

治疗 B 细胞淋巴瘤的 EZH2 抑制剂

SA18008103 蒋红

中国科学技术大学 生命科学学院, 安徽 合肥 230022

摘要 B 细胞淋巴瘤的发生发展过程涉及多种关键基因和表观遗传的改变。其中, 组蛋白甲基转移酶活性亚基 EZH2 的突变具有重要作用, 突变的 EZH2 能改变染色质结构并引起调控细胞周期和细胞命运的基因网络的异常, 促进 B 细胞淋巴瘤的发生。细胞甲基化水平的改变是 B 细胞淋巴瘤的一个特征, 靶向 EZH2 能调节异常的甲基化水平, 可能用于 B 细胞淋巴瘤的治疗。本文介绍了 B 细胞淋巴瘤及 EZH2 在其中的作用机制, 综述了 EZH2 抑制剂的研发进展和应用前景, 以帮助理解和开发安全有效的治疗 B 细胞淋巴瘤的药物。

关键词 B 细胞淋巴瘤; EZH2; EZH2 抑制剂

引言

癌症的发生和演化并非由基因突变完全决定, 表观修饰的改变在其中也起着显著的作用。人类恶性肿瘤细胞中, 染色质蛋白、DNA 甲基化水平、染色质结构和调节元件活性都发生了改变, 进而发生分化阻滞或表观遗传重编程。

细胞表观修饰的稳态取决于多梳家族抑制物、三空腔家族激活物和核小体重塑子等的互动。编码这些因子的基因突变会影响稳态, 可能使细胞发生癌变。如在几种淋巴瘤亚类和黑色素瘤中, 多梳蛋白复合物 2(PRC2)的催化亚基 EZH2 都发生了功能获得性突变。

PRC2 在 B 细胞发育过程中发挥了关键的作用, 在生发中心 B 细胞中高表达, 在 B 细胞开始分化后很快下调, 以激活决定细胞命运的基因。EZH2 获得性突变的 PRC2 甲基转移酶活性高, 因而在 EZH2 突变型淋巴瘤中 H3K27 三甲基化水平高, 晚期基因的位点缺少活化的染色质标记。在弥漫性大 B 细胞淋巴瘤(DLBCL)中, DNA 甲基化异常并与临床预后相关。因此调节组蛋白甲基化的药物可能应用于 B 细胞淋巴瘤治疗。

目前, 靶向表观遗传机制的药物在急性髓系白血病、骨髓增生异常综合征、多发性骨髓瘤和 T 细胞淋巴瘤中已有临床应用。FDA 批准的表观修饰制剂包括组蛋白去乙酰化抑制剂 vorinostat、romidepsin、panobinostat 和 belinostat, DNA 甲基转移酶抑制剂 azacitidine、decitabine 和异柠檬酸脱氢酶抑制剂 enasidenib 和 ivosidenib。而 EZH2 抑制剂目前多在临床前研究, 这些新型制剂很有可能带来淋巴瘤治疗的革新。

本文将介绍 B 细胞淋巴瘤及 EZH2 对其的影响, 综述已进入临床研究的 EZH2 抑制剂,

并讨论其耐受及药物联用等应用问题。

1 B 细胞淋巴瘤

B 细胞淋巴瘤中最常见的是滤泡型淋巴瘤 (FL) 和 DLBCL。FL 发生缓慢, 早期 FL 的存活时间中位数为 14 年, 无法治愈^[1], 每年发生率约 3-4/100000, 占了 NHL 的 20%^[2]。FL 可能多次复发, 每年有 2-3% 的风险演变为更为难治、更为恶性的肿瘤^[3]。DLBCL 具有侵袭性, 临床特征多样。尽管组合式化疗 (R-CHOP) 可治愈一些 DLBCL 患者, 但其复发率高达 30%。

在 FL 和 DLBCL 中, B 细胞分化过程出现异常。正常的分化发生在抗原激活的 B 细胞诱导淋巴结中形成生发中心时发生。B 细胞迁移到生发中心(GC)并增殖, 同时出现抗体多样化。具有高亲和力受体的成熟 B 细胞被选择成为记忆或分泌抗体的浆细胞, 并退出生发中心。未被选择的 B 细胞随即凋亡。若一些变异导致 B 细胞不能完成分化, 反而不受控制地分裂和逃避细胞死亡机制, 便可发展为淋巴瘤。

FL 和 DLBCL 与 B 细胞的特定分化阶段类似。FL 肿瘤细胞的表达特征与生发中心 B 细胞或活化 B 细胞类似^[4], 而 DLBCL 肿瘤细胞可分为生发中心 B 细胞(GCB)类(GCB-DLBCLs)的和活化 B 细胞类的两种类型^[5]。

大量的 FL 和 DLBCL 组织的基因组、表观组和转录组数据显示, 在这两种淋巴瘤中, 编码组蛋白和组蛋白修饰蛋白的基因常常突变^[6], 多于 95% 的 FL 中的表观调节因子至少有一处突变^[7]。EZH2 和 MLL 是其中突变最多的基因。这些表观修饰蛋白的变异对肿瘤的发生发展及治疗极为关键。譬如, B 细胞作为抗原呈递细胞, 但 DLBCL 对免疫检查点阻断疗法的响应率依然低于 40%^[8], 其中一个原因是 DLBCL 中细胞的抗原呈递 MHC 受到了表观抑制^[9]。

目前 B 细胞淋巴瘤难以被治愈, 已有的化疗手段复发率高, 因而, 我们需要利用新的机制开发靶向药物。

2 EZH2 及其在 NHL 发生发展中的功能

EZH2 属于多梳类(PcG)的染色质修饰蛋白。PcGs 是在研究身体分节异常的果蝇时被鉴定的能抑制模式决定同源框转录因子的分子。EZH2 作为 PcG 中一种重要的因子多梳抑制复合物 PRC2 的催化亚基, 行使组蛋白赖氨酸 N-甲基转移酶的功能, 参与组蛋白 H3K27 甲基化并导致转录抑制^[10]。其中 H3K27me3 修饰常发生在谱系决定基因的启动子上, 作为 PRC1 复合物的结合平台, 协助染色质包装^[11]。H3K27me2 的功能还不明确, 已知它在染色质上广

泛分布，可能作为“抑制毛毯”，防止增强子异常激活^[10]。EZH2 引起的组蛋白甲基化能抑制抑癌基因，其基因突变或高表达与多种癌症相关^[12]。

在 B 细胞分化过程中，EZH2 在主转录因子的调控下在进入 GC 的 B 细胞中特异表达^[13] ^[14]，抑制细胞周期检查点蛋白和参与浆细胞分化的蛋白，保证生发中心的形成和正常功能。分化晚期的 B 细胞必须下调 EZH2 的表达，保证它们退出生发中心，成为记忆细胞或浆细胞。EZH2 还参与 B 细胞免疫球蛋白重链 V(D)J 重组^[15]。

2.1 EZH2 功能获得性突变

DLBCL 中的 EZH2 激活突变在 10 多年前首次被报道，随后发现其在 B 细胞淋巴瘤中频繁出现，在低表达 MHC-II 的 GCB-DLBCLs 和 FLs 中发生率高达 15-20%。赖氨酸 641 被替换的 EZH2 具有更强的三甲基化 H3K27 的功能，能异常或持续地抑制 GC 中的非恶性细胞的细胞周期检查点和浆细胞分化基因^[16]。EZH2 的催化 SET 结构域中的 Y646、A682、A692 残基的功能获得性的错义突变在 FL 和 DLBCL 患者中的发生率在 10-25% 间^[6]。这些突变会改变 EZH2 的底物偏好性^[17]，突变型 EZH2 能消耗 H3K27me₂，提高 H3K27me₃ 水平。甲基化水平的整体变化参与下调终末 B 细胞分化时需要的基因表达^[18]。在 FL 和 DLBCL 发生过程中，敲除 EZH2 会阻断 GC 的形成。

2.2 EZH2 促癌作用的机制

淋巴瘤细胞中 H3K27me₃ 水平的升高如何影响了基因的表达？从 3D 基因组的角度看，在 EZH2 突变的细胞中，参与调节 B 细胞分化的基因若处在同一个 TAD 中，它们的 H3K27me₃ 水平会被上调并同时被抑制。而 EZH2 抑制剂能提高这些抑制 TADs 中的基因表达^[19]。

抑制 EZH2 不仅影响 EZH2 本身，还调节 EZH2 下游通路。EZH2 的参与 Rb-E2F 细胞周期调节通路，参与 E-cadherin 沉默和 DNA 损伤修复通路，凋亡通路和分化通路^[20]。其中，EZH2 能抑制编码 p21 蛋白的 CDKN1A 基因和编码终末 B 细胞分化诱导子的 IRF4 和 RPD1 的表达^[21]，从而终末成熟退出细胞周期，并且，这种抗肿瘤作用不依赖在耐药性 DLBCL 中发生突变的 p53/p16 凋亡轴。此外，EZH2 还能上调 VEGF 表达从而调节淋巴瘤组织的血管生成^[22]。基于 EZH2 的这些促癌效应，开发 EZH2 抑制剂以治疗 DLBCL 成为了可能。

3 EZH2 抑制剂

EZH2 改变在实体瘤和淋巴瘤中广泛存在，基于此，许多具有高度选择性的 EZH2 抑制剂被开发。大量的临床前研究显示，EZH2 抑制剂能引起 DLBCL 细胞在几天内的增殖停滞、

分化和凋亡，且此种现象在 EZH2 突变的细胞中更为显著。EZH2 抑制剂 tazemetostat 对小鼠中移植的 EZH2 突变和 EZH2 野生型 B 细胞 NHL 的肿瘤生长都有抑制作用。

自 2009 年以来，EZH2 抑制剂，如 tazemetostat、valemetostat 和 GSK2816126 都取得了好的临床试验前期结果。

3.1 进入临床的 EZH2 抑制剂

DZNep

DZNep 是第一个进入临床试验的 EZH2 抑制剂，它能抑制 S-腺苷高半胱氨酸水解酶，提高腺苷水平，从而无选择地抑制甲基转移酶^[23]。但 DZNep 的安全性不够好，药代动力学特征不利于成药，被随后药效更强的其他分子替代。

EPZ0005687

EPZ0005687 是 Epizyme 公司开发的选择性 EZH2 竞争性抑制剂，能结合野生型或 Y641 突变的 EZH2。在淋巴瘤、乳腺癌和前列腺癌细胞中，EPZ0005687 能抑制 H3K27me3 水平^[24]。

GSK126

GSK126 是 GlaxoSmithKline 公司研发的选择性的 S 腺苷甲硫氨酸竞争性的 EZH2 小分子抑制剂，其抑制 EZH2 甲基转移酶的抑制常数为 0.57nM，半抑制浓度 9.9nM；相比其抑制 EZH1 的抑制常数为 89nM，半抑制浓度为 680nM。GSK126 对 EZH2 相比其他组蛋白甲基转移酶的选择性高于 1000 倍。7-252nM 的浓度，GSK126 便可抑制总体 H3K27 三甲基化水平，同时激活受 PRC2 抑制的基因。在细胞水平，GSK126 抑制 EZH2 突变体 DLBCL 细胞系增殖的半抑制浓度为 28-61nM^[25]，在动物水平，每日用量 50mg/kg² 的 GSK126 能抑制 EZH2 突变型 DLBCL 抑制瘤小鼠的肿瘤生长。近年，GSK126 更多地潜在治疗功能被发现。其可以减少干细胞类淋巴细胞的增殖；能下调 VEGD-A 的表达，从而抑制细胞迁移和血管生成。但其针对 GCB-DLBCL 的 I 期临床试验因为疗效低而中止了^[26]。

EI1

EI1 是 Novartis 公司通过高通量筛选并优化得到的对野生型和 Y641 突变型 EZH2 具有高亲和力的选择性抑制剂。EI1 的机制是竞争性抑制通用甲基供体 SAM，能在不干扰 PCR2 结合染色质的能力的同时阻断 EZH2 的甲基转移酶活性，并能抑制细胞增殖和克隆形成^[27]。但 EI1 对 EZH1 相比 EZH2 的选择性大于 90 倍，且没有对野生型相比 Y641 突变型 EZH2 的选择性。EI1 能显著抑制 EZH2 突变型 DLBCL 细胞系的生长，增加凋亡率和类似记忆性 B 细胞的基因表达。但野生型 EZH2 的细胞系在经 EI1 处理后并无明显的细胞毒性反应。

Tazemetostat

Tazemetostat (EPZ-6438) 是首选的口服 EZH2 选择性抑制剂^[28]。Tazemetostat 是能进入 EZH2 SET 结构域中 SAM 口袋的竞争性抑制剂，对突变型 EZH2 的 DLBCL 细胞系具有更高的活性^[29]。

Tazemetostat 已进入治疗横纹肌样瘤、滑膜肉瘤、上皮样肉瘤、INI1 阴性肿瘤和骨髓质瘤等的临床研究。在针对复发或难治的 B 细胞非霍奇金氏淋巴瘤和晚期实体瘤的临床试验中，记录的常见 Tazemetostat 治疗相关副作用有无力、贫血、厌食、肌肉痉挛、恶心和呕吐，严重性多为 1-2 级^[30]。在每天两次服用 1600mg 高剂量 Tazemetostat 后，发现了四级血小板减少的剂量限制性毒性。试验中未发生治疗相关死亡案例。目前，Tazemetostat 正在进行用于治疗 B 细胞非霍奇金氏淋巴瘤和 INI1 或 SMARCA4 阴性肿瘤的针对成年人的二期临床试验和针对儿童的一期试验^[31]。Tazemetostat 与 R-CHOP 以及与肿瘤免疫疗法的联合用药的临床试验也分别正在进行^[32]。

GSK343

无细胞体系中的检测显示 GSK343 抑制 EZH2 的半抑制量为 4nM，相比 EZH1 有 60 倍的选择性，相比其他组蛋白甲基转移酶有高于 1000 倍的选择性。在体外实验中，GSK343 抑制 HCC1806 乳腺癌细胞的 H3K27me3 的半抑制量为 174nM，抑制前列腺癌细胞 LNCaP 的半抑制量为 2.9 μ M。GSK343 能显著抑制培养在三维人工细胞外基质的 EOC 细胞的生长，和侵袭能力并能诱发凋亡。

GSK503

GSK503 一直野生型和突变型 EZH2 的效价相近。它对 EZH2 相比 EZH1 的选择性高达 200 倍，相比其他组蛋白甲基转移酶的选择性高于 4000 倍。在小鼠中，GSK503 有好的药代动力学性质。它能抑制生发中心的形成和增生，从而抑制淋巴瘤的形成。

CPI-1205

CPI-1205 星座制药于 2016 年优化并鉴定的 EZH2 辅基竞争性抑制剂，能可逆地抑制野生型和突变型的 EZH2，可口服给药。其效价高，生化半抑制浓度为 0.002 μ M，细胞半数效应浓度为 0.032 μ M。在淋巴瘤和前列腺癌细胞模型的临床前研究中，CPI-1205 显示出显著的抗增殖活性。在 Karpas-422 移植模型中，CPI-1205 显示出稳定的抗肿瘤活性。其针对去势难治性前列腺癌的 1b/2 期临床试验已经结束，安全性得到验证。针对 B 细胞淋巴瘤的 I 期临床试验也已验证了安全性并确定了最大口服耐受剂量^[33]。

3.2 EZH2 抑制剂耐受及药物联用

B 细胞淋巴瘤也可能对 EZH2 抑制剂产生耐受。一些分子, 如 SESTRIN1 的活性能影响 FL 对 EZH2 抑制剂的响应^[34]。生存通路的激活和 EZH2 发生影响药物结合的突变亦可导致肿瘤对 EZH2 抑制剂产生耐药性^[35]。不同的抑制剂耐药性机制不同, 因而同时抑制 EZH1 和 EZH2 或进行药物联用可能取得更好的抗淋巴瘤作用。

在药物联用时, 一方面, EZH2/Bcl2 共表达的 DLBCL 病人服用利妥昔单抗后的预后差, 生存率低^[36]。另一方面, EZH2 突变可能会将 B 细胞锁在生发中心内, 在化学-免疫疗法中, EZH2 突变的个体早期复发风险更低^[37]。可能由于肿瘤浸润调节性 T 细胞中 EZH2 和 H3K27me3 的水平比肿瘤浸润细胞毒性 T 细胞的高^[38], 抑制表观蛋白可能会影响 T 细胞的成熟和表型, 从而影响肿瘤免疫疗法的效果。抑制表观靶标不仅能介导细胞毒性, 还能以较低的药物浓度通过终端成熟减少肿瘤细胞数量, 脱靶效应更少, 并比一般的细胞毒性疗法更能增强免疫检查点阻断疗法的效果^[39]。另外, 在多药抗性 B 细胞淋巴瘤中抑制 EZH2 使其对依托泊苷介导的凋亡敏感^[40]。

结语

DNMT 抑制剂和 HDAC 抑制剂的获批给针对表观靶标的药物分子的研发注入了强心针。在对 EZH2 影响 NHL 发生发展的机制的研究的基础上, 许多 EZH2 抑制剂已进入了临床试验, 并且在复发或难治的淋巴瘤患者中有显著的疗效。未来, PRC2 参与不同的生命过程的机制逐渐被阐明, EZH2 抑制剂对不同病人群体和疾病亚型的作用也会更明确。除了已进入临床试验的分子, 其他小分子抑制剂^[41-44] 和抗体药物^[45, 46]也十分有竞争力。各类药物的协同作用和组合疗法的临床前研究也将帮助我们治疗淋巴瘤。

参考文献

- [1] TAN D, HORNING S J, HOPPE R T, et al. Improvements in observed and relative survival in follicular grade 1-2 lymphoma during 4 decades: the Stanford University experience [J]. *Blood*, 2013, 122(6): 981.
- [2] SMITH A, CROUCH S, LAX S, et al. Lymphoma incidence, survival and prevalence 2004–2014: subtype analyses from the UK's Haematological Malignancy Research Network [J]. *British Journal Of Cancer*, 2015, 112(1575).
- [3] AL-TOURAH A J, GILL K K, CHHANABHAI M, et al. Population-Based Analysis of Incidence and Outcome of Transformed Non-Hodgkin's Lymphoma [J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26(32): 5165-9.
- [4] SWERDLOW S H, CAMPO E, PILERI S A, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms [J]. *Blood*, 2016, 127(20): 2375.
- [5] ALIZADEH A A, EISEN M B, DAVIS R E, et al. Distinct types of diffuse large B-cell lymphoma identified by gene expression profiling [J]. *Nature*, 2000, 403(6769): 503-11.
- [6] MORIN R D, JOHNSON N A, SEVERSON T M, et al. Somatic mutations altering EZH2 (Tyr641) in

- follicular and diffuse large B-cell lymphomas of germinal-center origin [J]. *Nat Genet*, 2010, 42(2): 181-5.
- [7] PASTORE A, JURINOVIC V, KRIDEL R, et al. Integration of gene mutations in risk prognostication for patients receiving first-line immunochemotherapy for follicular lymphoma: a retrospective analysis of a prospective clinical trial and validation in a population-based registry [J]. *The Lancet Oncology*, 2015, 16(9): 1111-22.
- [8] LESOKHIN A M, ANSELL S M, ARMAND P, et al. Nivolumab in Patients With Relapsed or Refractory Hematologic Malignancy: Preliminary Results of a Phase Ib Study [J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(23): 2698-704.
- [9] ENNISHI D, TAKATA K, BEGUELIN W, et al. Molecular and Genetic Characterization of MHC Deficiency Identifies EZH2 as Therapeutic Target for Enhancing Immune Recognition [J]. *Cancer Discov*, 2019, 9(4): 546-63.
- [10] CONWAY E, HEALY E, BRACKEN A P. PRC2 mediated H3K27 methylations in cellular identity and cancer [J]. *Current opinion in cell biology*, 2015, 37(42-8).
- [11] KUNDU S, JI F, SUNWOO H, et al. Polycomb Repressive Complex 1 Generates Discrete Compacted Domains that Change during Differentiation [J]. *Mol Cell*, 2017, 65(3): 432-46.e5.
- [12] KHAN S N, JANKOWSKA A M, MAHFOUZ R, et al. Multiple mechanisms deregulate EZH2 and histone H3 lysine 27 epigenetic changes in myeloid malignancies [J]. *Leukemia*, 2013, 27(6): 1301-9.
- [13] BEGUELIN W, TEATER M, GEARHART M D, et al. EZH2 and BCL6 Cooperate to Assemble CBX8-BCOR Complex to Repress Bivalent Promoters, Mediate Germinal Center Formation and Lymphomagenesis [J]. *Cancer cell*, 2016, 30(2): 197-213.
- [14] VELICHUTINA I, SHAKNOVICH R, GENG H, et al. EZH2-mediated epigenetic silencing in germinal center B cells contributes to proliferation and lymphomagenesis [J]. *Blood*, 2010, 116(24): 5247-55.
- [15] SU I H, BASAVARAJ A, KRUTCHINSKY A N, et al. Ezh2 controls B cell development through histone H3 methylation and Igh rearrangement [J]. *Nature immunology*, 2003, 4(2): 124-31.
- [16] 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): 677-92.
- [17] SNEERINGER C J, SCOTT M P, KUNTZ K W, 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 [J]. *P Natl Acad Sci USA*, 2010, 107(49): 20980-5.
- [18] BEGUELIN 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): 677-92.
- [19] DONALDSON-COLLIER M C, SUNGALEE S, ZUFFEREY M, et al. EZH2 oncogenic mutations drive epigenetic, transcriptional, and structural changes within chromatin domains [J]. *Nat Genet*, 2019, 51(3): 517-28.
- [20] ENNISHI D, TAKATA K, BEGUELIN W, et al. Molecular and Genetic Characterization of MHC Deficiency Identifies EZH2 as Therapeutic Target for Enhancing Immune Recognition [J]. *Cancer Discov*, 2019, CD-18-1090.
- [21] BERG T, THOENE S, YAP D, et al. A transgenic mouse model demonstrating the oncogenic role of mutations in the polycomb-group gene EZH2 in lymphomagenesis [J]. *Blood*, 2014, 123(25): 3914.
- [22] GIATROMANOLAKI A, KOUKOURAKIS M I, PEZZELLA F, et al. Phosphorylated VEGFR2/KDR receptors are widely expressed in B-cell non-Hodgkin's lymphomas and correlate with hypoxia inducible factor activation [J]. *Hematological Oncology*, 2008, 26(4): 219-24.
- [23] MIRANDA T B, CORTEZ C C, YOO C B, et al. DZNep is a global histone methylation inhibitor that reactivates developmental genes not silenced by DNA methylation [J]. *Mol Cancer Ther*, 2009, 8(6): 1579-88.
- [24] QI W, CHAN H, TENG L, et al. Selective inhibition of Ezh2 by a small molecule inhibitor blocks tumor cells proliferation [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2012, 109(52): 21360-5.

- [25] KNUTSON S K, WIGLE T J, WARHOLIC N M, et al. A selective inhibitor of EZH2 blocks H3K27 methylation and kills mutant lymphoma cells [J]. *Nature chemical biology*, 2012, 8(11): 890-6.
- [26] YAP T A, JOHNSON P W M, WINTER J, et al. A phase I, open-label study of GSK2816126, an enhancer of zeste homolog 2 (EZH2) inhibitor, in patients with relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL), transformed follicular lymphoma (tFL), other non-Hodgkin's lymphomas (NHL), multiple myeloma (MM) and solid tumor [J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(15_suppl): TPS2595-TPS.
- [27] MCCABE M T, OTT H M, GANJI G, et al. EZH2 inhibition as a therapeutic strategy for lymphoma with EZH2-activating mutations [J]. *Nature*, 2012, 492(108).
- [28] KIM K H, ROBERTS C W M. Targeting EZH2 in cancer [J]. *Nature Medicine*, 2016, 22(128).
- [29] KNUTSON S K, WARHOLIC N M, WIGLE T J, et al. Durable tumor regression in genetically altered malignant rhabdoid tumors by inhibition of methyltransferase EZH2 [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2013, 110(19): 7922-7.
- [30] ITALIANO A, SORIA J C, TOULMONDE M, et al. Tazemetostat, an EZH2 inhibitor, in relapsed or refractory B-cell non-Hodgkin lymphoma and advanced solid tumours: a first-in-human, open-label, phase 1 study [J]. *Lancet Oncol*, 2018, 19(5): 649-59.
- [31] MORSCHHAUSER F, SALLES G, MCKAY P, et al. Interim Report from a Phase 2 Multicenter Study of Tazemetostat, an EZH2 Inhibitor: Clinical Activity and Favorable Safety in Patients with Relapsed or Refractory B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma [J]. *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia*, 2017, 17(S380-S1).
- [32] SCHOFFSKI P, AGULNIK M, STACCHIOTTI S, et al. Phase 2 multicenter study of the EZH2 inhibitor tazemetostat in adults with synovial sarcoma (NCT02601950) [J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(15_suppl): 11057-.
- [33] HARB W, ABRAMSON J, LUNNING M, et al. A phase 1 study of CPI-1205, a small molecule inhibitor of EZH2, preliminary safety in patients with B-cell lymphomas [J]. *Ann Oncol*, 2018, 29(
- [34] ORICCHIO E, KATANAYEVA N, DONALDSON M C, et al. Genetic and epigenetic inactivation of SESTRIN1 controls mTORC1 and response to EZH2 inhibition in follicular lymphoma [J]. *Sci Transl Med*, 2017, 9(396):
- [35] BISSERIER M, WAJAPYEYEE N. Mechanisms of resistance to EZH2 inhibitors in diffuse large B-cell lymphomas [J]. *Blood*, 2018, 131(19): 2125-37.
- [36] DENG Y J, CHEN X H, HUANG C Z, et al. EZH2/Bcl-2 Coexpression Predicts Worse Survival in Diffuse Large B-cell Lymphomas and Demonstrates Poor Efficacy to Rituximab in Localized Lesions [J]. *J Cancer*, 2019, 10(9): 2006-17.
- [37] HUET S, XERRI L, TESSON B, et al. EZH2 alterations in follicular lymphoma: biological and clinical correlations [J]. *Blood Cancer J*, 2017, 7(4): e555-e.
- [38] 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): 3262-74.
- [39] HELLEDAY T. Making immunotherapy 'cold' tumours 'hot' by chemotherapy-induced mutations-a misconception [J]. *Ann Oncol*, 2019, 30(3): 360-1.
- [40] OTSUKA Y, NISHIKORI M, IZUMI K, et al. EZH2 inhibitors can restore epigenetically silenced CD58 expression of B-cell lymphomas [J]. *Cancer Sci*, 2018, 109(950-.
- [41] KUNG P P, BINGHAM P, BROOUN A, et al. Optimization of Orally Bioavailable Enhancer of Zeste Homolog 2 (EZH2) Inhibitors Using Ligand and Property-Based Design Strategies: Identification of Development Candidate (R)-5,8-Dichloro-7-(methoxy(oxetan-3-yl)methyl)-2-((4-methoxy-6-methyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-one (PF-06821497) [J]. *J Med Chem*, 2018, 61(3): 650-65.
- [42] KOTEV M, MANUEL-MANRESA P, HERNANDO E, et al. Inhibition of Human Enhancer of Zeste Homolog 2 with Tambjamine Analogs [J]. *J Chem Inf Model*, 2017, 57(8): 2089-98.

[43] LU B, SHEN X D, ZHANG L, et al. Discovery of EBI-2511: A Highly Potent and Orally Active EZH2 Inhibitor for the Treatment of Non-Hodgkin's Lymphoma [J]. *ACS Med Chem Lett*, 2018, 9(2): 98-102.

[44] HONMA D, KANNO O, WATANABE J, et al. Novel orally bioavailable EZH1/2 dual inhibitors with greater antitumor efficacy than an EZH2 selective inhibitor [J]. *Cancer Sci*, 2017, 108(10): 2069-78.

[45] JURCZAK W, ZINZANI P L, GAIDANO G, et al. Phase IIa study of the CD19 antibody MOR208 in patients with relapsed or refractory B-cell non-Hodgkin's lymphoma [J]. *Ann Oncol*, 2018, 29(5): 1266-72.

[46] PALANCA-WESSELS M C, CZUCZMAN M, SALLES G, et al. Safety and activity of the anti-CD79B antibody-drug conjugate polatuzumab vedotin in relapsed or refractory B-cell non-Hodgkin lymphoma and chronic lymphocytic leukaemia: a phase 1 study [J]. *Lancet Oncol*, 2015, 16(6): 704-15.