

DOI: 10.13376/j.cbbs/2016125

文章编号: 1004-0374(2016)08-0928-05



陈德桂, 中国科学院上海生命科学研究院生物化学与细胞生物学研究所研究员, 国家重大科学研究计划“精子发生与成熟的表观遗传调控”首席科学家。现任中国生物化学与分子生物学会常务理事, *JBC* 等国际刊物编委。主要研究方向为组蛋白甲基化的表观遗传学。研究组近年来的主要研究工作包括: (1) 发现新的组蛋白赖氨酸去甲基化酶; (2) 研究组蛋白甲基化在癌症中的作用; (3) 研究组蛋白甲基化在男性不育中的作用。研究结果发表在 *PNAS* 等刊物上。

靶向Ezh2的肿瘤干细胞治疗策略

陈德桂

(中国科学院上海生命科学研究院生物化学与细胞生物学研究所, 上海 200031)

摘要: 众所周知, 癌症仍然是不治之症。其不治的一个可能原因是治疗癌症时没有能清除肿瘤干细胞, 从而导致复发, 因此, 清除肿瘤干细胞可能可以治愈癌症。研究发现, 组蛋白甲基转移酶 Ezh2 是肿瘤干细胞存活和生长所必需的, 抑制 Ezh2 的组蛋白甲基转移酶活性, 可能可以抑制肿瘤干细胞存活和生长, 从而治愈癌症。

关键词: 癌症; 肿瘤干细胞; Ezh2; 组蛋白甲基化; 表观遗传

中图分类号: Q75; R730.2 **文献标志码:** A

Targeting Ezh2 in cancer stem cells

CHEN De-Gui

(Institute of Biochemistry and Cell Biology, Shanghai Institutes for Biological Sciences,
Chinese Academy of Sciences, Shanghai 200031, China)

Abstract: Cancer is still a deadly disease. One of the reasons is that current cancer treatments do not eradicate cancer stem cells, which lead to relapse. Therefore, eradicating cancer stem cells may be able to cure cancer. Ezh2 is a histone methyltransferase and has been found to be essential for survival and growth of cancer stem cells. Therefore, the inhibition of Ezh2 methyltransferase activity may cure cancer by promoting apoptosis or inhibiting the growth of cancer stem cells.

Key words: cancer; cancer stem cell; Ezh2; histone methylation; epigenetics

1 肿瘤干细胞学说

与其他人类重大疾病如心脏病、脑血栓相比, 癌症死亡率仍高居不下^[1], 癌症仍然是不治之症。为什么研究几十年还是无法攻克癌症这个顽疾, 究其原因, 可能是人们对癌症发生、发展和复发的了解还不全面。传统观念认为, 每个癌症细胞都基本相同, 都可以无限生长, 只要找到方法消灭一个癌

症细胞, 或抑制一个癌症细胞的生长, 就可以消灭或抑制所有的癌症细胞, 从而消灭癌症。但现实告诉我们, 几乎所有的癌症治疗后都会复发, 说明不

收稿日期: 2016-04-20

基金项目: 中国科学院“干细胞与再生医学研究”战略性先导科技专项(XDA01040402)

通信作者: E-mail: cdchen@sibcb.ac.cn

是每个癌症细胞都一样。肿瘤干细胞假说能很好地解释这个现象, 该假说认为: 一个癌症组织中不是所有的细胞都是一样的, 不同细胞对癌症发生、发展和复发的贡献是不一样的, 有的能够形成癌症, 有的不能形成癌症; 有的耐药, 有的不耐药。尽管传统的癌症治疗方法抑制或消灭了大部分癌症细胞, 但仍有一些肿瘤干细胞存活着, 它们可以复发, 发展成新的癌症。

肿瘤干细胞假说已经得到很多实验数据的支持。通过体外细胞克隆形成能力的实验, 20世纪70年代就已经发现, 癌症组织中含有不同克隆形成能力的细胞组分^[2], 而且不同组分对癌症治疗药物有不同的敏感性^[3]。后来通过免疫缺陷小鼠进行体内移植瘤实验, 证明白血病中确实存在肿瘤干细胞^[4]。该研究通过细胞表面标记物 CD34 和 CD38 把白血病细胞分成两部分, 把表达 CD34 但不表达 CD38 的白血病细胞移植到免疫缺陷小鼠体内可以形成白血病, 而把相同数量的、不表达 CD34 但表达 CD38 的白血病细胞移植到免疫缺陷小鼠体内却不能形成白血病, 说明不同白血病细胞发展成白血病的能力是不一样的。通过表面标记物分离纯化实体瘤癌症细胞, 并在免疫缺陷小鼠体内进行移植瘤形成能力的测试, 发现很多癌症都存在这种现象, 这些癌症包括胶质瘤^[5-6]、乳腺癌^[7]、结肠癌^[8]、胰腺癌^[9]、前列腺癌^[10]、卵巢癌^[11]和黑色素瘤^[12]等。2012年报道了一个小鼠体内细胞标记跟踪实验, 更好地证明了肿瘤干细胞的起源和存在^[13]。该实验通过敲除一个抑癌基因 APC, 可以使表达 Lgr5⁺ 的小鼠胃肠干细胞变成癌症起始细胞, 每个起始细胞带有不同的颜色标记, 待癌症形成后, 发现一个小鼠的癌症组织中存在带有不同颜色的细胞团, 而且带有同一颜色的每一个细胞团含有不同分化程度的癌症细胞, 说明一个癌症细胞团来自于一个癌症起始细胞(同个颜色), 而一个细胞团含有肿瘤干细胞及其衍生形成的不同分化程度的癌症细胞。

那么, 消除肿瘤干细胞能否消灭癌症呢? 细胞和动物实验表明是可行的。通过细胞染色发现, 黑色素瘤有少于 2% 的细胞同时表达黑色素瘤细胞抗原和 CD20 表面抗原, 通过细胞分选获得这群细胞后, 其在免疫缺陷小鼠中有很强的肿瘤形成能力, 而且形成的肿瘤其组织学和所含的细胞种类与原来的肿瘤一样, 说明同时表达黑色素瘤细胞抗原和 CD20 表面抗原的细胞中含有黑色素瘤肿瘤干细胞^[14]。通过构建表面特异抗原, 特异性地诱导 T 细胞活化,

能够消除同时表达黑色素瘤细胞抗原和 CD20 表面抗原的肿瘤干细胞, 从而消灭黑色素瘤; 但消除表达别的表面抗原的癌症细胞, 发现不能消灭黑色素瘤, 说明黑色素瘤中不同细胞的成瘤性是不一样的, 消除同时表达黑色素瘤细胞抗原和 CD20 表面抗原的黑色素瘤肿瘤干细胞, 就可以消灭黑色素瘤^[14]。

另一个实验证明通过消除肿瘤干细胞就可以消灭癌症的例子来自于一个胶质瘤干细胞实验^[15]。在这个实验中, 通过在小鼠中敲除 *nfl*、*p53* 和 *pten* 三个抑癌基因, 可以使神经干细胞变成肿瘤干细胞, 进而发展成胶质瘤, 该胶质瘤含有快速生长的癌细胞和肿瘤干细胞。使用临床上用于治疗胶质瘤的 DNA 烷化剂, 可以抑制快速生长的癌细胞, 达到减小肿瘤的作用, 但治疗后肿瘤都复发。而如果在肿瘤干细胞中诱导自杀基因表达, 可以消除肿瘤干细胞, 从而消灭肿瘤, 胶质瘤的复发也得到了控制。这些数据表明, 消除肿瘤干细胞可以有效地消灭癌症, 而且说明肿瘤干细胞是肿瘤治疗后复发的原因。

2 Ezh2是一个重要的表观遗传调控酶

表观遗传是指在 DNA 序列不发生改变的情况下, 发生可遗传的基因表达与细胞功能的改变。生活中经常看到表观遗传现象, 比如, 一个人含有各种各样的细胞: 皮肤细胞、肝脏细胞、神经细胞等, 虽然它们是由同一个受精卵发育分化衍生出来的, 具有相同的 DNA 序列, 但是各种细胞都有不一样的外形及功能。由一个细胞发育成不同种类的细胞, DNA 序列不发生改变, 但功能改变了, 这就是表观遗传现象。表观遗传的分子基础主要有四种: DNA 修饰、组蛋白修饰、非编码 RNA 以及染色质重塑等, 它们都由相应的表观遗传调控酶控制, 可以通过调节染色体结构和基因表达, 参与生殖、发育、疾病发生和发展等所有生命过程。

Ezh2 是一个组蛋白赖氨酸甲基转移酶, 负责催化形成组蛋白 H3 第 27 位赖氨酸 (H3K27) 甲基化^[16]。在正常生理条件下, Ezh2 与多个蛋白质形成多梳蛋白质复合物 II, 而多梳蛋白质复合物 II 的形成是其组蛋白甲基转移酶所必需的^[17-19]。H3K27 的组蛋白甲基化可招募多梳蛋白质复合物 I^[16], 引起组蛋白泛素化等染色质的变化, 导致染色质更加致密, 使得转录机器难以接近和聚集, 从而抑制基因转录。敲除 Ezh2 或其多梳蛋白质复合物成员, 导致 H3K27 甲基丧失, 胚胎无法着床而死亡^[19-20], 说明 Ezh2 的组蛋白甲基转移酶活性控制胚胎发育。

在癌症等异常生理情况下,过量表达的 Ezh2 也可以不需要形成多梳蛋白质复合物,通过与其他蛋白如雄激素受体等相互作用,激活基因的转录,从而促进癌症的发生发展^[21]。

3 Ezh2是一个具有广泛应用前景的癌症治疗药物靶点

最早报道 Ezh2 与癌症相关的研究出现在 2002 年^[22],该研究通过基因芯片的表达谱分析,发现耐药的前列腺癌高表达 Ezh2,而且发现 Ezh2 的表达水平与前列腺癌患者预后相关;使用 siRNA 敲低 Ezh2 的表达,能够抑制前列腺癌细胞的生长;还发现 Ezh2 是一个转录抑制因子,抑制很多基因的表达。而 H3K27 甲基化是一个转录抑制性组蛋白修饰,正好与发现 Ezh2 是 H3K27 的组蛋白赖氨酸甲基转移酶相吻合^[16]。同一个实验室又发现^[23],Ezh2 在乳腺癌中高表达,其表达水平与乳腺癌的恶性程度具有高度相关性,并与患者预后紧密相关;高表达 Ezh2,可以在体外细胞培养条件下促进乳腺正常上皮细胞癌化,其促进癌化作用需要其组蛋白甲基转移酶结构域。后来多个实验室陆续发现,Ezh2 在多种癌症组织中高表达,这些癌症包括肺癌^[24]、皮肤癌^[25-26]、肝癌^[27]和肾癌^[28]等。通过 siRNA 敲低实验证明,Ezh2 是很多癌症细胞生存和生长所必需的^[26, 28-29]。除了在癌症组织中高表达,并可以促进癌症发生发展外,Ezh2 在癌症组织中也有高频率的氨基酸突变。通过淋巴瘤组织的全基因组分析发现,Ezh2 在淋巴瘤组织中有高频率的氨基酸突变,该突变发生在第 641 位的酪氨酸和第 677 位的丙氨酸残基上^[30-31]。进一步研究发现,该氨基酸突变增强了其组蛋白赖氨酸甲基转移酶活性^[32-33]。这些数据表明,Ezh2 与癌症发生发展相关,其组蛋白赖氨酸甲基转移酶活性是有潜力的癌症治疗药物靶点。

组蛋白 H3K27 甲基化及其甲基转移酶 Ezh2 对胚胎干细胞和成体干细胞的维持和增殖至关重要。同样,Ezh2 也是肿瘤干细胞维持和增殖不可缺失的。胶质瘤干细胞研究发现,通过 siRNA 敲低 Ezh2,或通过药物抑制 Ezh2 的甲基转移酶活性,可以抑制胶质瘤干细胞的自我更新能力,并抑制胶质瘤干细胞的成瘤能力^[34]。通过基因芯片的表达谱分析发现,胶质瘤干细胞高表达 Ezh2,使用 siRNA 敲低 Ezh2 的表达,能够抑制胶质瘤细胞的生长^[35]。乳腺癌干细胞研究发现,Ezh2 在乳腺癌干细胞中高表达,通过 siRNA 敲低 Ezh2,可以抑制乳腺癌干细胞的成

瘤能力,而高表达 Ezh2 则促进乳腺癌干细胞的成瘤能力^[36-37]。机制研究发现,Ezh2 可通过降低 DNA 断裂修复基因的表达,抑制 DNA 断裂修复能力,从而促进癌症干细胞的生长^[36, 38]。研究发现,Ezh2 在多种癌症的肿瘤干细胞呈现高表达,这些癌症包括前列腺癌^[39]、子宫癌^[40]、胰腺癌^[37]和皮肤癌^[41]等,通过 siRNA 敲低 Ezh2,能够抑制肿瘤干细胞的生长^[41],或者促进肿瘤干细胞的凋亡^[37, 42]。这些数据表明,Ezh2 是肿瘤干细胞的重要调控因子,通过靶向 Ezh2 消除肿瘤干细胞,可能是癌症治疗的有效策略。

4 Ezh2的药物开发

由于 Ezh2 及其甲基转移酶活性是有广泛应用前景的癌症治疗药物靶点,Ezh2 甲基转移酶活性的抑制剂有可能能用于很多癌症的治疗,因此,开发 Ezh2 的抑制剂就成为很多药物公司的重要项目,2012 年,三家药物公司同时公开发表文章报道开发 Ezh2 的抑制剂。使用多梳蛋白质复合物进行高通量筛选及药物化学改造,葛兰素史克(GSK)发现,GSK126 可高效地抑制野生型和突变型 Ezh2 的 H3K27 甲基转移酶活性($K_i = 0.5 \sim 3 \text{ nmol/L}$),而对其他组蛋白甲基转移酶几乎没有抑制能力,即使是高度相似的同工酶 Ezh1,其抑制能力也降低了 99.33%,说明该抑制剂有极高的特异性。该抑制剂是一种吡啶酮-苯甲酰胺类衍生物,可以明显地抑制表达突变型 Ezh2 的淋巴瘤细胞和肿瘤的生长,激活基因的表达,但不能抑制表达野生型 Ezh2 的淋巴瘤细胞和肿瘤的生长^[43]。诺华公司和 Epizyme 公司也有相似的报道^[44-45]。这两家公司各自开发的抑制剂也是吡啶酮-苯甲酰胺类衍生物,它们都是特异性强、高效抑制 Ezh2 甲基转移酶活性的抑制剂,该抑制剂对突变型 Ezh2 依赖的淋巴瘤有明显的生长抑制能力,说明抑制 Ezh2 的组蛋白甲基转移酶活性可有效地治疗带有突变型 Ezh2 的淋巴瘤。

坐落于美国波士顿,以开发表观遗传调控因子调节剂为主的药物公司 Epizyme,开发了 Ezh2 甲基转移酶抑制剂 EPZ-6438(Tazemetostat),并已经开展了针对复发淋巴瘤的 I 期临床试验,获得了很好的结果^[46]。对 16 位复发淋巴瘤患者进行临床试验后统计发现,有 9 位患者获得了明显的疗效,其中 4 位患者的疗效可以维持 19 个月,说明该抑制剂有明显的治疗复发淋巴瘤的效果。根据这一重要结果,Epizyme 已经开始了多中心的、检测 Tazemetostat

适应性患者的 II 期临床试验。由于一些复发肉瘤也依赖于 Ezh2, Epizyme 也几乎同时进行了 Tazemetostat 治疗复发肉瘤的 I 期临床研究, 获得了很好的结果, 包括超过一年的治疗效果, 患者的癌症得到很好的控制, 因此, 该临床研究也已经进入了 II 期临床试验^[47]。

同样坐落于美国波士顿, 以开发表观遗传调控因子调节剂为主的另一家药物公司 Constellation, 也开发了 Ezh2 甲基转移酶抑制剂, 并开始了靶向 Ezh2、治疗淋巴瘤的 I 期临床试验, 检测其开发的 Ezh2 抑制剂 CPI-1205 的治疗效果^[48]。

5 展望

由于组蛋白 H3K27 甲基化及其甲基转移酶 Ezh2 与很多癌症有关, 很多药物公司都有开发 Ezh2 抑制剂的项目, 相信在不久的将来能看到 Ezh2 抑制剂被用于癌症的治疗, 造福人类。由于表观遗传是很多疾病的基础, 其变化又是可逆可调的, 因此, 表观遗传调控因子有可能成为激酶后时代最重要的药物靶点群, 很多药物公司也都针对不同的表观遗传调控因子开发药物。可望在不久的将来, 表观遗传药物将为疾病治疗带来革命性的影响。

[参 考 文 献]

- [1] Kolata G. As other death rates fall, cancer's scarcely moves[N/OL]. New York Times, 2009-04-24 (A17). <http://www.nytimes.com/2009/04/24/health/policy/24cancer.html>
- [2] Hamburger AW, Salmon SE. Primary bioassay of human tumor stem cells. *Science*, 1977, 197: 461-3
- [3] Salmon SE, Hamburger AW, Soehnlen B, et al. Quantitation of differential sensitivity of human-tumor stem cells to anticancer drugs. *N Engl J Med*, 1978, 298: 1321-7
- [4] Bonnet D, Dick JE. Human acute myeloid leukemia is organized as a hierarchy that originates from a primitive hematopoietic cell. *Nat Med*, 1997, 3: 730-7
- [5] Singh SK, Clarke ID, Terasaki M, et al. Identification of a cancer stem cell in human brain tumors. *Cancer Res*, 2003, 63: 5821-8
- [6] Singh SK, Hawkins C, Clarke ID, et al. Identification of human brain tumour initiating cells. *Nature*, 2004, 432: 396-401
- [7] Al-Hajj M, Wicha MS, Benito-Hernandez A, et al. Prospective identification of tumorigenic breast cancer cells. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2003, 100: 3983-8
- [8] O'Brien CA, Pollett A, Gallinger S, et al. A human colon cancer cell capable of initiating tumour growth in immunodeficient mice. *Nature*, 2007, 445: 106-10
- [9] Li C, Heidt DG, Dalerba P, et al. Identification of pancreatic cancer stem cells. *Cancer Res*, 2007, 67: 1030-7
- [10] Maitland NJ, Collins AT. Prostate cancer stem cells: a new target for therapy. *J Clin Oncol*, 2008, 26: 2862-70
- [11] Zhang S, Balch C, Chan MW, et al. Identification and characterization of ovarian cancer-initiating cells from primary human tumors. *Cancer Res*, 2008, 68: 4311-20
- [12] Schatton T, Murphy GF, Frank NY, et al. Identification of cells initiating human melanomas. *Nature*, 2008, 451: 345-9
- [13] Schepers AG, Snippert HJ, Stange DE, et al. Lineage tracing reveals Lgr5⁺ stem cell activity in mouse intestinal adenomas. *Science*, 2012, 337: 730-5
- [14] Schmidt P, Kopecky C, Hombach A, et al. Eradication of melanomas by targeted elimination of a minor subset of tumor cells. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2011, 108: 2474-9
- [15] Chen J, Li Y, Yu TS, et al. A restricted cell population propagates glioblastoma growth after chemotherapy. *Nature*, 2012, 488: 522-6
- [16] Cao R, Wang L, Wang H, et al. Role of histone H3 lysine 27 methylation in polycomb-group silencing. *Science*, 2002, 298: 1039-43
- [17] Cao R, Zhang Y. SUZ12 is required for both the histone methyltransferase activity and the silencing function of the EED-EZH2 complex. *Mol Cell*, 2004, 15: 57-67
- [18] Montgomery ND, Yee D, Chen A, et al. The murine polycomb group protein Eed is required for global histone H3 lysine-27 methylation. *Curr Biol*, 2005, 15: 942-7
- [19] Pasini D, Bracken AP, Jensen MR, et al. Suz12 is essential for mouse development and for EZH2 histone methyltransferase activity. *EMBO J*, 2004, 23: 4061-71
- [20] O'Carroll D, Erhardt S, Pagani M, et al. The polycomb-group gene Ezh2 is required for early mouse development. *Mol Cell Biol*, 2001, 21: 4330-6
- [21] Xu K, Wu ZJ, Groner AC, et al. EZH2 oncogenic activity in castration-resistant prostate cancer cells is polycomb-independent. *Science*, 2012, 338: 1465-9
- [22] Varambally S, Dhanasekaran SM, Zhou M, et al. The polycomb group protein EZH2 is involved in progression of prostate cancer. *Nature*, 2002, 419: 624-9
- [23] 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: 11606-11
- [24] Breuer RH, Snijders PJ, Smit EF, et al. Increased expression of the EZH2 polycomb group gene in BMI-1-positive neoplastic cells during bronchial carcinogenesis. *Neoplasia*, 2004, 6: 736-43
- [25] McHugh JB, Fullen DR, Ma L, et al. Expression of polycomb group protein EZH2 in nevi and melanoma. *J Cutan Pathol*, 2007, 34: 597-600
- [26] Kidani K, Osaki M, Tamura T, et al. High expression of EZH2 is associated with tumor proliferation and prognosis in human oral squamous cell carcinomas. *Oral Oncol*, 2009, 45: 39-46
- [27] Sasaki M, Ikeda H, Itatsu K, et al. The overexpression of

- polycomb group proteins Bmi1 and EZH2 is associated with the progression and aggressive biological behavior of hepatocellular carcinoma. *Lab Invest*, 2008, 88: 873-82
- [28] Wagener N, Holland D, Bulkescher J, et al. The enhancer of zeste homolog 2 gene contributes to cell proliferation and apoptosis resistance in renal cell carcinoma cells. *Int J Cancer*, 2008, 123: 1545-50
- [29] Yonemitsu Y, Imazeki F, Chiba T, et al. Distinct expression of polycomb group proteins EZH2 and BMI1 in hepatocellular carcinoma. *Hum Pathol*, 2009, 40: 1304-11
- [30] 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: 181-5
- [31] 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: 2989-94
- [32] Yap DB, Chu J, Berg T, et al. Somatic mutations at EZH2 Y641 act dominantly through a mechanism of selectively altered PRC2 catalytic activity, to increase H3K27 trimethylation. *Blood*, 2011, 117: 2451-9
- [33] 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: 20980-5
- [34] Suva ML, Riggi N, Janiszewska M, et al. EZH2 is essential for glioblastoma cancer stem cell maintenance. *Cancer Res*, 2009, 69: 9211-8
- [35] Orzan F, Pellegatta S, Poliani PL, et al. Enhancer of Zeste 2 (EZH2) is up-regulated in malignant gliomas and in glioma stem-like cells. *Neuropathol Appl Neurobiol*, 2011, 37: 381-94
- [36] Chang CJ, Yang JY, Xia W, et al. EZH2 promotes expansion of breast tumor initiating cells through activation of RAF1-beta-catenin signaling. *Cancer Cell*, 2011, 19: 86-100
- [37] van Vlerken LE, Kiefer CM, Morehouse C, et al. EZH2 is required for breast and pancreatic cancer stem cell maintenance and can be used as a functional cancer stem cell reporter. *Stem Cells Transl Med*, 2013, 2: 43-52
- [38] Stefansson OA, Esteller M. EZH2-mediated epigenetic repression of DNA repair in promoting breast tumor initiating cells. *Breast Cancer Res*, 2011, 13: 309
- [39] Li K, Liu C, Zhou B, et al. Role of EZH2 in the growth of prostate cancer stem cells isolated from LNCaP cells. *Int J Mol Sci*, 2013, 14: 11981-93
- [40] Rizzo S, Hersey JM, Mellor P, et al. Ovarian cancer stem cell-like side populations are enriched following chemotherapy and overexpress EZH2. *Mol Cancer Ther*, 2011, 10: 325-35
- [41] Fisher ML, Adhikary G, Grun D, et al. The Ezh2 polycomb group protein drives an aggressive phenotype in melanoma cancer stem cells and is a target of diet derived sulforaphane. *Mol Carcinog*, 2015 [Epub ahead of print]
- [42] Adhikary G, Grun D, Balasubramanian S, et al. Survival of skin cancer stem cells requires the Ezh2 polycomb group protein. *Carcinogenesis*, 2015, 36: 800-10
- [43] McCabe MT, Ott HM, Ganji G, et al. EZH2 inhibition as a therapeutic strategy for lymphoma with EZH2-activating mutations. *Nature*, 2012, 492: 108-12
- [44] Knutson SK, Wigle TJ, Warholc NM, et al. A selective inhibitor of EZH2 blocks H3K27 methylation and kills mutant lymphoma cells. *Nat Chem Biol*, 2012, 8: 890-6
- [45] Qi W, Chan H, Teng L, et al. Selective inhibition of Ezh2 by a small molecule inhibitor blocks tumor cells proliferation. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2012, 109: 21360-5
- [46] Epizyme presents updated data from ongoing phase I study of Tazemetostat showing objective, durable responses in relapsed or refractory non-hodgkin lymphoma [N/OL]. 2015-09-26. <http://www.epizyme.com>
- [47] Epizyme announces updated Tazemetostat phase I data showing clinical activity in a broader range of adults with INI1-negative and SMARCA4-negative solid tumors[N/OL]. 2015-09-26. <http://www.epizyme.com>
- [48] Constellation pharmaceuticals initiates clinical development of CPI-1205, a novel inhibitor of Ezh2, in patients with lymphoma[N/OL]. 2015-04-28. <http://www.constellationpharma.com>