

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ АКТИВНОСТИ PRC2 ПРИ ОНКОЛОГИИ: ПРОБЛЕМЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ

© 2021 г. Д. А. Четверина¹, Д. В. Ломаев¹, П. Г. Георгиев¹, М. М. Ерохин¹, *

¹Институт биологии гена Российской академии наук, Москва, 119334 Россия

*e-mail: yermahbio@yandex.ru

Поступила в редакцию 30.04.2020 г.

После доработки 22.06.2020 г.

Принята к публикации 25.06.2020 г.

PRC2 (Polycomb repressive complex 2) является консервативным белковым комплексом у многоклеточных организмов, необходимым для поддержания репрессии генов. Каталитическая субъединица PRC2 – белок EZH2 – обеспечивает метилирование гистона H3K27me1/2/3. Показано, что ряд опухолей человека ассоциирован с гиперэкспрессией субъединиц PRC2, а также с мутациями, усиливающими каталитическую активность EZH2. В то же время группа опухолей коррелирует с мутациями, ингибирующими PRC2. Был разработан ряд низкомолекулярных ингибиторов к субъединицам PRC2, прежде всего к EZH2. Один из них, таземетостат, в январе 2020 г. был одобрен для лечения эпителиоидной саркомы в США. Данный обзор посвящен роли PRC2 в развитии рака и суммирует информацию по разработанным ингибиторам к PRC2.

Ключевые слова: Polycomb, PRC2, EZH2, рак, онкология, ингибиторы PRC2, ингибиторы EZH2, прогноз.

DOI: 10.31857/S0016675821030048

Поддержание профилей экспрессии генов в разных типах клеток необходимо для развития и нормального функционирования многоклеточных организмов. Контроль транскрипции генов в ядрах многоклеточных осуществляют различные факторы, в том числе эпигенетические регуляторы группы Polycomb – специфические репрессоры транскрипции [1–5]. Данные факторы были впервые описаны у дрозофилы как регуляторы экспрессии Нох-генов [5–8]. Дальнейшие исследования показали, что мишенями белков Polycomb являются многие гены, участвующие в разных клеточных процессах [5, 6]. Polycomb-факторы крайне консервативны в процессе эволюции и обладают большим сходством у всех многоклеточных организмов [2, 4, 5, 9].

Белки Polycomb функционируют в составе мультисубъединичных комплексов, которые привлекаются на хроматин. Одним из ключевых комплексов данной группы является Polycomb repressive complex 2 (PRC2) [10–12]. Коровый комплекс PRC2 млекопитающих состоит из белков EZH2 (Enhancer of Zeste Homolog 2), SUZ12 (Suppressor of Zeste 12), EED (Embryonic Ectoderm Development) [13, 14]. Ферментативный компонент комплекса – метилтрансфераза EZH2, которая катализирует моно-, ди- и триметилирование 27-го лизина третьего гистона (H3K27me1/2/3). Ката-

литическим участком белка EZH2 является консервативный SET-домен (Su(var)3-9, Enhancer of Zeste, Trithorax) [13–17]. Метилтрансферазная активность EZH2 требует присутствия кофакторов SUZ12 и EED [13, 14, 18–20]. EED, помимо участия в каталитической активности EZH2, специфически взаимодействует с гистонами, несущими модификацию H3K27me3, что стимулирует связывание PRC2-комплекса с хроматином [21].

Белки EZH2, EED и SUZ12 являются критическими для развития млекопитающих – эмбрионы мышей с делециями генов *EZH2*, *EED* и *SUZ12* нежизнеспособны и гибнут в течение постимплантационного периода [20, 22, 23].

У млекопитающих имеется гомолог фактора EZH2 – белок EZH1 (Enhancer of Zeste Homolog 1), который может замещать EZH2 в составе PRC2. EZH1-содержащий PRC2 обладает гораздо меньшей метилтрансферазной активностью [24] и нокаутные по гену *EZH1* мыши выживают и размножаются [25]. Однако EZH1 может замещать EZH2 в терминально дифференцированных миобластах, где EZH2 не экспрессируется [26], и в клетках, где экспрессия EZH2 нарушена [24, 27].

Многочисленные исследования показали, что нарушение функций PRC2-комплекса связано с высокими рисками возникновения онкологических заболеваний. Данные нарушения включают

как гиперэкспрессию генов, кодирующих PRC2, так и мутации, приводящие либо к усилению каталитической активности, либо к ингибированию PRC2. Было показано, что подавление активности данного комплекса приводит к ингибированию роста ряда опухолей. Это послужило основой для создания низкомолекулярных ингибиторов, подавляющих активность PRC2, многие из которых в настоящий момент проходят клинические испытания [28, 29]. Первый такой препарат — таземестат — в январе 2020 г. получил одобрение для применения в медицинской практике в США [30–32].

Несмотря на большой прогресс, достигнутый в последние годы в вопросах изучения белков группы Polycomb, остается еще много нерешенных вопросов. Детализация механизмов действия репрессоров данного класса поможет лучше понять принципы функционирования генома многоклеточных и даст необходимую информацию для создания новых подходов в диагностике и терапии онкологических заболеваний.

НАРУШЕНИЯ PRC2 ПРИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

В настоящее время описана как онкогенная, так и онкосупрессорная роль PRC2 [4, 33–36].

Анализ уровней экспрессии коровых компонентов комплекса PRC2, а также изменений на уровне ДНК в разных опухолях продемонстрировал гетерогенность изменений PRC2 в разных типах рака. Показано, что в зависимости от типа рака может наблюдаться как активация, так и ингибирование функций PRC2. Ряд опухолей характеризуется гиперэкспрессией компонентов PRC2, а также GOF-мутациями (gain-of-function, мутация приобретения функции), приводящими к усилению каталитической активности EZH2. Такие изменения предполагают онкогенную роль PRC2 (табл. 1). В то же время ряд опухолей ассоциирован с LOF-мутациями (loss-of-function, мутация потери функции), такими как делеция гена или нарушение рамки считывания, приводящими к ингибированию активности PRC2, предполагая онкосупрессорную роль PRC2 в данных случаях (табл. 2).

Изменения, ассоциированные с усилением функции PRC2

Гиперэкспрессия EZH2

Наиболее изученным компонентом PRC2 в плане изменения транскрипции и наличия мутаций является EZH2. В норме экспрессия EZH2 контролируется RB–E2F сигнальным путем, и высокий уровень экспрессии характерен для активно делящихся клеток, снижаясь на более поздних этапах развития [24, 37].

Впервые гиперэкспрессия EZH2 была выявлена для рака простаты [71]. Дальнейшие исследования показали, что высокий уровень экспрессии EZH2 характерен для многих видов [37–70, 72–76, 78, 80] рака (табл. 1). Гиперэкспрессия EZH2 сопровождается повышенным уровнем метилирования H3K27me3.

Высокий уровень экспрессии EZH2 в ряде образцов опухолей (мочевого пузыря, фолликулярной лимфомы, глиобластомы, рака груди, прямой кишки, желудка, гортани, легких, предстательной железы) ассоциирован с амплификацией EZH2-кодирующего гена [37, 40, 72] (табл. 1).

Гиперэкспрессия EZH2 связана с негативными прогнозами при мантийноклеточной лимфоме [41, 42], миеломе [44], холангиокарциноме [62], меланоме [46], раке мочевого пузыря [38], молочной железы [49–51], ЖКТ [53, 55–57], почек [59], гортани [60], легких [39, 63–65], яичника [68], предстательной железы [46, 70, 71], щитовидной железы [74], матки [46, 75] (табл. 1).

Гиперэкспрессия EED и SUZ12

Показано, что кроме EZH2 нарушения при онкологии могут затрагивать EED и SUZ12 субъединицы PRC2. Ряд клинических данных свидетельствует о связи гиперэкспрессии SUZ12 с мантийноклеточной лимфомой [78], раком мочевого пузыря [38, 77], молочной железы [79], ЖКТ [53, 80], легких [65, 81], яичников [67, 68], предстательной железы [70]. Для большинства данных онкологий показана связь гиперэкспрессии SUZ12 с негативным прогнозом. Гиперэкспрессия EED ассоциирована с раком молочной железы [52], ЖКТ [53], легких [65], яичников [67]. При раке толстой кишки избыточная экспрессия EED коррелировала с плохим прогнозом [53] (табл. 1).

GOF-мутации EZH2

Отдельным классом изменений, сопровождающихся усилением каталитической активности PRC2, являются GOF-мутации EZH2, которые были обнаружены в определенном типе неходжкинских лимфом (диффузная В-крупноклеточная лимфома (DLBCL) и фолликулярные лимфомы) [40, 82–89]. При этом наиболее часто наблюдается моноаллельная мутация SET-домена в позиции Y641 → F,N,H,S относительно изоформы С (обозначается как Y646 относительно изоформы А) [40, 82, 83, 86–89]. Встречаются также функционально сходные замены аминокислот A677 и A687 [40, 82, 85, 87, 113, 114].

Было показано, что немутированный EZH2 предпочтительно использует в качестве субстрата для метилирования H3K27me0/me1 нуклеосомы, в то время как EZH2 с заменой Y641 обладает усиленной каталитической активностью в отноше-

Таблица 1. Нарушения при онкологии, ассоциированные с гиперфункцией PRC2

Орган/ткань	Тип рака	Прогноз
Гиперэкспрессия EZH2		
Мочевой пузырь	Рак мочевого пузыря [37–39]; амплификация [37]	Негативный прогноз [38]
Кровь	Фолликулярная лимфома [40]; амплификация [40]	Нет данных (НД)
	Мантийноклеточная лимфома [41, 42]	Негативный прогноз [41, 42]
	Т/НК-клеточные лимфопролиферативные заболевания [43]	НД
	Миелома [44]	Негативный прогноз [44]
ЦНС	Глиобластома [37, 45]; амплификация [37]	НД
Молочная железа	Рак молочной железы [37, 46–52]; амплификация [37]	Негативный прогноз [49–51]
ЖКТ	Рак толстой и прямой кишки [37, 39, 53–55]; амплификация [37]	Негативный прогноз [53, 55]
	Рак желудка [37, 56, 57]; амплификация [37]	Негативный прогноз [56, 57]
Глаз	Ретинобластома [58]	НД
Почки	Рак почки [37, 59]	Негативный прогноз [59]
Гортань	Рак гортани [60]; амплификация [37]	Негативный прогноз [60]
Печень	Гепатоцеллюлярная карцинома [61]	Нет корреляции [61]
	Холангиокарцинома [62]	Негативный прогноз [62]
Легкие	Рак легких [37, 39, 63–65]; амплификация [37]	Негативный прогноз [39, 63–65]
Мышцы	Рабдомиосаркома [66]	НД
Яичники	Рак яичников [67–69]	Негативный прогноз [68]
Предстательная железа	Рак предстательной железы [45, 46, 70, 71]; амплификация [72]	Негативный прогноз [46, 70, 71]
Кожа	Меланома [37, 46]	Негативный прогноз [46]
Семенники	Рак яичка [37]; амплификация [37]	НД
Щитовидная железа	Рак щитовидной железы [37, 73, 74]	Негативный прогноз [74]
Матка	Рак шейки матки, карцинома эндометрия [37, 46, 75, 76]	Негативный прогноз [46, 75]
Гиперэкспрессия Suz12		
Мочевой пузырь	Рак мочевого пузыря [38, 77]	Негативный прогноз [38, 77]
Кровь	Мантийноклеточная лимфома [78]	НД
Молочная железа	Рак молочной железы [79]	НД
ЖКТ	Рак желудка [80]	Негативный прогноз [80]
	Рак толстой и прямой кишки [53]	Негативный прогноз [53]
Легкие	Рак легких [65, 81]	НД
Яичники	Рак яичников [67, 68]	Негативный прогноз [68]
Предстательная железа	Рак предстательной железы [70]	Негативный прогноз [70]
Гиперэкспрессия EED		
Молочная железа	Рак молочной железы [52]	НД
ЖКТ	Рак толстой и прямой кишки [53]	Негативный прогноз [53]
Легкие	Рак легких [65]	НД
Яичники	Рак яичников [67]	НД
GOF-мутации EZH2		
Кровь	Неходжкинские лимфомы (диффузная В-крупноклеточная лимфома (DLBCL) и фолликулярные лимфомы (FL)) [40, 82–89]	FL – не ассоциирован с плохим прогнозом [83]; DLBCL – позитивный прогноз [88]
GOF-мутации EZH1		
Щитовидная железа	Аденома щитовидной железы [90]	НД

Таблица 2. Нарушения при онкологии, ассоциированные с инактивацией PRC2

Орган/ткань	Тип рака	Прогноз
LOF-мутации EZH2		
Кровь	Т-острый лимфобластный лейкоз [91, 92]	Нет данных (НД)
	Острый миелоидный лейкоз [93]	НД
	Миелодиспластические/миелопролиферативные заболевания (МДС/МПЗ) [94–99]	Негативный прогноз [94–99]
LOF-мутации SUZ12		
Кровь	Т-острый лимфобластный лейкоз [91, 92]	НД
	Острый миелоидный лейкоз [93]	НД
	Миелодиспластические/миелопролиферативные заболевания (МДС/МПЗ) [97, 100]	НД
ЦНС	Глиобластома [101]	НД
Нервная система	Злокачественные опухоли оболочки периферических нервов [101–103]	НД
Кожа	Меланома [101]	НД
Матка	Эндометриальная стромальная саркома: JAZF1-SUZ12 слияние [104–106], MEAF6-SUZ12 слияние [107]	НД
LOF-мутации EED		
Кровь	Т-острый лимфобластный лейкоз [92]	НД
	Миелодиспластические/миелопролиферативные заболевания (МДС/МПЗ) [97, 100, 108]	Негативный прогноз [108]
ЦНС	Глиобластома [101]	НД
Нервная система	Злокачественные опухоли оболочки периферических нервов [101, 102]	НД
Кожа	Меланома [101]	НД
Мутации H3K27M		
Кровь	Острый миелоидный лейкоз [109]	НД
ЦНС	Глиобластома [110–112]	Негативный прогноз [111]

нии H3K27me2 и сниженной в отношении H3K27me1/H3K27me0 нуклеосом. В случае гетерозиготы по Y641 нормальный аллель предоставляет субстрат для мутантной формы EZH2, что приводит к повышенному уровню триметилированных H3K27me3 нуклеосом [115, 116].

Однако несмотря на широкое распространение мутации Y641, ее наличие в лимфомах не коррелирует с негативным прогнозом в фолликулярных лимфомах [83] и ассоциировано с позитивным прогнозом для DLBCL [88].

GOF-мутации EZH1

EZH1 и EZH2 присутствуют в аналогичных комплексах PRC2 с перекрывающимися геномными мишенями, но мутации при раке более часто затрагивают EZH2. Вероятно, это связано, в том числе, с преимущественной ассоциацией EZH2 с пролиферативными тканями по сравне-

нию с более равномерной экспрессией EZH1 в разных типах клеток [24]. Тем не менее GOF-мутации EZH1 (Q571R) были обнаружены в аденомах щитовидной железы [90]. Показано, что такая мутация приводит к увеличению количества H3K27me3.

Механизмы онкогенного влияния PRC2

Экспериментально было продемонстрировано, что гиперэкспрессия EZH2 способствует клеточной пролиферации как *in vitro* [37, 49], так и *in vivo* [117–119]. Также показана необходимость активности EZH2 для поддержания статуса стволовых раковых клеток [118]. Гиперэкспрессия EZH2 может стимулировать инвазию клеток [49] и метастазирование [120], а также влиять на репарацию повреждений ДНК [118]. Кроме того, GOF-мутации могут усиливать MYC- и BCL-2-опосредованный лимфомагенез у мышей [117, 121]. Проведенные ис-

следования показали, что онкогенная роль PRC2 заключается в подавлении транскрипции многих онкосупрессоров. При этом конкретный набор ингибируемых онкосупрессоров сильно зависит от типа клеток. Например, PRC2 подавляет транскрипцию онкосупрессора CDKN2A в лимфоидных новообразованиях, клетках рака простаты и эндометрия (суммировано в [34]).

Ряд исследований показал, что раковые клеточные линии зависят от активности PRC2. К примеру, нокаунт или нокаут EZH2 или других основных компонентов PRC2, а также подавление активности EZH2 с помощью низкомолекулярных ингибиторов уменьшают пролиферацию клеточных линий, полученных из различных типов рака [37, 39, 45, 71, 79, 122–124]. Инактивация PRC2 подавляет рост опухолей на различных моделях *in vivo*, что предполагает возможность использования ингибиторов PRC2 в лечении рака [45, 69, 79, 125–127].

Изменения, ассоциированные с потерей функции PRC2

LOF-мутации EZH2

Хотя амплификации и повышающие уровень метилирования H3K27 точечные мутации EZH2 широко распространены при разных видах рака, в ряде опухолей наблюдаются, напротив, изменения, инактивирующие EZH2 (LOF-мутации), что предполагает онкосупрессорную функцию EZH2 в данных новообразованиях. Данный тип мутаций представлен делециями и нонсенс-мутациями.

К примеру, LOF-мутации EZH2 были выявлены при T-остром лимфобластном [91, 92] и остром миелоидном [93] лейкозах, при миелодиспластических/миелопролиферативных заболеваниях крови (МДС/МПЗ) [94–99]. Показано, что изменения такого типа ассоциированы с плохими клиническими прогнозами при МДС/МПЗ [94–99] (табл. 2).

LOF-мутации SUZ12, EED

В ряде опухолей LOF-мутации обнаружены для SUZ12 и EED субъединиц PRC2. Как и в случае с EZH2, нарушения SUZ12 и EED ассоциированы с онкологическими заболеваниями крови [91–93, 97, 100, 108]. Для LOF-мутаций EED при МДС/МПЗ заболеваниях крови установлена корреляция с негативным прогнозом [108]. Кроме того, LOF-мутации SUZ12 и EED обнаружены при глиобластоме, меланоме [101] и злокачественных опухолях оболочки периферических нервов [101–103]. При эндометриальной стромальной саркоме нарушения SUZ12 характеризуются слиянием гена *SUZ12* в одну рамку считывания с генами *JAZF1*

[104–106] или *MEAF6* [107] в результате хромосомных транслокаций.

Таким образом, наряду с EZH2 нарушения функций SUZ12 и EED могут играть важную роль в различных типах рака. Тем не менее систематический анализ изменений EED и SUZ12 при онкологических заболеваниях и установление их сходного влияния с EZH2 на прогноз течения заболеваний при различных видах рака требуют дополнительных исследований.

Мутации субстрата H3K27M

Кроме нарушений в экспрессии и мутаций компонентов комплекса PRC2 при раке были обнаружены мутации в генах *H3F3A* и *HIST1H3B* (кодируют варианты гистонов H3.3 и H3.1 соответственно), приводящие к замене лизина на метионин (H3K27M) в позиции H3K27. Такие мутации были обнаружены в 80% детских глиом [110–112] и в 6% вторичных острых миелоидных лейкозием [109].

Показано, что H3K27M взаимодействует с EZH2 и ингибирует метилтрансферазную активность всего PRC2-комплекса, что приводит к снижению общего уровня H3K27me3 *in vivo* и *in vitro* [128–131]. Также было продемонстрировано, что комплекс PRC2 способен метилировать EZH2 по остаткам EZH2-K510 и EZH2-K514, что стимулирует активность PRC2 в отношении гистонов. При этом в клеточных линиях с мутациями H3K27M такое автометилирование нарушено [132].

Сходно с H3K27M действует недавно описанный фактор, ингибирующий активность PRC2 – белок EZHIP (EZH2 Inhibitory Protein). Было показано, что данный фактор гиперэкспрессирован в клетках эпендимом [133–136]. Предполагается, что участок EZHIP имитирует структуру H3K27M и ингибирует активность PRC2 сходным образом.

Механизмы онкосупрессорного влияния PRC2

В отличие от онкогенной роли повышенной активности PRC2 при раке, об эффектах инактивации PRC2 известно меньше. Однако PRC2-регулируемые гены-мишени, такие как известные онкогены *NOXA9* и *MYC*, гиперэкспрессированы в некоторых типах опухолей [91, 97, 101, 137].

Было показано, что гипоморфные мутации по *EED* у мышей существенно ускоряют образование лимфоидных опухолей после обработки канцерогенами [128]. На примере трансгенных мышей было показано, что делеции генов *EZH2* или *EED* взаимодействуют с мутацией онкогена *NRAS(Q61K)*, а также усиливают активацию STAT3-сигнального пути, что приводит к образованию острых миелоидных лейкозов [138]. Сходным образом, комбинация делеций генов *EZH2/RUNX1* и *EZH2/p53* на мышинных моделях приводит к образованию

лимфомиелоидных лейкоemий, устойчивых к лечению [139, 140]. Для другого компонента PRC2 – *SUZ12* – недавно было продемонстрировано, что CRISPR/Cas9-опосредованная инактивация данного гена взаимодействует с мутацией фактора JAK3, что приводит к развитию T-острого лимфобластного лейкоза [141]. Также имеются данные о потере активности PRC2-комплекса и снижении уровня H3K27me3 при нарушениях других генов, как это наблюдается при инактивации гена *ASXL1* [142] или при гиперэкспрессии фактора HMGN1 [143] при лейкозах.

Кроме того, потеря EZH2 заметно способствует индуцированному мутацией RUNX1 миелодиспластическому синдрому [144]. Потеря активности SUZ12 сопряжена с мутацией гена *NF1* в опухолях периферических нервов, глиоме и меланоме [101]. Ген *NF1* кодирует ГТФазу, активирующую ген *ras*, и мутации по данному фактору запускают Ras-зависимую активацию канцерогенеза [145]. Таким образом, в зависимости от контекста опухоли, а также мутаций других генов ингибирование функции PRC2 может приводить к возникновению злокачественных трансформаций [146, 147]. При этом образование опухолей сопряжено с потерей функции EZH2, SUZ12 или EED.

НИЗКОМОЛЕКУЛЯРНЫЕ ИНГИБИТОРЫ PRC2

В связи с обнаружением большого числа мутаций при онкологических заболеваниях, связанных с усилением активности комплекса PRC2, были разработаны различные низкомолекулярные ингибиторы, подавляющие активность данного комплекса.

Первым экспериментально исследованным ингибитором EZH2 стал DZNep – вещество, изначально разработанное для ингибирования активности вируса иммунодефицита человека (ВИЧ). Было установлено, что DZNep эффективно снижает уровень H3K27me3 в раковых клеточных линиях [148]. Однако последующие исследования показали, что DZNep блокирует общий уровень метилирования гистонов в разных аминокислотных позициях [149]. Поэтому дальнейшие усилия были направлены на поиск веществ, специфично подавляющих активность PRC2 (табл. 3).

В 2012 г. несколько независимых групп исследователей сообщили о создании специфичных ингибиторов, которые конкурируют с кофактором S-аденозилметионином (SAM) за селективное связывание с SET-доменом EZH2. Разработанные ингибиторы EPZ005687 [150], GSK126 [151] и E11 [152] в экспериментах *in vitro* подавляли активность EZH2 в 50–150 раз эффективнее, чем активность EZH1, и были в 500–>10000 раз более специфичны к EZH2, чем к другим проте-

стированными метилтрансферазам. При этом все разработанные вещества были способны ингибировать метилтрансферазную активность EZH2 как дикого типа, так и GOF-мутантов по позиции Y641 SET-домена. Для созданных ингибиторов было показано подавление роста ряда клеточных линий, происходящих из лимфоидных новообразований. Для ингибитора E11 было показано, что обработка клеток данным веществом сравнима по эффекту с полной делецией гена *EZH2* при оценке уровня обогащения H3K27me3 [152]. На примере ингибитора GSK126 было подтверждено его влияние на подавление роста опухолей *in vivo* с применением метода ксенотрансплантации, при котором в организм мышей вводились клетки опухоли человека линии KARPAS422, несущие мутацию Y641 в SET-домене EZH2 [151].

Ингибитор EZH2 – EPZ-6438 (зарегистрированный в дальнейшем как таземетостат) также направлен на метилтрансферазный SET-домен EZH2. Активность EPZ-6438 была протестирована на примере солидных опухолей [124]. В качестве модели были использованы клетки рабдоидных опухолей (malignant rhabdoid tumors (MRTs)) с нарушением функции гена *SMARCB1* – одного из компонентов хроматин-ремоделирующего комплекса SWI/SNF из группы Trithorax. Делеция гена *SMARCB1* часто встречается в опухолях данного класса [160] и обуславливает высокую чувствительность клеток опухоли к подавлению активности EZH2 [161]. На данном примере было показано ингибирование роста клеток опухолей как *in vitro* (4 линии с мутацией *SMARCB1*), так и *in vivo* (с использованием ксенотрансформантов). Ингибирование активности EZH2 EPZ-6438 приводило к уменьшению общего количества H3K27me3 и реактивации транскрипции ряда репрессированных генов у ксенотрансформантных мышей. В дальнейшем аналогичный эффект ингибитора EPZ-6438 был продемонстрирован и для клеточных раковых линий, происходящих из лимфом [153].

Таким образом, разработка высокоспецифичных ингибиторов, подавляющих активность EZH2, привела к созданию ряда веществ, действие которых нацелено только на EZH2 и имеет минимальные эффекты блокирования других метилтрансфераз. Однако применение таких веществ имеет и слабую сторону: они показывают малое сродство к EZH1 – близкому паралогу EZH2. Было показано, что в ряде случаев при нарушении активности EZH2 EZH1 может замещать данный фактор в PRC2-комплексе. Данный факт привел к разработке ряда низкомолекулярных веществ, активность которых направлена либо на подавление активности обоих факторов – EZH2 и EZH1, либо на дестабилизацию всего PRC2-комплекса.

Первым разработанным ингибитором, активным в отношениях как EZH2, так и EZH1, стал

Таблица 3. Низкомолекулярные ингибиторы PRC2

Ингибитор	Механизм действия	Специфичность	Модели, на которых показано подавление роста раковых клеток	Ссылки
EPZ005687	Ингибирование метилтрансферазного SET-домена	SET-домен EZH2	<i>In vitro</i> : линии лимфом	[150]
GSK126	То же	То же	<i>In vitro</i> : панель из 46 линий лимфом. <i>In vivo</i> : ксенотрансформанты (клетки линии лимфомы KARPAS422)	[151]
EI1	»	»	<i>In vitro</i> : линии лимфом	[152]
EPZ-6438/ таземетостат	»	»	<i>In vitro</i> : панель из 10 линий лимфом, линии рабдоидных опухолей с мутацией гена <i>SMARCB1</i> . <i>In vivo</i> : ксенотрансформанты (клетки линии лимфомы WSU-DLCL2, линии рабдоидных опухолей G401)	[124, 153]
UNC1999	»	SET-домен EZH2, частично SET-домен EZH1	<i>In vitro</i> : линия лимфомы DB	[154]
OR-S1 и OR-S2	»	SET-домены EZH2 и EZH1	<i>In vitro</i> : панель из 192 раковых линий (рак крови и солидные опухоли). <i>In vivo</i> : ксенотрансформанты (клетки рабдоидных опухолей, рака желудка и острого миелоидного лейкоза)	[155, 156]
SAH-EZH2	Блокатор взаимодействия EED–EZH2	Участок EED, связывающий EZH2	<i>In vitro</i> : линии лимфом, линии лейкемии с транслокацией MLL-AF9	[123]
A-395	Блокатор взаимодействия EED–H3K27me3	Участок EED, связывающий H3K27me3	<i>In vitro</i> : линии лимфом и множественных миелом. <i>In vivo</i> : ксенотрансформанты (клетки линии лимфомы Pfeiffer)	[157]
EED226	То же	То же	<i>In vitro</i> : линии лимфом и множественных миелом. <i>In vivo</i> : ксенотрансформанты (клетки линии лимфомы Karpas422)	[158]
MS1943	Деградация EZH2 методом “гидрофобного тагирования”	EZH2	<i>In vitro</i> : линии лимфомы и рака молочной железы. <i>In vivo</i> : ксенотрансформанты (клетки линии тройного негативного рака молочной железы MDA-MB-468)	[159]

UNC1999. На клеточных линиях из лимфоидных новообразований была показана его способность снижать уровень H3K27me3 и подавлять рост раковых клеток [154]. В дальнейшем были созданы альтернативные ингибиторы, подавляющие активность EZH2 и EZH1 – OR-S1 и OR-S2 [155, 156]. Анализ ингибирования роста раковых клеток при обработке ингибитором OR-S2 был проведен на большом наборе клеточных линий [156]. В результате был установлен цитотоксический эффект на 33 из 68 линий, происходящих из рака крови (лейкемия, лимфома и миелома). Подобный анализ был проведен и для клеточных линий, происходящих из солидных опухолей. Здесь эффект ингибирования роста при блокировании активностей EZH1/EZH2 был продемонстрирован для 26 из 124 линий. В частности, цитотоксический эффект был показан для клеток, происходящих из рака молочной железы, легких, яичников и простаты. Цитотоксические эффекты OR-S1 и OR-S2 для раковых клеток также были подтверждены на ксенотрасформантных моделях для рака желудка, рабдоидных опухолей и острого миелоидного лейкоза [155, 156].

Определение пространственной структуры комплекса PRC2 [21, 162, 163] открыло возможность создания низкомолекулярных ингибиторов, используя несколько новаторских подходов. Во-первых, был сконструирован пептид (SAH-EZH2), имитирующий пространственную структуру участка белка EED, который отвечает за связывание с EZH2 [123]. Обработка клеток таким низкомолекулярным соединением приводит к нарушению формирования комплекса PRC2, уменьшению количества H3K27me3 и ингибированию роста клеток рака крови и ретинобластомы [123, 164].

Другой мишенью для создания ингибиторов стал участок молекулы EED, который взаимодействует с метилированным лизином в позиции H3K27 и важен для связывания PRC2 с хроматином. Были разработаны и исследованы два таких вещества – A-395 и EED226 [157, 158]. Оба ингибитора показали схожие эффекты с веществами, нацеленными на метилтрансферазный домен EZH2 (с ингибиторами E11, EPZ-6438 и GSK126) в отношении лимфоидных раковых линий. Важно, что на примере ингибитора A-395 было показано, что он обладает высокой цитотоксичностью на клеточную линию KARPAS422, прошедшую селекцию на устойчивость к блокатору метилтрансферазной активности EZH2 – GSK126. Таким образом, сочетание ингибиторов, нацеленных на разные участки комплекса PRC2, может помочь избежать формирования лекарственной устойчивости опухолей к препаратам данного класса [157].

Также для разработки ингибитора активности PRC2 был применен метод “гидрофобного тагирования” (hydrophobic tagging, HyT). Данный метод

основан на создании бифункциональной химерной молекулы, одна часть которой специфично связывается с интересующим белком-мишенью, а другая часть (гидрофобный tag) – с белковыми шаперонами, которые привлекают компоненты протеасомы, что приводит к деградации интересующего белка [165]. С помощью данного метода был разработан ингибитор MS1943, специфичный к EZH2 [159]. Обработка клеток MS1943 приводит к падению уровня EZH2 и модификации H3K27me3. Показано, что в отличие от ингибиторов метилтрансферазного SET-домена EZH2 MS1943 обладает цитотоксическим действием в отношении клеток линии тройного негативного рака молочной железы MDA-MB-468. Таким образом, блокирование метилтрансферазной активности и деградация EZH2 могут иметь разные биологические и терапевтические эффекты, что может быть использовано в медицинской практике при комбинировании различных препаратов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ И ПЕРСПЕКТИВЫ

Исследование механизмов репрессии генов и нарушения, связанные с этими процессами, открывают новые перспективы в прогнозировании и терапии многочисленных патологических состояний. На сегодняшний день понятно, что репрессоры группы Polycomb играют ключевую роль в поддержании и контроле клеточного гомеостаза. Достигнутый прогресс в изучении Polycomb-факторов привел к разработке нескольких низкомолекулярных веществ, имеющих большой потенциал в терапевтическом применении. Однако существует еще много вопросов, на которые необходимо ответить для лучшего понимания и дальнейшего использования свойств данных транскрипционных регуляторов. Каким образом PRC2 рекрутируется на хроматин в строго определенные места генома, которые при этом отличаются в разных типах клеток? Являются ли гистоновые белки главными таргетами метилтрансфераз EZH2/EZH1 или набор мишеней данных факторов гораздо шире? Почему клетки одного типа рака устойчивы к ингибиторам PRC2, а другие – крайне чувствительны? Ответы на эти вопросы позволят лучше разобраться в деталях функционирования Polycomb-репрессоров и использовать полученные данные в диагностике и терапии разнообразных заболеваний.

Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда (проект № 18-74-10091).

Настоящая статья не содержит каких-либо исследований с использованием в качестве объекта животных.

Настоящая статья не содержит каких-либо исследований с участием в качестве объекта людей.

Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Bracken A.P., Brien G.L., Verrijzer C.P.* Dangerous liaisons: interplay between SWI/SNF, NuRD, and Polycomb in chromatin regulation and cancer // *Genes Dev.* 2019. V. 33. № 15–16. P. 936–959. <https://doi.org/10.1101/gad.326066.119>
2. *Grossniklaus U., Paro R.* Transcriptional silencing by polycomb-group proteins // *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* 2014. V. 6. № 11. P. a019331. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a019331>
3. *Kuroda M.I., Kang H., De S., Kassis J.A.* Dynamic competition of polycomb and trithorax in transcriptional programming // *Annu. Rev. Biochem.* 2020. V. 89. P. 235–253. <https://doi.org/10.1146/annurev-biochem-120219-103641>
4. *Piunti A., Shilatifard A.* Epigenetic balance of gene expression by Polycomb and COMPASS families // *Science.* 2016. V. 352. № 6290. P. aad9780. <https://doi.org/10.1126/science.aad9780>
5. *Schuettengruber B., Bourbon H.M., Di Croce L., Cavalli G.* Genome regulation by polycomb and trithorax: 70 years and counting // *Cell.* 2017. V. 171. № 1. P. 34–57. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.08.002>
6. *Chetverina D.A., Elizhar'ev P.V., Lomaev D.V. et al.* Control of the gene activity by polycomb and trithorax group proteins in *Drosophila* // *Genetika.* 2017. V. 53. № 2. P. 133–154.
7. *Erokhin M., Georgiev P., Chetverina D.* *Drosophila* DNA-binding proteins in polycomb repression // *Epigenomes.* 2018. V. 2. № 1. P. 1. <https://doi.org/10.3390/epigenomes2010001>
8. *Kassis J.A., Kennison J.A., Tamkun J.W.* Polycomb and trithorax group genes in *Drosophila* // *Genetics.* 2017. V. 206. № 4. P. 1699–1725. <https://doi.org/10.1534/genetics.115.185116>
9. *Mozgova I., Hennig L.* The polycomb group protein regulatory network // *Annu. Rev. Plant Biol.* 2015. V. 66. P. 269–296. <https://doi.org/10.1146/annurev-arplant-043014-115627>
10. *Deevy O., Bracken A.P.* PRC2 functions in development and congenital disorders // *Development.* 2019. V. 146. № 19. <https://doi.org/10.1242/dev.181354>
11. *Kouznetsova V.L., Tchekanov A., Li X. et al.* Polycomb repressive 2 complex—molecular mechanisms of function // *Protein Sci.* 2019. V. 28. № 8. P. 1387–1399. <https://doi.org/10.1002/pro.3647>
12. *Yu J.R., Lee C.H., Oksuz O. et al.* PRC2 is high maintenance // *Genes Dev.* 2019. V. 33. № 15–16. P. 903–935. <https://doi.org/10.1101/gad.325050.119>
13. *Czermin B., Melfi R., McCabe D. et al.* *Drosophila* enhancer of zeste/ESC complexes have a histone H3 methyltransferase activity that marks chromosomal Polycomb sites // *Cell.* 2002. V. 111. № 2. P. 185–196.
14. *Muller J., Hart C.M., Francis N.J. et al.* Histone methyltransferase activity of a *Drosophila* Polycomb group repressor complex // *Cell.* 2002. V. 111. № 2. P. 197–208.
15. *Cao R., Wang L., Wang H. et al.* Role of histone H3 lysine 27 methylation in Polycomb-group silencing // *Science.* 2002. V. 298. № 5595. P. 1039–1043. <https://doi.org/10.1126/science.1076997>
16. *Ferrari K.J., Scelfo A., Jammula S. et al.* Polycomb-dependent H3K27me1 and H3K27me2 regulate active transcription and enhancer fidelity // *Mol. Cell.* 2014. V. 53. № 1. P. 49–62. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2013.10.030>
17. *Kuzmichev A., Nishioka K., Erdjument-Bromage H. et al.* Histone methyltransferase activity associated with a human multiprotein complex containing the enhancer of zeste protein // *Genes Dev.* 2002. V. 16. № 22. P. 2893–2905. <https://doi.org/10.1101/gad.1035902>
18. *Cao R., Zhang Y.* SUZ12 is required for both the histone methyltransferase activity and the silencing function of the EED-EZH2 complex // *Mol. Cell.* 2004. V. 15. № 1. P. 57–67. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2004.06.020>
19. *Montgomery N.D., Yee D., Chen A. et al.* The murine polycomb group protein Eed is required for global histone H3 lysine-27 methylation // *Curr. Biol.* 2005. V. 15. № 10. P. 942–947. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2005.04.051>
20. *Pasini D., Bracken A.P., Jensen M.R. et al.* Suz12 is essential for mouse development and for EZH2 histone methyltransferase activity // *EMBO J.* 2004. V. 23. № 20. P. 4061–4071. <https://doi.org/10.1038/sj.emboj.7600402>
21. *Margueron R., Justin N., Ohno K. et al.* Role of the polycomb protein EED in the propagation of repressive histone marks // *Nature.* 2009. V. 461. № 7265. P. 762–767. <https://doi.org/10.1038/nature08398>
22. *Faust C., Schumacher A., Holdener B., Magnuson T.* The eed mutation disrupts anterior mesoderm production in mice // *Development.* 1995. V. 121. № 2. P. 273–285.
23. *O'Carroll D., Erhardt S., Pagani M. et al.* The polycomb-group gene *Ezh2* is required for early mouse development // *Mol. Cell Biol.* 2001. V. 21. № 13. P. 4330–4336. <https://doi.org/10.1128/MCB.21.13.4330-4336.2001>
24. *Margueron R., Li G., Sarma K. et al.* *Ezh1* and *Ezh2* maintain repressive chromatin through different mechanisms // *Mol. Cell.* 2008. V. 32. № 4. P. 503–518. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2008.11.004>
25. *Ezhkova E., Lien W.H., Stokes N. et al.* EZH1 and EZH2 cogovern histone H3K27 trimethylation and are essential for hair follicle homeostasis and wound repair // *Genes Dev.* 2011. V. 25. № 5. P. 485–498. <https://doi.org/10.1101/gad.2019811>
26. *Son J., Shen S.S., Margueron R., Reinberg D.* Nucleosome-binding activities within JARID2 and EZH1 regulate the function of PRC2 on chromatin // *Genes Dev.* 2013. V. 27. № 24. P. 2663–2677. <https://doi.org/10.1101/gad.225888.113>

27. Shen X., Liu Y., Hsu Y.J. et al. EZH1 mediates methylation on histone H3 lysine 27 and complements EZH2 in maintaining stem cell identity and executing pluripotency // *Mol. Cell.* 2008. V. 32. № 4. P. 491–502. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2008.10.016>
28. Genta S., Piroso M.C., Stathis A. BET and EZH2 inhibitors: Novel approaches for targeting cancer // *Curr. Oncol. Rep.* 2019. V. 21. № 2. P. 13. <https://doi.org/10.1007/s11912-019-0762-x>
29. Richart L., Margueron R. Drugging histone methyltransferases in cancer // *Curr. Opin. Chem. Biol.* 2020. V. 56. P. 51–62. <https://doi.org/10.1016/j.cbpa.2019.11.009>
30. Hoy S.M. Tazemetostat: First approval // *Drugs.* 2020. V. 80. № 5. P. 513–521. <https://doi.org/10.1007/s40265-020-01288-x>
31. Italiano A. Targeting epigenetics in sarcomas through EZH2 inhibition // *J. Hematol. Oncol.* 2020. V. 13. № 1. P. 33. <https://doi.org/10.1186/s13045-020-00868-4>
32. Rothbart S.B., Baylin S.B. Epigenetic therapy for epithelioid sarcoma // *Cell.* 2020. V. 181. № 2. P. 211. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.03.042>
33. Comet I., Riising E.M., Leblanc B., Helin K. Maintaining cell identity: PRC2-mediated regulation of transcription and cancer // *Nat. Rev. Cancer.* 2016. V. 16. № 12. P. 803–810. <https://doi.org/10.1038/nrc.2016.83>
34. Kim K.H., Roberts C.W. Targeting EZH2 in cancer // *Nat. Med.* 2016. V. 22. № 2. P. 128–134. <https://doi.org/10.1038/nm.4036>
35. Lue J.K., Amengual J.E. Emerging EZH2 inhibitors and their application in lymphoma // *Curr. Hematol. Malig. Rep.* 2018. V. 13. № 5. P. 369–382. <https://doi.org/10.1007/s11899-018-0466-6>
36. Yamagishi M., Uchimarui K. Targeting EZH2 in cancer therapy // *Curr. Opin. Oncol.* 2017. V. 29. № 5. P. 375–381. <https://doi.org/10.1097/CCO.0000000000000390>
37. Bracken A.P., Pasini D., Capra M. et al. EZH2 is downstream of the pRB-E2F pathway, essential for proliferation and amplified in cancer // *EMBO J.* 2003. V. 22. № 20. P. 5323–5335. <https://doi.org/10.1093/emboj/cdg542>
38. Lee S.R., Roh Y.G., Kim S.K. et al. Activation of EZH2 and SUZ12 regulated by E2F1 predicts the disease progression and aggressive characteristics of bladder cancer // *Clin. Cancer Res.* 2015. V. 21. № 23. P. 5391–5403. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-14-2680>
39. Takawa M., Masuda K., Kunizaki M. et al. Validation of the histone methyltransferase EZH2 as a therapeutic target for various types of human cancer and as a prognostic marker // *Cancer Sci.* 2011. V. 102. № 7. P. 1298–1305. <https://doi.org/10.1111/j.1349-7006.2011.01958.x>
40. Okosun J., Bodor C., Wang J. et al. Integrated genomic analysis identifies recurrent mutations and evolution patterns driving the initiation and progression of follicular lymphoma // *Nat. Genet.* 2014. V. 46. № 2. P. 176–181. <https://doi.org/10.1038/ng.2856>
41. Kienle D., Katzenberger T., Ott G. et al. Quantitative gene expression deregulation in mantle-cell lymphoma: correlation with clinical and biologic factors // *J. Clin. Oncol.* 2007. V. 25. № 19. P. 2770–2777. <https://doi.org/10.1200/JCO.2006.08.7999>
42. Lin Y.L., Zou Z.K., Su H.Y., Huang Y.Q. Expression of MiR101 and EZH2 in patients with mantle cell lymphoma and its clinical significance // *Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi.* 2019. V. 27. № 3. P. 820–826. <https://doi.org/10.19746/j.cnki.issn.1009-2137.2019.03.029>
43. Yan J., Ng S.B., Tay J.L. et al. EZH2 overexpression in natural killer/T-cell lymphoma confers growth advantage independently of histone methyltransferase activity // *Blood.* 2013. V. 121. № 22. P. 4512–4520. <https://doi.org/10.1182/blood-2012-08-450494>
44. Pawlyn C., Bright M.D., Buros A.F. et al. Overexpression of EZH2 in multiple myeloma is associated with poor prognosis and dysregulation of cell cycle control // *Blood Cancer J.* 2017. V. 7. № 3. P. e549. <https://doi.org/10.1038/bcj.2017.27>
45. Wilson B.G., Wang X., Shen X. et al. Epigenetic antagonism between polycomb and SWI/SNF complexes during oncogenic transformation // *Cancer Cell.* 2010. V. 18. № 4. P. 316–328. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2010.09.006>
46. Bachmann I.M., Halvorsen O.J., Collett K. et al. EZH2 expression is associated with high proliferation rate and aggressive tumor subgroups in cutaneous melanoma and cancers of the endometrium, prostate, and breast // *J. Clin. Oncol.* 2006. V. 24. № 2. P. 268–273. <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.01.5180>
47. Collett K., Eide G.E., 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 // *Clin. Cancer Res.* 2006. V. 12. № 4. P. 1168–1174. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-05-1533>
48. Gonzalez M.E., Moore H.M., Li X. et al. EZH2 expands breast stem cells through activation of NOTCH1 signaling // *PNAS USA.* 2014. V. 111. № 8. P. 3098–3103. <https://doi.org/10.1073/pnas.1308953111>
49. Kleer C.G., Cao Q., Varambally S. et al. EZH2 is a marker of aggressive breast cancer and promotes neoplastic transformation of breast epithelial cells // *PNAS USA.* 2003. V. 100. № 20. P. 11606–11611. <https://doi.org/10.1073/pnas.1933744100>
50. Pietersen A.M., Horlings H.M., Hauptmann M. et al. EZH2 and BMI1 inversely correlate with prognosis and TP53 mutation in breast cancer // *Breast Cancer Res.* 2008. V. 10. № 6. P. R109. <https://doi.org/10.1186/bcr2214>
51. Puppe J., Drost R., Liu X. et al. BRCA1-deficient mammary tumor cells are dependent on EZH2 expression and sensitive to Polycomb Repressive Complex 2-inhibitor 3-deazaneplanocin A // *Breast Cancer Res.* 2009. V. 11. № 4. P. R63. <https://doi.org/10.1186/bcr2354>
52. Yu H., Simons D.L., Segall I. et al. PRC2/EED-EZH2 complex is up-regulated in breast cancer lymph node metastasis compared to primary tumor and correlates with tumor proliferation in situ // *PLoS One.* 2012.

- V. 7. № 12. P. e51239.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0051239>
53. Liu Y.L., Gao X., Jiang Y. et al. Expression and clinicopathological significance of EED, SUZ12 and EZH2 mRNA in colorectal cancer // *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 2015. V. 141. № 4. P. 661–669.
<https://doi.org/10.1007/s00432-014-1854-5>
 54. Ohuchi M., Sakamoto Y., Tokunaga R. et al. Increased EZH2 expression during the adenoma-carcinoma sequence in colorectal cancer // *Oncol. Lett.* 2018. V. 16. № 4. P. 5275–5281.
<https://doi.org/10.3892/ol.2018.9240>
 55. Wang C.G., Ye Y.J., Yuan J. et al. EZH2 and STAT6 expression profiles are correlated with colorectal cancer stage and prognosis // *World J. Gastroenterol.* 2010. V. 16. № 19. P. 2421–2427.
<https://doi.org/10.3748/wjg.v16.i19.2421>
 56. He L.J., Cai M.Y., Xu G.L. et al. Prognostic significance of overexpression of EZH2 and H3k27me3 proteins in gastric cancer // *Asian Pac. J. Cancer Prev.* 2012. V. 13. № 7. P. 3173–3178.
<https://doi.org/10.7314/apjcp.2012.13.7.3173>
 57. Pan Y.M., Wang C.G., Zhu M. et al. STAT3 signaling drives EZH2 transcriptional activation and mediates poor prognosis in gastric cancer // *Mol. Cancer.* 2016. V. 15. № 1. P. 79.
<https://doi.org/10.1186/s12943-016-0561-z>
 58. Lei Q., Shen F., Wu J. et al. MiR-101, downregulated in retinoblastoma, functions as a tumor suppressor in human retinoblastoma cells by targeting EZH2 // *Oncol. Rep.* 2014. V. 32. № 1. P. 261–269.
<https://doi.org/10.3892/or.2014.3167>
 59. Wagener N., Macher-Goepfing S., Pritsch M. et al. Enhancer of zeste homolog 2 (EZH2) expression is an independent prognostic factor in renal cell carcinoma // *BMC Cancer.* 2010. V. 10. P. 524.
<https://doi.org/10.1186/1471-2407-10-524>
 60. Zhang M.J., Chen D.S., Li H. et al. Clinical significance of USP7 and EZH2 in predicting prognosis of laryngeal squamous cell carcinoma and their possible functional mechanism // *Int. J. Clin. Exp. Pathol.* 2019. V. 12. № 6. P. 2184–2194.
 61. Sudo T., Utsunomiya T., Mimori K. et al. Clinicopathological significance of EZH2 mRNA expression in patients with hepatocellular carcinoma // *Br. J. Cancer.* 2005. V. 92. № 9. P. 1754–1758.
<https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6602531>
 62. Nakagawa S., Okabe H., Sakamoto Y. et al. Enhancer of zeste homolog 2 (EZH2) promotes progression of cholangiocarcinoma cells by regulating cell cycle and apoptosis // *Ann. Surg. Oncol.* 2013. V. 20. Suppl 3. P. S667–S675.
<https://doi.org/10.1245/s10434-013-3135-y>
 63. Cao W., Ribeiro Rde O., Liu D. et al. EZH2 promotes malignant behaviors via cell cycle dysregulation and its mRNA level associates with prognosis of patient with non-small cell lung cancer // *PLoS One.* 2012. V. 7. № 12. P. e52984.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0052984>
 64. Kikuchi J., Kinoshita I., Shimizu Y. et al. Distinctive expression of the polycomb group proteins Bmi1 polycomb ring finger oncogene and enhancer of zeste homolog 2 in nonsmall cell lung cancers and their clinical and clinicopathologic significance // *Cancer.* 2010. V. 116. № 12. P. 3015–3024.
<https://doi.org/10.1002/cncr.25128>
 65. Liu H., Li W., Yu X. et al. EZH2-mediated Puma gene repression regulates non-small cell lung cancer cell proliferation and cisplatin-induced apoptosis // *Oncotarget.* 2016. V. 7. № 35. P. 56338–56354.
<https://doi.org/10.18632/oncotarget.10841>
 66. Ciarapica R., Russo G., Verginelli F. et al. Deregulated expression of miR-26a and Ezh2 in rhabdomyosarcoma // *Cell Cycle.* 2009. V. 8. № 1. P. 172–175.
<https://doi.org/10.4161/cc.8.1.7292>
 67. Li H., Cai Q., Godwin A.K., Zhang R. Enhancer of zeste homolog 2 promotes the proliferation and invasion of epithelial ovarian cancer cells // *Mol. Cancer Res.* 2010. V. 8. № 12. P. 1610–1618.
<https://doi.org/10.1158/1541-7786.MCR-10-0398>
 68. Li H., Cai Q., Wu H. et al. SUZ12 promotes human epithelial ovarian cancer by suppressing apoptosis via silencing HRK // *Mol. Cancer Res.* 2012. V. 10. № 11. P. 1462–1472.
<https://doi.org/10.1158/1541-7786.MCR-12-0335>
 69. Lu C., Han H.D., Mangala L.S. et al. Regulation of tumor angiogenesis by EZH2 // *Cancer Cell.* 2010. V. 18. № 2. P. 185–197.
<https://doi.org/10.1016/j.ccr.2010.06.016>
 70. Crea F., Hurt E.M., Mathews L.A. et al. Pharmacologic disruption of Polycomb Repressive Complex 2 inhibits tumorigenicity and tumor progression in prostate cancer // *Mol. Cancer.* 2011. V. 10. P. 40.
<https://doi.org/10.1186/1476-4598-10-40>
 71. Varambally S., Dhanasekaran S.M., Zhou M. et al. The polycomb group protein EZH2 is involved in progression of prostate cancer // *Nature.* 2002. V. 419. № 6907. P. 624–629.
<https://doi.org/10.1038/nature01075>
 72. Saramaki O.R., Tammela T.L., Martikainen P.M. et al. The gene for polycomb group protein enhancer of zeste homolog 2 (EZH2) is amplified in late-stage prostate cancer // *Genes Chromosomes Cancer.* 2006. V. 45. № 7. P. 639–645.
<https://doi.org/10.1002/gcc.20327>
 73. 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. Clin. Endocrinol. Metab.* 2011. V. 96. № 4. P. 1029–1038.
<https://doi.org/10.1210/jc.2010-1784>
 74. Masudo K., Suganuma N., Nakayama H. et al. EZH2 overexpression as a useful prognostic marker for aggressive behaviour in thyroid cancer // *In Vivo.* 2018. V. 32. № 1. P. 25–31.
<https://doi.org/10.21873/invivo.11200>
 75. Azizmohammadi S., Azizmohammadi S., Safari A. et al. High-level expression of RIPK4 and EZH2 contributes to lymph node metastasis and predicts favorable prognosis in patients with cervical cancer // *Oncol. Res.* 2017. V. 25. № 4. P. 495–501.
<https://doi.org/10.3727/096504016X14749735594687>
 76. Jia N., Li Q., Tao X. et al. Enhancer of zeste homolog 2 is involved in the proliferation of endometrial carcinoma

- ma // *Oncol. Lett.* 2014. V. 8. № 5. P. 2049–2054.
<https://doi.org/10.3892/ol.2014.2437>
77. *Abudurexiti M., Xie H., Jia Z. et al.* Development and external validation of a novel 12-gene signature for prediction of overall survival in muscle-invasive bladder cancer // *Front. Oncol.* 2019. V. 9. P. 856.
<https://doi.org/10.3389/fonc.2019.00856>
 78. *Martin-Perez D., Sanchez E., Maestre L. et al.* Deregulated expression of the polycomb-group protein SUZ12 target genes characterizes mantle cell lymphoma // *Am. J. Pathol.* 2010. V. 177. № 2. P. 930–942.
<https://doi.org/10.2353/ajpath.2010.090769>
 79. *Iliopoulos D., Lindahl-Allen M., Polytaichou C. et al.* Loss of miR-200 inhibition of Suz12 leads to polycomb-mediated repression required for the formation and maintenance of cancer stem cells // *Mol. Cell.* 2010. V. 39. № 5. P. 761–772.
<https://doi.org/10.1016/j.molcel.2010.08.013>
 80. *Xia R., Jin F.Y., Lu K. et al.* SUZ12 promotes gastric cancer cell proliferation and metastasis by regulating KLF2 and E-cadherin // *Tumour Biol.* 2015. V. 36. № 7. P. 5341–5351.
<https://doi.org/10.1007/s13277-015-3195-7>
 81. *Liu C., Shi X., Wang L. et al.* SUZ12 is involved in progression of non-small cell lung cancer by promoting cell proliferation and metastasis // *Tumour Biol.* 2014. V. 35. № 6. P. 6073–6082.
<https://doi.org/10.1007/s13277-014-1804-5>
 82. *Bodor C., Grossmann V., Popov N. et al.* EZH2 mutations are frequent and represent an early event in follicular lymphoma // *Blood.* 2013. V. 122. № 18. P. 3165–3168.
<https://doi.org/10.1182/blood-2013-04-496893>
 83. *Bodor C., O'Riain C., Wrench D. et al.* EZH2 Y641 mutations in follicular lymphoma // *Leukemia.* 2011. V. 25. № 4. P. 726–729.
<https://doi.org/10.1038/leu.2010.311>
 84. *Lohr J.G., Stojanov P., Lawrence M.S. et al.* Discovery and prioritization of somatic mutations in diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) by whole-exome sequencing // *PNAS USA.* 2012. V. 109. № 10. P. 3879–3884.
<https://doi.org/10.1073/pnas.1121343109>
 85. *Majer C.R., Jin L., Scott M.P. et al.* A687V EZH2 is a gain-of-function mutation found in lymphoma patients // *FEBS Lett.* 2012. V. 586. № 19. P. 3448–3451.
<https://doi.org/10.1016/j.febslet.2012.07.066>
 86. *Morin R.D., Johnson N.A., Severson T.M. et al.* Somatic mutations altering EZH2 (Tyr641) in follicular and diffuse large B-cell lymphomas of germinal-center origin // *Nat. Genet.* 2010. V. 42. № 2. P. 181–185.
<https://doi.org/10.1038/ng.518>
 87. *Morin R.D., Mendez-Lago M., Mungall A.J. et al.* Frequent mutation of histone-modifying genes in non-Hodgkin lymphoma // *Nature.* 2011. V. 476. № 7360. P. 298–303.
<https://doi.org/10.1038/nature10351>
 88. *Reddy A., Zhang J., Davis N.S. et al.* Genetic and functional drivers of diffuse large B cell lymphoma // *Cell.* 2017. V. 171. № 2. P. 481–494. e415.
<https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.09.027>
 89. *Ryan R.J., Nitta M., Borger D. et al.* EZH2 codon 641 mutations are common in BCL2-rearranged germinal center B cell lymphomas // *PLoS One.* 2011. V. 6. № 12. P. e28585.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0028585>
 90. *Calebiro D., Grassi E.S., Eszlinger M. et al.* Recurrent EZH1 mutations are a second hit in autonomous thyroid adenomas // *J. Clin. Invest.* 2016. V. 126. № 9. P. 3383–3388.
<https://doi.org/10.1172/JCI84894>
 91. *Ntziachristos P., Tsirigos A., Van Vlierberghe P. et al.* Genetic inactivation of the polycomb repressive complex 2 in T cell acute lymphoblastic leukemia // *Nat. Med.* 2012. V. 18. № 2. P. 298–301.
<https://doi.org/10.1038/nm.2651>
 92. *Zhang J., Ding L., Holmfeldt L. et al.* The genetic basis of early T-cell precursor acute lymphoblastic leukemia // *Nature.* 2012. V. 481. № 7380. P. 157–163.
<https://doi.org/10.1038/nature10725>
 93. *Puda A., Milosevic J.D., Berg T. et al.* Frequent deletions of JARID2 in leukemic transformation of chronic myeloid malignancies // *Am. J. Hematol.* 2012. V. 87. № 3. P. 245–250.
<https://doi.org/10.1002/ajh.22257>
 94. *Bejar R., Stevenson K., Abdel-Wahab O. et al.* Clinical effect of point mutations in myelodysplastic syndromes // *N. Engl. J. Med.* 2011. V. 364. № 26. P. 2496–2506.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa1013343>
 95. *Ernst T., Chase A.J., Score J. et al.* Inactivating mutations of the histone methyltransferase gene EZH2 in myeloid disorders // *Nat. Genet.* 2010. V. 42. № 8. P. 722–726.
<https://doi.org/10.1038/ng.621>
 96. *Guglielmelli P., Biamonte F., Score J. et al.* EZH2 mutational status predicts poor survival in myelofibrosis // *Blood.* 2011. V. 118. № 19. P. 5227–5234.
<https://doi.org/10.1182/blood-2011-06-363424>
 97. *Khan S.N., Jankowska A.M., Mahfouz R. et al.* Multiple mechanisms deregulate EZH2 and histone H3 lysine 27 epigenetic changes in myeloid malignancies // *Leukemia.* 2013. V. 27. № 6. P. 1301–1309.
<https://doi.org/10.1038/leu.2013.80>
 98. *Nikoloski G., Langemeijer S.M., Kuiper R.P. et al.* Somatic mutations of the histone methyltransferase gene EZH2 in myelodysplastic syndromes // *Nat. Genet.* 2010. V. 42. № 8. P. 665–667.
<https://doi.org/10.1038/ng.620>
 99. *Zhang Q., Han Q., Zi J. et al.* Mutations in EZH2 are associated with poor prognosis for patients with myeloid neoplasms // *Genes Dis.* 2019. V. 6. № 3. P. 276–281.
<https://doi.org/10.1016/j.gendis.2019.05.001>
 100. *Score J., Hidalgo-Curtis C., Jones A.V. et al.* Inactivation of polycomb repressive complex 2 components in myeloproliferative and myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms // *Blood.* 2012. V. 119. № 5. P. 1208–1213.
<https://doi.org/10.1182/blood-2011-07-367243>
 101. *De Raedt T., Beert E., Pasmant E. et al.* PRC2 loss amplifies Ras-driven transcription and confers sensitivity to BRD4-based therapies // *Nature.* 2014. V. 514.

- № 7521. P. 247–251.
<https://doi.org/10.1038/nature13561>
102. *Lee W., Teckie S., Wiesner T. et al.* PRC2 is recurrently inactivated through EED or SUZ12 loss in malignant peripheral nerve sheath tumors // *Nat. Genet.* 2014. V. 46. № 11. P. 1227–1232.
<https://doi.org/10.1038/ng.3095>
 103. *Zhang M., Wang Y., Jones S. et al.* Somatic mutations of SUZ12 in malignant peripheral nerve sheath tumors // *Nat. Genet.* 2014. V. 46. № 11. P. 1170–1172.
<https://doi.org/10.1038/ng.3116>
 104. *Koontz J.I., Soreng A.L., Nucci M. et al.* Frequent fusion of the JAZF1 and JJAZ1 genes in endometrial stromal tumors // *PNAS USA.* 2001. V. 98. № 11. P. 6348–6353.
<https://doi.org/10.1073/pnas.101132598>
 105. *Li H., Ma X., Wang J. et al.* Effects of rearrangement and allelic exclusion of JJAZ1/SUZ12 on cell proliferation and survival // *PNAS USA.* 2007. V. 104. № 50. P. 20001–20006.
<https://doi.org/10.1073/pnas.0709986104>
 106. *Ma X., Wang J., Wang J. et al.* The JAZF1-SUZ12 fusion protein disrupts PRC2 complexes and impairs chromatin repression during human endometrial stromal tumorigenesis // *Oncotarget.* 2017. V. 8. № 3. P. 4062–4078.
<https://doi.org/10.18632/oncotarget.13270>
 107. *Makise N., Sekimizu M., Kobayashi E. et al.* Low-grade endometrial stromal sarcoma with a novel MEAF6-SUZ12 fusion // *Virchows Arch.* 2019. V. 475. № 4. P. 527–531.
<https://doi.org/10.1007/s00428-019-02588-8>
 108. *Ueda T., Sanada M., Matsui H. et al.* EED mutants impair polycomb repressive complex 2 in myelodysplastic syndrome and related neoplasms // *Leukemia.* 2012. V. 26. № 12. P. 2557–2560.
<https://doi.org/10.1038/leu.2012.146>
 109. *Boileau M., Shirinian M., Gayden T. et al.* Mutant H3 histones drive human pre-leukemic hematopoietic stem cell expansion and promote leukemic aggressiveness // *Nat. Commun.* 2019. V. 10. № 1. P. 2891.
<https://doi.org/10.1038/s41467-019-10705-z>
 110. *Schwartzentruber J., Korshunov A., Liu X.Y. et al.* Driver mutations in histone H3.3 and chromatin remodeling genes in paediatric glioblastoma // *Nature.* 2012. V. 482. № 7384. P. 226–231.
<https://doi.org/10.1038/nature10833>
 111. *Sturm D., Witt H., Hovestadt V. et al.* Hotspot mutations in H3F3A and IDH1 define distinct epigenetic and biological subgroups of glioblastoma // *Cancer Cell.* 2012. V. 22. № 4. P. 425–437.
<https://doi.org/10.1016/j.ccr.2012.08.024>
 112. *Wu G., Broniscer A., McEachron T.A. et al.* Somatic histone H3 alterations in pediatric diffuse intrinsic pontine gliomas and non-brainstem glioblastomas // *Nat. Genet.* 2012. V. 44. № 3. P. 251–253.
<https://doi.org/10.1038/ng.1102>
 113. *McCabe M.T., Graves A.P., Ganji G. et al.* Mutation of A677 in histone methyltransferase EZH2 in human B-cell lymphoma promotes hypertrimethylation of histone H3 on lysine 27 (H3K27) // *PNAS USA.* 2012. V. 109. № 8. P. 2989–2994.
<https://doi.org/10.1073/pnas.1116418109>
 114. *Ott H.M., Graves A.P., Pappalardi M.B. et al.* A687V EZH2 is a driver of histone H3 lysine 27 (H3K27) hypertrimethylation // *Mol. Cancer Ther.* 2014. V. 13. № 12. P. 3062–3073.
<https://doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-13-0876>
 115. *Sneeringer C.J., Scott M.P., Kuntz K.W. et al.* Coordinated activities of wild-type plus mutant EZH2 drive tumor-associated hypertrimethylation of lysine 27 on histone H3 (H3K27) in human B-cell lymphomas // *PNAS USA.* 2010. V. 107. № 49. P. 20980–20985.
<https://doi.org/10.1073/pnas.1012525107>
 116. *Yap D.B., Chu J., Berg T. et al.* Somatic mutations at EZH2 Y641 act dominantly through a mechanism of selectively altered PRC2 catalytic activity, to increase H3K27 trimethylation // *Blood.* 2011. V. 117. № 8. P. 2451–2459.
<https://doi.org/10.1182/blood-2010-11-321208>
 117. *Beguelin W., Popovic R., Teater M. et al.* EZH2 is required for germinal center formation and somatic EZH2 mutations promote lymphoid transformation // *Cancer Cell.* 2013. V. 23. № 5. P. 677–692.
<https://doi.org/10.1016/j.ccr.2013.04.011>
 118. *Chang C.J., Yang J.Y., Xia W. et al.* EZH2 promotes expansion of breast tumor initiating cells through activation of RAF1-beta-catenin signaling // *Cancer Cell.* 2011. V. 19. № 1. P. 86–100.
<https://doi.org/10.1016/j.ccr.2010.10.035>
 119. *Herrera-Merchan A., Arranz L., Ligos J.M. et al.* Ectopic expression of the histone methyltransferase Ezh2 in haematopoietic stem cells causes myeloproliferative disease // *Nat. Commun.* 2012. V. 3. P. 623.
<https://doi.org/10.1038/ncomms1623>
 120. *Min J., Zaslavsky A., Fedele G. et al.* An oncogene-tumor suppressor cascade drives metastatic prostate cancer by coordinately activating Ras and nuclear factor-kappaB // *Nat. Med.* 2010. V. 16. № 3. P. 286–294.
<https://doi.org/10.1038/nm.2100>
 121. *Berg T., Thoene S., Yap D. et al.* A transgenic mouse model demonstrating the oncogenic role of mutations in the polycomb-group gene EZH2 in lymphomagenesis // *Blood.* 2014. V. 123. № 25. P. 3914–3924.
<https://doi.org/10.1182/blood-2012-12-473439>
 122. *Amatangelo M.D., Garipov A., Li H. et al.* Three-dimensional culture sensitizes epithelial ovarian cancer cells to EZH2 methyltransferase inhibition // *Cell Cycle.* 2013. V. 12. № 13. P. 2113–2119.
<https://doi.org/10.4161/cc.25163>
 123. *Kim W., Bird G.H., Neff T. et al.* Targeted disruption of the EZH2-EED complex inhibits EZH2-dependent cancer // *Nat. Chem. Biol.* 2013. V. 9. № 10. P. 643–650.
<https://doi.org/10.1038/nchembio.1331>
 124. *Knutson S.K., Warholic N.M., Wigle T.J. et al.* Durable tumor regression in genetically altered malignant rhabdoid tumors by inhibition of methyltransferase EZH2 // *PNAS USA.* 2013. V. 110. № 19. P. 7922–7927.
<https://doi.org/10.1073/pnas.1303800110>
 125. *Neff T., Sinha A.U., Kluk M.J. et al.* Polycomb repressive complex 2 is required for MLL-AF9 leukemia //

- PNAS USA. 2012. V. 109. № 13. P. 5028–5033.
<https://doi.org/10.1073/pnas.1202258109>
126. Shi J., Wang E., Zuber J. et al. The Polycomb complex PRC2 supports aberrant self-renewal in a mouse model of MLL-AF9;Nras(G12D) acute myeloid leukemia // *Oncogene*. 2013. V. 32. № 7. P. 930–938.
<https://doi.org/10.1038/onc.2012.110>
 127. Tanaka S., Miyagi S., Sashida G. et al. Ezh2 augments leukemogenicity by reinforcing differentiation blockage in acute myeloid leukemia // *Blood*. 2012. V. 120. № 5. P. 1107–1117.
<https://doi.org/10.1182/blood-2011-11-394932>
 128. Bender S., Tang Y., Lindroth A.M. et al. Reduced H3K27me3 and DNA hypomethylation are major drivers of gene expression in K27M mutant pediatric high-grade gliomas // *Cancer Cell*. 2013. V. 24. № 5. P. 660–672.
<https://doi.org/10.1016/j.ccr.2013.10.006>
 129. Chan K.M., Fang D., Gan H. et al. The histone H3.3K27M mutation in pediatric glioma reprograms H3K27 methylation and gene expression // *Genes Dev*. 2013. V. 27. № 9. P. 985–990.
<https://doi.org/10.1101/gad.217778.113>
 130. Justin N., Zhang Y., Tarricone C. et al. Structural basis of oncogenic histone H3K27M inhibition of human polycomb repressive complex 2 // *Nat. Commun*. 2016. V. 7. P. 11316.
<https://doi.org/10.1038/ncomms11316>
 131. Lewis P.W., Muller M.M., Koletsky M.S. et al. Inhibition of PRC2 activity by a gain-of-function H3 mutation found in pediatric glioblastoma // *Science*. 2013. V. 340. № 6134. P. 857–861.
<https://doi.org/10.1126/science.1232245>
 132. Lee C.H., Yu J.R., Granat J. et al. Automethylation of PRC2 promotes H3K27 methylation and is impaired in H3K27M pediatric glioma // *Genes Dev*. 2019. V. 33. № 19–20. P. 1428–1440.
<https://doi.org/10.1101/gad.328773.119>
 133. Hubner J.M., Muller T., Papageorgiou D.N. et al. EZHIP/CXorf67 mimics K27M mutated oncohistones and functions as an intrinsic inhibitor of PRC2 function in aggressive posterior fossa ependymoma // *Neuro. Oncol*. 2019. V. 21. № 7. P. 878–889.
<https://doi.org/10.1093/neuonc/noz058>
 134. Jain S.U., Do T.J., Lund P.J. et al. PFA ependymoma-associated protein EZHIP inhibits PRC2 activity through a H3 K27M-like mechanism // *Nat. Commun*. 2019. V. 10. № 1. P. 2146.
<https://doi.org/10.1038/s41467-019-09981-6>
 135. Piunti A., Smith E.R., Morgan M.A.J. et al. CATAcomb: An endogenous inducible gene that antagonizes H3K27 methylation activity of Polycomb repressive complex 2 via an H3K27M-like mechanism // *Sci. Adv*. 2019. V. 5. № 7. P. eaax2887.
<https://doi.org/10.1126/sciadv.aax2887>
 136. Ragazzini R., Perez-Palacios R., Baymaz I.H. et al. EZHIP constrains Polycomb Repressive Complex 2 activity in germ cells // *Nat. Commun*. 2019. V. 10. № 1. P. 3858.
<https://doi.org/10.1038/s41467-019-11800-x>
 137. Abdel-Wahab O., Dey A. The ASXL-BAP1 axis: New factors in myelopoiesis, cancer and epigenetics // *Leukemia*. 2013. V. 27. № 1. P. 10–15.
<https://doi.org/10.1038/leu.2012.288>
 138. Danis E., Yamauchi T., Echanique K. et al. Ezh2 controls an early hematopoietic program and growth and survival signaling in early T cell precursor acute lymphoblastic leukemia // *Cell Rep*. 2016. V. 14. № 8. P. 1953–1965.
<https://doi.org/10.1016/j.celrep.2016.01.064>
 139. Booth C.A.G., Barkas N., Neo W.H. et al. Ezh2 and Runx1 mutations collaborate to initiate lympho-myeloid leukemia in early thymic progenitors // *Cancer Cell*. 2018. V. 33. № 2. P. 274–291 e278.
<https://doi.org/10.1016/j.ccell.2018.01.006>
 140. Wang C., Oshima M., Sato D. et al. Ezh2 loss propagates hypermethylation at T cell differentiation-regulating genes to promote leukemic transformation // *J. Clin. Invest*. 2018. V. 128. № 9. P. 3872–3886.
<https://doi.org/10.1172/JCI194645>
 141. Broux M., Prieto C., Demeyer S. et al. Suz12 inactivation cooperates with JAK3 mutant signaling in the development of T-cell acute lymphoblastic leukemia // *Blood*. 2019. V. 134. № 16. P. 1323–1336.
<https://doi.org/10.1182/blood.2019000015>
 142. Abdel-Wahab O., Adli M., LaFave L.M. et al. ASXL1 mutations promote myeloid transformation through loss of PRC2-mediated gene repression // *Cancer Cell*. 2012. V. 22. № 2. P. 180–193.
<https://doi.org/10.1016/j.ccr.2012.06.032>
 143. Lane A.A., Chapuy B., Lin C.Y. et al. Triplication of a 21q22 region contributes to B cell transformation through HMGN1 overexpression and loss of histone H3 Lys27 trimethylation // *Nat. Genet*. 2014. V. 46. № 6. P. 618–623.
<https://doi.org/10.1038/ng.2949>
 144. Sashida G., Harada H., Matsui H. et al. Ezh2 loss promotes development of myelodysplastic syndrome but attenuates its predisposition to leukaemic transformation // *Nat. Commun*. 2014. V. 5. P. 4177.
<https://doi.org/10.1038/ncomms5177>
 145. Maertens O., Cichowski K. An expanding role for RAS GTPase activating proteins (RAS GAPs) in cancer // *Adv. Biol. Regul*. 2014. V. 55. P. 1–14.
<https://doi.org/10.1016/j.jbior.2014.04.002>
 146. Simon C., Chagraoui J., Kros J. et al. A key role for EZH2 and associated genes in mouse and human adult T-cell acute leukemia // *Genes Dev*. 2012. V. 26. № 7. P. 651–656.
<https://doi.org/10.1101/gad.186411.111>
 147. Souroullas G.P., Jeck W.R., Parker J.S. et al. An oncogenic Ezh2 mutation induces tumors through global redistribution of histone 3 lysine 27 trimethylation // *Nat. Med*. 2016. V. 22. № 6. P. 632–640.
<https://doi.org/10.1038/nm.4092>
 148. Tan J., Yang X., Zhuang L. et al. Pharmacologic disruption of Polycomb-repressive complex 2-mediated gene repression selectively induces apoptosis in cancer cells // *Genes Dev*. 2007. V. 21. № 9. P. 1050–1063.
<https://doi.org/10.1101/gad.1524107>
 149. Miranda T.B., Cortez C.C., Yoo C.B. et al. DZNep is a global histone methylation inhibitor that reactivates developmental genes not silenced by DNA methylation // *Mol. Cancer Ther*. 2009. V. 8. № 6. P. 1579–1588.
<https://doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-09-0013>

150. *Knutson S.K., Wigle T.J., Warholc N.M. et al.* A selective inhibitor of EZH2 blocks H3K27 methylation and kills mutant lymphoma cells // *Nat. Chem. Biol.* 2012. V. 8. № 11. P. 890–896. <https://doi.org/10.1038/nchembio.1084>
151. *McCabe M.T., Ott H.M., Ganji G. et al.* EZH2 inhibition as a therapeutic strategy for lymphoma with EZH2-activating mutations // *Nature*. 2012. V. 492. № 7427. P. 108–112. <https://doi.org/10.1038/nature11606>
152. *Qi W., Chan H., Teng L. et al.* Selective inhibition of Ezh2 by a small molecule inhibitor blocks tumor cells proliferation // *PNAS USA*. 2012. V. 109. № 52. P. 21360–21365. <https://doi.org/10.1073/pnas.1210371110>
153. *Knutson S.K., Kawano S., Minoshima Y. et al.* Selective inhibition of EZH2 by EPZ-6438 leads to potent anti-tumor activity in EZH2-mutant non-Hodgkin lymphoma // *Mol. Cancer Ther.* 2014. V. 13. № 4. P. 842–854. <https://doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-13-0773>
154. *Konze K.D., Ma A., Li F. et al.* An orally bioavailable chemical probe of the Lysine Methyltransferases EZH2 and EZH1 // *ACS Chem. Biol.* 2013. V. 8. № 6. P. 1324–1334. <https://doi.org/10.1021/cb400133j>
155. *Fujita S., Honma D., Adachi N. et al.* Dual inhibition of EZH1/2 breaks the quiescence of leukemia stem cells in acute myeloid leukemia // *Leukemia*. 2018. V. 32. № 4. P. 855–864. <https://doi.org/10.1038/leu.2017.300>
156. *Honma D., Kanno O., Watanabe J. et al.* Novel orally bioavailable EZH1/2 dual inhibitors with greater anti-tumor efficacy than an EZH2 selective inhibitor // *Cancer Sci.* 2017. V. 108. № 10. P. 2069–2078. <https://doi.org/10.1111/cas.13326>
157. *He Y., Selvaraju S., Curtin M.L. et al.* The EED protein-protein interaction inhibitor A-395 inactivates the PRC2 complex // *Nat. Chem. Biol.* 2017. V. 13. № 4. P. 389–395. <https://doi.org/10.1038/nchembio.2306>
158. *Qi W., Zhao K., Gu J. et al.* An allosteric PRC2 inhibitor targeting the H3K27me3 binding pocket of EED // *Nat. Chem. Biol.* 2017. V. 13. № 4. P. 381–388. <https://doi.org/10.1038/nchembio.2304>
159. *Ma A., Stratikopoulos E., Park K.S. et al.* Discovery of a first-in-class EZH2 selective degrader // *Nat. Chem. Biol.* 2020. V. 16. № 2. P. 214–222. <https://doi.org/10.1038/s41589-019-0421-4>
160. *Versteeg I., Sevenet N., Lange J. et al.* Truncating mutations of hSNF5/INI1 in aggressive paediatric cancer // *Nature*. 1998. V. 394. № 6689. P. 203–206. <https://doi.org/10.1038/28212>
161. *Kohashi K., Oda Y.* Oncogenic roles of SMARCB1/INI1 and its deficient tumors // *Cancer Sci.* 2017. V. 108. № 4. P. 547–552. <https://doi.org/10.1111/cas.13173>
162. *Jiao L., Liu X.* Structural basis of histone H3K27 trimethylation by an active polycomb repressive complex 2 // *Science*. 2015. V. 350. № 6258. P. aac4383. <https://doi.org/10.1126/science.aac4383>
163. *Kasinath V., Faini M., Poepsel S. et al.* Structures of human PRC2 with its cofactors AEBP2 and JARID2 // *Science*. 2018. V. 359. № 6378. P. 940–944. <https://doi.org/10.1126/science.aar5700>
164. *Khan M., Walters L.L., Li Q. et al.* Characterization and pharmacologic targeting of EZH2, a fetal retinal protein and epigenetic regulator, in human retinoblastoma // *Lab. Invest.* 2015. V. 95. № 11. P. 1278–1290. <https://doi.org/10.1038/labinvest.2015.104>
165. *Lai A.C., Crews C.M.* Induced protein degradation: an emerging drug discovery paradigm // *Nat. Rev. Drug. Discov.* 2017. V. 16. № 2. P. 101–114. <https://doi.org/10.1038/nrd.2016.211>

Genetic Disorders of PRC2 Activity in Oncology: Problems and Prospects

D. A. Chetverina^a, D. V. Lomaev^a, P. G. Georgiev^a, and M. M. Erokhina^a *

^a*Institute of Gene Biology, Russian Academy of Sciences, Moscow, 119334 Russia*

*e-mail: yermxbio@yandex.ru

PRC2 (Polycomb repressive complex 2) is a conserved protein complex required for maintaining gene repression in multicellular organisms. The catalytic subunit of PRC2, the EZH2 protein, provides methylation of the histone H3K27me1/2/3. It has been shown that a number of human tumors are associated with overexpression of PRC2 subunits, as well as with mutations that enhance the catalytic activity of EZH2. At the same time, the group of tumors correlates with mutations that inhibit PRC2. A number of small molecule inhibitors have been developed for PRC2 subunits, primarily for EZH2 protein. One of them, tazemetostat, was approved in January 2020 for the treatment of malignant epithelioid sarcoma in the United States. This review focuses on the role of PRC2 in cancer development and summarizes information about the PRC2 inhibitors.

Keywords: Polycomb, PRC2, EZH2, cancer, oncology, PRC2 inhibitors, EZH2 inhibitors, prognosis.