此, 从这个角度来看, EZH2 也可以扮演肿瘤抑制因子的角色。综上所述, 这些研究揭示了无论是 EZH2 的过表达、激活性突变或失活性突变, 都与恶性肿瘤的发生密切相关。EZH2 在其调节下游基因转录过程中到底是通过何种机制发挥何种作用, 如何引起肿瘤的发生及发展, 还需要进一步的研究探讨。

4 靶向于 EZH2 及其调控通路的抗癌治疗策略

基于 EZH2 在肿瘤进展中的功能可知, 抑制 EZH2 的 HMTase 活性或其所参与的信号通路可作

为一个潜在的抗癌治疗方式。近年来, 研究人员通过使用一种名为 DZNep (3-deazaneplanocin A, 为一种 S-腺苷同型半胱氨酸水解酶抑制剂) 的小分子化合物, 可显著抑制胶质瘤干细胞、卵巢癌干细胞样细胞群、前列腺癌细胞及其干细胞中的甲基化作用并诱导 EZH2 降解, 最终抑制多种类型的肿瘤生长, 并减少瘤体的形成^[39]。但 DZNep 并非是 EZH2 特异性的抑制剂, 因此, 在其应用上仍然具有一定的局限性。

随着研究的不断深入, 目前已经开发出数种高效并且特异性较强的 EZH2 抑制剂, 如 GSK126、GSK343、EPZ005687、EPZ-6438 和 E11^[40] 等。其中 GSK126 和 EPZ-6438 是两种小分子物质, 为 S-腺苷甲硫氨酸的竞争性抑制剂, 与 EZH2 的结合活性和特异性最强, 能够显著抑制其 HMTase 活性。GSK126 还能有效抑制 EZH2 突变型的弥漫性巨 B 细胞淋巴瘤 (DLBCL) 细胞系的增殖。体内实验证明, GSK126 可抑制 EZH2 突变的 DLBCL 小鼠异体移植瘤模型的瘤体生长^[41]。因此, GSK126 的这种作用使其可以用于具有 EZH2 激活突变的 DLBCL 的临床治疗过程, 此外, 实验证实 EPZ-6438 也同样具有类似的作用。以上研究皆证实, 在癌细胞中, 无论 EZH2 是否发生突变, 以其甲基转移酶活性为靶点设计的药物分子均能表现出比较有效的抑癌能力。目前 EPZ-6438 已经被允许进入人类临床试验阶段, 验证其对晚期实体瘤和 B 细胞淋巴瘤的治疗作用^[40]。

此外, 通过 siRNAs 和 shRNAs 下调 EZH2 表达, 或对 EZH2 所参与的信号通路进行调控, 也能够抑制癌细胞的增殖及肿瘤瘤体的生长^[39]。研究显示, EZH2 的表达可上调 PAF1-ERK- β 连环蛋白通路的表达, 导致乳腺癌细胞的生存及增殖, 若阻断该信号通路则可能清除乳腺癌初始细胞, 抑制癌症发生^[39]。

5 展望

随着人类对癌症发生发展的研究进一步深入, 表观遗传学的修饰在癌症发生过程中的重要作用逐渐受到广泛关注。作为一种重要的表观调控因子, EZH2 既可通过 PRC2 依赖的经典途径或不依赖 PRC2 的途径来抑制或激活靶基因的表达调控癌症的发生和发展, 也可与癌症相关信号通路中的 ER/TCF/ β -catenin 或 RelA/RelB 等因子发生相互作用参与癌症发生的调控。此外, 在肿瘤的发生和发展过

程中, 还存在 EZH2 的过表达、激活性突变及失活性突变, 而且出现于不同类型的肿瘤组织中。这些结果表明, EZH2 发挥功能的机制依然十分复杂, 需要进行更深入的研究。目前, 在临床上仍未有 EZH2 的抑制剂被批准应用于人类抗癌治疗。基于 EZH2 的这种多重的调控机制, 深入研究 EZH2 及 EZH2 所介导的信号通路, 探讨其上下游分子及靶基因的功能, 将为探索靶向于 EZH2 的抗癌治疗策略提供有力的理论支持。

[参 考 文 献]

- [1] Rottach A, Leonhardt H, Spada F. DNA methylation-mediated epigenetic control. *J Cell Biochem*, 2009, 108(1): 43-51
- [2] Kouzarides T. Chromatin modifications and their function. *Cell*, 2007, 128(4): 693-705
- [3] Wapinski O, Chang HY. Long noncoding RNAs and human disease. *Trends Cell Biol*, 2011, 21(6): 354-61
- [4] Plumb JA, Steele N, Finn PW, et al. Epigenetic approaches to cancer therapy. *Biochem Soc Trans*, 2004, 32(Pt 6): 1095-7
- [5] Copeland RA, Solomon ME, Richon VM. Protein methyltransferases as a target class for drug discovery. *Nat Rev Drug Discov*, 2009, 8(9): 724-32
- [6] Sauvageau M, Sauvageau G. Polycomb group proteins: multi-faceted regulators of somatic stem cells and cancer. *Cell Stem Cell*, 2010, 7(3): 299-313
- [7] Tan JZ, Yan Y, Wang XX, et al. EZH2: biology, disease, and structure-based drug discovery. *Acta Pharmacol Sin*, 2014, 35(2): 161-74
- [8] Li LY. EZH2: novel therapeutic target for human cancer. *Biomedicine: Taipei*, 2014, 4: 1
- [9] Chen YH, Hung MC, Li LY. EZH2: a pivotal regulator in controlling cell differentiation. *Am J Transl Res*, 2012, 4(4): 364-75
- [10] Cardoso C, Mignon C, Hetet G, et al. The human EZH2 gene: genomic organisation and revised mapping in 7q35 within the critical region for malignant myeloid disorders. *Eur J Hum Genet*, 2000, 8(3): 174-80
- [11] Chen H, Rossier C, Antonarakis SE. Cloning of a human homolog of the *Drosophila* enhancer of zeste gene (EZH2) that maps to chromosome 21q22.2. *Genomics*, 1996, 38(1): 30-7
- [12] Simon JA, Lange CA. Roles of the EZH2 histone methyltransferase in cancer epigenetics. *Mutat Res*, 2008, 647(1-2): 21-9
- [13] Margueron R, Reinberg D. The polycomb complex PRC2 and its mark in life. *Nature*, 2011, 469(7330): 343-9
- [14] Ku M, Koche RP, Rheinbay E, et al. Genomewide analysis of PRC1 and PRC2 occupancy identifies two classes of bivalent domains. *PLoS Genet*, 2008, 4(10): e1000242
- [15] Sing A, Pannell D, Karaiskakis A, et al. A vertebrate polycomb response element governs segmentation of the posterior hindbrain. *Cell*, 2009, 138(5): 885-97
- [16] Leeb M, Pasini D, Novatchkova M, et al. Polycomb complexes act redundantly to repress genomic repeats and genes. *Genes Dev*, 2010, 24(3): 265-76
- [17] Tavares L, Dimitrova E, Oxley D, et al. RYBP-PRC1 complexes mediate H2A ubiquitylation at polycomb target sites independently of PRC2 and H3K27me3. *Cell*, 2012, 148(4): 664-78
- [18] He A, Shen X, Ma Q, et al. PRC2 directly methylates GATA4 and represses its transcriptional activity. *Genes Dev*, 2012, 26(1): 37-42
- [19] Lee JM, Lee JS, Kim H, et al. EZH2 generates a methyl degron that is recognized by the DCAF1/DDB1/CUL4 E3 ubiquitin ligase complex. *Mol Cell*, 2012, 48(4): 572-86
- [20] van der Vlag J, Otte AP. Transcriptional repression mediated by the human polycomb-group protein EED involves histone deacetylation. *Nat Genet*, 1999, 23(4): 474-8
- [21] Tie F, Furuyama T, Prasad-Sinha J, et al. The *Drosophila* polycomb group proteins ESC and E(Z) are present in a complex containing the histone-binding protein p55 and the histone deacetylase RPD3. *Development*, 2001, 128(2): 275-86
- [22] Vire E, Brenner C, Deplus R, et al. The Polycomb group protein EZH2 directly controls DNA methylation. *Nature*, 2006, 439(7078): 871-4
- [23] Kodach LL, Jacobs RJ, Heijmans J, et al. The role of EZH2 and DNA methylation in the silencing of the tumour suppressor RUNX3 in colorectal cancer. *Carcinogenesis*, 2010, 31(9): 1567-75
- [24] Schlesinger Y, Straussman R, Keshet I, et al. Polycomb-mediated methylation on Lys27 of histone H3 premarks genes for *de novo* methylation in cancer. *Nat Genet*, 2007, 39(2): 232-6
- [25] Lee ST, Li Z, Wu Z, et al. Context-specific regulation of NF- κ B target gene expression by EZH2 in breast cancers. *Mol Cell*, 2011, 43(5): 798-810
- [26] Shi B, Liang J, Yang X, et al. Integration of estrogen and Wnt signaling circuits by the polycomb group protein EZH2 in breast cancer cells. *Mol Cell Biol*, 2007, 27(14): 5105-19
- [27] Jung HY, Jun S, Lee M, et al. PAF and EZH2 induce Wnt/ β -catenin signaling hyperactivation. *Mol Cell*, 2013, 52(2): 193-205
- [28] Xu K, Wu ZJ, Groner AC, et al. EZH2 oncogenic activity in castration-resistant prostate cancer cells is polycomb-independent. *Science*, 2012, 338(6113): 1465-9
- [29] Kim E, Kim M, Woo DH, et al. Phosphorylation of EZH2 activates STAT3 signaling via STAT3 methylation and promotes tumorigenicity of glioblastoma stem-like cells. *Cancer Cell*, 2013, 23(6): 839-52
- [30] Zhang J, Chen L, Han L, et al. EZH2 is a negative prognostic factor and exhibits pro-oncogenic activity in glioblastoma. *Cancer Lett*, 2015, 356(2 Pt B): 929-36
- [31] Rabello Ddo A, Lucena-Araujo AR, Alves-Silva JC, et al. Overexpression of EZH2 associates with a poor prognosis in chronic lymphocytic leukemia. *Blood Cells Mol Dis*, 2015, 54(1): 97-102
- [32] Saramaki OR, Tammela TL, Martikainen PM, et al. The

- gene for polycomb group protein enhancer of zeste homolog 2 (EZH2) is amplified in late-stage prostate cancer. *Genes Chromosomes Cancer*, 2006, 45(7): 639-45
- [33] Kleer CG, Cao Q, Varambally S, et al. EZH2 is a marker of aggressive breast cancer and promotes neoplastic transformation of breast epithelial cells. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2003, 100(20): 11606-11
- [34] Li X, Gonzalez ME, Toy K, et al. Targeted overexpression of EZH2 in the mammary gland disrupts ductal morphogenesis and causes epithelial hyperplasia. *Am J Pathol*, 2009, 175(3): 1246-54
- [35] Morin RD, Johnson NA, Severson TM, et al. Somatic mutations altering EZH2 (Tyr641) in follicular and diffuse large B-cell lymphomas of germinal-center origin. *Nat Genet*, 2010, 42(2): 181-5
- [36] McCabe MT, Graves AP, Ganji G, et al. Mutation of A677 in histone methyltransferase EZH2 in human B-cell lymphoma promotes hypertrimethylation of histone H3 on lysine 27 (H3K27). *Proc Natl Acad Sci USA*, 2012, 109(8): 2989-94
- [37] Sneeringer CJ, Scott MP, Kuntz KW, et al. Coordinated activities of wild-type plus mutant EZH2 drive tumor-associated hypertrimethylation of lysine 27 on histone H3 (H3K27) in human B-cell lymphomas. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2010, 107(49): 20980-5
- [38] Chase A, Cross NC. Aberrations of EZH2 in cancer. *Clin Cancer Res*, 2011, 17(9): 2613-8
- [39] Chang CJ, Hung MC. The role of EZH2 in tumour progression. *Br J Cancer*, 2012, 106(2): 243-7
- [40] Helin K, Dhanak D. Chromatin proteins and modifications as drug targets. *Nature*, 2013, 502(7472): 480-8
- [41] McCabe MT, Ott HM, Ganji G, et al. EZH2 inhibition as a therapeutic strategy for lymphoma with EZH2-activating mutations. *Nature*, 2012, 492(7427): 108-12