



# EZH2抑制剂研究新进展

李杨莎<sup>1</sup>, 余雷<sup>1</sup>, 陈奕<sup>1,2\*</sup>, 丁健<sup>1,2\*</sup>

1. 中国科学院上海药物研究所, 上海 201203

2. 烟台新药创制山东省实验室, 中科环渤海(烟台)药物高等研究院, 烟台 264117

\*通讯作者, E-mail: ychen@simm.ac.cn; jding@simm.ac.cn

收稿日期: 2025-04-21; 接受日期: 2025-07-07; 网络版发表日期: 2025-08-11

国家自然科学基金(编号: 82373891)和山东省实验室(编号: SYS202205)资助项目

**摘要** 近年来, EZH2抑制剂的研究取得了显著进展, 全球范围已有两个抑制剂批准上市, 另有数个在开展临床研究, 这为癌症的治疗提供了新的机遇, 也推动了调控组蛋白修饰在疾病治疗中的应用. 但该类抑制剂在应用过程中也遇到一定困难, 如严重的原发性耐药、适应证范围狭窄和获得性耐药的发生等, 影响了该类抑制剂的临床发展. 因此, 研究人员在耐药机制的探索、生物标志物的发现、与其他疗法的联合及新型抑制剂的研发中大力开展研究, 本综述围绕这些方面的新进展以及本实验室的相关研究进行了总结和阐述.

**关键词** EZH2抑制剂, 耐药性, EZH2降解剂, 双靶抑制剂

## 1 引言

组蛋白甲基化修饰由组蛋白甲基化转移酶(histone methyltransferase, HMT)催化完成, 主要发生在组蛋白的赖氨酸和精氨酸残基上<sup>[1]</sup>. 作为经典的表观遗传修饰之一, 组蛋白甲基化广泛参与染色质的形成、基因印记、基因转录调控等多种重要的生物学活动<sup>[2,3]</sup>, 其异常与肿瘤的发生和发展紧密相关<sup>[4]</sup>. 在该研究领域, Zeste增强子同源物2 (enhancer of zeste homolog 2, EZH2)是目前备受关注的抗肿瘤“明星”靶点之一. EZH2基因位于人类染色体7q36.1, 其编码的EZH2蛋白主要与Zeste基因抑制子12 (suppressor of zeste 12, SUZ12)和胚胎外胚层发育蛋白(embryonic ectoderm development protein, EED)共同组成多梳抑制复合物2 (polycomb repressive complex 2, PRC2)的最小活性单

元, 并通过催化组蛋白H3第27位赖氨酸三甲基化(H3K27me3)修饰, 诱导靶基因的转录沉默, 从而调控细胞周期、细胞衰老、细胞分化等多种生物学过程<sup>[5]</sup>. 作为PRC2的核心催化亚基, EZH2受到了更为广泛的关注. 目前已有研究报道, EZH2在多种肿瘤中存在异常扩增, 进而促进肿瘤细胞的增殖、侵袭与转移, 其高表达通常与患者较差的预后和较高的复发风险相关<sup>[6]</sup>. 此外, 利用新一代测序手段发现, 恶性淋巴瘤中存在多种EZH2功能获得性突变. 例如, 弥漫性大B细胞淋巴瘤(diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL)和滤泡性淋巴瘤(follicular lymphoma, FL)中常见EZH2的641位酪氨酸位点向苯丙氨酸(EZH2-Y641F)的突变, 该突变可增强H3K27二甲基向三甲基的转化能力, 从而加速肿瘤的发生及恶化<sup>[7-9]</sup>. 上述研究提示, 靶向抑制EZH2的活性有望成为肿瘤治疗的又一有力手段, 因此众多

引用格式: Li Y, Yu L, Chen Y, Ding J. Recent advances in EZH2 inhibitors research. *Sci Sin Chim*, 2025, 55: 2243–2255, doi: 10.1360/SSC-2025-0126

制药公司纷纷投入到EZH2选择性抑制剂的研发中。EZH2作为组蛋白甲基转移酶类抑制剂中首个取得成功的抗肿瘤治疗靶点,迄今全球已有两款EZH2抑制剂获批上市,另有多个候选化合物处于临床试验阶段。EZH2靶向治疗的成功不仅为肿瘤治疗提供了新的可能,也极大地推动了组蛋白修饰相关抗肿瘤药物的研发进程(图1)。

## 2 EZH2与肿瘤

EZH2是PRC2复合物发挥组蛋白甲基转移酶催化功能的关键亚基,主要将S-腺苷-L-甲硫氨酸(S-adenosyl-L-methionine, SAM)提供的甲基基团转移到组蛋白H3第27位赖氨酸残基上,催化一甲基化(H3K27me1)、二甲基化(H3K27me2)和三甲基化(H3K27me3)修饰,进而促进染色质凝聚、维持基因组脱氧核糖核酸(DNA)的稳定性并介导靶基因的转录沉默<sup>[10,11]</sup>。此外,EZH2还能发挥转录激活、调控非组蛋白等多种非经典功能,广泛参与调控细胞命运决定、细胞周期进程、细胞分化、细胞衰老以及DNA损伤修复等多种生物学过程。已有多项研究表明,EZH2的表达或功能异常在肿瘤的起始和进展中发挥着重要的作用<sup>[12]</sup>。

EZH2在多种实体瘤和血液瘤中存在高表达(图2),且常与肿瘤的恶性程度及不良预后密切相关(图3)。在实体瘤中,如转移性前列腺癌,EZH2的信使核糖核酸(messenger RNA, mRNA)和蛋白表达水平均明显上调,且EZH2的高表达通常预示着患者更差的预后<sup>[11]</sup>。与正

常乳腺上皮细胞相比,EZH2也在浸润性乳腺癌中表现出持续升高的mRNA和蛋白表达水平<sup>[13]</sup>。此外,EZH2在肺癌病人和细胞系中均显示出RNA和蛋白水平的异常高表达,且与病人更短的总体生存期显著相关<sup>[14]</sup>。在血液系统恶性肿瘤中,EZH2的高表达广泛见于B细胞和T细胞增生性疾病中<sup>[15]</sup>。与正常套细胞相似,套细胞淋巴瘤(mantle cell lymphoma, MCL)细胞在静息状态下,主要表达多梳无名指-环指蛋白1(BMI1-RING1)而不表达EZH2-EED。然而,在增殖活跃的MCL细胞中,EZH2表达水平显著升高,并与患者较差的总体生存期显著相关<sup>[16,17]</sup>。EZH2在慢性淋巴细胞白血病(chronic lymphocytic leukemia, CLL)患者中同样表现出高表达,且与CLL病人的不良预后密切相关,有望成为评估CLL侵袭性的重要指标<sup>[18]</sup>。EZH2的高表达还与多种髓系恶性肿瘤密切相关<sup>[19]</sup>。例如,在骨髓增生异常综合征(myelodysplastic syndromes, MDS)中,EZH2、RING1和BMI1基因的高表达较为常见,且通常提示患者的不良预后<sup>[20]</sup>。

EZH2还被报道在肿瘤中存在多种类型的突变,多数为错义突变。其中最常见的是发生在C端催化亚基SET区的641位酪氨酸(Y641)的杂合突变<sup>[21]</sup>,以及667位丙氨酸(A677)<sup>[22]</sup>和687位丙氨酸(A687)<sup>[23]</sup>等位点的突变,这些突变会使EZH2的三甲基催化功能增强<sup>[24]</sup>。EZH2的Y641N功能获得性突变常见于非霍奇金淋巴瘤,其中在生发中心弥漫性大B细胞淋巴瘤(germinal center B cell DLBCL, GCB-DLBCL)中突变率高达22%<sup>[8]</sup>,在7%~12%的FL中也有该类突变<sup>[25]</sup>。这些携带

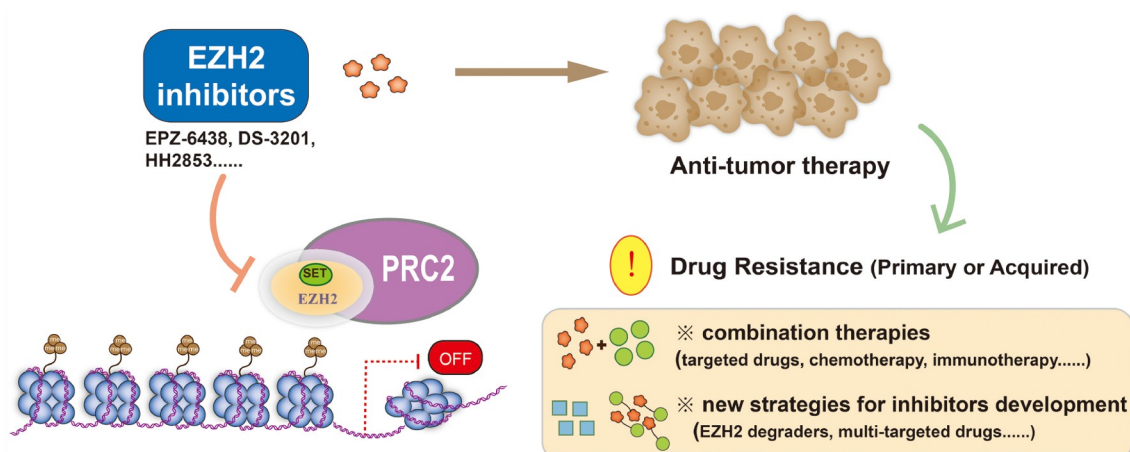
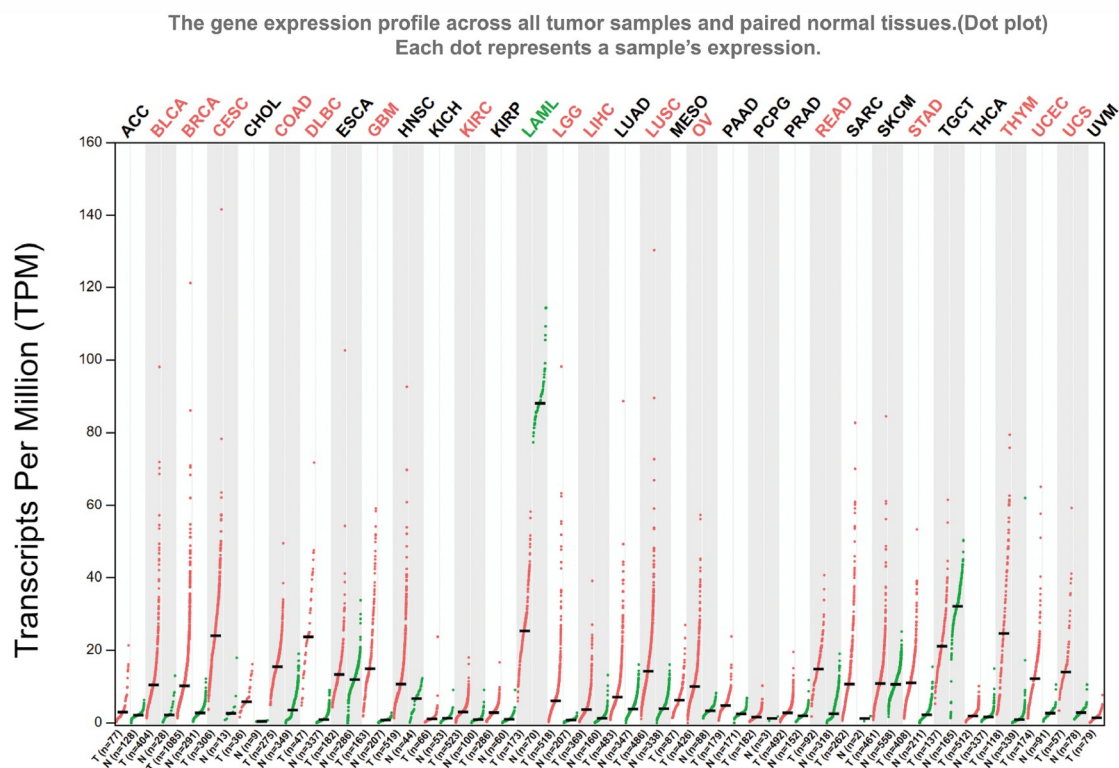


图1 (网络版彩图)靶向EZH2的抗肿瘤治疗研究进展

Figure 1 (Color online) Research progress in anti-tumor therapies targeting EZH2.



**图 2** (网络版彩图)各种肿瘤病人的肿瘤组织和癌旁正常组织样本中的EZH2表达水平. 基于基因表达水平值的交互式分析平台(第二版) (GEPIA2)对来源于癌症基因组图谱(TCGA)和基因型-组织表达(GTEx)数据库的33种肿瘤病人的肿瘤组织和癌旁正常组织样本进行EZH2的差异表达的分析结果, 红色标注的为EZH2在肿瘤组织中表达高于癌旁正常组织的肿瘤类型

**Figure 2** (Color online) The expression levels of EZH2 in tumor tissues and adjacent normal tissues of 33 tumor patients. The differential expression analysis results of EZH2 in tumor tissues and adjacent normal tissues of 33 tumor patients from the TCGA and GTEx databases were conducted through the GEPIA2 data analysis platform. The red marks represent the tumor types where EZH2 is expressed at a higher level in tumor tissues compared to adjacent normal tissues.

EZH2功能获得性突变的淋巴瘤细胞表现出对EZH2介导的H3K27me3功能的普遍高度依赖<sup>[24]</sup>.

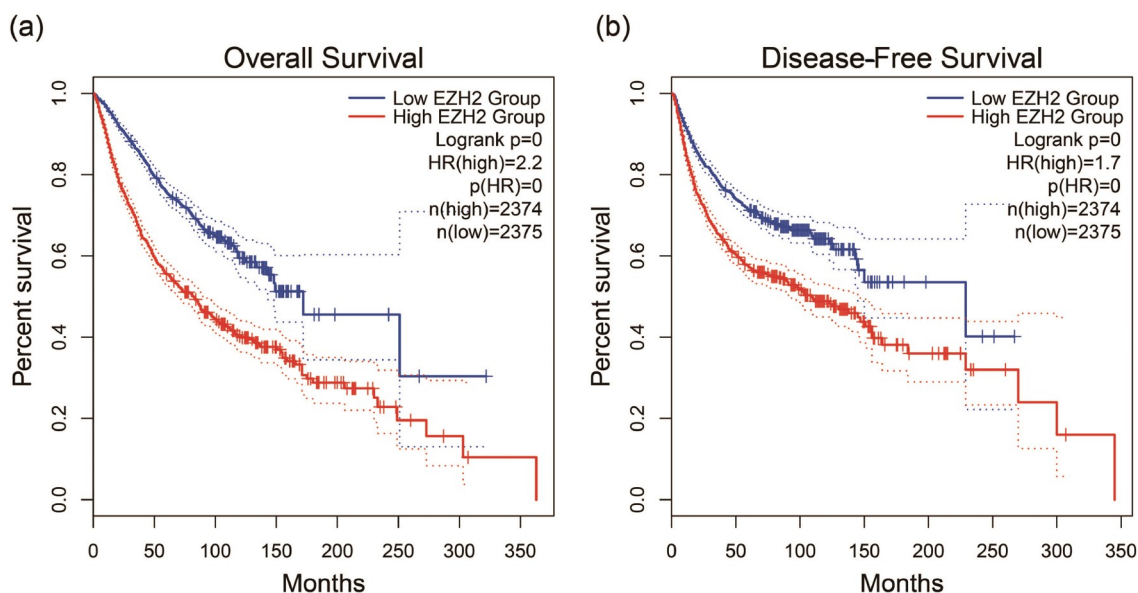
### 3 EZH2抑制剂研发现状

鉴于PRC2复合物及其核心催化亚基EZH2在肿瘤发生发展中的关键作用, 针对该靶点的抑制剂开发一直是近年来肿瘤研究的热点方向. 2020年EZH2抑制剂Tazemetostat (EPZ-6438)获得美国食品药品监督管理局(Food and drug administration, FDA)批准上市. 随后, 在2022年日本批准了第一三共(Daiichi Sankyo)公司研发的Valemetostat (DS-3201或DS3201b)的上市申请. 目前, 针对PRC2复合物的结构和功能特性, 相关抑制剂的开发主要分为两类: (1) 直接抑制EZH2甲基

转移酶活性的抑制剂, 包括S-腺苷-L-高半胱氨酸(S-adenosyl-L-homocysteine, SAH)水解酶抑制剂和SAM竞争性抑制剂; (2) 通过干扰PRC2复合物的组装过程, 从而间接抑制其组蛋白甲基转移酶活性的抑制剂, 如阻断EZH2与EED或SUZ12之间的蛋白相互作用等策略<sup>[26]</sup>.

#### 3.1 EZH2酶活抑制剂

SAM是一种关键的中间代谢产物, 可作为甲基供体在甲基转移酶的催化下完成底物的甲基化. 因此, 开发SAM竞争型抑制剂成为组蛋白转移酶研究中的一重要策略. EZH2抑制剂的研发也采用了这一策略, 并且迄今为止, 该策略也被认为是EZH2抑制剂开发中最成功的策略之一. 基于该策略, 研究人员已发现了一



**图 3** (网络版彩图) EZH2高表达预示着肿瘤病人不良预后. 利用GEPIA2数据分析平台对来源于TCGA和GTEx数据库的不同EZH2表达水平的33种肿瘤病人样本进行生存分析. (a) 总体生存期; (b) 无病生存期

**Figure 3** (Color online) High expression of EZH2 predicts a poor prognosis for cancer patients. The survival analysis results of EZH2 in tumor tissues and adjacent normal tissues of 33 tumor patients from the TCGA and GTEx databases were conducted through the GEPIA2 data analysis platform. (a) Overall survival; (b) disease-free survival.

系列具有高活性和良好选择性的EZH2小分子抑制剂, 其中已成功获批上市的EPZ-6438和DS-3201均属于这一类的代表性药物. EPZ-6438由Epizyme公司与卫材(Eisai)联合开发, 于2020年获得美国FDA加速批准, 用于治疗不适用手术治疗的上皮样肉瘤患者及滤泡型淋巴瘤患者<sup>[27]</sup>. 该药也是美国首个被批准专门用于治疗上皮样肉瘤的抑制剂. 目前, EPZ-6438仍在全球多个国家针对其他类型的肿瘤开展临床试验, 包括DLBCL、间皮瘤等<sup>[28,29]</sup>. DS-3201是首个获批上市的EZH1/2的双重抑制剂, 已被批准用于急性淋巴细胞白血病、急性骨髓性白血病和成人T细胞淋巴瘤的治疗<sup>[30]</sup>. 此外, 中国恒瑞医药于2024年年底向中国药监局递交了我国EZH2抑制剂SHR2554的上市申请<sup>[31]</sup>. 除已上市药物外, 仍有多个同类抑制剂处于临床研发阶段, 包括2个临床III期候选药物XNW-5004、Mevrometostat; 2个临床II期候选药物Tulmimetostat、HH2853以及3个临床I期候选受试药物TR-115、AXT-1003和HMPL-500 (表1, 数据更新至2025年4月).

本课题组长期致力于EZH2相关机制和靶向抑制剂的研究. HH2853是本课题组与上海海和药物研究开发有限公司合作, 通过理性药物设计、合成筛选和多

轮结构优化, 最终获得了一款具有全新结构和自主知识产权的新型EZH1/EZH2双重抑制剂<sup>[32]</sup>. 在分子水平, HH2853对多种EZH2亚型(如EZH2 WT、EZH2 A677G、EZH2 Y641F、EZH2 Y641N、EZH2 Y641C)均表现出显著的酶活抑制作用, 半数抑制浓度(half maximal inhibitory concentration,  $IC_{50}$ )值分别为3.75、2.21、2.62、2.65和5.36 nM, 其抑制活性与已上市EZH2抑制剂EPZ-6438相当. 值得注意的是, 与EPZ-6438相比, HH2853对EZH1也显示出较强的抑制活性,  $IC_{50}$ 为9.26 nM, 而EPZ-6438对EZH1的抑制作用较弱(表2). 在细胞水平, HH2853能够显著抑制DLBCL细胞中H3K27me3水平(图4), 并有效抑制其体外增殖活性. 更为重要的是, HH2853在临床前体内实验中还表现出优异的药代动力学特征, 其体内抗肿瘤生长效果显著优于同剂量EPZ-6438. 目前, HH2853正在中国、美国及日本同步开展临床试验, 处于人体早期临床研究阶段, 已有部分患者在试验中获益, 展示出良好的应用前景和转化潜力.

### 3.2 EED抑制剂

如前所述, 尽管EZH2是PRC2复合物的核心催化

表 1 临床以上研究阶段EZH2酶活抑制剂详细信息

Table 1 Details of EZH2 enzymatic inhibitors in clinical-stage research

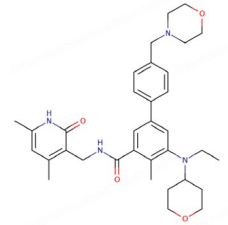
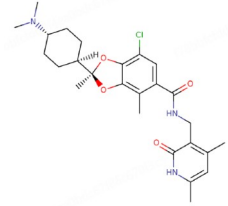
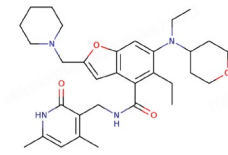
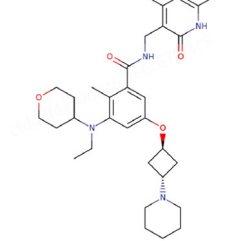
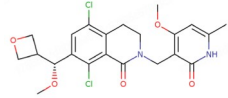
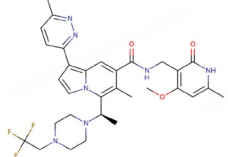
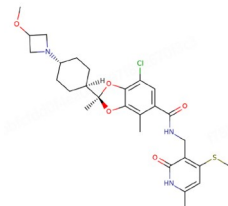
| 药物名称                    | 全球最高研发状态 | 化学结构                                                                                 | 适应证                    |
|-------------------------|----------|--------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|
| Tazemetostat (EPZ-6438) | 批准上市     |    | 滤泡性淋巴瘤; 肉瘤             |
| Valemetostat (DS-3201)  | 批准上市     |    | 外周T细胞淋巴瘤               |
| SHR-2554                | 申请上市     |    | T细胞淋巴瘤                 |
| XNW-5004                | 临床III期   |  | 外周T细胞淋巴瘤               |
| Mevrometostat           | 临床III期   |  | 前列腺癌                   |
| HH2853                  | 临床II期    |  | 外周T细胞淋巴瘤; 非霍奇金淋巴瘤; 实体瘤 |
| Tulmimetostat           | 临床II期    |  | T细胞淋巴瘤; B细胞淋巴瘤; 实体瘤    |
| TR-115                  | 临床I期     | —                                                                                    | 淋巴瘤; 实体瘤               |
| AXT-1003                | 临床I期     | —                                                                                    | 淋巴瘤; 实体瘤               |
| HMPL-500                | 临床I期     | —                                                                                    | 淋巴瘤; 实体瘤               |

表 2 HH2853对野生型及不同突变型EZH2和EZH1的抑制作用

Table 2 Inhibitory effects of HH2853 on wild-type and various mutant forms of EZH2 and EZH1

|            | IC <sub>50</sub> (nM) |            |
|------------|-----------------------|------------|
|            | HH2853                | EPZ-6438   |
| EZH2 WT    | 3.75±0.21             | 3.40±1.19  |
| EZH2 A677G | 2.21±0.12             | 1.87±0.14  |
| EZH2 Y641F | 2.62±0.37             | 2.33±0.12  |
| EZH2 Y641N | 2.65±0.25             | 3.11±0.07  |
| EZH2 Y641C | 5.36±0.22             | 5.75±0.47  |
| EZH1       | 9.26±0.56             | 58.43±1.12 |

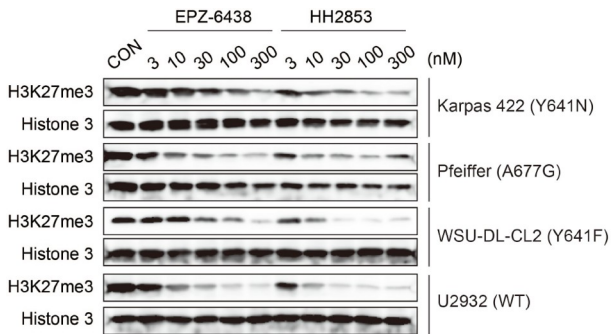


图 4 EPZ-6438和HH2853对淋巴瘤细胞中H3K27me3水平的影响。在携带不同EZH2突变的3株DLBCL细胞: Karpas422 (Y641N)、Pfeiffer(A677G)、WSU-DL-CL2(Y641F)和表达野生型EZH2的DLBCL细胞U2932(WT)中检测3、10、100 nM的EPZ-6438和HH2853对细胞H3K27me3水平的影响

Figure 4 The effects of EPZ-6438 and HH2853 on H3K27me3 levels in lymphoma cells. The effects of different concentrations of EPZ-6438 and HH2853 (3, 10, and 100 nM) on the H3K27me3 levels of the 3 DLBCL cell lines carrying different EZH2 mutations, including Karpas422(Y641N), Pfeiffer(A677G), WSU-DL-CL2(Y641F) and the other DLBCL cell line U2932(wild-type EZH2).

亚基,但其本身并不能有效发挥组蛋白甲基转移酶的功能,只有与EED和SUZ12共同组成最小PRC2活性单元后,才能实现正常的组蛋白修饰功能。有研究报道,在表达MLL-AF9融合基因的急性髓系白血病中,EZH1可以部分代偿EZH2的功能,维持H3K27me3水平持续存在。然而,一旦PRC2复合物中的EED失活,PRC2功能将完全丧失,进而直接抑制白血病生长<sup>[33]</sup>。因此,另一种抑制H3K27甲基化的策略是干扰EED和EZH2之间的相互作用,从而破坏PRC2复合物的组装。例如,多肽类抑制剂SAH-EZH2可靶向MLL-AF9融合基因阳性的肿瘤细胞,通过解离EZH2和EED的结合促使EZH2蛋白降解,进而降低H3K27me3水平并抑制肿

瘤细胞增殖<sup>[34]</sup>。此外,一些非传统抑制剂也显示出类似机制的潜力。例如,曾作为抗组胺药使用的阿司咪唑,虽因可能导致心律失常而被停用,但有研究发现其在部分B细胞淋巴瘤细胞株中可以破坏EZH2-EED相互作用,进而抑制细胞增殖<sup>[35]</sup>。针对EED的选择性小分子抑制剂也被陆续开发,其中EED226可结合EED蛋白上的H3K27me3结合口袋,诱导其构象发生改变,在EZH2突变型的DLBCL临床前模型中表现出持续而显著的肿瘤抑制作用<sup>[35]</sup>。继EED226之后,多种同类型的DDE抑制剂(如HJM-353、APG-5918)也相继进入临床研究阶段,但整体进展相对缓慢,仍需进一步评估其临床潜力和安全性。

#### 4 EZH2抑制剂的研发困境

尽管EZH2抑制剂作为表观遗传靶向治疗领域的先锋已取得了突破性进展,但其在临床应用中仍面临着诸多挑战。临床前和临床研究结果显示,EZH2抑制剂仅在少数肿瘤中表现出显著的抗肿瘤作用。例如,部分携带EZH2功能获得性突变的恶性淋巴瘤在临床前和临床均显示对EZH2抑制剂良好。此外,与EZH2功能相拮抗的表观遗传调控复合物的功能异常。例如,SWI/SNF染色质重塑复合物亚基失活突变会导致肿瘤对EZH2抑制更加敏感<sup>[36]</sup>。然而,对于大多数实体瘤及EZH2野生型淋巴瘤,即便存在EZH2的基因扩增或高表达,EZH2抑制剂的增殖抑制作用仍相对较弱。早前通常认为H3K27me3状态的动态调控可能是EZH2抑制剂发挥疗效的关键机制之一。然而,无论临床前还是临床试验均显示EZH2抑制剂可普遍降低多种肿瘤细胞中的H3K27me3水平,但其治疗响应却存在显著差异,这表明H3K27me3水平的下降并非决定EZH2抑制剂疗效的唯一因素。EZH2抑制剂在淋巴瘤中的治疗潜力已在多项临床前和临床试验中得到验证。EPZ-6438的临床研究表明,携带EZH2突变的FL患者中有92%在治疗后出现完全缓解或部分缓解的情况,这提示EZH2突变可作为预测治疗敏感性的潜在生物标志物。然而,复发/难治性DLBCL患者无论是否携带EZH2突变,其对EPZ-6438的临床响应率均较低,客观缓解率均在20%左右<sup>[37,38]</sup>。由此可见,即使是在现有生物标志物指征的“敏感”人群中,EZH2抑制剂的原发性耐药仍广泛存在,这也成为限制其临床疗效的主要因素。因此,深

入探索EZH2抑制剂原发性耐药的分子机制,并在此基础上寻求相应的克服策略,以提高该类抑制剂的临床治疗效果,或新型抑制剂以拓宽靶向EZH2抗肿瘤治疗的适应证范围,具有重要的意义。

在EZH2抑制剂的治疗过程中,也有一些不良反应,其中最常见的是味觉障碍,此外还包括鼻咽炎、淋巴细胞减少、血肌酸磷酸激酶升高、便秘以及上呼吸道感染等,大多数属于轻度不良反应<sup>[39]</sup>。由于EZH2在正常造血干细胞的自我更新与分化过程中发挥关键调控作用,其抑制剂可能干扰正常造血功能,表现为中性粒细胞、淋巴细胞及血小板减少,进而导致贫血、败血症、骨髓增生等2级中度不良反应,甚至可能诱发骨髓增生异常综合征等3级严重不良反应<sup>[40]</sup>。此外,对于已有肝功能异常基础的患者,EZH2抑制剂还可能引起转氨酶或血肌酸磷酸激酶升高,进一步加重肝功能损伤<sup>[41]</sup>。因此,在EZH2抑制剂治疗期间,应定期监测血常规和肝功能指标,并在必要时调整剂量或暂停用药,以确保治疗的安全性。

## 5 EZH2抑制剂的耐药机制发现

尽管EZH2抑制剂在携带EZH2功能获得性突变的淋巴瘤以及SWI/SNF复合物功能缺陷的肉瘤中表现出较强的体内外抗肿瘤活性<sup>[38]</sup>,但单药治疗效果整体仍较局限,绝大多数实体瘤的存在对EZH2抑制剂表现出明显的原发性耐药。近年来,针对EZH2抑制剂原发性耐药机制的研究不断深入,揭示了一些潜在的耐药因素。有研究表明,EZH2抑制剂在敏感和非敏感的细胞中均能有效抑制H3K27me3的水平,但仅能在敏感的细胞中通过有效地消除H3K27me3修饰来改变基因转录谱,进而影响肿瘤进程。在非敏感细胞中,H3K27me3的单一抑制并不足以引起对基因转录谱的影响,表明这些非敏感的细胞中可能依赖于其他表观遗传调控机制<sup>[24]</sup>。本课题组前期研究发现,在敏感细胞中EZH2抑制剂能够引起H3K27ac水平的下调,而在非敏感的细胞中普遍诱导H3K27ac水平的升高。通过对43种代表性肿瘤细胞的分析,我们发现H3K27ac水平的升高程度与细胞中EZH2抑制剂的IC<sub>50</sub>呈显著正相关,这一结果表明EZH2抑制剂诱导的H3K27ac激活在EZH2抑制剂的耐药机制中具有关键作用。进一步研究表明,敲低或者抑制催化H3K27ac的组蛋白乙酰转

移酶p300/CBP的确能显著增强非敏感细胞对EZH2抑制剂的敏感性。然而p300的表达水平与EZH2抑制剂敏感性之间无明显相关,但其募集蛋白MLL1在非敏感细胞中表现出显著高表达,而对EZH2抑制剂敏感的淋巴瘤细胞几乎不表达MLL1,且MLL1的敲低则能逆转EZH2抑制剂的非敏感表型。此外,我们还通过联合使用溴结构域蛋白4 (bromodomain-containing protein 4, BRD4)抑制剂来干预对H3K27ac修饰的识别,在体内外模型中均能显著提高肿瘤对EPZ-6438的响应<sup>[42]</sup>。我们还结合染色质免疫共沉淀测序(ChIP-seq)和RNA测序(RNA-seq)等多组学分析,进一步发现在对EZH2抑制剂响应性不同的淋巴瘤细胞中,金属离子转运通道及铁稳态的紊乱存在明显差异。在对EZH2抑制剂耐受的DLBCL细胞中,EZH2抑制剂作用后会异常上调维护铁平衡的重要调控蛋白转铁蛋白受体-1 (transferrin receptor-1, TfR-1),破坏肿瘤细胞内的铁离子平衡,细胞内活性铁离子水平迅速升高,从而促进细胞增殖介导耐药的发生<sup>[43]</sup>。这些研究结果从表观遗传修饰重编程的角度,初步揭示了EZH2抑制剂在大多数肿瘤中疗效有限的分子机制,同时也提供了潜在的耐药克服策略,为该类抑制剂的临床应用提供了新思路。

在一些肿瘤的发生发展过程中,肿瘤细胞不仅依赖于EZH2的酶活功能,还依赖于其非酶活功能,因此,单纯抑制EZH2的甲基转移酶活性可能不足以有效发挥细胞毒作用<sup>[44,45]</sup>。此外,多项研究发现,在对EZH2抑制剂非敏感的细胞中,存在一些促增殖或抗凋亡相关信号通路的异常激活<sup>[46]</sup>。将EZH2抑制剂与多种靶向药物(如EGFR、MEK/ERK和PI3K/AKT抑制剂等)<sup>[47,48]</sup>,或与传统化疗药物(如5-FU、紫杉醇(taxol)和阿霉素等)<sup>[49-51]</sup>联合使用,这均显示出更优的治疗效果。此外,EZH2抑制剂与免疫治疗手段(如PD-L1抑制剂<sup>[52]</sup>或CD20单克隆抗体<sup>[53]</sup>)的联合应用也被证明可以增强其抗肿瘤效果。这些基于EZH2抑制剂的联合治疗策略有望突破其单药治疗存在的局限性。

EZH2抑制剂在使用过程中可能逐渐产生获得性耐药,显著削弱其抗肿瘤疗效,其潜在耐药机制多种多样。首先,EZH2发生的继发性突变可能增强其酶活功能,或削弱其与抑制剂的结合能力,进而介导耐药的发生。在DLBCL病人中,已发现EZH2的I13C位色氨酸向半胱氨酸C (W113C)突变,该突变位于SET结构域内,能够增强EZH2与底物的结合,导致其H3K27me3催化

能力增强,进而介导对EPZ-6438的耐药<sup>[54]</sup>。在一项基于GSK126耐药的DLBCL细胞模型的研究中,还发现EZH2发生了663位半胱氨酸向酪氨酸(C663Y)和726位酪氨酸向苯丙氨酸(Y726F)的继发性突变,可阻碍GSK126与EZH2的结合,抑制EZH2抑制剂介导的凋亡,进而介导耐药<sup>[55]</sup>。另一项研究在构建的耐药细胞中发现EZH2的等位基因上发生646位酪氨酸突变为天冬酰胺(Y646N)、661位酪氨酸突变为天冬氨酸(Y661D)和111位酪氨酸突变为亮氨酸(Y111L),这些EZH2突变体均保留其催化功能且引发对EZH2抑制剂的耐药<sup>[56]</sup>。在EPZ-6438耐药的DLBCL细胞模型中,检测到了EZH2 D1结构域的第109位异亮氨酸突变为赖氨酸(I109K)和第111位酪氨酸突变为天冬氨酸(Y111D),这些突变体同样依赖于其HMT催化能力来介导耐药的发生<sup>[57]</sup>。在一项临床研究中也发现,在T细胞白血病病人中发生EZH2 Y111的突变会介导对EZH1/2双重抑制剂Valemetostat的耐药发生。值得注意的是,EED抑制剂通过破坏EZH2和EED的互作进而破坏PRC2复合物的功能,有望作为克服EZH2功能增强突变导致的耐药的有效策略之一<sup>[57]</sup>。此外,还有研究指出肿瘤细胞促分化的机制可能参与EZH2抑制剂耐药的形成。有研究报道,EZH2抑制剂的持续作用会诱导敏感的生发中心型(germinal center B-cell, GCB) DLBCL细胞向活化型(activated B-cell, ABC) DLBCL细胞分化,进而逐渐产生获得耐药性<sup>[58]</sup>。

## 6 靶向EZH2新药研发新探索

### 6.1 EZH2降解剂

EZH2的致癌作用不仅依赖其经典酶活功能,还通过PRC2非依赖的方式激活基因转录,或以PRC2依赖/非依赖的方式调控一些非组蛋白的功能<sup>[59]</sup>。研究表明,EZH2的敲除相比于EZH2抑制剂能表现出更强的抗肿瘤效应。一些SWI/SNF亚基突变的肿瘤对EZH2敲降高度敏感,但对EZH2酶活抑制剂仅表现出部分敏感性<sup>[60]</sup>。现有的EZH2酶活抑制剂大多靶向抑制EZH2的H3K27me3催化活性,难以全面地阻断EZH2的所有功能,这可能是其临床疗效有限的重要原因之一。相比之下,EZH2降解剂能够通过将EZH2有效清除后,同时阻断其酶活与非酶活功能,因而可能表现出优于酶活抑制剂的抗肿瘤潜力。近年来,已有多款EZH2降解

剂被开发,并在体内外试验中表现出较卓越的抗肿瘤活性。目前针对EZH2的靶向降解主要依赖于蛋白降解靶向嵌合体(proteolysis targeting chimeras, PROTACs)和小分子疏水标签等策略<sup>[61]</sup>。

近年来,多个靶向EZH2的PROTACs已表现出良好的抗肿瘤活性。根据其招募的E3泛素连接酶配体的差异,可分为VHL-依赖型、CRBN-依赖型和MDM2依赖型三类PROTACs<sup>[61]</sup>。基于VHL配体和EPZ-6438靶向基团开发的EZH2-PROTACs降解剂YM181和YM281,在DLBCL及其他淋巴瘤亚型中均表现出显著优于EPZ-6438的抗肿瘤活性<sup>[62]</sup>。随后开发的新一代VHL依赖型EZH2-PROTACs中,MS8815表现出最强的EZH2降解活性,并在三阴性乳腺癌中表现出显著优于EPZ-6438和YM281的抗增殖效果<sup>[63]</sup>。在此基础上,对中间的连接子(linker)结构进行优化,进一步开发出一系列新型EZH2-PROTACs,其中MS8847在急性髓系白血病和三阴性乳腺癌细胞中表现出较强的EZH2降解活性和抗增殖能力<sup>[64]</sup>。此外,基于EZH2抑制剂CPI-169开发的VHL依赖型EZH2-PROTACs中,P4表现出较强的EZH2降解能力,能显著降低H3K27me3的水平,并诱导三阴性乳腺癌细胞及DLBCL细胞发生凋亡和G0/G1细胞周期阻滞,显著抑制肿瘤细胞的增殖<sup>[65]</sup>。

研究者也通过将CRBN配体分别与EZH2抑制剂GSK126和EPZ-6438进行共价连接,合成了一系列CRBN依赖型EZH2-PROTACs。其中,G12(基于GSK126)和E7(基于EPZ-6438)表现出较强的EZH2降解活性,E7的效果尤为突出,能够高效地降解PRC2复合物的多个亚基(EZH2、EED、SUZ12和RbAp48),在淋巴瘤细胞中通过全面地抑制EZH2的酶活和非酶活功能,来发挥显著的抗肿瘤增殖活性<sup>[66]</sup>。在另一项研究中,以C24为EZH2靶向基团开发出的CRBN依赖性PROTACs——MS177,对EZH2、PRC2和c-Myc表现出高选择性的降解活性,并在肿瘤细胞系、肿瘤细胞来源的异种移植模型(cell-derived xenograft, CDX)和肿瘤病人来源的异种移植模型(patient-derived xenograft, PDX)中均表现出良好的抗肿瘤活性<sup>[45]</sup>。另一款以GSK126为靶向基团设计的PROTACs——U3i,在三阴性乳腺癌细胞中表现出显著强于GSK126的增殖抑制和凋亡诱导能力<sup>[67]</sup>。

除了常见的VHL和CRBN,研究者还尝试将新型E3连接酶配体MDM2与EPZ-6438进行连接得到活性

较强的EZH2-PROTACs化合物E-3/4P-MDM2. 该化合物能够有效地降解EZH2、EED和SUZ12, 在DLBCL细胞中SU-DHL-6表现出显著强于EPZ-6438的抗增殖活性<sup>[68]</sup>.

小分子疏水标签技术是另一种新型蛋白降解策略, 其能通过将一个体积较大的疏水基团(如金刚烷)与靶向EZH2的结合基团进行连接, 构建形成一个双功能的化合物. 该分子不仅可特异性结合EZH2, 还可将疏水基团“标签”传递至EZH2表面, 诱导其发生构象变化和错误折叠, 进而触发蛋白酶体介导的降解过程<sup>[69]</sup>. 基于该策略, 研究者开发出靶向EZH2降解的小分子疏水标签MS1943. MS1943通过将EZH2抑制剂——C24和一个疏水基团金刚烷进行连接, 能够特异性地靶向结合到EZH2并使其发生错误折叠, 进而被蛋白酶体选择性降解. 研究显示, MS1943能够有效地下调EZH2和SUZ12的蛋白水平, 但不影响EED的水平. 此外, MS1943能够高效、特异性地抑制EZH2的组蛋白甲基转移酶活性, 在依赖EZH2驱动了三阴性乳腺癌模型中发挥出显著的抗肿瘤作用, 且具有良好的体内代谢特性<sup>[44]</sup>.

除了利用泛素-蛋白酶体系统(ubiquitin-proteasome system, UPS)来诱导蛋白发生降解, 近年来还开发出多种新型蛋白降解策略. 其中, 自噬体绑定化合物(autophagosome-tethering compound, ATTECs)作为一类依赖溶酶体系统的降解工具, 受到广泛关注. ATTECs通过一端结合目标蛋白, 另一端结合自噬体关键蛋白LC3, 实现对目标蛋白的招募并封装至自噬体中, 随后被运送至溶酶体中进行降解<sup>[70]</sup>. 相比于PROTACs依赖的UPS降解途径, 自噬机制在降解多亚基蛋白复合物方面具有独特优势, 因此ATTECs有望在靶向EZH2和PRC2复合物时发挥出更理想的蛋白降解活性. 目前尚未有成功开发出EZH2靶向的ATTECs分子. 在本课题组前期研究中, 提出并建立了针对EZH2的ATTECs开发策略: 通过将EZH2的靶向基团与LC3B招募结构进行连接, 构建具有双功能的ATTECs分子. 这些ATTECs不仅能够实现对EZH2的有效降解, 还能清除其余PRC2复合物核心亚单位SUZ12和EED, 从而发挥出显著的抗肿瘤活性. 尽管靶向EZH2的降解策略近几年来广受关注, 但目前均只处于临床前研究阶段, 其在肿瘤治疗中的应用前景仍需进一步探索与验证.

## 6.2 设计研发多靶点药物

基于EZH2抑制剂与多种药物联用能显著增强抗肿瘤疗效, 研究人员尝试通过合理选择协同增效的双重靶点, 理性设计新型EZH2双靶抑制剂. 近年来已有多种EZH2的双靶候选药物被设计开发, 包括EZH1/2抑制剂、EZH2/HDAC抑制剂、EZH2/DNMT抑制剂、EZH2/PARP抑制剂、EZH2/BRD4抑制剂等. 其中EZH1/2双重抑制剂如已上市的Valemetostat, 以及处于临床研究阶段的Tulmimetostat、HH2853、HMPL-500等, 展现出较好的抗肿瘤潜力. HDAC抑制剂与EZH2抑制剂表现出较广泛的协同药效, 推动了EZH2/HDAC双重抑制剂的开发. 例如, 报道的EZH2/HDAC双靶抑制剂**5**可同时抑制EZH2/PRC2和HDAC1/2/3/6/8的体外酶活功能, 在白血病、肉瘤、成神经细胞瘤、胶质母细胞瘤等多种肿瘤细胞中显著抑制细胞增殖, 诱导细胞周期阻滞和细胞凋亡, 促进细胞分化并抑制上皮-间充质转化过程<sup>[71]</sup>. 此外, 以PARP抑制剂Olaparib和EZH2抑制剂EPZ-6438作为两个药效团设计和优化得到的双EZH2/PARP双靶抑制剂**5a**能够显著抑制PARP1和EZH2的酶活, 在乳腺癌易感基因BRCA野生型的三阴性乳腺癌中发挥较强的抗肿瘤活性, 其活性显著优于Olaparib与EPZ-6438单药或联用使用<sup>[72]</sup>. BRD4抑制剂已被证明能够增强EZH2抑制剂的抗肿瘤活性, 基于此协同药效开发出的首个EZH2/BRD4双靶抑制剂YM458, 能够有效地抑制EZH2和BRD4活性, 并在多种实体瘤细胞系中表现出广谱的抗增殖活性, 同时在肺癌和前列腺癌等多种移植瘤模型中表现出较佳的体内抑制肿瘤效果<sup>[73]</sup>.

本课题组也尝试利用多组学研究以及CRISPR遗传筛选等手段, 挖掘可与EZH2抑制剂联合产生协同抗肿瘤效应的潜在靶点, 并据此设计开发新型EZH2双靶抑制剂. 通过组学分析发现, 抑制周期蛋白依赖性激酶9 (targeting cyclin-dependent kinase 9, CDK9)活性或干扰其表达可下调组蛋白去甲基化酶JMJD3和UTX的转录水平, 导致H3K27me3水平的上调, 进而促进肿瘤细胞的生长, 从而影响CDK9抑制剂的抗肿瘤效果. 进一步研究发现, EZH2抑制剂的联合使用可逆转该H3K27me3上调效应, 从而在多种血液肿瘤和实体瘤体内外中美模型中展现出协同抑癌活性<sup>[74]</sup>. 这些研究结果提示, CDK9和EZH2的双重抑制具有潜在的协同抗肿瘤优势, 基于此发现, 我们通过理性设计并合成

了一系列CDK9/EZH2双靶抑制剂,并开展了系统的活性评价,筛选出一批具有良好靶向活性的候选化合物,目前已申请相关专利.其中代表性化合物不仅能够有效抑制CDK9活性,同时也能很好抑制EZH2的酶活功能,从而克服CDK9单独抑制所引发的H3K27me3水平上升问题,展现出优异的协同抗肿瘤活性.

## 7 EZH2与非肿瘤疾病

除了在肿瘤中的关键作用已被广泛报道外, EZH2也在多种非肿瘤性疾病的发生和发展中发挥着重要调控作用.研究表明, EZH2通过介导关键免疫调控基因的沉默,导致异常免疫激活,从而促进系统性红斑狼疮、类风湿性关节炎等自身免疫性疾病的发生<sup>[75]</sup>. EZH2抑制剂可通过改善免疫耐受,在系统性红斑狼疮模型中展现出潜在的治疗前景<sup>[76]</sup>.此外, EZH2还参与成纤维细胞的活化及细胞外基质的重塑过程,对肺纤维化、心肌纤维化等多种纤维化性疾病具有重要影响<sup>[77]</sup>.已有研究显示, EZH2抑制剂如EPZ-6438和GSK126可有效逆转纤维化相关标志物的表达,显示出治疗潜力<sup>[78,79]</sup>.在神经系统疾病方面, EZH2同样发挥调控作用,其可通过调节神经元存活及轴突极化等过程,参与阿尔茨海默病、帕金森病等神经退行性疾病的病理过程<sup>[80,81]</sup>. EZH2抑制剂在临床前研究中表现出促进神经元存活、减少神经元凋亡和抑制神经

炎症的作用,初步显示出在相关神经系统疾病中的治疗潜力<sup>[82,83]</sup>.尽管目前关于EZH2在非肿瘤性疾病中的作用及其抑制剂的治疗应用已有一定报道,但其具体分子机制及临床治疗效果仍需进一步深入研究与验证.

## 8 总结与展望

EZH2抑制剂作为表观遗传学领域为数不多的标志性抗肿瘤新药研发成果之一,在临床应用中虽已取得突破性进展,但仍面临诸多挑战.当前对其敏感人群的指征、作用机制的解析、耐药机制的阐明以及适应证的界定仍不够清晰,甚至存在较多空白.为提升现有EZH2抑制剂的治疗效果,亟需探索科学合理的联合治疗策略,设计开发更高效的EZH2靶向抑制剂,以有效克服原发性耐药并拓展其适应证范围.同时深入揭示EZH2抑制剂获得性耐药的潜在机制,有助于预测和预防临床中的耐药发生,并为改善甚至克服因耐药导致的肿瘤复发提供有效策略.新型EZH2靶向治疗策略(如EZH2降解剂、EZH2双靶抑制剂等)的研发被认为具有广阔前景.此外, EZH2在多种非肿瘤性疾病中的关键作用表明,其在调控人类健康与疾病中具有广泛而多样的功能.随着EZH2抑制剂在治疗相关疾病中展现出潜力,表观遗传学在医学中的应用也得到了进一步拓展.

## 参考文献

- 1 Liu T, Ma CJ, Yuan BF, Feng YQ. *Sci Sin Chim*, 2018, 61: 381–392
- 2 Copeland RA, Solomon ME, Richon VM. *Nat Rev Drug Discov*, 2009, 8: 724–732
- 3 Esteller M. *N Engl J Med*, 2008, 358: 1148–1159
- 4 Greer EL, Shi Y. *Nat Rev Genet*, 2012, 13: 343–357
- 5 Margueron R, Reinberg D. *Nature*, 2011, 469: 343–349
- 6 Duan R, Du W, Guo W. *J Hematol Oncol*, 2020, 13: 104
- 7 Eich ML, Athar M, Ferguson Iii JE, Varambally S. *Cancer Res*, 2020, 80: 5449–5458
- 8 Morin RD, Johnson NA, Severson TM, Mungall AJ, An J, Goya R, Paul JE, Boyle M, Woolcock BW, Kuchenbauer F, Yap D, Humphries RK, Griffith OL, Shah S, Zhu H, Kimbara M, Shashkin P, Charlot JF, Tcherpakov M, Corbett R, Tam A, Varhol R, Smailus D, Moksa M, Zhao Y, Delaney A, Qian H, Birol I, Schein J, Moore R, Holt R, Horsman DE, Connors JM, Jones S, Aparicio S, Hirst M, Gascoyne RD, Marra MA. *Nat Genet*, 2010, 42: 181–185
- 9 Huet S, Xerri L, Tesson B, Mareschal S, Taix S, Mescam-Mancini L, Sohier E, Carrère M, Lazarovici J, Casasnovas O, Tonon L, Boyault S, Hayette S, Haioun C, Fabiani B, Viari A, Jardin F, Salles G. *Blood Cancer J*, 2017, 7: e555
- 10 Jiao L, Shubbar M, Yang X, Zhang Q, Chen S, Wu Q, Chen Z, Rizo J, Liu X. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2020, 117: 16992–17002

- 11 Di Croce L, Helin K. *Nat Struct Mol Biol*, 2013, 20: 1147–1155
- 12 Di LJ, Zhang J, Zhu WG. *Sci Sin Vitae*, 2023, 53: 1546–1563
- 13 Kleer CG, Cao Q, Varambally S, Shen R, Ota I, Tomlins SA, Ghosh D, Sewalt RGAB, Otte AP, Hayes DF, Sabel MS, Livant D, Weiss SJ, Rubin MA, Chinnaiyan AM. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2003, 100: 11606–11611
- 14 Cao Z, Wu W, Wei H, Zhang W, Huang Y, Dong Z. *Oncol Lett*, 2020, 21: 1
- 15 Raaphorst FM, van Kemenade FJ, Blokzijl T, Fieret E, Hamer KM, Satijn DPE, Otte AP, Meijer CJLM. *Am J Pathol*, 2000, 157: 709–715
- 16 Visser HPJ, Gunster MJ, Kluin-Nelemans HC, Manders EMM, Raaphorst FM, Meijer CJLM, Willemze R, Otte AP. *Br J Haematol*, 2001, 112: 950–958
- 17 Martinez-Baquero D, Sakhdari A, Mo H, Kim DH, Kanagal-Shamanna R, Li S, Young KH, O'Malley DP, Dogan A, Jain P, Wang ML, McDonnell TJ, Miranda RN, Vega F, Medeiros LJ, Ok CY. *Modern Pathol*, 2021, 34: 2183–2191
- 18 Rabello DA, Lucena-Araujo AR, Alves-Silva JCR, da Eira VBAS, de Vasconcellos MCC, de Oliveira FM, Rego EM, Saldanha-Araujo F, Pittella Silva F. *Blood Cells Molecules Dis*, 2015, 54: 97–102
- 19 Buteyn NJ, Burke CG, Sartori VJ, Deering-Gardner E, DeBruine ZJ, Kamarudin D, Chandler DP, Monovich AC, Perez MW, Yi JS, Ries RE, Alonzo TA, Ryan RJ, Meshinchi S, Triche TJ. EZH2-driven immune evasion defines high-risk pediatric AML with t(16;21) FUS::ERG gene fusion. 2024, bioRxiv: 2024.05.14.594150
- 20 Xu F, Li X, Wu L, Zhang Q, Yang R, Yang Y, Zhang Z, He Q, Chang C. *Ann Hematol*, 2011, 90: 643–653
- 21 Yap DB, Chu J, Berg T, Schapira M, Cheng SWG, Moradian A, Morin RD, Mungall AJ, Meissner B, Boyle M, Marquez VE, Marra MA, Gascoyne RD, Humphries RK, Arrowsmith CH, Morin GB, Aparicio SAJR. *Blood*, 2011, 117: 2451–2459
- 22 McCabe MT, Graves AP, Ganji G, Diaz E, Halsey WS, Jiang Y, Smitheman KN, Ott HM, Pappalardi MB, Allen KE, Chen SB, Della Pietra Iii A, Dul E, Hughes AM, Gilbert SA, Thrall SH, Tummino PJ, Kruger RG, Brandt M, Schwartz B, Creasy CL. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2012, 109: 2989–2994
- 23 Majer CR, Jin L, Scott MP, Knutson SK, Kuntz KW, Keilhack H, Smith JJ, Moyer MP, Richon VM, Copeland RA, Wigle TJ. *FEBS Lett*, 2012, 586: 3448–3451
- 24 McCabe MT, Ott HM, Ganji G, Korenchuk S, Thompson C, Van Aller GS, Liu Y, Graves AP, Iii ADP, Diaz E, LaFrance LV, Mellinger M, Duquenne C, Tian X, Kruger RG, McHugh CF, Brandt M, Miller WH, Dhanak D, Verma SK, Tummino PJ, Creasy CL. *Nature*, 2012, 492: 108–112
- 25 Pastore A, Jurinovic V, Kridel R, Hoster E, Staiger AM, Szczepanowski M, Pott C, Kopp N, Murakami M, Horn H, Leich E, Moccia AA, Mottok A, Sunkavalli A, Van Hummelen P, Ducar M, Ennishi D, Shulha HP, Hother C, Connors JM, Sehn LH, Dreyling M, Neuberg D, Möller P, Feller AC, Hansmann ML, Stein H, Rosenwald A, Ott G, Klapper W, Unterhalt M, Hiddemann W, Gascoyne RD, Weinstock DM, Weigert O. *Lancet Oncol*, 2015, 16: 1111–1122
- 26 Wang MS, Sussman J, Xu JA, Patel R, Elghawy O, Rawla P. *Life*, 2024, 14: 1645
- 27 Gounder M, Schöffski P, Jones RL, Agulnik M, Cote GM, Villalobos VM, Attia S, Chugh R, Chen TWW, Jahan T, Loggers ET, Gupta A, Italiano A, Demetri GD, Ratan R, Davis LE, Mir O, Dileo P, Van Tine BA, Pressey JG, Lingaraj T, Rajarethinam A, Sierra L, Agarwal S, Stacchiotti S. *Lancet Oncol*, 2020, 21: 1423–1432
- 28 Knutson SK, Warholc NM, Wigle TJ, Klaus CR, Allain CJ, Raimondi A, Porter Scott M, Chesworth R, Moyer MP, Copeland RA, Richon VM, Pollock RM, Kuntz KW, Keilhack H. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2013, 110: 7922–7927
- 29 Meeks JJ, Shilatifard A, Miller SD, Morgans AK, VanderWeele DJ, Kocherginsky M, Hussain MHA. *J Clin Oncol*, 2020, 38: TPS607
- 30 Keam SJ. *Drugs*, 2022, 82: 1621–1627
- 31 Song Y, Jin Z, Li ZM, Liu Y, Li L, He C, Su H, Zhou H, Li K, Hao S, Zuo X, Wu J, Li D, Wu M, Sun X, Qi J, Cai Z, Li Z, Li Y, Huang Y, Shen J, Xiao Z, Zhu J. *Clin Cancer Res*, 2024, 30: 1248–1255
- 32 Chen XX, Shen QQ, Zhao Z, Fang YF, Yang JY, Gao YL, Liu L, Zhang Y, Chen Y, Li L. *Cancer Res*, 2022, 82: 5436
- 33 Neff T, Sinha AU, Kluk MJ, Zhu N, Khattab MH, Stein L, Xie H, Orkin SH, Armstrong SA. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2012, 109: 5028–5033
- 34 Kim W, Bird GH, Neff T, Guo G, Kerenyi MA, Walensky LD, Orkin SH. *Nat Chem Biol*, 2013, 9: 643–650
- 35 Huang Y, Zhang J, Yu Z, Zhang H, Wang Y, Lingel A, Qi W, Gu J, Zhao K, Shultz MD, Wang L, Fu X, Sun Y, Zhang Q, Jiang X, Zhang J, Zhang C, Li L, Zeng J, Feng L, Zhang C, Liu Y, Zhang M, Zhang L, Zhao M, Gao Z, Liu X, Fang D, Guo H, Mi Y, Gabriel T, Dillon MP, Atadja P, Oyang C. *J Med Chem*, 2017, 60: 2215–2226

- 36 Pyziak K, Sroka-Porada A, Rzymiski T, Dulak J, Łoboda A. *Drug Dev Res*, 2021, 82: 730–753
- 37 Morin RD, Arthur SE, Assouline S. *Blood Adv*, 2021, 5: 2256–2263
- 38 Straining R, Eighmy W. *J Adv Protein Res*, 2022, 13: 158–163
- 39 Izutsu K, Ando K, Nishikori M, Shibayama H, Teshima T, Kuroda J, Kato K, Imaizumi Y, Nosaka K, Sakai R, Hojo S, Nakanishi T, Rai S. *Cancer Sci*, 2021, 112: 3627–3635
- 40 Morschhauser F, Tilly H, Chaidos A, McKay P, Phillips T, Assouline S, Batlevi CL, Campbell P, Ribrag V, Damaj GL, Dickinson M, Jurczak W, Kazmierczak M, Opat S, Radford J, Schmitt A, Yang J, Whalen J, Agarwal S, Adib D, Salles G. *Lancet Oncol*, 2020, 21: 1433–1442
- 41 Yap TA, Winter JN, Giulino-Roth L, Longley J, Lopez J, Michot JM, Leonard JP, Ribrag V, McCabe MT, Creasy CL, Stern M, Pene Dumitrescu T, Wang X, Frey S, Carver J, Horner T, Oh C, Khaled A, Dhar A, Johnson PWM. *Clin Cancer Res*, 2019, 25: 7331–7339
- 42 Huang X, Yan J, Zhang M, Wang Y, Chen Y, Fu X, Wei R, Zheng X, Liu Z, Zhang X, Yang H, Hao B, Shen Y, Su Y, Cong X, Huang M, Tan M, Ding J, Geng M. *Cell*, 2018, 175: 186–199.e19
- 43 Yu L, Wang Y, Xiao J, Shen Q, Chi S, Gao Y, Lin D, Ding J, Fang Y, Chen Y. *Acta Pharmacol Sin*, 2023, 44: 2113–2124
- 44 Ma A, Stratikopoulos E, Park KS, Wei J, Martin TC, Yang X, Schwarz M, Leshchenko V, Rialdi A, Dale B, Lagana A, Guccione E, Parekh S, Parsons R, Jin J. *Nat Chem Biol*, 2020, 16: 214–222
- 45 Wang J, Yu X, Gong W, Liu X, Park KS, Ma A, Tsai YH, Shen Y, Onikubo T, Pi WC, Allison DF, Liu J, Chen WY, Cai L, Roeder RG, Jin J, Wang GG. *Nat Cell Biol*, 2022, 24: 384–399
- 46 Riquelme E, Behrens C, Lin HY, Simon G, Papadimitrakopoulou V, Izzo J, Moran C, Kalhor N, Lee JJ, Minna JD, Wistuba II. *Cancer Res*, 2016, 76: 675–685
- 47 Fu H, Cheng L, Sa R, Jin Y, Chen L. *J Cell Mol Medi*, 2020, 24: 3336–3345
- 48 Yang Y, Zhu F, Wang Q, Ding Y, Rongbiao Y, Zeng L. *Onco Targets Ther*, 2018, Volume 11: 8455–8463
- 49 Zhang Y, Liu G, Lin C, Liao G, Tang B. *Life Sci*, 2013, 92: 896–902
- 50 Ma L, Yan Y, Bai Y, Yang Y, Pan Y, Gang X, Karnes RJ, Zhang J, Lv Q, Wu Q, Huang H. *Theranostics*, 2019, 9: 5020–5034
- 51 Xu L, Tang H, Wang K, Zheng Y, Feng J, Dong H, Jin Y, Cao C, Chen X, Gao G. *Mol Med Report*, 2019, 19: 4249–4255
- 52 Huang J, Yin Q, Wang Y, Zhou X, Guo Y, Tang Y, Cheng R, Yu X, Zhang J, Huang C, Huang Z, Zhang J, Guo Z, Huo X, Sun Y, Li Y, Wang H, Yang J, Xue L. *Adv Sci*, 2024, 11: 2308045
- 53 Chen CJJ, Choi MY, Heyman BM. *Cancers*, 2023, 15: 4483
- 54 Chu L, Tan D, Zhu M, Qu Y, Ma X, Song BL, Qi W. *J Biol Chem*, 2023, 299: 103073
- 55 Bissierier M, Wajapeyee N. *Blood*, 2018, 131: 2125–2137
- 56 Gibaja V, Shen F, Harari J, Korn J, Ruddy D, Saenz-Vash V, Zhai H, Rejtar T, Paris CG, Yu Z, Lira M, King D, Qi W, Keen N, Hassan AQ, Chan HM. *Oncogene*, 2016, 35: 558–566
- 57 Baker T, Nerle S, Pritchard J, Zhao B, Rivera VM, Garner A, Gonzalez F. *Oncotarget*, 2015, 6: 32646–32655
- 58 Preston SEJ, Emond A, Pettersson F, Dupéré-Richer D, Abraham MJ, Riva A, Kinal M, Rys RN, Johnson NA, Mann KK, del Rincón SV, Licht JD, Miller Jr WH. *Mol Cancer Ther*, 2022, 21: 511–521
- 59 Italiano A. *Pharmacol Ther*, 2016, 165: 26–31
- 60 Kim KH, Kim W, Howard TP, Vazquez F, Tsherniak A, Wu JN, Wang W, Haswell JR, Walensky LD, Hahn WC, Orkin SH, Roberts CWM. *Nat Med*, 2015, 21: 1491–1496
- 61 Zeng J, Zhang J, Sun Y, Wang J, Ren C, Banerjee S, Ouyang L, Wang Y. *Eur J Med Chem*, 2022, 238: 114419
- 62 Tu Y, Sun Y, Qiao S, Luo Y, Liu P, Jiang ZX, Hu Y, Wang Z, Huang P, Wen S. *J Med Chem*, 2021, 64: 10167–10184
- 63 Dale B, Anderson C, Park KS, Kaniskan HÜ, Ma A, Shen Y, Zhang C, Xie L, Chen X, Yu X, Jin J. *ACS Pharmacol Transl Sci*, 2022, 5: 491–507
- 64 Velez J, Dale B, Park KS, Kaniskan HÜ, Yu X, Jin J. *Eur J Med Chem*, 2024, 267: 116154
- 65 Xiao B, Shi Z, Liu J, Huang Q, Shu K, Liu F, Zhi C, Zhang D, Wu L, Yang S, Zeng X, Fan T, Liu Z, Jiang Y. *Bioorg Chem*, 2024, 143: 107078
- 66 Liu Z, Hu X, Wang Q, Wu X, Zhang Q, Wei W, Su X, He H, Zhou S, Hu R, Ye T, Zhu Y, Wang N, Yu L. *J Med Chem*, 2021, 64: 2829–2848
- 67 Wang C, Chen X, Liu X, Lu D, Li S, Qu L, Yin F, Luo H, Zhang Y, Luo Z, Cui N, Kong L, Wang X. *Eur J Med Chem*, 2022, 238: 114462
- 68 Xie H, Xu W, Liang J, Liu Y, Zhuo C, Zou X, Luo W, Xiao J, Lin Y, Chen L, Li H. *Bioorg Chem*, 2023, 140: 106762
- 69 Kong X, Chen L, Jiao L, Jiang X, Lian F, Lu J, Zhu K, Du D, Liu J, Ding H, Zhang N, Shen J, Zheng M, Chen K, Liu X, Jiang H, Luo C. *J Med Chem*, 2014, 57: 9512–9521

- 70 Li Z, Zhu C, Ding Y, Fei Y, Lu B. *Autophagy*, 2020, 16: 185–187
- 71 Romanelli A, Stazi G, Fioravanti R, Zwergel C, Di Bello E, Pomella S, Perrone C, Battistelli C, Strippoli R, Tripodi M, del Bufalo D, Rota R, Trisciuglio D, Mai A, Valente S. *ACS Med Chem Lett*, 2020, 11: 977–983
- 72 Wang C, Qu L, Li S, Yin F, Ji L, Peng W, Luo H, Lu D, Liu X, Chen X, Kong L, Wang X. *J Med Chem*, 2021, 64: 12630–12650
- 73 Guo Z, Sun Y, Liang L, Lu W, Luo B, Wu Z, Huo B, Hu Y, Huang P, Wu Q, Wen S. *J Med Chem*, 2022, 65: 6573–6592
- 74 Xie S, Wei F, Sun Y, Gao Y, Pan L, Tan M, Wang S, Ding J, Chen Y. *Haematologica*, 2019, 105: 1021–1031
- 75 Ding S, Rao Y, Lu Q. *Cell Mol Immunol*, 2022, 19: 863–865
- 76 Jin R, Zhang J, Wang Y, Chen Z, He X, Zhang X, Tan Z, Kleer CG, Li Y, Wang D, Xue L. *Protein Cell*, 2025, pwaf032
- 77 Zhang Q, Wu YX, Yu XQ, Zhang BY, Ma LY. *Bioorg Chem*, 2023, 137: 106578
- 78 Aziz S, Yalan L, Raza MA, Lemin J, Akram HMB, Zhao W. *Biochem Cell Biol*, 2023, 101: 87–100
- 79 Wu QP, Vang S, Zhou JQ, Krick S, Barnes JW, Sanders YY. *J Cell Mol Med*, 2024, 28: e18191
- 80 Dibaj M, Haghi M, Safaralizadeh R, Saberi A. *Mol Biol Rep*, 2024, 51: 866
- 81 Sardoiwala MN, Srivastava AK, Kaundal B, Karmakar S, Choudhury SR. *Nanomed-Nanotechnol Biol Med*, 2020, 24: 102088
- 82 Mannino D, Scuderi SA, Casili G, Bova V, Cucinotta L, Lanza M, Filippone A, Esposito E, Paterniti I. *J Neuroinflamm*, 2023, 20: 155
- 83 Alsharif I, Boukhzar L, Lefranc B, Godefroy D, Aury-Landas J, Rego JL, Rego JC, Naudet F, Arabo A, Chagraoui A, Maltête D, Benazzouz A, Baugé C, Leprince J, Elkahlon AG, Eiden LE, Anouar Y. *Redox Biol*, 2021, 40: 101839

## Recent advances in EZH2 inhibitor research

Yangsha Li<sup>1</sup>, Lei Yu<sup>1</sup>, Yi Chen<sup>1,2\*</sup>, Jian Ding<sup>1,2\*</sup>

<sup>1</sup> Shanghai Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 201203, China

<sup>2</sup> Shandong Laboratory of Yantai Drug Discovery, Bohai Rim Advanced Research Institute for Drug Discovery, Yantai 264117, China

\*Corresponding authors (email: [yichen@simm.ac.cn](mailto:yichen@simm.ac.cn); [jding@simm.ac.cn](mailto:jding@simm.ac.cn))

**Abstract:** In recent years, substantial advancements have been achieved in the development of EZH2 inhibitors. Currently, two inhibitors have been approved for clinical use worldwide, and several others are undergoing clinical investigation. These developments have applied new opportunities for cancer treatment and advanced the application of histone modification regulation in disease therapy. However, EZH2 inhibitors also face challenges, including severe primary resistance, limited therapeutic indications, that hinder their clinical development. To address these issues, researchers are actively investigating mechanisms of drug resistance, identifying predictive biomarkers, exploring combination therapies, and developing next-generation inhibitors with improved efficacy and safety. This review provides a comprehensive summary of recent advancements in these areas, and the related work conducted in our laboratory.

**Keywords:** EZH2 inhibitors, drug resistance, EZH2 degraders, dual inhibitors

**doi:** [10.1360/SSC-2025-0126](https://doi.org/10.1360/SSC-2025-0126)