

## 特约综述



吴旻教授, 1999年于北京大学生命科学学院本科毕业, 同年进入北京大学生命科学学院, 在翟中和院士和舒红兵院士的指导下攻读硕博连读研究生, 于2004年获博士学位。2004年至2009年, 先后于美国耶鲁大学医学院和美国Stowers医学研究所从事博士后工作。2009年加入武汉大学生命科学学院工作。所在实验室长期致力于利用细胞分子生物学和表观遗传组学相关技术, 研究肿瘤和免疫相关疾病的表观遗传学调控机制, 发现组蛋白甲基化修饰在肿瘤细胞转化过程中的动态调控机制以及泛素E3连接酶SPOP在癌症发生中的作用机制。吴旻教授现为湖北省细胞稳态重点实验室和胎源性疾病重点实验室成员, 曾获国家“自然科学奖”二等奖一项(第四完成人), 于2011年获教育部“新世纪优秀人才计划”支持, 在*Nucleic Acids Research*、*Journal of Immunology*、*Biochimica et Biophysica Acta*以及*Journal of Cell Science*等国际学术期刊以通讯作者身份发表多篇论文。  
<http://www.bio.whu.edu.cn/index.php/View/1975>

## 表观遗传相关药物对癌症的治疗

王震 李联运\* 吴旻\*

(武汉大学生命科学学院, 湖北省细胞稳态重点实验室, 湖北省胎源疾病重点实验室, 武汉 430072)

**摘要** 表观遗传变化是指核酸序列不发生变化的情况下发生的可遗传变化。表观遗传变化在癌症发生和恶性转移的过程中发挥着重要的作用。目前, 已有数种表观药物通过FDA认证并用于癌症的治疗, 主要为DNA甲基转移酶抑制剂和组蛋白去乙酰化酶抑制剂; 还有许多的新型表观药物处于实验室或者临床试验阶段, 包括组蛋白乙酰化酶、组蛋白甲基化酶、组蛋白去甲基化酶以及表观解读蛋白的小分子抑制剂, 它们都表现出显著的抗肿瘤活性。该文对这些表观修饰小分子抑制剂的最新进展和将来的应用前景进行了整理、总结。

**关键词** 表观遗传; 癌症; 抑制剂; DNMT; HDAC

## Epigenetic Related Drugs in Cancer Therapy

Wang Zhen, Li Lianyun\*, Wu Min\*

(Hubei Key Laboratory of Cell Homeostasis, Hubei Key Laboratory of Developmentally Originated Disease, College of Life Sciences, Wuhan University, Wuhan 430072, China)

**Abstract** Epigenetic changes refers to heritable changes without DNA sequence alteration. Epigenetic changes play important roles in carcinogenesis, and FDA has approved several epigenetics-related drugs for cancer

中国科技部国家重点研发计划(批准号: 2016YFA0502100)、国家自然科学基金(批准号: 31470771、31521091、31670874、31771503)和湖北省技术创新专项重大项目(批准号: CXZD2017000188)资助的课题

\*通讯作者。Tel: 13971129541, E-mail: lilianyun@whu.edu.cn; Tel: 13971139042, E-mail: wumin@whu.edu.cn

This work was supported by the Key Program of Ministry of Science and Technology of China (Grant No.2016YFA0502100), the National Natural Science Foundation of China (Grant No.31370866, 31670874, 31470771, 31521091, 31771503) and the Key Program of Science and Technology Department of Hubei Province of China (Grant No.CXZD2017000188)

\*Corresponding authors. Tel: +86-13971129541, E-mail: lilianyun@whu.edu.cn; Tel: +86-13971139042, E-mail: wumin@whu.edu.cn

网络出版时间: 2018-07-25 12:29:01

URL: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/31.2035.Q.20180725.1228.012.html>

therapy, mostly inhibitors of DNMT and HDAC. Moreover, a large number of epigenetic drugs are current under clinical studies for cancer therapy, including inhibitors of HATs, HMTs, HDMTs and epigenetic readers, which all have shown strong antitumor activity. This review will summarize the latest advance and future applications of these inhibitors.

**Keywords** epigenetics; cancer; inhibitor; DNMT; HDAC

癌症作为危害人类健康最大的杀手之一,是医疗和科研的重点攻克对象。长期以来,癌症被认为主要是由于遗传突变及其积累所引起的,相关基因则主要分为原癌基因和抑癌基因。然而近些年越来越多的证据表明,表观遗传变化在癌症的发生中也具有重要的作用。表观遗传学,是由Waddington于1942年提出的一种学说,是指DNA序列不发生变化产生的可遗传变化。许多传统遗传学解释不了的现象都能够被表观遗传学很好地阐释清楚。如同卵双胞胎带有完全相同的DNA序列,但有时却能表现出截然不同的表型;女性X染色体的失活以及基因沉默现象等。表观遗传学研究主要包括DNA修饰、组蛋白修饰、染色质重塑以及非编码RNA的调控等范畴。其中,DNA甲基化和组蛋白修饰被研究得最为透彻,而针对参与这些修饰过程中的蛋白因子又产生了许多抑制剂。这些抑制剂在生物学研究以及疾病的治疗中都发挥了巨大的作用,本篇综述将对这些抑制剂类药物进行整理、总结。

## 1 癌症与表观遗传修饰

表观遗传修饰是动态变化的,在一定的生理环境下,某些修饰会被添加,而当这些外界因素或者生理环境发生改变时,这些已经添加的修饰又会被去除。在表观遗传学中,这些添加修饰的蛋白被称为记录蛋白(writer),通常是一些修饰酶,去除修饰的蛋白被称为消除蛋白(eraser),多是一些去修饰的酶。除了writer和eraser之外,参与组蛋白修饰还有一类重要的蛋白因子用于识别特定的修饰位点,这一类蛋白被称为解读蛋白(reader)。这些蛋白的共同参与才能使得DNA以及组蛋白上的修饰正常发挥其功能。不同种类和不同位点上的修饰通常都代表不同的意义。这也为癌症的研究和治疗提供了诸多靶点。

### 1.1 DNA甲基化与癌症

最早将表观遗传学引入癌症的研究源于对DNA甲基化的研究。DNA甲基化是表观遗传学的重要组成部分,在胚胎发育、细胞增殖以及肿瘤发

生中都发挥重要的作用。诸多数据表明,癌症发生时细胞内DNA甲基化的整体水平会降低,而在特定基因的CpG岛区域DNA甲基化会异常升高<sup>[1]</sup>。基因组DNA甲基化水平的下降会导致转座子活性增强,异染色质区域发生变化,基因组变得不稳定而引起遗传的不稳定性增加,而基因CpG岛区域的DNA甲基化上升则会导致这些基因的表达受到抑制。在癌症的研究中,大量的数据表明,原癌基因的DNA甲基化大多会发生异常下降,从而促进这些原癌基因的高表达<sup>[2-3]</sup>。DNA甲基化上升区域多为抑癌基因,抑制抑癌基因的表达。目前的研究表明,在许多种类的癌症中,DNA甲基化的水平都能检测到异常变化,并可能作为癌症诊断的标记物。例如,日本科学家Tahara等<sup>[4]</sup>发现,通过检测血清、血浆或者胃清洗物中的DNA甲基化水平可以作为胃癌的生物学标记物。在乳腺癌的研究中,DNA的甲基化特征则能用于对乳腺癌的不同亚型进行确认<sup>[5]</sup>。

### 1.2 DNA抑制剂在癌症中的使用

DNA甲基化主要是由DNA甲基转移酶(DNA methyltransferase, DNMT)催化完成的,以S-腺苷甲硫氨酸(S-adenosyl methionine, SAM)作为甲基供体,在DNA胞嘧啶的第五号位的碳原子上加上一个甲基基团,是目前被研究得最透彻的表观遗传修饰之一。DNMTs家族的蛋白参与DNA甲基化过程,其中发挥主要作用的酶有DNMT1、DNMT3A以及DNMT3B。其中, DNMT1主要的功能是维持DNA的甲基化,发挥功能时优先甲基化处于半甲基化状态的DNA。DNMT3A和DNMT3B的功能主要为甲基化DNA新位点,在未甲基化的DNA区域加上甲基<sup>[6]</sup>。最早用于治疗癌症的表观遗传相关药物就是DNMT的抑制剂。Azacitidine是首个被FDA批准的用于癌症治疗的表观遗传相关药物。它是一种胞苷的核苷类似物,可以特异性地捕捉DNMT,从而达到抑制DNA甲基化的效果。Azacitidine主要被用来治疗骨髓增生异常综合征(myelodysplastic syndromes, MDS),与此同时,它还能与一些化疗药物联合使用,

用于治疗婴儿的急性淋巴母细胞性白血病<sup>[7]</sup>。还有一种通过FDA认证的此类药物是Decitabine, 也是DNA甲基转移酶的抑制剂, 通过整合进入DNA, 导致DNA低甲基化, 并使DNA复制停滞在S期, 同样用于治疗骨髓增生异常综合征<sup>[8]</sup>。另外一种胞苷类似物Zebularine是DNMT1的抑制剂, 能够与DNMT形成共价复合物, 达到抑制DNA甲基化的目的, 而且Zebularine具有更稳定和毒性更小的特质, 在T24膀胱癌中能够去甲基化*p16*基因启动子区域, 从而重新激活沉默的*p16*。与正常成纤维细胞相比, Zebularine优先掺入癌细胞系的DNA, 且更大程度抑制细胞生长和基因表达<sup>[9]</sup>。另外, 与正常成纤维细胞相比, Zebularine优先耗尽癌细胞的DNMT1, 且诱导癌症相关的抗原基因的表达。目前, Zebularine已经进入治疗乳腺癌及一些血液肿瘤的临床试验中<sup>[10]</sup>。

除了上述三种胞苷类似物类DNMT抑制剂外, 先前的一些治疗其他疾病的药物如Procaine、Procainamide等也被报道具有去甲基化以及激活某些基因表达的作用<sup>[11-12]</sup>。Procaine是一种苯甲酸类化合物, 具有局部麻醉和抗心律失常的活性, 但用其处理肝癌细胞, 发现其具有抑制生长和脱甲基作用<sup>[13]</sup>。与Procaine类似, Procainamide也是氨基苯甲酸的衍生物, 目前主要用于治疗焦虑和心律不齐等疾病, 同样具有去甲基化的作用。在与化疗药物联合使用治疗实体瘤的临床试验中, 这两种药物都表现出良好的适用性<sup>[14]</sup>。

另外, 还有广谱的DNMT抑制剂SGI-1027, 在人类白血病细胞系中表现出适度的促凋亡作用<sup>[15]</sup>。嘌呤类DNMT1抑制剂Thioguanine是一种抗代谢药物, 还能用于治疗自身免疫性疾病和器官移植接受者。在体内实验中发现, Thioguanine在异种移植植物

模型中能够选择性杀死*BRC42*缺陷肿瘤<sup>[16]</sup>。另一种非核苷类药物RG108也是DNMT的抑制剂, 报道称, RG108在前列腺癌中具有抗肿瘤的作用<sup>[17]</sup>。也有研究表明, RG108能够重新激活*p16*等许多抑癌基因, 并能抑制肠癌细胞系和一些急性白血病细胞系的增殖<sup>[18]</sup>。DNMT抑制剂的总结详见表1。

## 2 组蛋白修饰与癌症

### 2.1 组蛋白修饰

与DNA甲基化相比, 组蛋白修饰的内涵更为广泛和复杂, 也为癌症治疗提供了更多靶点。组蛋白是组成染色质的主要蛋白, 包括H1、H2A、H2B、H3和H4五种, 其中H2A、H2B、H3和H4被称为核心组蛋白, 各两个组成一个八聚体作为核小体的主要部分。在这些核心组蛋白N-端的尾巴上都有一段游离的氨基酸残基尾巴, 这段区域在物种之间的保守性非常高。组蛋白的C-端和中间区域在核小体内部, 不容易接触外界分子, 而N-端尾巴由于游离在核小体外, 容易接触到外界分子, 所以成为翻译后修饰发生的主要位点。组蛋白的修饰主要包括: 乙酰化、甲基化、泛素化、SUMO化、磷酸化、糖基化等(图1)。比如, 绝大多数的乙酰化修饰都是促进基因表达的; 甲基化修饰在不同的位点则不尽相同, 组蛋白H3第4位和36位上赖氨酸的甲基化通常与基因活跃表达相关, H3第9位和27位上的甲基化则抑制基因表达。不同的修饰以及不同位点上的修饰都会有不同的记录蛋白和消除蛋白专门负责催化<sup>[19]</sup>。

### 2.2 去乙酰化酶抑制剂在癌症中的应用

在组蛋白修饰的研究中, 组蛋白乙酰化和甲基化目前被研究得最为透彻。研究表明, 组蛋白乙酰化的程度在癌症发生中扮演重要角色<sup>[20]</sup>。一方面, 乙

表1 DNMTs抑制剂

Table 1 Inhibitors of DNMTs

药物名称 Drug name	靶点 Target	药物试验阶段 Drug trials phase	药物效用 Drug function
Azacitidine	DNMT1	FDA approval	Treatment of MDS
Decitabine	DNMT1	FDA approval	Treatment of MDS
Zebularine	DNMT1	Clinical trials	Suppression for breast cancer and leukemia
Procaine, Procainamide	DNMT	Clinical trials	Treatment of solid tumor with chemotherapy drugs
SGI-1027	DNMTs	Cell trials	Treatment of leukemia
Thioguanine	DNMT1	Animal models	Selectively killing the BRAC2 deficient tumor cells
RG108	DNMT1	Cell trials	Antitumor activity in prostatic cancer

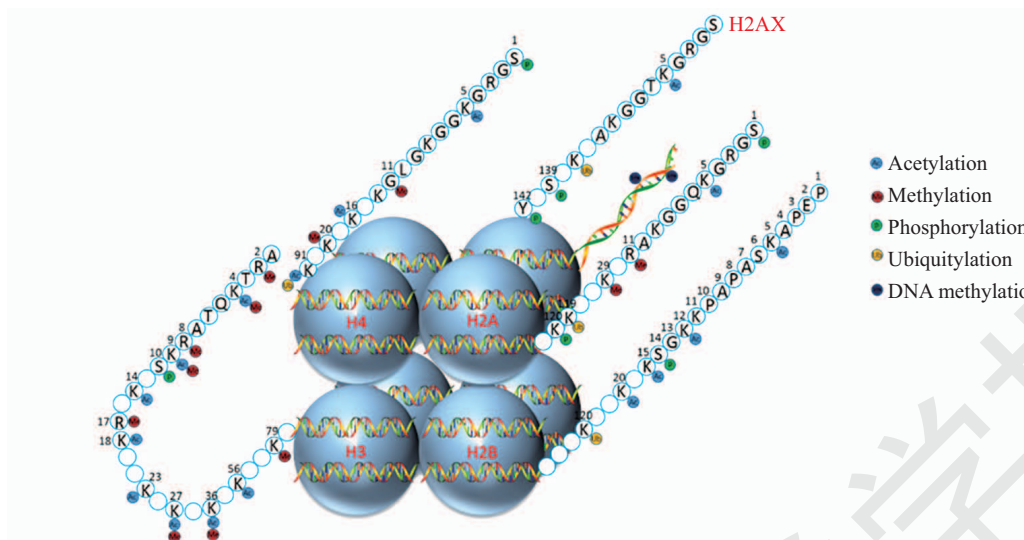


图1 核小体与表观遗传修饰  
Fig.1 Nucleosome and epigenetic modification

酰化状态的改变与肿瘤的形态变化相关;另一方面,乙酰化酶和去乙酰化酶会与一些原癌基因和抑癌基因相互作用,通过修饰作用影响这些蛋白产物的功能进而调控癌症发生<sup>[20]</sup>。更进一步的研究发现,许多去乙酰化酶(histone deacetylase, HDAC)的抑制剂,如丁酸盐和TSA(trichostatin A)等,能在体外诱导多种肿瘤细胞系的凋亡或者生长阻滞等<sup>[21-22]</sup>。HDAC抑制剂类药物数目已有五十多种,是数目最多的一类表观遗传相关药物,也是目前表观遗传药治疗癌症中通过了FDA认证数目最多的。HDAC根据其在酵母中的同源物可分为四类,其中I类HDAC主要包括HDAC1、HDAC2、HDAC3和HDAC8。II类HDAC又分为两个小类:IIa和IIb。HDAC4、HDAC7和HDAC9属于IIa类,HDAC6和HDAC10属于IIb类。III类HDACs是与其他三种不同,需要NAD<sup>+</sup>作为辅酶的一类去甲基化酶。IV类HDAC仅有一种:HDAC11<sup>[23]</sup>。HDAC抑制剂主要是针对I、II、IV类HDAC的药物,根据它们的化学结构可以分为四类:短链脂肪酸、羟肟酸盐、环肽以及苯甲酰胺衍生物。HDAC抑制剂多数具有抗肿瘤的活性,下文主要对各种类型的代表药物作一下简单的介绍。

短链脂肪酸类抑制剂的著名代表是丁酸盐,丁酸盐是I类和II类HDAC的抑制剂,主要通过破坏HDAC的酶活区域来达到抑制的效果。丁酸盐被报道在较高的浓度下对于多种癌症具有抑制生长的效果,包括结直肠癌、前列腺癌、子宫内膜癌以及宫颈癌<sup>[21]</sup>。但由于临床试验上的失败,丁酸盐还没有

真正地用于癌症治疗。另一个用途广泛的短链脂肪酸类HDAC抑制剂是Valproate,其作用机理与丁酸盐类似,不同的是,Valproate主要用于白血病的治疗,尤其是在与全反式维甲酸(all-trans retinoic acid, ATRA)的联合使用上,显示出强效的抗白血病活性,不过同样明显的副作用也极大地限制了Valproate的使用<sup>[24]</sup>。

TSA是一类羟肟酸盐类HDAC抑制剂,主要抑制I类和II类HDAC。有报道称,TSA和顺铂联合使用具有强效的抗癌作用<sup>[25]</sup>。羟肟酸盐类抑制剂中一部分药物已经通过FDA认证,正式用于癌症治疗,其中SAHA(hydroxamic acid)和Panobinostat广为人知。SAHA也称为Vorinostat,能够抑制I类和II类HDAC,体内和体外实验都显示,SAHA具有抗肿瘤的作用,并且对实体瘤和血液相关的癌症都有作用<sup>[26]</sup>。SAHA也是最早被FDA认证可以治疗T细胞淋巴瘤的表观药物。Panobinostat在T细胞淋巴瘤中也显示出较好的治疗效果<sup>[27]</sup>,但是仍带有一些诸如厌食、恶心以及疲惫等副作用。

环肽类的抑制剂主要是Romidepsin,也称为FK-228。Romidepsin可以直接抑制HDAC1和HDAC2,同时还有报道表明,它能够抑制PI3K的激酶活性<sup>[28]</sup>。在体外实验中,它的作用和SAHA一样,能够抑制癌细胞的生长,并同时引起DNA双链断裂损伤和细胞凋亡。如今,Romidepsin已被FDA认证可以进行临床T细胞淋巴瘤的治疗<sup>[29]</sup>。还有新的报道称,Romidepsin与化疗药物联合使用对于治疗非小细胞

肺癌也有一定效果<sup>[30]</sup>。

苯甲酰胺衍生物类抑制剂主要包括有MS-275、Mocetinostat和Belinostat, 其中, 前两者在体外实验都显示具有抑制肿瘤的效果<sup>[31]</sup>, 但仍处在I期或II期临床试验中<sup>[32]</sup>。Belinostat则已经通过了FDA认证, 主要用于治疗T细胞淋巴瘤, 对于其他类型的癌症治疗也进入了临床试验<sup>[33]</sup>。

还有一类不同的去乙酰化酶, 依赖于NAD作为辅酶的SIRT(sirtuins), SIRTs的抑制剂也在抗肿瘤的研究中占有重要地位。虽然尚未有通过FDA认证的此类药物, 但有大量的报道表明, SIRTs的抑制剂也具有抗肿瘤的作用。Suramin是SIRT1和SIRT2的抑制剂, 目前已有针对多种癌症的临床试验在进行中<sup>[34]</sup>。Nicotinamide和一些NAD的类似物在体外实验中对B细胞淋巴瘤和前列腺癌有明显效果<sup>[35]</sup>。Cambinol也是SIRT1和SIRT2的抑制剂, 在异种移植模型中显示出对Burkitt氏淋巴瘤抗癌活性<sup>[36]</sup>。体外研究表明, EX527、SIRT1、SIRT2和SIRT3的抑制剂, 在与HDAC抑制剂的联合使用下具有抗肿瘤特性<sup>[37]</sup>。组蛋白去乙酰化酶抑制剂的总结见表2。

### 2.3 乙酰化酶抑制剂在癌症治疗中的作用

组蛋白乙酰化修饰在癌症发生中具有重要的作用, 而乙酰化修饰的改变则由乙酰化酶和去乙酰化酶共同调控完成。在癌症的研究中, 诸多乙酰

化酶被发现有突变发生。而针对这些HATs的抑制剂也是癌症治疗的研究对象。一些天然产物, 如山竹醇(garcinol)、姜黄素(curcumin)、异噻唑酮(isothiazolone)等都具有抑制乙酰化酶p300的作用。其中, 山竹醇在体外实验中显示抗肿瘤特性<sup>[38]</sup>。体外实验结果显示, 异噻唑酮能够抑制卵巢癌和结直肠癌的细胞增殖<sup>[39]</sup>。姜黄素已经在进行癌症治疗的临床试验<sup>[40]</sup>。另外一些小分子抑制剂, 如C646等p300的特异性抑制剂, 在体外实验中被证明可以抑制多种癌细胞的增殖<sup>[41]</sup>。其他一些HATs的抑制剂尚未报道有抑制肿瘤的活性。组蛋白乙酰化酶抑制剂的总结见表3。

### 2.4 组蛋白甲基化酶在癌症治疗中的作用

组蛋白甲基化一般发生在赖氨酸和精氨酸残基上, 赖氨酸残基的甲基化有一甲基化、二甲基化和三甲基化三种状态, 精氨酸残基的甲基化有一甲基化、对称和非对称二甲基化三种状态。不同位点以及不同状态的甲基化修饰的添加与去除都需要不同的酶来完成。因此, 相较于DNA甲基化和组蛋白乙酰化, 甲基化酶和去甲基化酶拥有更多的家族成员, 形成更大的修饰酶体系。现已报道具有组蛋白甲基化酶(histone methyltransferase, HMT)活性的甲基化酶已有五十多种, 去甲基化酶也有二十几种。虽然还没有通过FDA认证的药物, 但目前针对组蛋

表2 组蛋白去乙酰化酶抑制剂

Table 2 Inhibitors of HDACs

药物名称 Drug name	靶点 Target	药物试验阶段 Drug trials phase	药物效用 Drug function
Sodium butyrate	Class I and II HDACs	Cell trials	Suppressing cell proliferation in rectum cancer, prostatic cancer, endometrial carcinoma and cervical carcinoma
Valproate	HDAC1, HDAC2	Clinical trials	Combined use of trans retinoic acid effectively inhibiting leukemia
TSA	Class I and II HDACs	Clinical trials	The combination of cisplatin having a strong anti-cancer effect
SAHA	Class I and II HDACs	FDA approval	Treatment of T cell lymphoma
Panbinostat	HDACs	FDA approval	Treatment of T cell lymphoma
Romidepsin	HDAC1, HDAC2, PI3K	FDA approval	Treatment of T cell lymphoma
MS-275	HDAC1, HDAC3	Clinical trials	Anticancer activity in external experiments
Mocetinostat	HDAC1	Clinical trials	Anticancer activity in external experiments
Belinostat	HDAC	FDA approval	Treatment of T cell lymphoma
Suramin	SIRT1, SIRT2	Clinical trials	Clinical trials for treatment of various cancer types
Nicotinamide	Sirtuins	<i>In vitro</i> experiments	Anticancer activity against B-cell CLL and prostate cancer
Cambinol	SIRT1, SIRT2	Animal model	Antitumor activity against Burkitt's lymphoma shown in xenograft models
EX527	SIRT1, SIRT2, SIRT3	<i>In vitro</i> experiments	The combination of HDAC inhibitors having a strong anti-cancer effect

白甲基化酶的抑制剂中表现出抗肿瘤活性的药物已有二十多种, 组蛋白甲基化修饰也是癌症治疗的重要靶点。

在众多的HMT中, 关于EZH2(enhancer of zeste homolog 2)的研究成果是最丰富的, 目前针对EZH2的抑制剂已多达十二种, 而且其中一半都表现出了不同程度的肿瘤抑制效果。EZH2是PRC2(polycomb protein complex 2)复合物的主要酶活亚基, 负责组蛋白H3K27的甲基化。在EZH2众多的抑制剂中, CPI-169和GSK126具有相似的抑癌效果。用CPI-169和GSK126处理负荷KARPAS-42异种移植的小鼠, 都能够有效地降低H3K27三甲基化的水平, 引起肿瘤的消退<sup>[42-43]</sup>。特异性的EZH2抑制剂GSK503在动物模型实验中也表现出对肿瘤的抑制作用。在负荷SUDHL4和SUDHL6肿瘤的雄性SCID小鼠中, GSK503抑制肿瘤生长, 在负荷鼠科B16-F10肿瘤的C57Bl/6小鼠中, GSK503显著降低整体H3K27me3水平, 抑制肿瘤生长, 并几乎完全抑制了转移的发生<sup>[44-45]</sup>。另一种抑制剂EPZ011989在携带有人类B细胞淋巴瘤的小鼠模型中具有显著的肿瘤抑制效果<sup>[46]</sup>。PF-06726304既能抑制野生型的EZH2也能够抑制641位酪氨酸突变为天冬酰胺(Y641N)的EZH2, 另外, PF-06726304在弥漫性大B细胞淋巴瘤Karpas-422肿瘤模型中具有良好的效果, 在体内具有靶向药效学作用<sup>[47]</sup>。EZH2的抑制剂中进展最快的当属Tazemetostat(EPZ-6438), 目前已经进入临床II期试验, 用于治疗弥漫性大B细胞性淋巴瘤<sup>[48]</sup>。

DOTL1负责组蛋白H3K79位甲基化修饰, 也是目前甲基化酶类抑制剂药物选择的重要靶点。两种已经报道的DOTL1抑制剂都有抗肿瘤的效果。EPZ5676已经进入I期临床试验, 用于治疗血液肿瘤<sup>[49]</sup>。EPZ004777在动物模型实验中也表现出一定的抗肿瘤作用, 用EPZ004777处理MLL白血病小鼠移植瘤模型, 产生有效的抗肿瘤功效, 且显著提

高平均寿命<sup>[50]</sup>。

精氨酸甲基化转移酶PRMT5也在癌症治疗中表现出越来越重要的作用, 最近已经有三种PRMT5的抑制剂被报道有抗肿瘤的作用。JNJ-64619178被报道在生物标记驱动的人类小细胞肺癌移植瘤模型(NCI-H1048)中可以引起肿瘤消退, 在终止给药后可以延长肿瘤生长抑制作用<sup>[51]</sup>。EPZ015666在MCL异种移植动物模型中表现出强的抗肿瘤活性<sup>[52]</sup>。HLCL-61可用于治疗急性髓性白血病<sup>[53]</sup>。

其他甲基化酶, 诸如G9A以及MLL家族都有大量的抑制剂应用在生物医学研究中, 但对于癌症的治疗尚未有明确报道。组蛋白甲基转移酶抑制剂的总结详见表4。

## 2.5 组蛋白去甲基化酶在癌症治疗中的作用

组蛋白去甲基化酶负责将组蛋白尾巴上已经添加上的甲基化修饰去除。组蛋白去甲基化酶主要分为两类: 一类的是LSD(lysine specific demethylase)/KDM(lysine-specific histone demethylase)家族, 带有AOL(amine oxidase-like)结构域, 成员仅有LSD1和LSD2; 另一类是带有Jumonji C结构域的JMJD家族。LSD1/KDM1A是最早被发现的去甲基化酶, 负责组蛋白H3K4和K9上一、二甲基化修饰的去除<sup>[54]</sup>。LSD1/KDM1A中发挥酶活作用的结构域是AOL, 而AOL结构域与单胺氧化酶a(monoamine oxidase a, MAOa)和单胺氧化酶b(monoamine oxidase b, MAOb)具有很高的同源性。所以很多MAOa/b的抑制剂同样可用来抑制LSD1/KDM1A。最广为人知的这类抑制剂就是反苯环丙胺(tranylcypromine, TCE), 目前临床上主要用于治疗重度抑郁症(major depressive disorder, MMD)。2012年有研究报道显示, 小鼠实验中使用反式维甲酸(all trans-retinoic acid, ATRA)联合TCE治疗非早幼粒性的急性骨髓淋巴瘤能够有效的提高治疗效果<sup>[55]</sup>。TCE的一个衍生药物ORY-1001, 目前已经准备进入

表3 组蛋白乙酰化酶抑制剂

Table 3 Inhibitors of histone acetyltransferase

药物名称 Drugs name	靶点 Target	药物试验阶段 Drug trials phase	药物效用 Drug function
Garcinol	P300	<i>In vitro</i> experiments	Anticancer activity in external experiments
Curcumin	P300	<i>In vitro</i> experiments	Treatment of pancreatic cancer
Isothiazolone	P300	<i>In vitro</i> experiments	Suppressing cell proliferation in colon cancer and oophoroma
C646	P300	<i>In vitro</i> experiments	Suppressing cell proliferation in prostate cancer

表4 组蛋白甲基转移酶抑制剂

Table 4 Inhibitors of histone methyltransferase

药物名称 Drugs name	靶点 Target	药物试验阶段 Drug trials phase	药物效用 Drug function
CPI-169	EZH2	Animal model	Receding the tumor in KARPAS-42 bearing xenograft mouse
GSK126	EZH2	Animal model	Receding the tumor in KARPAS-42 bearing xenograft mouse
GSK503	EZH2	Animal model	Suppressing tumor proliferation in SUDHL4/6 bearing male SCID mouse and B16-F10 bearing C57B1/6 mouse
EPZ011989	EZH2	Animal model	Having a strong anti-cancer activity in mouse model with human B cell lymphoma
PF-06726304	EZH2	Animal model	Having effects in diffuse large B cell lymphoma model
Tazemetostat	EZH2	Phase II clinical trials	Treatment of diffuse large B cell lymphoma
EPZ5676	DOTL1	Phase I clinical trials	Treatment of leukemia
EPZ004777	DOTL1	Animal model	Having an anti-cancer activity in MLL-Leukemia mouse model
JNJ-64619178	PRMT5	Animal model	Suppressing tumor proliferation in human small lung cancer
EPZ015666	PRMT5	Animal model	Having a strong anti-cancer activity in MCL xenograft animal model
HLCL-61	PRMT5	Cell experiments	Treatment of acute myeloid leukemia

治疗MLL白血病的I期临床试验<sup>[56]</sup>。另外一种衍生物GGA也表现出抗肿瘤的特性<sup>[57]</sup>,而且这几类药物的作用都与它们对于H3K4二甲基化水平的提升关系密切。目前对于LSD家族的组蛋白去甲基化酶的研究主要集中在LSD1/KDM1A。

Jumonji C结构域家族的组蛋白去甲基化酶是当前主要的研究对象,主要是因为它们占据了组蛋白去甲基化酶中的绝大部分。针对这类酶的抑制剂包括KMD6、KDM5和KDM4的抑制剂。其中,KDM6主要包括KDM6A和KDM6B,它们都是主要负责组蛋白H3K27上二甲基化和三甲基化的去除。GSK-J1是较早的KDM6的抑制剂,GSK-J1以及其前体药物GSK-J4都有H3K27甲基化的去抑制效果。CPI-455是KDM5的抑制剂,KDM5主要负责H3K4上甲基化的去除,包括KDM5A、KDM5B、KDM5C和KDM5D。KDM5A和KDM5C负责组蛋白H3K4二、三甲基化的去除,KDM5B还能去除一甲基化。根据最新的文献报道,CPI-455能够有效抑制Temozolomide耐药性的恶性胶质瘤细胞的增殖,化疗时联合使用CPI-455可能可以更好地治疗多种癌症<sup>[58]</sup>。KDM4家族有较多成员,包括KDM4A、KDM4B、KDM4C、KDM4D和KDM4E,其中KDM4A和KDM4C负责组蛋白H3K9和K36上三甲基化的去除,KDM4B、KDM4D和KDM4E只负责K9上甲基化的去除。针对KDM4的抑制剂主要有ML324和CP2两种。目前尚未有针对KDM3家族的抑制剂。组蛋白去甲基化酶抑制剂的总结详见表5。

## 2.6 表观解读蛋白(reader)在癌症治疗中的作用

相对于writer和eraser,reader类的表观修饰因子在研究上相对滞后。解读蛋白主要是通过识别染色质上的修饰,根据染色质的当下状态,募集相关的记录或者消除蛋白对组蛋白特定位置进行修饰。解读蛋白主要包括BRD(bromodomain)类蛋白、CHDs(chromatin organization modifier domains)蛋白家族、MBT(malignant brain tumor)蛋白家族、PHD(plant homeodomain)家族、Tudor结构域家族以及WD40重复序列家族<sup>[59]</sup>。目前,解读蛋白的抑制剂主要是针对溴结构域蛋白(bromodomain and extraterminal, BET)家族的,已有多种此类抑制剂进入临床试验,用于癌症以及其他疾病的治疗。

JQ1是最广为熟知的此类药物,JQ1是BET家族蛋白BRD4的抑制剂。早在2010年,Filippakopoulos等<sup>[60]</sup>就在《自然》杂志上报道,JQ1在一些特定的细胞和小鼠模型上表现出抗肿瘤的特性。目前,多种BET蛋白的抑制剂都具有抗肿瘤的功能,其中有GSK1324726A(I-BET726),BET家族蛋白的高选择性抑制剂,在神经母细胞瘤细胞系中能够抑制细胞生长并诱导细胞毒性,体外实验中能够抑制SK-N-AS和CHO-212模型小鼠的肿瘤生长<sup>[61]</sup>。CPI-203是一种强效的溴结构域蛋白抑制剂,在小鼠体内实验中与Lenalidomide联合使用能够诱导细胞凋亡,增强单个试剂的抗肿瘤作用<sup>[62]</sup>。OTX015也是一种溴结构域蛋白的抑制剂,能够抑制多种人癌细胞系的生长,在ALK<sup>pos</sup> ALCL细胞系中与ALK抑制剂结

表5 组蛋白去甲基化酶抑制剂

Table 5 Inhibitors of histone demethylase

药物名称 Drugs name	靶点 Target	药物试验阶段 Drug trials phase	药物效用 Drug function
Tranylcypromine	LSD1	Animal model	The combination of ARTA having a strong anti-cancer effect in leukemia
ORY-1001	LSD1	Clinical trials	Treatment of MLL leukemai
GGA	LSD1	Cell trials	Inhibition in SHSY-5Y cell
CPI-455	KDM5B	Animal model	Suppressing the cell proliferation in Temozolomide-resistant malignant glioma

表6 表观解读蛋白抑制剂

Table 6 Inhibitors of epigenetic readers

药物名称 Drugs name	靶点 Target	药物试验阶段 Drug trials phase	药物效用 Drug function
JQ1	BRD4	Animal model	Having an anti-cancer activity in some mouse model
GSK1324726A	BET family	Animal model	Suppressing cell proliferation in neuroblastoma and tumor proliferation in mouse
CPI-203	BRD protein	Animal model	The combination of lenalidomide having a strong anti-cancer effect in mouse model
OTX015	BRD protein	Cell trials	The combination of ALK inhibitors having a stronger suppressive activity in ALKpos ALCL cell line
CPI-0610	BRD4	Clinical trials	Treatment of malignant haematoma
Mivebresib	BRD2, BRD4, BRD-T	Phase I clinical trials	Having comparable or superior efficacies to standard of care agents in flank xenograft mouse models of several cancers
AZD5153	BRD4	Animal model	Leading to tumor stasis or regression in multiple xenograft models of acute myeloid leukemia, multiple myeloma, and diffuse large B-cell lymphoma
I-BET151	BRD2	Animal model	Having significant therapeutic value in two distinct mouse models of murine MLL-AF9 and human MLL-AF4 leukaemia
EED226	EED	Animal model	Inducing regression of human lymphoma xenograft tumors

合使用能够增强其抗增殖作用<sup>[63]</sup>。BRD4的抑制剂CPI-0610目前已经进入治疗恶性血液病的临床试验中<sup>[64]</sup>。能够抑制BRD2、BRD4和BRD-T的新型溴结构域蛋白抑制剂Mivebresib(ABBV-075)在多种癌细胞系具有强效的单药活性,能够破坏细胞周期,引起G<sub>1</sub>期阻滞,促进细胞衰老,抑制癌症形成。同时,在侧面异种移植了多种癌细胞系的小鼠实验中,Mivebresib和其他标准的护理剂相比具有更好的效果<sup>[65]</sup>。AZD5153是一种具有口服活性的BRD4抑制剂,在多种移植瘤模型中能够导致肿瘤生长停滞或消退<sup>[66]</sup>。还有一种BRD2的抑制剂I-BET151,能够抑制鼠类MLL-AF9和人类MLL-AF4白血病肿瘤生长,显著延长小鼠寿命<sup>[67]</sup>。

EED(embryonic ectoderm development protein)是

PRC2(polycomb protein complex)复合物中的重要组分,主要作用是协助PRC2中的EZH1/2(enhancer of zeste homolog 1/2)对组蛋白H3K27进行甲基化修饰,EED有WD-40重复序列,也是一个重要的表观解读蛋白。EED的抑制剂EED226,能够诱导EED构象发生改变并造成PRC2活性丢失。EED226能够有效地在小鼠移植瘤模型中诱导肿瘤消退,并能够抑制DLBCL移植瘤的生长<sup>[68]</sup>。表观解读蛋白抑制剂的总结详见表6。

### 3 总结与展望

在癌症治疗中,虽然通过FDA认证的表观遗传药物仅有几种,但已经有越来越多的表观遗传药物投入到癌症治疗的临床研究中,并且取得了显著的效果。随着高通量测序技术和计算科学越来越多地



应用在生物医学研究中, 表观遗传学的研究也进入了更深的层次, 这也为表观遗传药物治疗癌症的研究提供了更多的可能。尽管表观遗传药物在癌症治疗领域表现得越来越重要, 但也存在一些问题需要解决。药物副作用导致正常细胞的死亡, 时常困扰着科研工作者。如果想要最大限度地降低这些药物的副作用, 小干扰RNA类药物和抗体类药物是不是会更合适? 另一方面, 在表观遗传药物作用细胞时是不是主要通过其对于表观修饰状态的改变来达到抑制肿瘤的目的? 是否可以通过染色体编辑技术精确改变染色质修饰, 以达到治疗疾病并降低副作用的目的? 对于这些疑惑的解答也许能够更好地促进表观类药物在治疗疾病中发挥作用。同时, 随着“精准医疗”的提出, 我们也得到更多的提示。联合用药和旧药新用都将成为癌症治疗中的重要方法, 这一点在许多表观药物中都有所体现。比如, 用TCE和ATRA联合使用治疗白血病, 治疗焦虑的药物procaine可以抑制DNMT进而治疗相关肿瘤。总而言之, 表观遗传药物的相关研究和开发必将成为癌症治疗的重要途径。

### 参考文献 (References)

- Delpu Y, Cordelier P, Cho WC, Torrisani J. DNA methylation and cancer diagnosis. *Int J Mol Sci* 2013; 14(7): 15029-58.
- Hobaus J, Hummel DM, Thiem U, Fetahu IS, Aggarwal A, Mullauer L, *et al.* Increased copy-number and not DNA hypomethylation causes overexpression of the candidate proto-oncogene CYP24A1 in colorectal cancer. *Int J Cancer* 2013; 133(6): 1380-8.
- Crossen PE, Morrison MJ. Methylation status of the 3rd exon of the c-MYC oncogene in B-cell malignancies. *Leuk Res* 1999; 23(3): 251-3.
- Tahara T, Arisawa T. DNA methylation as a molecular biomarker in gastric cancer. *Epigenomics* 2015; 7(3): 475-86.
- Stefansson OA, Moran S, Gomez A, Sayols S, Arribas-Jorba C, Sandoval J, *et al.* A DNA methylation-based definition of biologically distinct breast cancer subtypes. *Mol Oncol* 2015; 9(3): 555-68.
- Moore LD, Le T, Fan G. DNA methylation and its basic function. *Neuropsychopharmacology* 2013; 38(1): 23-38.
- Malik A, Shoukier M, Garcia-Manero G, Wierda W, Cortes J, Bickel S, *et al.* Azacitidine in fludarabine-refractory chronic lymphocytic leukemia: a phase II study. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2013; 13(3): 292-5.
- Ye X, Chen D, Zheng Y, Zhu X, Fu J, Huang J. Effective treatment of low-dose decitabine in myelodysplastic syndrome/myeloproliferative neoplasms. *Onco Targets Ther* 2017; 10: 5425-8.
- Ben-Kasus T, Ben-Zvi Z, Marquez VE, Kelley JA, Agbaria R. Metabolic activation of zebularine, a novel DNA methylation inhibitor, in human bladder carcinoma cells. *Biochem Pharmacol* 2005; 70(1): 121-33.
- Chen M, Shabashvili D, Nawab A, Yang SX, Dyer LM, Brown KD, *et al.* DNA methyltransferase inhibitor, zebularine, delays tumor growth and induces apoptosis in a genetically engineered mouse model of breast cancer. *Mol Cancer Ther* 2012; 11(2): 370-82.
- Li YC, Wang Y, Li DD, Zhang Y, Zhao TC, Li CF. Procaine is a specific DNA methylation inhibitor with anti-tumor effect for human gastric cancer. *J Cell Biochem* 2017; 119(2): 2240-9.
- Wang HC, Chen CW, Yang CL, Tsai IM, Hou YC, Chen CJ, *et al.* Tumor-associated macrophages promote epigenetic silencing of gelsolin through DNA methyltransferase 1 in gastric cancer cells. *Cancer Immunol Res* 2017; 5(10): 885-97.
- Tada M, Imazeki F, Fukai K, Sakamoto A, Arai M, Mikata R, *et al.* Procaine inhibits the proliferation and DNA methylation in human hepatoma cells. *Hepatol Int* 2007; 1(3): 355-64.
- Candelaria M, Gallardo-Rincon D, Arce C, Cetina L, Aguilar-Ponce JL, Arrieta O, *et al.* A phase II study of epigenetic therapy with hydralazine and magnesium valproate to overcome chemotherapy resistance in refractory solid tumors. *Ann Oncol* 2007; 18(9): 1529-38.
- Garcia-Dominguez P, Dell'aversana C, Alvarez R, Altucci L, de Lera AR. Synthetic approaches to DNMT inhibitor SGI-1027 and effects on the U937 leukemia cell line. *Bioorg Med Chem Lett* 2013; 23(6): 1631-5.
- Issaeva N, Thomas HD, Djureinovic T, Jaspers JE, Stoimenov I, Kyle S, *et al.* 6-thioguanine selectively kills BRCA2-defective tumors and overcomes PARP inhibitor resistance. *Cancer Res* 2010; 70(15): 6268-76.
- Graça I, Sousa EJ, Baptista T, Almeida M, Ramalho-Carvalho J, Palmeira C, *et al.* Anti-tumoral effect of the non-nucleoside DNMT inhibitor RG108 in human prostate cancer cells. *Curr Pharm Des* 2014; 20(11): 1803-11.
- Savickiene J, Treigyte G, Borutinskaite VV, Navakauskiene R. Antileukemic activity of combined epigenetic agents, DNMT inhibitors zebularine and RG108 with HDAC inhibitors, against promyelocytic leukemia HL-60 cells. *Cell Mol Biol Lett* 2012; 17(4): 501-25.
- Yang WY, Gu JL, Zhen TM. Recent advances of histone modification in gastric cancer. *J Cancer Res Ther* 2014; 10 Suppl: 240-5.
- Parbin S, Kar S, Shilpi A, Sengupta D, Deb M, Rath SK, *et al.* Histone deacetylases: a saga of perturbed acetylation homeostasis in cancer. *J Histochem Cytochem* 2014; 62(1): 11-33.
- Goncalves P, Martel F. Butyrate and colorectal cancer: the role of butyrate transport. *Curr Drug Metab* 2013; 14(9): 994-1009.
- De Souza C, Chatterji BP. HDAC inhibitors as novel anti-cancer therapeutics. *Recent Pat Anticancer Drug Discov* 2015; 10(2): 145-63.
- Di Costanzo A, Del Gaudio N, Migliaccio A, Altucci L. Epigenetic drugs against cancer: an evolving landscape. *Arch Toxicol* 2014; 88(9): 1651-68.
- Michaelis MD, Doerr HW, Cinatl J Jr. Valproic acid as anti-cancer drug. *Curr Pharm Des* 2007; 13(33): 3378-94.
- Meng F, Sun G, Zhong M, Yu Y, Brewer MA. Anticancer efficacy of cisplatin and trichostatin A or 5-aza-2'-deoxycytidine on

- ovarian cancer. *Br J Cancer* 2013; 108(3): 579-86.
- 26 Richon VM. A new path to the cancer epigenome. *Nat Biotechnol* 2008; 26(6): 655-7.
- 27 Laubach JP, Moreau P, San-Miguel JF, Richardson PG. Panobinostat for the treatment of multiple myeloma. *Clin Cancer Res* 2015; 21(21): 4767-73.
- 28 Saijo K, Imamura J, Narita K, Oda A, Shimodaira H, Katoh T, *et al.* Biochemical, biological and structural properties of romidepsin (FK228) and its analogs as novel HDAC/PI3K dual inhibitors. *Cancer Sci* 2015; 106(2): 208-15.
- 29 Mummaneni P, Shord SS. Epigenetics and oncology. *Pharmacotherapy* 2014; 34(5): 495-505.
- 30 Karthik S, Sankar R, Varunkumar K, Ravikumar V. Romidepsin induces cell cycle arrest, apoptosis, histone hyperacetylation and reduces matrix metalloproteinases 2 and 9 expression in bortezomib sensitized non-small cell lung cancer cells. *Biomed Pharmacother* 2014; 68(3): 327-34.
- 31 Marcu MG, Jung Y J, Lee S, Chung EJ, Trpel J, Neckers L. Curcumin is an inhibitor of p300 histone acetyltransferase. *Med Chem* 2006; 2(2): 169-75.
- 32 Nebbioso A, Carafa V, Benedetti R, Altucci L. Trials with 'epigenetic' drugs: an update. *Mol Oncol* 2012; 6(6): 657-82.
- 33 McDermott J, Jimeno A. Belinostat for the treatment of peripheral T-cell lymphomas. *Drugs Today (Barc)* 2014; 50(5): 337-46.
- 34 McGeary RP, Bennett AJ, Tran QB, Cosgrove KL, Ross BP. Suramin: clinical uses and structure-activity relationships. *Mini Rev Med Chem* 2008; 8(13): 1384-94.
- 35 Audrito V, Vaisitti T, Rossi D, Gottardi D, D'Arena G, Laurenti L, *et al.* Nicotinamide blocks proliferation and induces apoptosis of chronic lymphocytic leukemia cells through activation of the p53/miR-34a/SIRT1 tumor suppressor network. *Cancer Res* 2011; 71(13): 4473-83.
- 36 Heltweg B, Gatzbonton T, Schuler AD, Posakony J, Li H, Goehle S, *et al.* Antitumor activity of a small-molecule inhibitor of human silent information regulator 2 enzymes. *Cancer Res* 2006; 66(8): 4368-77.
- 37 Cea M, Soncini D, Fruscione F, Raffaghello L, Garuti A, Emionite L, Moran E, *et al.* Synergistic interactions between HDAC and sirtuin inhibitors in human leukemia cells. *PLoS One* 2011; 6(7): 1-12.
- 38 Collins HM, Abdelghany MK, Messmer M, Yue B, Deeves SE, Kindle KB, *et al.* Differential effects of garcinol and curcumin on histone and p53 modifications in tumour cells. *BMC Cancer* 2013; 13: 37.
- 39 Stimson L, Rowlands MG, Newbatt YM, Smith NF, Raynaud FI, Rogers P, *et al.* Isothiazolones as inhibitors of PCAF and p300 histone acetyltransferase activity. *Mol Cancer Ther* 2005; 4(10): 1521-32.
- 40 Kuttan R, Sudheeran PC, Josph CD. Turmeric and curcumin as topical agents in cancer therapy. *Tumori* 1987; 73(1): 29-31.
- 41 Santer FR, Hoschele PP, Oh SJ, Erb HH, Bouchal J, Cavarretta IT, *et al.* Inhibition of the acetyltransferases p300 and CBP reveals a targetable function for p300 in the survival and invasion pathways of prostate cancer cell lines. *Mol Cancer Ther* 2011; 10(9): 1644-55.
- 42 Bradley WD, Arora S, Busby J, Balasubramanian S, Gehling VS, Nasveschuk CG, *et al.* EZH2 inhibitor efficacy in non-Hodgkin's lymphoma does not require suppression of H3K27 monomethylation. *Chem Biol* 2014; 21(11): 1463-75.
- 43 McCabe MT, Ott HM, Ganji G, Korenchuk S, Thompson C, Van Aller GS, *et al.* EZH2 inhibition as a therapeutic strategy for lymphoma with EZH2-activating mutations. *Nature* 2012; 492(7427): 108-12.
- 44 Zingg D, Debbache J, Schaefer SM, Tuncer E, Frommel SC, Cheng P, *et al.* The epigenetic modifier EZH2 controls melanoma growth and metastasis through silencing of distinct tumour suppressors. *Nat Commun* 2015; 6: 6051.
- 45 Beguelin W, Popovic R, Teater M, Jiang Y, Bunting KL, Rosen M, *et al.* EZH2 is required for germinal center formation and somatic EZH2 mutations promote lymphoid transformation. *Cancer Cell* 2013; 23(5): 677-92.
- 46 Campbell JE, Kuntz KW, Knutson SK, Warholc NM, Keilhack H, Wigle TJ, *et al.* EPZ011989, a potent, orally-available EZH2 inhibitor with robust *in vivo* activity. *ACS Med Chem Lett* 2015; 6(5): 491-5.
- 47 Kung PP, Rui E, Bergqvist S, Bingham P, Braganza J, Collins M, *et al.* Design and synthesis of pyridone-containing 3,4-dihydroisoquinoline-1(2H)-ones as a novel class of enhancer of zeste homolog 2 (EZH2) inhibitors. *J Med Chem* 2016; 59(18): 8306-25.
- 48 Knutson SK, Warholc NM, Wigle TJ, Klaus CR, Allain CJ, Raimondi A, *et al.* Durable tumor regression in genetically altered malignant rhabdoid tumors by inhibition of methyltransferase EZH2. *Proc Natl Acad Sci USA* 2013; 110(19): 7922-7.
- 49 Campbell CT, Haladyna JN, Drubin DA, Thomson TM, Maria MJ, Yamauchi T, *et al.* Mechanisms of pinometostat (EPZ-5676) treatment-emergent resistance in MLL-rearranged leukemia. *Mol Cancer Ther* 2017; 16(8): 1669-79.
- 50 Daigle SR, Olhava EJ, Therkelsen CA, Majer CR, Sneeringer CJ, Song J, *et al.* Selective killing of mixed lineage leukemia cells by a potent small-molecule DOT1L inhibitor. *Cancer Cell* 2011; 20(1): 53-65.
- 51 Brehmer D, Wu T, Mannens G, Beke L, Vinken P, Gaffney D, *et al.* A novel PRMT5 inhibitor with potent *In vitro* and *in vivo* activity in preclinical lung cancer models[abstract]. In: Proceedings of the American Association for Cancer Research Annual Meeting 2017; 2017 Apr 1-5; Washington, DC. Philadelphia (PA): AACR; *Cancer Res* 2017; 77(13 Suppl): Abstract nr DDT02-04.
- 52 Chan-Penebre E, Kuplast KG, Majer CR, Boriack-Sjodin PA, Wigle TJ, Johnston LD, *et al.* A selective inhibitor of PRMT5 with *in vivo* and *in vitro* potency in MCL models. *Nat Chem Biol* 2015; 11(6): 432-7.
- 53 Tarighat SS, Santhanam R, Frankhouser D, Radomska HS, Lai H, Anghelina M, *et al.* The dual epigenetic role of PRMT5 in acute myeloid leukemia: gene activation and repression via histone arginine methylation. *Leukemia* 2015; 30(4): 789-99.
- 54 Hofjeldt JW, Agger K, Helin K. Histone lysine demethylases as targets for anticancer therapy. *Nat Rev Drug Discov* 2013; 12(12): 917-30.
- 55 Schenk T, Chen WC, Gollner S, Howell L, Jin L, Hebestreit K, *et al.* Inhibition of the LSD1 (KDM1A) demethylase reactivates the all-trans-retinoic acid differentiation pathway in acute myeloid

- leukemia. *Nat Med* 2012; 18(4): 605-11.
- 56 Maes T, Mascaró C, Ortega A, Lunardi S, Ciceri F, Somerville TC, *et al.* KDM1 histone lysine demethylases as targets for treatments of oncological and neurodegenerative disease. *Epigenomics* 2015; 7(4): 609-26.
- 57 Sakane C, Okitsu T, Wada A, Sagami H, Shidoji Y. Inhibition of lysine-specific demethylase 1 by the acyclic diterpenoid geranylgeranoic acid and its derivatives. *Biochem Biophys Res Commun* 2014; 444(1): 24-9.
- 58 Banelli B, Daga A, Forlani A, Allemanni G, Marubbi D, Pistillo MP, *et al.* Small molecules targeting histone demethylase genes (KDMs) inhibit growth of temozolomide-resistant glioblastoma cells. *Oncotarget* 2017; 8(21): 34896-910.
- 59 Zaware N, Zhou MM. Chemical modulators for epigenome reader domains as emerging epigenetic therapies for cancer and inflammation. *Curr Opin Chem Biol* 2017; 39: 116-25.
- 60 Filippakopoulos P, Qi J, Picaud S, Shen Y, Smith WB, Fedorov O, *et al.* Selective inhibition of BET bromodomains. *Nature* 2010; 468(7327): 1067-73.
- 61 Wyce A, Ganji G, Smitheman KN, Chung CW, Korenchuk S, Bai Y, *et al.* BET inhibition silences expression of MYCN and BCL2 and induces cytotoxicity in neuroblastoma tumor models. *PLoS One* 2013; 8(8): e72967.
- 62 Moros A, Rodriguez V, Saborit-Villarroya I, Montraveta A, Balsas P, Sandy P, *et al.* Synergistic antitumor activity of lenalidomide with the BET bromodomain inhibitor CPI203 in bortezomib-resistant mantle cell lymphoma. *Leukemia* 2014; 28(10): 2049-59.
- 63 Amorim S, Stathis A, Gleeson M, Iyengar S, Magarotto V, Leleu X, *et al.* Bromodomain inhibitor OTX015 in patients with lymphoma or multiple myeloma: a dose-escalation, open-label, pharmacokinetic, phase 1 study. *Lancet Haematol* 2016; 3(4): e196-204.
- 64 Albrecht BK, Gehling VS, Hewitt MC, Vaswani RG, Cote A, Leblanc Y, *et al.* Identification of a benzoisoxazoloazepine inhibitor (CPI-0610) of the bromodomain and extra-terminal (BET) family as a candidate for human clinical trials. *J Med Chem* 2016; 59(4): 1330-9.
- 65 Bui MH, Lin X, Albert DH, Li L, Lam LT, Faivre EJ, *et al.* Preclinical characterization of BET family bromodomain inhibitor ABBV-075 suggests combination therapeutic strategies. *Cancer Res* 2017; 77(11): 2976-89.
- 66 Rhyasen GW, Hattersley MM, Yao Y, Dulak A, Wang W, Petteruti P, *et al.* AZD5153: A novel bivalent BET bromodomain inhibitor highly active against hematologic malignancies. *Mol Cancer Ther* 2016; 15(11): 2563-74.
- 67 Dawson MA, Prinjha RK, Dittmann A, Giotopoulos G, Bantscheff M, Chan WI, *et al.* Inhibition of BET recruitment to chromatin as an effective treatment for MLL-fusion leukaemia. *Nature* 2011; 478(7370): 529-33.
- 68 Qi W, Zhao K, Gu J, Huang Y, Wang Y, Zhang H, *et al.* An allosteric PRC2 inhibitor targeting the H3K27me3 binding pocket of EED. *Nat Chem Biol* 2017; 13(4): 381-8.