尚开,姚启盛,付圣赐. zeste 基因同源蛋白 2 在肿瘤免疫中的研究进展 [J]. 中国比较医学杂志, 2021, 31(8): 128-133.
Shang K, Yao QS, Fu SC. Research progress of enhancer of zeste homolog 2 in tumor immunity [J]. Chin J Comp Med, 2021, 31(8): 128-133.
doi: 10.3969/j.issn.1671-7856.2021.08.019

zeste 基因同源蛋白 2 在肿瘤免疫中的研究进展

尚开¹,姚启盛^{2*},付圣赐²

(1.湖北医药学院,湖北 十堰 442000;2.太和医院泌尿外科,湖北 十堰 442000)

【摘要】 zeste 基因同源蛋白 2(enhancer of zeste homolog 2,EZH2)是 EZH2 基因编码的一种赖氨酸特异性组蛋白甲基转移酶(H3K27me3),属于多梳蛋白家族(polycomb-group proteins,PcGs)成员,是 PRC2 的催化组分,通过表观遗传机制在 Lys 27 位点催化组蛋白 H3 甲基化调控基因表达。肿瘤微环境参与肿瘤发生、发展及预后,近来越来越多证据显示 EZH2 在多种免疫细胞中表达并参与调节肿瘤微环境,对不同免疫细胞、免疫应答和抗肿瘤免疫起到重要的调控作用。我们将总结其在不同细胞类型中的各种免疫调节功能,并探讨 EZH2 作为肿瘤免疫治疗靶点的潜力。

【关键词】 EZH2;肿瘤免疫;肿瘤微环境;免疫细胞;免疫治疗

【中图分类号】 R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856(2021)08-0128-06

Research progress of enhancer of zeste homolog 2 in tumor immunity

SHANG Kai¹, YAO Qisheng^{2*}, FU Shengci²

(1.Hubei University of Medicine, Shiyan 442000, China. 2. Urology of Taihe Hospital, Shiyan 442000)

【Abstract】 Enhancer of zeste homolog 2 (EZH2), a histone methyltransferase and catalytic component of PRC2, catalyzes the tri-methylation of histone H3 at LYS27 (H3K27me3) to regulate gene expression through epigenetic machinery, and is a member of the polycomb group of proteins. EZH2 is involved in the epigenetic inhibition of the expressions of numerous tumor suppressor genes, regulation of the cell cycle, promotion of cell proliferation, and cell invasion. The tumor microenvironment is related to the occurrence of tumors, tumor development, and prognosis. Recently, many studies have reported that EZH2 is expressed in a variety of immune cells and regulates the tumor microenvironment. It is also an essential component of immune responses and anti-tumor immunity. We summarize the function of EZH2 in different cell types and explore its potential as a tumor immunotherapy target.

【Keywords】 EZH2; tumor immunity; tumor microenvironment; immune cell; immunotherapy

表观遗传学让我们认识到子代表型取决于亲代基因的局限性,组蛋白修饰、DNA 甲基化和非编码 RNA 等表观遗传在肿瘤的发生过程中起重要作用。细胞的生长发育同时受到环境因素影响,特定环境中表观的遗传特征甚至表现出可逆潜能^[1-2]。

EZH2 通过对组蛋白甲基化修饰,激活或抑制相关基因表达导致肿瘤发生,研究发现其还参与组成肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)干扰破坏免疫稳态而促进肿瘤进展,在不同免疫细胞中差异表达发挥不同的生理作用^[3-4]。本文就 EZH2 在

【基金项目】湖北省卫生健康委员会科研项目(WJ2019M060)。

【作者简介】尚开(1990—),男,硕士研究生,研究方向:前列腺癌。E-mail: 891952650@qq.com

【通信作者】姚启盛(1965—),男,博士,主任医师,教授,研究方向:泌尿系肿瘤。E-mail: hbsyqsdr@163.com

TME 中如何调节免疫功能及其免疫治疗的意义作一综述。

1 EZH2 基因及其生物学功能

EZH2 是重要的表观遗传调控因子,是哺乳动物细胞中组蛋白 H3 赖氨酸 27(H3K27)甲基化的两种必需的催化酶之一,哺乳动物中已发现了两个 PcG 复合物家族:PRC1 (polycomb-complex 1) 和 PRC2。PRC1 复合物由多个亚基组成,如 PCGF、HPH、CBX 和 RING1 同源基因组成,催化组蛋白 H2A 的单双甲基化;而 PRC2 复合物主要由 EED、SUZ12、RbAp46/48、EZH1 或 EZH2 组成,参与 H3K27 的甲基化^[5]。EZH2 作为 PRC2 的催化亚基,是 PRC2 体外酶活性所必需的组成部分,其基因定位于 7 号染色体长臂 7q35,包含 20 个外显子,编码 746 个氨基酸残基。EZH2 包括几个结构域:SET 保守结构域(位于 C 端维持组蛋白甲基转移酶活性)、CXC 结构域和 ncRBD 结构域(与其他 PRC2 成分和调控蛋白相互作用所必需)^[6]。EZH2 修饰组蛋白 H3K27 甲基化(H3K27me3)是一种转录抑制的表观遗传标记,参与维持干细胞特性(见表 1),调控基因表达、细胞周期、细胞分化和组织器官的发育,H3K27me3 可促进多种肿瘤的发生、发展和演变^[7-9]。

2 EZH2 在肿瘤微环境中的作用

TME 影响肿瘤的发生、发展和演变,而 EZH2 可以调控 TME 不同组分的功能。肿瘤微环境不仅包括肿瘤细胞、细胞外基质、成纤维细胞、内皮细胞和脂肪细胞,还包括 T 细胞、B 细胞、调节性 T 细胞(Treg)、NK 细胞、树突状细胞(DCs)和肿瘤相关巨噬细胞(TAMs)等免疫细胞^[4,10]。在 TME 中,肿瘤细胞、免疫细胞、多种细胞因子和趋化因子相互作用形成免疫稳态^[4]。EZH2 在肿瘤微环境中主要有两种免疫调节功能:维持慢性炎症和建立免疫耐受^[5]。慢性炎症可诱导表观基因重新编程,肿瘤细胞基因和表观遗传参与形成 TME,致使肿瘤发生转化,同时慢性免疫细胞与肿瘤细胞相互作用,进一步抑制抗肿瘤免疫反应,最终促进肿瘤进展^[5,11]。在前列腺癌细胞中,EZH2 激活 PI3K-AKT 信号通路介导其在 S21 位点发生磷酸化,致使 EZH2 复合体从抑制因子转变为激活因子,通过 IL-6、IL-8 和 TNF 等反作用激活 NF- κ B 靶基因,形成慢性炎症-NF-

κ B-EZH2 通路循环并促进肿瘤进展^[12]。卵巢癌中靶向 EZH2 发现相关 microRNA 表达增加,帮助肿瘤细胞逃避免疫监测^[13];弥漫大 B 细胞淋巴瘤中 EZH2 基因易发生突变,导致 MHC-II 获得性缺陷,参与肿瘤免疫逃逸^[14]。恶性黑色素瘤肿瘤内 T 细胞浸润和 INF- α 可使微环境中 EZH2 表达上调,EZH2 甲基化 H3K27me3 可抑制 MHC-I、免疫蛋白酶体、细胞引诱趋化因子等抗原提呈相关蛋白,并沉默肿瘤细胞的免疫原性^[15](见表 1)。一系列报道显示 EZH2 在肿瘤免疫微环境中的作用正在不断被发现,如免疫选择、免疫编辑、免疫监测、免疫维持、免疫逃逸等^[16],研究其在不同时期不同免疫细胞类型中的调节功能,为指导临床靶向 EZH2 的免疫治疗具有重要意义。

3 EZH2 在免疫细胞中的作用

在 TME 中,EZH2 过表达或缺失均可干扰免疫稳态,其在多种免疫细胞中表达并发挥不同的生理作用。

3.1 T 细胞

初始 T 细胞识别肿瘤抗原,分化为效应性 T 细胞,趋化至肿瘤组织,形成浸润性淋巴细胞发挥效应,但其寿命短,大部分在发挥效应后凋亡,有一小部分可快速增殖、分化成效应性 T 细胞,介导最主要抗肿瘤免疫反应,即细胞免疫。TME 中记忆 T 细胞寿命长,可自我更新并在再次识别抗原时快速表达并发挥作用。EZH2 通过调节 T 细胞分化、效应、趋化和凋亡等不同功能影响其抗肿瘤作用^[17-18]。

CD8+T:EZH2 对 CD8+记忆性 T 细胞的发育和维持发挥关键作用。He 等^[18]人利用稳定表达卵清蛋白(OVA)抗原的黑色素瘤荷瘤发现,特异性敲除 T 细胞 EZH2,降低 OVA 特异性记忆性 T 细胞数量。进一步研究发现 EZH2 可通过抑制 *ID2*, *PRDM1* 和 *EOMES* 等基因转录,增强 H3K4me3 和 Pol II 与 *ID3* 基因座结合,上调 *ID3* 转录而增强记忆性 T 细胞的分化。当 TCR 信号活化 Akt,磷酸化 EZH2,其活性被抑制,能增加效应性而减少记忆性 T 细胞。EZH2 增强抗肿瘤免疫的能力还体现在能提高 CD8+T 细胞增殖活性和抵抗凋亡的能力增强。NUMB 和 FBXW7 是 Notch 的主要负性调节因子,EZH2 通过 H3K27me3 抑制 2 种阻遏物转录,从而激活 T 细胞 Notch 信号,增加细胞的增殖。抗凋亡基因 *Bcl-2* 也受 EZH2 调控。EZH2 活化,上调 *Bcl-2* 信号抵抗凋

亡,促进 T 细胞生存。Zhao 等^[13]发现,卵巢癌通过增加 microRNA101 和 microRNA26a 抑制浸润性 CD8+T 细胞中 EZH2 表达从而逃避免疫攻击,同时发现使用 shRNA 或抑制剂可干扰 CD8+T 细胞 EZH2 作用,能够抑制其抗肿瘤功能。还有学者发现 CD8+T 细胞长期暴露于抗原环境中易发生衰竭,表现为对抗原免疫反应性下降,进一步削弱抗肿瘤免疫^[19]。

CD4+T:EZH2 抑制 CD4+初始 T 细胞分化成效应细胞。通过特异性敲除 T 细胞 EZH2 发现, EZH2^{-/-}CD4+初始 T 细胞体外分化成 Th1、Th2 和 Th17 等效应细胞增多,分泌的 IFN- γ 、IL13 和 IL-17 等对应的效应分子明显增加。体内研究也有相同的结论,CD4^{Cre}Ezh2^{Fl/Fl}C57 在 OVA 接触实验中诱发的过敏性哮喘症状,病理特征更严重,进一步证实了 EZH2 对 Th2 分化的抑制作用。EZH2 抑制 CD4+T 细胞分化可能与其沉默 *T-bet* 和 *Gata3* 等效应细胞关键转录因子相关,H3K27me3 在 *IFNG*、*IL10* 等基因位点的调控也依赖 PRC2-EZH2^[20]。

这些证据均表明 EZH2 在 T 细胞中扮演重要角色,EZH2 磷酸化维持记忆 CD8+T 细胞的抗肿瘤作用,与肿瘤细胞 EZH2 过表达提示其恶性程度较高是否矛盾? EZH2 在 CD4+T 细胞中的作用尚未完全明确,TME 中 T 细胞如何参与 EZH1 和 EZH2 之间的相互转换? 这些问题仍有待进一步探讨。

3.2 Treg 细胞

Treg 细胞是一类特殊的 CD4+T 细胞,对维持免疫稳态和自我耐受至关重要。EZH2 介导表观遗传对调节性 T 细胞(regulatory T cell,Treg)的募集和发挥其免疫抑制作用不可或缺^[21]。EZH2 在未成熟或休眠的 Treg 细胞中以基础速率表达,诱导激活后迅速表达。EZH2 缺失的 Treg 细胞在突变小鼠模型中不能维持免疫稳态,表现出组织中浸润较多淋巴细胞,同时小鼠寿命缩短^[22]。FOXP3 是 Treg 的转录因子,FOXP3 表达降低可导致 EZH2 缺失,EZH2 与 FOXP3 相互作用激活 Treg,EZH2 在 FOXP3 结合位点的募集性降低,将导致 H3K27me3 沉积和基因抑制^[21]。Yang 等^[21]评估 EZH2 对 Treg 功能的影响,在特异性缺失 EZH2 的转基因小鼠发现脾和淋巴结中幼稚 T 细胞明显减少,CD4 细胞中 FOXP3 表达降低,INF- γ 和 IL-4 抗体可逆转 FOXP3 的表达,可能机制是 FOXP3 在缺失 EZH2 的转基因小鼠体内表达减少将导致 INF- γ 和 IL-4 等细胞因子异常

表达。因此,Treg 中 EZH2 的表达在 TME 发挥重要调控作用^[23],Treg 失调如何引起效应 T 细胞功能紊乱仍是一大问题。

3.3 B 细胞

EZH2 在生发中心 B 细胞(GC B)中表达升高,在介导 GC B 细胞表型中发挥重要作用,是 GC B 细胞成熟和形成免疫球蛋白亲和力所必需的^[24]。EZH2 在 B 细胞各个发育和分化阶段的作用不可或缺。在 B 细胞前体阶段,EZH2 协调 IL-7 响应能力、增殖和 Ig κ 链重组;EZH2 通过抑制浆细胞关键转录因子 Prdm1 和 Irf4,使 GC B 细胞能够耐受 AID 介导的体细胞高频突变,防止末端过早分化,促进细胞增殖;在浆细胞中,EZH2 与 Blimp-1 相互作用促进 Xbp1 和未折叠蛋白(UPR)反应以及特异性代谢,可抑制 B 细胞基因表达并提高免疫球蛋白产生率^[24]。Guo 等^[25]也证实在 EZH2 缺失的情况下,抗体分泌细胞中组蛋白 H3 赖氨酸 27 三甲基化基因将发生异常调控,致使抗体分泌细胞的成熟、新陈代谢和功能发生紊乱。TME 中 EZH2 调节 B 细胞功能发挥关键作用,如何促进 B 细胞成熟、参与形成免疫球蛋白及分泌仍有待深入研究。

3.4 NK 细胞

NK 细胞是先天免疫系统的组成部分,能够不经过 MHC-I 抗原提呈对各种外来抗原、感染和肿瘤细胞迅速作出反应^[26]。研究表明 EZH2 可通过表观遗传机制调节 NK 细胞的发育参与肿瘤免疫。造血干细胞中 CD122、NKG2D、TOLL 样受体和 NK 细胞颗粒酶可促进 NK 细胞及其前体细胞发育增殖,抑制 EZH2 后均表达增加,增强抗肿瘤作用^[27-28]。NK 细胞中靶向 EZH2 免疫治疗可能是抗肿瘤治疗的一种有效方法。

3.5 DC 细胞

树突状细胞(DC)是抗原呈递细胞,是连接先天免疫系统和适应性免疫之间的重要桥梁。Tian 等^[29]报道 EZH2 过表达在多数组织细胞和树突状细胞肿瘤的成瘤过程中发挥重要作用,如组织细胞肉瘤、滤泡性树突状细胞肉瘤、朗格汉斯细胞增多症和树突状细胞肉瘤。Gunawan 等^[30]也证实 EZH2 调节 DCs 整合素信号转导和粘附动力学,促进自身免疫性脑脊髓炎的发生。这些均表明 EZH2 在 DC 中发挥重要调控作用,但其机制尚未完全清楚。

3.6 TAM 细胞

巨噬细胞是在造血系统中形态表现多样,具

有维持体内稳态、组织修复和免疫调节等多种功能,所谓肿瘤相关巨噬细胞(TAMs)指可促进肿瘤细胞增殖和存活或者调节免疫抑制微环境而促进肿瘤进展一类巨噬细胞^[31-32]。Qiao 等^[33]研究发现 EZH2 介导 H3K27me3 甲基化,沉默 MERTK、PPARG 等基因,使 IFN- γ 诱导巨噬细胞活化。另有学者也提出小胶质细胞中 EZH2 通过抑制细胞信号抑制因子 3(Socs3)可导致自身免疫性炎症,EZH2 缺失直接刺激 Socs3 表达,从而增强肿瘤坏死因子受体相关因子 6 的降解,通过建立小胶质细胞 EZH2 缺失的小鼠模型发现沉默 Socs3 可重新激活小胶质细胞的功能并抑制自身免疫性炎症^[32]。然而 TAM 中 EZH2 失调能够促进肿瘤进展的机制仍然不明。

3.7 其他细胞

PLZF (promyelocytic leukemia zinc finger) 是 EZH2 甲基化和降解的靶点,EZH2 通过调节 PLZF 浓度,使胸腺产生的 iNKT(invariant natural killer T)细胞数量维持在适当水平,促进免疫稳态。EZH2 的缺失使 PLZF 激活 IL-4,促进 NKT 细胞扩增,破坏 TME 适应性免疫^[34]。通过建立 EZH2 缺陷的小鼠模型也显示其中 NKT2 细胞数量增加,并导致免疫稳态紊乱和出现哮喘样病理改变;还有报道 EZH2 缺失将损害朗格汉斯细胞(langerhans cells, LGS)的粘附结构,导致迁移基底膜受阻,参与调节皮肤耐受^[35-36]。

这些结果均表明肿瘤微环境免疫改变将破坏免疫稳态可促进肿瘤发生。EZH2 在肿瘤和各种免疫细胞之间起着关键作用,对自身免疫、异源反应和抗肿瘤免疫的调控有重要意义。随着研究的深入我们可能发现新的治疗策略,提高免疫治疗的疗效。

4 EZH2 的免疫治疗

大量证据表明 EZH2 通过表观遗传参与抗肿瘤免疫和免疫逃逸,其相关的免疫治疗如免疫检查点阻滞剂和 EZH2 特异性抑制剂逐渐成为活跃的研究领域,越来越多以 EZH2 为靶点的药物被相继报道,并在体外细胞实验、体内临床前模型实验和患者临床试验中显示出对各种恶性肿瘤的抗肿瘤作用。

免疫检查点是指免疫系统存在大量抑制通路,这些通路对于维持自我耐受和调节外周组织生理免疫反应强度及持续时间,减少组织损伤至关重

要^[37]。免疫检查点阻滞剂,包括抗 CTLA-4 抗体,GITR 抗体、抗 PD-1 (PDCD1) 抗体和抗 PDL-1 (CD274) 抗体是抗肿瘤免疫治疗方法之一^[38]。有报道在结直肠癌中,靶向抑制 EZH2 可以增强 CXCL9 和 CXCL10 趋化因子的表达,阻止效应 T 细胞向 TME 的转运^[39]。通过小鼠肿瘤模型中发现 EZH2 表达升高可抑制 T 细胞抗肿瘤免疫,抗 CTLA-4 免疫治疗和靶向抑制 EZH2 可增强抗肿瘤免疫反应,改善抗肿瘤作用^[21,40]。

此外,以 EZH2 为靶点的抑制剂的研究亦是热点之一,EZH2 抑制剂能够竞争性抑制 S-腺苷-L-同型半胱氨酸水解酶(SAH),增加细胞 SAH 水平,从而抑制 S-腺苷-L-蛋氨酸依赖组蛋白赖氨酸甲基转移酶活性,可显著降低 H3K27me3 水平,具有明显抗肿瘤增殖作用^[7]。随着研究的深入,新型 EZH2 抑制剂如 GSK126^[7]、GSK343^[41]、GSK503^[41]、EI1^[7]、CPI-1205^[42]、+UNC1999^[7]、Constellation Compound 3^[7]、OR-S1^[43]、OR-S2^[43]、Tazemetostat^[44] (见表 1) 等相继被发现,特别是在 EZH2 高表达的肿瘤中应用前景极具吸引力,研究显示抑制 EZH2 有助于逆转抗肿瘤免疫,但同时一定时间内也可降低免疫细胞的生存^[39] (见表 1)。报道指出 EZH2 在抗肿瘤免疫中对肿瘤细胞和免疫细胞表现出截然相反的作用,所以此方法对抗肿瘤免疫影响尚未完全明确,EZH2 对免疫细胞的作用可能取决于肿瘤类型、TME 和治疗方法^[15,45]。

此外,任何单一药物治疗都可使肿瘤细胞耐

表 1 临床免疫治疗结果

Table 1 Clinical immunotherapy results

肿瘤类型 Tumour cells	免疫治疗 Immunotherapy
横纹肌肿瘤 Striated muscle tumors	EI1 ^[7]
卵巢癌 Ovarian cancers	MiR-101、MiR-26a ^[13]
弥漫大 B 细胞淋巴瘤 Diffuse large B-cell lymphomas	GSK126 ^[14]
黑色素瘤 Melanomas	IL-2、TNF- α 、CTLA-4、PD-1 ^[15]
结直肠癌 Colorectal cancers	CTLA-4、PDL-1 ^[39]
上皮样肉瘤 Epithelioid sarcomas	Tazemetostat ^[44]
头颈部鳞状细胞癌 Head and neck cancers	GSK126、PD-1 ^[47]
前列腺癌 Prostate cancers	EZH2 衍生多肽 ^[48] EZH2 derived peptide

药,对 EZH2 抑制剂的耐药机制已有报道。在细胞系模型研究中,长期暴露于 EZH2 抑制剂的细胞中发现 EZH2 的两个新的次级突变(Y111L 和 Y661D)可产生协同作用导致细胞耐药^[46]。弥漫大 B 细胞淋巴瘤中 IGF-1R, PI3K 和 MAPK 通路的激活亦可促进对 EZH2 抑制剂的耐药^[14]。最新研究指出,复发性头颈部鳞状细胞癌中靶向 EZH2 可以增强抗原呈递,GSK126 联合抗 PD-1 治疗可以规避抗 PD-1 耐药,改善药物敏感性^[47](见表 1);亦有报道恶性黑色素瘤中 EZH2 失活与 CTLA-4 抗体和 IL-2 联合治疗具有协同作用^[15]。这些结果表明免疫、基因、内分泌等联合治疗可能是未来抗肿瘤的一种方法。

5 结论与展望

大量研究已表明,EZH2 是表观遗传肿瘤相关的重要调节因子,其在肿瘤免疫中的作用机制尚不明确,对靶向 EZH2 免疫治疗提出了新的挑战。EZH2 既可以作为肿瘤抑制因子,也可以作为肿瘤启动因子,取决于 EZH2 发挥功能的细胞环境。EZH2 在肿瘤中功能也可能仅仅反映了在肿瘤的不同阶段该蛋白所扮演的作用,即在肿瘤发生起始阶段表达抑制因子,当细胞环境改变时,表观遗传学参与基因调控后成为肿瘤启动因子。了解 EZH2 在 TME 复杂的作用机制应是今后研究的重点,将 EZH2 抑制剂与免疫疗法相结合可能是一有效途径,但需同时考虑其对宿主和肿瘤免疫的潜在影响,这些都有待进一步研究证实。明确 EZH2 在 TME、免疫细胞、免疫应答和抗肿瘤免疫中作用,为以后药物研发及指导临床肿瘤靶向免疫治疗具有重要意义。

参考文献:

- [1] Öst A, Lempradl A, Casas E, et al. Paternal diet defines offspring chromatin state and intergenerational obesity [J]. *Cell*, 2014, 159(6): 1352-1364.
- [2] Nagy C, Turecki G. Transgenerational epigenetic inheritance: an open discussion [J]. *Epigenomics*, 2015, 7(5): 781-790.
- [3] Wang X, Brea LT, Yu J. Immune modulatory functions of EZH2 in the tumor microenvironment: implications in cancer immunotherapy [J]. *Am J Clin Exp Urol*, 2019, 7(2): 85-91.
- [4] Tang H, Qiao J, Fu YX. Immunotherapy and tumor microenvironment [J]. *Cancer Lett*, 2016, 370(1): 85-90.
- [5] Katoh M. Mutation spectra of histone methyltransferases with canonical SET domains and EZH2 - targeted therapy [J]. *Epigenomics*, 2016, 8(2): 285-305.
- [6] Pasini D, Di Croce L. Emerging roles for Polycomb proteins in cancer [J]. *Curr Opin Genet Dev*, 2016, 36: 50-58.
- [7] Kim KH, Roberts CW. Targeting EZH2 in cancer [J]. *Nat Med*, 2016, 22(2): 128-134.
- [8] Dobenecker MW, Park JS, 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.
- [9] Toyokawa G, Takada K, Tagawa T, et al. A positive correlation between the EZH2 and PD-L1 expression in resected lung adenocarcinomas [J]. *Ann Thorac Surg*, 2019, 107(2): 393-400.
- [10] Nutt SL, Keenan C, Chopin M, et al. EZH2 function in immune cell development [J]. *Biol Chem*, 2020, 401(8): 933-943.
- [11] Mantovani A, Allavena P, Sica A, et al. Cancer-related inflammation [J]. *Nature*, 2008, 454(7203): 436-444.
- [12] Xu K, Wu ZJ, Groner AC, et al. EZH2 oncogenic activity in castration-resistant prostate cancer cells is Polycomb-independent [J]. *Science*, 2012, 338(6113): 1465-1469.
- [13] Zhao E, Maj T, Kryczek I, et al. Cancer mediates effector T cell dysfunction by targeting microRNAs and EZH2 via glycolysis restriction [J]. *Nat Immunol*, 2016, 17(1): 95-103.
- [14] Bissierier M, Wajapeyee N. Mechanisms of resistance to EZH2 inhibitors in diffuse large B-cell lymphomas [J]. *Blood*, 2018, 131(19): 2125-2137.
- [15] Zingg D, Arenas-Ramirez N, Sahin D, et al. The histone methyltransferase Ezh2 controls mechanisms of adaptive resistance to tumor immunotherapy [J]. *Cell Rep*, 2017, 20(4): 854-867.
- [16] Kang N, Eccleston M, Clermont PL, et al. EZH2 inhibition: a promising strategy to prevent cancer immune editing [J]. *Epigenomics*, 2020, 12(16): 1457-1476.
- [17] Karantanos T, Christofides A, Bardhan K, et al. Corrigendum: regulation of T cell differentiation and function by EZH2 [J]. *Front Immunol*, 2016, 7: 346.
- [18] He S, Liu Y, Meng L, et al. Ezh2 phosphorylation state determines its capacity to maintain CD8⁺ T memory precursors for antitumor immunity [J]. *Nat Commun*, 2017, 8(1): 2125.
- [19] Emran AA, Chatterjee A, Rodger EJ, et al. Targeting DNA Methylation and EZH2 activity to overcome melanoma resistance to immunotherapy [J]. *Trends Immunol*, 2019, 40(4): 328-344.
- [20] Zhang Y, Kinkel S, Maksimovic J, et al. The polycomb repressive complex 2 governs life and death of peripheral T cells [J]. *Blood*, 2014, 124(5): 737-749.
- [21] Yang XP, Jiang K, Hirahara K, et al. EZH2 is crucial for both differentiation of regulatory T cells and T effector cell expansion [J]. *Sci Rep*, 2015, 5: 10643.
- [22] 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.

- [23] 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.
- [24] 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.
- [25] Guo M, Price MJ, Patterson DG, 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.
- [26] Goodall KJ, Nguyen A, Sullivan LC, Andrews DM. The expanding role of murine class Ib MHC in the development and activation of Natural Killer cells [J]. *Mol Immunol*, 2019, 115: 31–38.
- [27] Yin J, Leavenworth JW, Li Y, et al. Ezh2 regulates differentiation and function of natural killer cells through histone methyltransferase activity [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2015, 112(52): 15988–15993.
- [28] Bugide S, Green MR, Wajapeyee N. Inhibition of Enhancer of zeste homolog 2 (EZH2) induces natural killer cell-mediated eradication of hepatocellular carcinoma cells [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2018, 115(15): E3509–E3518.
- [29] Tian X, Xu J, Fletcher C, Hornick JL, et al. Expression of enhancer of zeste homolog 2 (EZH2) protein in histiocytic and dendritic cell neoplasms with evidence for p-ERK1/2-related, but not MYC- or p-STAT3-related cell signaling [J]. *Mod Pathol*, 2018, 31(4): 553–561.
- [30] Gunawan M, Venkatesan N, Loh JT, et al. The methyltransferase Ezh2 controls cell adhesion and migration through direct methylation of the extranuclear regulatory protein talin [J]. *Nat Immunol*, 2015, 16(5): 505–516.
- [31] Kosoff D, Lang JM. Development and translation of novel therapeutics targeting tumor-associated macrophages [J]. *Urol Oncol*, 2019, 37(8): 556–562.
- [32] Zhang X, 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] Qiao Y, Kang K, Giannopoulou E, et al. IFN- γ induces histone 3 lysine 27 trimethylation in a small subset of promoters to stably silence gene expression in human macrophages [J]. *Cell Rep*, 2016, 16(12): 3121–3129.
- [34] Vasanthakumar A, Xu D, Lun AT, et al. A non-canonical function of Ezh2 preserves immune homeostasis [J]. *EMBO Rep*, 2017, 18(4): 619–631.
- [35] Tumes D, Hirahara K, Papadopoulos M, et al. Ezh2 controls development of natural killer T cells, which cause spontaneous asthma-like pathology [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2019, 144(2): 549–560.
- [36] Loh JT, Lim TJJ, Ikumi K, et al. Ezh2 controls skin tolerance through distinct mechanisms in different subsets of skin dendritic cells [J]. *iScience*, 2018, 10: 23–39.
- [37] Kim HJ, Cantor H, Cosmopoulos K. Overcoming immune checkpoint blockade resistance via EZH2 inhibition [J]. *Trends Immunol*, 2020, 41(10): 948–963.
- [38] Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy [J]. *Nat Rev Cancer*, 2012, 12(4): 252–264.
- [39] Peng D, Kryczek I, Nagarsheth N, et al. Epigenetic silencing of TH1-type chemokines shapes tumour immunity and immunotherapy [J]. *Nature*, 2015, 527(7577): 249–253.
- [40] 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.
- [41] McCabe MT, Ott HM, Ganji G, et al. EZH2 inhibition as a therapeutic strategy for lymphoma with EZH2-activating mutations [J]. *Nature*, 2012, 492(7427): 108–112.
- [42] Vaswani RG, Gehling VS, Dakin LA, et al. Identification of (R)-N-((4-methoxy-6-methyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-2-methyl-1-(1-(1-(2,2,2-trifluoroethyl)piperidin-4-yl)ethyl)-1H-indole-3-carboxamide (CPI-1205), a potent and selective inhibitor of histone methyltransferase EZH2, suitable for phase I clinical trials for B-cell lymphomas [J]. *J Med Chem*, 2016, 59(21): 9928–9941.
- [43] Ma A, Stratikopoulos E, Park KS, et al. Discovery of a first-in-class EZH2 selective degrader [J]. *Nat Chem Biol*, 2020, 16(2): 214–222.
- [44] Eich ML, Athar M, Ferguson JE 3rd, et al. EZH2-targeted therapies in cancer: hype or a reality [J]. *Cancer Res*, 2020, 80(24): 5449–5458.
- [45] Gibaja V, Shen F, Harari J, et al. Development of secondary mutations in wild-type and mutant EZH2 alleles cooperates to confer resistance to EZH2 inhibitors [J]. *Oncogene*, 2016, 35(5): 558–566.
- [46] Duan R, Du W, Guo W. EZH2: a novel target for cancer treatment [J]. *J Hematol Oncol*, 2020, 13(1): 104.
- [47] Zhou L, Mudianto T, Ma X, et al. Targeting EZH2 enhances antigen presentation, antitumor immunity, and circumvents anti-PD-1 resistance in head and neck cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2020, 26(1): 290–300.
- [48] Minami T, Minami T, Shimizu N, et al. New polycomb group protein enhancer of zeste homolog (EZH) 2-derived peptide with the potential to induce cancer-reactive cytotoxic T lymphocytes in prostate cancer patients with HLA-A3 supertype alleles [J]. *Int Immunopharmacol*, 2015, 26(1): 133–138.