

· 讲座 ·

zeste 基因增强子同源物 2 在乳腺癌中的研究现状

孙典典 李靖若 张临凤 孙丹丹

【摘要】 zeste 基因增强子同源物 2 (EZH2) 是果蝇 zeste 基因增强子 [E(z)] 的人类同源物组蛋白甲基化的重要工具酶,也是多梳基因家族 PcG (polycomb group) 的核心成员。EZH2 参与多梳蛋白复合体 2 的形成,促使相应组蛋白甲基化,从表观遗传学的角度介导相应靶基因沉默,在肿瘤的发生、发展过程中发挥着重要作用。其高表达与多种恶性肿瘤的发生、发展和极差的预后密切相关。近年来,越来越多的学者对 EZH2 的致癌机制进行了深入研究,为乳腺癌转移的检测、预后评估及治疗提供了全新的思路。笔者就 EZH2 表达情况及其与乳腺癌发生、发展、转移及预后之间的关系作一综述,以便临床医师更好地认识这一新的肿瘤标志物。

【关键词】 乳腺肿瘤; 肿瘤蛋白质类; zeste 基因增强子同源物 2

【中图法分类号】 R737.9

【文献标志码】 A

乳腺癌是女性最常见的恶性肿瘤^[1],占女性癌症患者的 23%^[2],严重危害女性健康,然而,学者们对乳腺癌发生、发展及转移机制的认识尚有很多不足之处。随着乳腺癌基因组学的发展,迫切需要更多的新型肿瘤标志物来帮助临床医师发现癌前病变,识别早期乳腺癌,评估患者预后以及进行针对性的靶向治疗^[3]。

果蝇 zeste 基因增强子同源物 2 (enhancer of zeste homolog 2, EZH2),即组蛋白甲基转移酶 EZH2,是果蝇 zeste 基因增强子 [E(z)] 的人类同源物组蛋白甲基化的重要工具酶,是多梳基因家族 PcG (poly comb group) 的核心家族成员^[4]。EZH2 参与形成多梳蛋白复合体胞质分裂调控蛋白 (protein regulating cytokinesis, PRC) 2,促使相应组蛋白甲基化,从表观遗传学的角度介导相应靶基因沉默,在肿瘤的发生、发展过程中发挥着重要作用^[5]。目前,在乳腺癌、膀胱癌、肝癌、肺癌、甲状腺癌等多种恶性肿瘤组织中均发现 EZH2 表达增高,而且 EZH2 高表达与这些恶性肿瘤的发生、发展和极差的预后密切相关^[6]。笔者就 EZH2 表达情况及其与乳腺癌发生、发展、转移及预后之间的关系作一综述。

一、EZH2 概述

果蝇 EZH2 于 1996 年由 Hobert 等发现^[7],其位于人染色体 7q35 ~ 7q36 区间,长约 40 kb,包括 20 个外显子、1 个开放阅读框和 19 个内含子,能够编码 746 个氨基酸^[8]。EZH2 属于 PcG 家族。PcG 蛋白是高度保守的表观遗传效应物,能够通过组蛋白的翻译后修饰来维持一些重要基因的沉默状态,比如一些影响细胞分化、干细胞可塑性及肿瘤进展的基因^[9]。PcG 的沉默机制若发生调节障碍将会导致癌症^[10]。已有研究证实:PcG 由 PRC1 和 PRC2 等组成;PRC1 包括 B 细胞特异性莫洛尼白血病病毒插入位点 1 (B-cell specific

moloney leukemia virus insertion site 1, BMI-1), 人类多梳基因的蛋白 [如色素框同源物 (chromobox homolog, CBX) 2、CBX4、CBX7、CBX8] 及环蛋白;PRC2 包括 EZH2、胚胎外胚层发育蛋白、zeste 基因抑制子基因 12 及视网膜母细胞瘤相关蛋白 48 等^[3]。EZH2 作为 PRC2 的核心亚基,通过其内部的 SET {su(var), enhancer of zeste [E(z)], and trithorax} 结构域作用于组蛋白 H3 第 27 位赖氨酸残基 (H3K27),使其甲基化从而抑制靶基因转录,发挥其生物学作用^[11]。PcG 蛋白和 TrxG (trithorax group) 蛋白主要负责长期维护遗传转录的模式,例如:胚胎发育早期由分段基因确定同源盒基因表达的空间模式,由以上两者在后续的长期维持中发挥重要作用,其中 TrxG 蛋白充当表观遗传活化剂,而 PcG 蛋白充当表观遗传阻遏蛋白^[12]。

二、EZH2 与多种恶性肿瘤相关

自 EZH2 被发现以来,已有诸多领域的学者分析了其与恶性肿瘤的相关性。截止到目前,已在多种恶性肿瘤中发现 EZH2 高表达^[13]。EZH2 高表达可以作为肝细胞癌的诊断标志物^[14]及肝癌新的治疗靶点^[15]。Frankel 等^[16]的临床前试验也验证了 EZH2 抑制剂对 EZH2 高表达的肺腺癌有明显抗癌作用。EZH2 基因也是膀胱癌潜在的药物作用靶点^[17]。EZH2 高表达是所有甲状腺未分化癌的一致特点^[18]。

三、EZH2 可作为乳腺癌预后判断的分子标志物

目前,研究已经证实,EZH2 在乳腺癌组织中可呈高表达状态,在乳腺癌的发生、发展中起重要作用,在 DCIS 和浸润性导管癌中的表达率高于正常乳腺组织,EZH2 高表达的乳腺癌患者预后相对较差,EZH2 或许可以作为乳腺癌预后判断的标志物,特别是作为管腔 A (luminal A) 型乳腺癌的预后判断标志物^[19]。EZH2 在三阴性乳腺癌中的表达率较其他亚型高;EZH2 高表达与乳腺癌组织的 ER (-)、PR (-)、HER-2 (+)、高组织学分级及高增殖指数均具有明显的相关性;EZH2 高表达状态允许肿瘤细胞逃脱正常的细胞周期调控,从而使 EZH2 高表达的肿瘤细胞具有明显的增殖优势,抑制 EZH2 表达有望成为三阴性乳腺癌的治疗思路^[20]。浸

润性乳腺癌组织中 EZH2 表达率高于乳腺良性病变组织,远处转移的乳腺癌 EZH2 过表达率最高;EZH2 高表达与较大的乳腺癌病灶及一级亲属的乳腺癌家族史密切相关,EZH2 高表达可作为有家族史的早期乳腺癌患者发生远处转移的信号^[21]。一项回顾性研究发现,EZH2 在炎性乳腺癌组织中的表达率为 75.7%,远高于其他类型乳腺癌,且与炎性乳腺癌患者较差的预后密切相关;EZH2 高表达状态的检出有利于早期判断炎性乳腺癌患者的预后,以期早期采取相应措施延长患者生命,EZH2 基因有望成为新的靶向治疗位点^[22]。EZH2 高表达与乳腺癌的基底上皮表型标志物如 CK5/6、P-钙黏蛋白(P-cadherin)、抑癌基因 p53 表达状态密切相关。88% p53 突变患者呈现 EZH2 高表达;与 p53 基因突变相同,EZH2 高表达与复发性乳腺癌也有密切的联系,2 个标志物在肿瘤进展过程中均发挥着重要的作用^[23]。

四、与乳腺癌 EZH2 高表达相关的分子标志物

目前,已经有诸多学者研究了与 EZH2 高表达具有密切关系的分子标志物,相关的结论已在各自的研究中得到证实,还有学者利用统计学分析方法对这些结论进行了验证,更加明确了 EZH2 在乳腺癌诊疗中的地位。Wang 等^[24]在一项 Meta 分析中,纳入了 2014 年 12 月以前所有关于乳腺癌患者 EZH2 高表达与其预后相关性分析的 11 篇文献,经统计学研究证实,与 EZH2 高表达有明显相关性的分子标志物及临床病理特征包括 ER(-)、PR(-)、HER-2(+)、浸润性导管癌、种族、较高的组织学分级和三阴性乳腺癌,而淋巴结状态、患者年龄与 EZH2 高表达不具有相关性。一项包含了 248 例 DCIS 患者的研究发现,EZH2 高表达与 DCIS 复发及发生同侧乳房疾病相关,但是,与疾病的进展无明显相关性;乙醛脱氢酶 1(aldehyde dehydrogenase 1, ALDH1)在肿瘤及其基质间均有表达,但是,独立的 ALDH1 表达水平与肿瘤复发和进展无相关性;并且,研究者发现 EZH2 和上皮细胞 ALDH1 同时高表达与疾病进展具有密切的联系,DCIS 患者中 ALDH1 高表达状态能够提高 EZH2 高表达对此类患者特别是浸润性乳腺癌患者的预后判断精准度^[25]。研究发现,BRCA1 基因缺失能够增强 EZH2 基因的表达,从而抑制胚胎干细胞变异,使乳腺癌倾向于形成恶性程度更高的表型^[26]。Zhao 等^[27]通过 Pearson 相关性分析,认为乳腺浸润性导管癌中 Notch1 基因和 EZH2 基因的表达具有明显相关性,Notch1 基因和 EZH2 基因同时高表达者无进展生存期和 OS 缩短。EZH2 基因位于视网膜母细胞瘤蛋白质(retinoblastoma protein, pRB)-E2F 通路的下游,是该通路的下游靶基因。pRB 去磷酸化后与转录因子 E2F 相结合形成 pRB-E2F 复合物,抑制 E2F 启动基因的转录。此复合物异常可见于多种恶性肿瘤,因此,肿瘤组织中 EZH2 高表达可能是由于 pRB-E2F 通路异常所致^[28]。

五、EZH2 与乳腺癌转移

一项纳入了 480 例早期乳腺癌患者的队列研究发现,EZH2 高表达是早期乳腺癌患者发生远处转移的一个独立预测因素,EZH2 或许是早期乳腺癌患者存在长期转移风险的可靠标志物^[21]。此研究证实,早期乳腺癌患者 EZH2 高表

达与患者较差的预后具有明显相关性;EZH2 高表达是女性早期乳腺癌发生远处转移及发生转移相关性死亡的标志物,第一级近亲的乳腺癌家族病史具有重要的临床意义;在诊断原发性肿瘤的同时进行 EZH2 基因检测,可以指导临床医师的管理决策,为制定有针对性的治疗奠定基础。

EZH2 是主要的表观遗传调节基因和上皮-间质转化诱导物,与多种癌症的转移相关,多种类型的翻译后修饰调节 EZH2 的稳定性。长链非编码 RNA(long non-coding RNA, lncRNA)可以调节蛋白质的稳定性,在多种癌症发生的过程中具有重要地位。研究已经证实,其中一种抗分化非编码 RNA(anti-differentiation noncoding RNA, ANCR)能够调节 EZH2 的稳定性,在乳腺癌的浸润和转移中起作用^[29]。ANCR 通过加强细胞周期蛋白依赖性激酶 1 与 EZH2 的相互作用,增强 EZH2 基因磷酸化的强度,并促进 EZH2 泛素化,从而调节 EZH2 降解;ANCR 基因在乳腺癌组织和乳腺癌细胞系中的表达水平低于正常乳腺组织,ANCR 基因与 EZH2 基因相互作用促进 EZH2 基因磷酸化,磷酸化有利于 EZH2 降解来调节 EZH2 基因的稳定,从而抑制乳腺癌进展。

六、EZH2 与乳腺癌患者预后

EZH2 与乳腺癌患者的临床特征和预后具有明显相关性。EZH2 与一些乳腺癌预后相关指标如 ER、PR、HER-2、种族、高组织学分级及三阴性乳腺癌等均有密切的联系,EZH2 或许可以作为乳腺癌分型的一种新型候补基因,并可作为判断乳腺癌患者预后情况的标志物,是乳腺癌靶向治疗的潜在位点^[24]。Jiang 等^[30]认为 EZH2 或许是多种类型癌症的独立预后因素。他们的 Meta 分析纳入了 51 篇文献,共包含 9 444 例患者,利用统计学方法证实,EZH2 高表达与癌症患者较差预后具有相关性(OS: $HR=1.54$, 95% $CI:1.30 \sim 1.78$, $P<0.001$; DFS: $HR=1.35$, 95% $CI:1.00 \sim 1.71$, $P<0.001$), EZH2 高表达可能是判断人类癌症尤其是乳腺癌预后的重要指标,并且,与肿瘤组织学分级($OR=1.62$, 95% $CI:1.35 \sim 1.95$, $P<0.001$)、ER(-)($OR=2.05$, 95% $CI:1.67 \sim 2.52$, $P<0.001$)、PR(-)($OR=1.42$, 95% $CI:1.03 \sim 1.96$, $P=0.034$)、HER-2(+)($OR=1.35$, 95% $CI:1.08 \sim 1.69$, $P=0.009$)及 p53 高表达($OR=1.66$, 95% $CI:1.07 \sim 2.59$, $P=0.024$)等指标密切相关。EZH2 在未来癌症治疗中极具潜在价值。国内学者的研究亦表明,乳腺组织中 EZH2 呈高表达、CBX7 呈低表达,两者相互作用共同影响乳腺组织的恶性转变,促进乳腺癌的浸润转移^[31]。

七、结语

在当前的大数据时代,基因检测相关产业发展迅速。并且,随着精准医学的发展,乳腺癌的标志物已不再局限于 ER、PR、HER-2 等受体指标^[32]。EZH2 基因作为 PcG 基因家族中的核心成员,在多种肿瘤尤其是乳腺癌中呈高表达状态,与多种影响乳腺癌预后的指标具有相关性,在乳腺癌的浸润和转移中可能发挥重要作用,可作为乳腺癌新的预防和治疗策略的靶标,是判断乳腺癌患者预后的潜在性指标,在乳腺癌治疗中具有潜在应用价值。目前,对 EZH2 基因的认识仍然不足,学者们仍需要更深入地研究 EZH2 与肿瘤的关

系,明确其作用机制,通过降低 EZH2 的表达,或许能够逆转一些异常的进程,为各种癌症的治疗提供新的思路,以期尽快将其应用于各种肿瘤的治疗与预后评估。

参 考 文 献

- [1] Jemal A, Murray T, Samuels A, et al. Cancer statistics 2003[J]. CA Cancer J Clin, 2003, 53(1): 5-26.
- [2] Lakhani SR, Ellis IO, Schnitt SJ, et al. World Health Organization classification of tumors of the breast[M]. Lyon: IARC Press, 2012: 14.
- [3] Ding L, Kleer CG. Enhancer of zeste 2 as a marker of preneoplastic progression in the breast[J]. Cancer Res, 2006, 66(19): 9352-9355.
- [4] Bae WK, Hennighausen L. Canonical and non-canonical roles of the histone methyltransferase EZH2 in mammary development and cancer[J]. Mol Cell Endocrinol, 2014, 382(1): 593-597.
- [5] 姚响芸, 王萌, 薛丽香. Polycomb 蛋白复合体对细胞衰老的表观遗传学调控[J]. 中国生物化学与分子生物学报, 2012, 28(4): 304-309.
- [6] Cavalli G. Molecular biology. EZH2 goes solo[J]. Science, 2012, 338(6113): 1430-1431.
- [7] Hobert O, Jallat B, Ullrich A. Interaction of Vav with ENX-1, a putative transcriptional regulator of homeobox gene expression[J]. Mol Cell Biol, 1996, 16(6): 3066-3073.
- [8] 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[J]. Eur J Hum Genet, 2000, 8(3): 174-180.
- [9] Deb G, Singh AK, Gupta S. EZH2: not EZHY (easy) to deal[J]. Mol Cancer Res, 2014, 12(5): 639-653.
- [10] Satijn DP, Otte AP. Polycomb group protein complexes: do different complexes regulate distinct target genes? [J]. Biochim Biophys Acta, 1999, 1447(1): 1-16.
- [11] Cao R, Zhang Y. The functions of E(Z)/EZH2-mediated methylation of lysine 27 in histone H3[J]. Curr Opin Genet Dev, 2004, 14(2): 155-164.
- [12] Visser HP, Gunster MJ, Kluin-Nelemans HC, et al. The polycomb group protein EZH2 is upregulated in proliferating, cultured human mantle cell lymphoma [J]. Br J Haematol, 2001, 112(4): 950-958.
- [13] Zhang H, Qi J, Reyes JM, et al. Oncogenic deregulation of EZH2 as an opportunity for targeted therapy in lung cancer[J]. Cancer Discov, 2016, 6(9): 1006-1021.
- [14] Cai MY, Tong ZT, Zheng F, et al. EZH2 protein: a promising immunomarker for the detection of hepatocellular carcinomas in liver needle biopsies[J]. Gut, 2011, 60(7): 967-976.
- [15] Ozen C, Yildiz G, Dagcan AT, et al. Genetics and epigenetics of liver cancer [J]. N Biotechnol, 2013, 30(4): 381-384.
- [16] Frankel AE, Liu X, Minna JD. Developing EZH2-targeted therapy for lung cancer[J]. Cancer Discov, 2016, 6(9): 949-952.
- [17] Martínez-Fernández M, Rubio C, Segovia C, et al. EZH2 in bladder cancer, a promising therapeutic target [J]. Int J Mol Sci, 2015, 16(11): 27 107-27 132.
- [18] Borbone E, Troncone G, Ferraro A, et al. Enhancer of zeste homolog 2 overexpression has a role in the development of anaplastic thyroid carcinomas[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2011, 96(4): 1029-1038.
- [19] Jang SH, Lee JE, Oh MH, et al. High EZH2 protein expression is associated with poor overall survival in patients with luminal A breast cancer[J]. J Breast Cancer, 2016, 19(1): 53-60.
- [20] Guo S, Li X, Rohr J, et al. EZH2 overexpression in different immunophenotypes of breast carcinoma and association with clinicopathologic features[J]. Diagn Pathol, 2016, 11: 41.
- [21] Alford SH, Toy K, Merajver SD, et al. Increased risk for distant metastasis in patients with familial early-stage breast cancer and high EZH2 expression[J]. Breast Cancer Res Treat, 2012, 132(2): 429-437.
- [22] Gong Y, Huo L, Liu P, et al. Polycomb group protein EZH2 is frequently expressed in inflammatory breast cancer and is predictive of worse clinical outcome[J]. Cancer, 2011, 117(24): 5476-5484.
- [23] Collett K, Eide GE, Arnes J, et al. Expression of enhancer of zeste homologue 2 is significantly associated with increased tumor cell proliferation and is a marker of aggressive breast cancer [J]. Clin Cancer Res, 2006, 12(4): 1168-1174.
- [24] Wang X, Hu B, Shen H, et al. Clinical and prognostic relevance of EZH2 in breast cancer: A meta-analysis [J]. Biomed Pharmacother, 2015, 75: 218-225.
- [25] Knudsen ES, Dervishaj O, Kleer CG, et al. EZH2 and ALDH1 expression in ductal carcinoma in situ: complex association with recurrence and progression to invasive breast cancer[J]. Cell Cycle, 2013, 12(13): 2042-2050.
- [26] Wang L, Huang H. EZH2 takes the stage when BRCA1 loses[J]. Cell Cycle, 2013, 12(23): 3575-3576.
- [27] Zhao L, Zhang QY, Luan X, et al. Relationship between the expression of Notch1 and EZH2 and the prognosis of breast invasive ductal carcinoma[J]. Genet Mol Res, 2016, 15(1). doi: 10.4238/gmr.15017464.
- [28] Yoo KH, Hennighausen L. EZH2 methyltransferase and H3K27 methylation in breast cancer[J]. Int J Biol Sci, 2012, 8(1): 59-65.
- [29] Li Z, Hou P, Fan D, et al. The degradation of EZH2 mediated by lncRNA ANCR attenuated the invasion and metastasis of breast cancer [J]. Cell Death Differ, 2017, 24(1): 59-71.
- [30] Jiang T, Wang Y, Zhou F, et al. Prognostic value of high EZH2 expression in patients with different types of cancer: a systematic review with meta-analysis[J]. Oncotarget, 2016, 7(4): 4584-4597.
- [31] 严文君, 冯爱强, 张彦武, 等. EZH2 和 CBX7 在乳腺癌中的表达及其临床意义[J]. 中国普通外科杂志, 2014, 23(11): 1512-1516.
- [32] 江泽飞, 许凤锐. 2016 年乳腺癌精准医学发展: 困境与出路 [J/CD]. 中华乳腺病杂志(电子版), 2017, 11(2): 65-68.

(收稿日期: 2017-02-14)

(本文编辑: 罗承丽)

孙典典, 李靖若, 张临凤. zeste 基因增强子同源物 2 在乳腺癌中的研究现状 [J/CD]. 中华乳腺病杂志(电子版), 2018, 12(2): 120-122.