

PCG 与卵巢癌关系的研究

钟达媚^{1,2}, 张颖²

(1.广东医科大学, 广东 湛江 524000;

2.广东医科大学附属医院妇科, 广东 湛江 524000)

摘要:卵巢癌是女性生殖系统最常见的恶性肿瘤之一,具有早期难以诊断、晚期生存率低及预后差的特点。因此,在临床上迫切需要寻找一种新的靶向标志物,以优化当前卵巢癌的诊疗。除癌基因及抑癌基因突变引起肿瘤外,表观遗传变化也参与肿瘤的发生发展。PCG 蛋白作为表观遗传相关基因的沉默因子,与肿瘤的发生发展密切相关。本文就 PCG 的组成及其与肿瘤的关系、PCG 关键亚基的结构及其与卵巢癌的关系作一综述,以期临床治疗提供参考依据。

关键词:PCG; 卵巢癌; 沉默因子

中图分类号:R737.31

文献标识码:A

DOI: 10.3969/j.issn.1006-1959.2020.01.011

文章编号:1006-1959(2020)01-0028-04

Study on the Relationship Between PCG and Ovarian Cancer

ZHONG Da-mei^{1,2}, ZHANG Ying²

(1.Guangdong Medical University, Zhanjiang 524000, Guangdong, China;

2.Department of Gynecology, Affiliated Hospital of Guangdong Medical University, Zhanjiang 524000, Guangdong, China)

Abstract: Ovarian cancer is one of the most common malignant tumors in the female reproductive system. It is difficult to diagnose early, has low survival rates, and has a poor prognosis. Therefore, it is urgently needed to find a new targeting marker in clinic to optimize the current diagnosis and treatment of ovarian cancer. In addition to tumors caused by mutations of oncogenes and tumor suppressor genes, epigenetic changes are also involved in the development of tumors. As a silencing factor of epigenetic related genes, PCG protein is closely related to tumorigenesis and development. This article reviews the composition of PCG and its relationship with tumors, the structure of key PCG subunits, and its relationship with ovarian cancer, with a view to providing reference for clinical treatment.

Key words: PCG; Ovarian cancer; Silencing factor

卵巢癌(ovarian cancer, OC)是女性生殖道恶性肿瘤,全世界每年死于卵巢癌的人数超过 15 万人^[1]。卵巢癌的致命性主要归因于该病难以早期诊断、容易转移和复发。早期卵巢癌临床症状不典型,现有的诊断标志物敏感性和特异性不高,易被漏诊误诊^[2]。在大多数被确诊的病例中,肿瘤已经发展至晚期。有研究表明^[3],约 50%~70%的患者可经过初次瘤细胞减灭术和辅助化疗后获得临床疗效,但仍有 80%的复发患者治疗失败。另有研究表明^[4],卵巢癌患者 5 年总生存率低于 45%,而在晚期卵巢癌患者中降低至 25%。因此,深入研究卵巢癌发病机制,寻找新的干预治疗靶点,对于提高患者生存率、降低晚期死亡率具有重要的意义。本文从 PCG 组成及其与肿瘤的关系,分析 PCG 关键亚基 Bmi-1、CBX7 和 EZH2 在卵巢癌中的表达情况作一综述,以便期为卵巢癌寻找更为高效精准的临床诊治靶点提供参考。

1 PCG 的组成及其与肿瘤的关系

PCG 蛋白最初在研究果蝇基因及其调控时被发现,后在哺乳动物中被证实是通过染色质修饰调控靶基因转录的抑制子。根据功能的不同,PCG 蛋白主要分为 PRC1 和 PRC2 两种复合物。在哺乳动物中,PRC1 主要由四个核心亚基组成,分别为多梳

群锌指 PCGF2 和 PCGF4 (Bmi-1)、多梳蛋白 (CBX2、CBX4、CBX6、CBX7、CBX8)、多异形同源蛋白 (PHC1、PHC2、PHC3) 和环 (RING1A、RING1B),其主要对组蛋白 H2Ak119ub1 进行泛素化修饰^[5,6]。PRC2 主要由三个核心亚基组成,分别为 ZAST2 增强子 (EZH2)、胚胎外胚层发育蛋白 (EED) 和 ZAST12 抑制子 (SUZ12),其主要催化组蛋白 H3K27me3 的甲基化^[7]。PCG 蛋白是一类表观遗传调控因子,表观遗传变化包括全基因组损失、DNA 甲基化区域增加及组蛋白修饰改变。据报道,肿瘤的发生机制涉及发育基因的改变和细胞信号通路的不适当调控,其中除了癌基因扩增和抑癌基因缺失外,PCG 蛋白调控的表观遗传变化也参与肿瘤的发生发展^[8]。因此,PCG 蛋白成员的表达或缺失可能与卵巢癌的进展密切相关。

2 PCG 关键亚基的结构及其与卵巢癌的关系

2.1 Bmi-1 与卵巢癌 Bmi-1 基因位于 10p13,含 10 个外显子,编码由 326 个氨基酸组成的蛋白质^[9]。Bmi-1 蛋白有三个与功能相关的结构域。N 端的环指结构域(RING finger)可以增加组蛋白 H2A 泛素化的活性,中心区域是螺旋-转角-螺旋结构域(HTH)主要介导 Bmi-1 蛋白与 DNA 及转录因子结合,抑制转录^[10]。研究发现^[11],Bmi-1 蛋白的 RING 和 HTH 结构域是防止细胞衰老所必需的。C 端的类虫区结构域(PEST)具有调节蛋白质稳定性的作用^[12],该区域的缺失会导致 Bmi-1 蛋白半衰期延长,与细

基金项目:广东省自然科学基金资助(编号:2017A030313559)

作者简介:钟达媚(1994.3-),女,广东阳春人,硕士研究生,主要从事妇科肿瘤的研究

通讯作者:张颖(1966.7-),女,辽宁本溪人,博士,主任医师,主要从事妇科肿瘤的研究

胞增殖有关^[11]。

Bmi-1 在卵巢癌中表达上调。Abd El Hafez A 等^[13]研究通过免疫组化检测卵巢上皮癌组织中 Bmi-1 蛋白的表达,结果发现 Bmi-1 阳性表达率为 72.5%(29/40),其中高表达率为 42.5%(17/40);Kaplan-Meier 分析结果显示,Bmi-1 高表达组患者的生存率为 17.6%,低表达组为 60.9%,提示 Bmi-1 与卵巢癌患者的临床预后密切相关。Bmi-1 在大多数恶性肿瘤中主要通过负性调控 p16INK4a/cyclinD1/Rb/E2F 和 p14ARF/Mdm2/p53 这两条凋亡通路,使细胞增殖和凋亡失控,最终导致细胞行为恶性转变^[14]。然而,Yang G 等^[15]研究通过免疫组化和相关系数分析卵巢癌队列中 p16INK4a/p14ARF 的表达,结果显示 Bmi-1 表达与卵巢癌中 p16INK4a 和 p14ARF 表达均无显著相关性。因此,Bmi-1 在卵巢癌中可能通过其他分子靶点发挥促癌作用。Kim BR 等^[16]研究通过酵母双杂交和免疫共沉淀发现在卵巢癌 SKOV3 和 OVCAR3 细胞中 Bmi-1 与 sMEK1 相互作用。而 sMEK1(MEK1 抑制剂)主要通过抑制 VEGFR-2 介导的 PI3K/AKT/eNOS 信号通路抑制卵巢肿瘤的内皮细胞增殖和血管生成^[17]。说明 Bmi-1 主要通过抑制 sMEK1 刺激的细胞凋亡而激活卵巢肿瘤。

此外,还有与 Bmi-1 在卵巢癌中发挥促癌作用的其他相关机制,如端粒酶的激活与肿瘤发生直接相关,恶性肿瘤组织中端粒酶表达增强。Takeda Y 等^[18]研究发现,Bmi-1 调控端粒酶逆转录酶(HTER)启动子,且其 RING 和 HTH 结构域是诱导端粒酶活化所必需的。Zhang FB 等^[19]研究通过 IHC 及 TARP 检测 47 例卵巢上皮癌组织和 10 例正常卵巢组织中 Bmi-1 蛋白质的表达及端粒酶活性,结果发现 Bmi-1 蛋白高表达的卵巢上皮癌组织中端粒酶阳性率为 87.23%(41/47),而 Bmi-1 蛋白低表达的正常卵巢组织中未见端粒酶活性;Spearman 相关性分析结果表明,Bmi-1 蛋白的表达与端粒酶活性升高呈正相关。说明阻断 Bmi-1 的表达可降低端粒酶活性,为卵巢癌的基因治疗提供了方向。

细胞凋亡的抑制是肿瘤化疗耐药的因素之一,而 Bmi-1 通过抑制 sMEK1 从而抑制卵巢癌细胞凋亡,因此猜想 Bmi-1 与卵巢癌的耐药有关。Zhang XL 等^[20]研究通过 Western blot 检测卵巢癌 SKOV3/DDP 细胞与 SKOV3 细胞(SKOV3/DDP 细胞耐药性是 SKOV3 细胞的 14 倍)中 Bmi-1 蛋白的表达水平,结果显示 SKOV3/DDP 细胞中的表达显著高于 SKOV3 细胞,这可能与 Bmi-1 调节活性氧(ROS)诱导引起 DNA 损伤反应(DDR)途径有关。另外,有研究发现^[21],口服生物用化合物 PTC-028 可以降低 Bmi-1 的表达,在 PTC-028 口服给药的卵巢癌原位

小鼠模型中表现出显著的抗肿瘤效应,该效应与卵巢癌原位小鼠模型中的标准顺铂/紫杉醇疗法相当。因此,PTC-028 可能是上皮性卵巢癌患者作的有效治疗剂。

2.2 CBX7 与卵巢癌 CBX7(chromobox homolog 7)基因位于 22q13,含 6 个外显子,编码由 251 个氨基酸组成蛋白质^[22]。CBX7 蛋白最具特征性的结构域位于其氨基端,在介于 10 和 46 氨基酸区有一个与甲基赖氨酸残基结合的染色质结合域(chromodomain, CD),其由三个 β 折叠和一个 α 螺旋构成,主要通过染色质结合,参与基因的表达^[23]。羧基端是多梳抑制框结构域(polycomb repressor box, PC),该结构域主要通过组装 PRC1 复合物发挥转录抑制功能^[24]。在邻近 CD 的区域还有一段 ATHL(AT-Hook like)结构域,ATHL 的 KRG 基序与 TRXG 蛋白复合体的组分 CREB 结合蛋白或 P300 的组蛋白乙酰转移酶的 HAT 结构域相互作用,抑制组蛋白乙酰化,拮抗转录激活作用^[25]。

CBX7 在大多数恶性肿瘤中表达下降。廖燕丹等^[26]研究通过免疫组化检测卵巢组织中 CBX7 蛋白的表达,结果显示在卵巢癌中 CBX7 蛋白表达水平(34%)明显低于正常卵巢(91.7%)和卵巢良性肿瘤(80%),其中 III 期(18.8%)和 IV 期(20%)癌组织低于 I 期(55%)和 II 期(33.3%);低分化组(11.1%)低于高分化组(52.6%)和中分化组(37.5%),说明 CBX7 蛋白在卵巢癌中呈低表达;同时,该研究利用 Real-time PCR 检测卵巢癌中 CBX7 mRNA 的表达,其结果与免疫组化的结果一致。高尚^[27]研究再次证实,CBX7 蛋白在卵巢浆液性囊腺癌中低表达,其表达水平随恶性程度的升高及临床分期的进展而逐渐降低。

CBX7 在卵巢癌中表达缺失,且与晚期肿瘤状态和生存不良相关,提示 CBX7 可能是卵巢肿瘤进展中的抑癌基因。然而,也有证据表明 CBX7 在卵巢透明细胞癌中充当相反的角色。Shinjo K 等^[28]研究通过免疫组化分析 CBX7 蛋白在 81 例卵巢透明细胞癌组织中的表达情况,结果显示 CBX7 阳性组织 64 例(79%),CBX7 阴性组织 17 例(21%);另采用 Kaplan-Meier 和对数秩检验相结合的方法分析卵巢透明细胞癌中 CBX7 表达与 OS 和 PFS 的关系,结果显示 CBX7 阳性组的 OS 和 PFS 明显变短。这提示 CBX7 在卵巢透明细胞癌中相对表达增高,是一个与预后较差相关的独立因素。

CBX 蛋白家族主要在肿瘤中发挥抑癌因子的作用,其主要机制与调控下游作用位点 INK4a/AFR/INK4b 有关,该位点编码的 p16INK4a、p15INK4b 和 p14AFR 作为抑癌因子分别在肿瘤细胞凋亡、周期

和衰老中发挥着重要作用。然而相反的是,Shinjo K 等^[28]研究发现,当敲除 CBX7 基因后,OOCA 的细胞活力被抑制,且 OOCA 的细胞凋亡能力增强。因此,CBX7 可能通过其他信号通路调控卵巢癌的细胞行为。该研究另通过微阵列分析,结果发现 CBX7 对凋亡相关基因(TNFSF10)起负调控作用。TNFSF10 是肿瘤坏死因子超家族 10 的成员,敲除 CBX7 基因可增加 TNFSF10 和活化裂解蛋白的表达。

虽然廖燕丹等^[29]及其后的研究均证实 CBX7 在卵巢浆液性癌中低表达,但其对癌细胞增殖、迁移、侵袭及凋亡等细胞行为的影响及相应的发生发展机制目前尚不清楚。而 Shinjo K 等^[28]研究首次证明,CBX7 对卵巢透明细胞癌恶性行为中起促进作用。CBX7 在癌症的发展或进展中的确切作用可能是细胞型特异性的,CBX7 与卵巢癌的关系有待更深入的研究。

2.3 EZH2 与卵巢癌 EZH2 基因位于 7q35,含 20 个外显子,编码一个含 613 个氨基酸的蛋白质。EZH2 蛋白是 PRC2 中具有催化活性的亚基,具有组蛋白甲基转移酶的作用^[29]。其羧基端是一个高度保守的 SET[Su(var)3-9,E(z)and trithorax]区,而 EZH2 蛋白主要通过该结构域对组蛋白 H3 第 27 位赖氨酸进行甲基化修饰,诱导 PRC2 在靶基因启动区域募集、结合,从而通过沉默抑癌基因的表达来参与调节细胞的增殖、分化及肿瘤形成^[30]。

EZH2 对卵巢癌细胞的发生发展起着至关重要的作用。已有大量研究证实^[31-33],EZH2 在卵巢癌组织中的表达明显高于正常卵巢,并且 EZH2 在不同病理类型和 FIGO 分期的卵巢癌组织中存在差异表达。Guo J 等^[32]研究通过 Real-time PCR 检测发现卵巢癌组织中 EZH2 mRNA 的表达与 p57mRNA 水平呈负相关,说明抑制内源性 EZH2 可增加 p57 的表达,减少卵巢癌细胞的增殖。因此,EZH2 通过靶向抑癌基因 p57 在卵巢癌中发挥癌基因的功能。Lu F 等^[33]研究表明,敲除 EZH2 基因可以上调抑癌基因 p16 的表达,抑制卵巢癌的细胞行为。

EZH2 影响卵巢癌细胞的迁移、侵袭。基质金属蛋白酶(MMPs)通过降解多种细胞外基质成分,从而促进肿瘤细胞的侵袭^[34]。研究发现^[35],MMP2 和 MMP9 不仅在晚期卵巢癌的表达量显著增高,而且促进了卵巢癌细胞的侵袭,并与卵巢癌患者的疾病进展和生存不良有关。金属蛋白酶抑制因子(TIMPS)是 MMPs 的内源性调节因子,而 EZH2 可介导 TIMP2 表观遗传沉默促进卵巢癌的迁移和侵袭。Yi X 等^[36]研究通过染色质免疫共沉淀证实,在 TIMP2 启动子上存在 EZH2,过表达 EZH2 显著增加了 H3K27me3 和启动子区 DNA 甲基转移酶的表达。这

些结果提示 EZH2 通过 H3K27me3 和 DNA 甲基化抑制 TIMP2 表达,从而减轻 MMP 的抑制,促进卵巢癌的侵袭和迁移。

EZH2 除了在各方面对卵巢癌的发生发展产生影响外,还与卵巢癌耐药机制相关。Hu S 等^[37]研究对 EZH2 在卵巢癌顺铂耐药中的作用机制进行分析,经 RNA 干扰实验后结果显示敲除 EZH2 基因显著增高 A2780/DDP 细胞对顺铂的敏感性,且在顺铂耐药型卵巢癌 A2780/DDP 细胞中 EZH2 的表达显著高于顺铂敏感型 A2780 细胞。可能因为敲除 EZH2 基因后,降低了 H3K27 甲基化水平,H3K27 甲基化缺失使耐药卵巢癌细胞对顺铂更加敏感。除此之外,异常自噬在肿瘤化疗敏感性中的重要性也不容忽视。有研究证实^[38],EZH2 基因沉默会抑制细胞自噬,进而影响卵巢癌细胞的耐药,这可能是 EZH2 沉默逆转 SKOV3/DDP 细胞对顺铂耐药的另

3 总结

PCG 蛋白中 Bmi-1、CBX7、EZH2 组分分别作为癌基因或抑癌基因,对卵巢癌起着重要的调控作用,其影响着细胞的增殖、分化、转移、代谢和凋亡等细胞过程,可以作为卵巢癌的标志物及治疗的靶点。其中 Bmi-1 及 EZH2 作为促癌因子对卵巢癌的发生发展及耐药性起着至关重要的作用,当中涉及的许多相关机制已经被报道。但关于 CBX7 与卵巢癌之间的关系目前仍存在争议。除此之外,CBX7 在卵巢浆液性癌中低表达,且恶性程度及临床分期越高则表达水平越低,其中机制尚不明确;CBX7 在卵巢透明细胞癌中高表达,作为促癌因子在癌中起作用,其中相关信号通路已有报道,现阶段对 CBX7 与卵巢癌的关系仍需进一步研究。

参考文献:

- [1]Zheng B,Shen H,Han H,et al.Dietary fiber intake and reduced risk of ovarian cancer:a meta-analysis [J].Nutr J,2018,17(1):99.
- [2]Kathawala RJ,Kudelka A,Rigas B.The Chemoprevention of Ovarian Cancer:the Need and the Options[J].Current Pharmacology Reports,2018,4(3):250-260.
- [3]Markowska A,Sajdak S,Huczyński A,et al.Ovarian cancer stem cells:A target for oncological therapy[J].Adv Clin Exp Med,2018,27(7):1017-1020.
- [4]Lupia M,Cavallaro U.Ovarian cancer stem cells:still an elusive entity[J].Mol Cancer,2017,16(1):64.
- [5]Chan HL,Morey L.Emerging Roles for Polycomb-Group Proteins in Stem Cells and Cancer [J].Trends Biochem Sci,2019,44(8):688-700.
- [6]Di Carlo V,Mocavini I,Di Croce L.Polycomb complexes in normal and malignant hematopoiesis[J].The Journal of Cell Biology,2019,218(1):55-69.

- [7]Kouznetsova VL,Tchekanov A,Li X,et al.Polycomb repressive 2 complex -Molecular mechanisms of function [J].Protein Sci, 2019,28(8):1387-1399.
- [8]Brand M,Nakka K,Zhu J,et al.Polycomb/Trithorax Antagonism:Cellular Memory in Stem Cell Fate and Function[J].Cell Stem Cell,2019,24(4):518-533.
- [9]Sahasrabudhe AA.BMI1:A Biomarker of Hematologic Malignancies[J].Biomark Cancer,2016(8):65-75.
- [10]Gray F,Cho HJ,Shukla S,et al.BMI1 regulates PRC1 architecture and activity through homo- and hetero-oligomerization [J].Nat Commun,2016(7):13343.
- [11]Bhattacharya R,Banerjee Mustafi S,Street M,et al.Bmi-1:At the crossroads of physiological and pathological biology [J].Genes&Diseases,2015,2(3):225-239.
- [12]Storti B,Civita S,Faraci P,et al.Fluorescence imaging of biochemical relationship between ubiquitinated histone 2A and Polycomb complex protein BMI1 [J].Biophys Chem,2019(253):106225.
- [13]Abd El Hafez A,El-Hadaad HA.Immunohistochemical expression and prognostic relevance of Bmi-1,a stem cell factor,in epithelial ovarian cancer[J].Ann Diagn Pathol,2014,18(2):58-62.
- [14]Wang JL,Wu JH,CH.Involvement of Bmi-1 gene in the development of gastrointestinal stromal tumor by regulating p16Ink4A/p14ARF gene expressions:An in vivo and in vitro study[J].Pathol Res Pract,2017,213(12):1542-1551.
- [15]Yang G,He W,Cai M,et al.Intensive expression of Bmi-1 is a new independent predictor of poor outcome in patients with ovarian carcinoma[J].BMC Cancer,2010,10(1):133.
- [16]Kim BR,Kwon Y,Rho SB.BMI-1 interacts with sMEK1 and inactivates sMEK1-induced apoptotic cell death [J].Oncol Rep,2017,37(1):579-586.
- [17]Kim B,Seo SH,Park MS,et al.sMEK1 inhibits endothelial cell proliferation by attenuating VEGFR-2-dependent-Akt/eNOS/HIF-1 α signaling pathways [J].Oncotarget,2015,6(31):31380.
- [18]Takeda Y,Mori T,Imabayashi H,et al.Can the life span of human marrow stromal cells be prolonged by bmi-1,E6,E7, and/or telomerase without affecting cardiomyogenic differentiation[J].The Journal of Gene Medicine,2004,6(8):833-845.
- [19]Zhang FB,Sui LH,Xin T.Correlation of Bmi-1 expression and telomerase activity in human ovarian cancer[J].Brit J Biomed Sci,2008,65(4):172-177.
- [20]Zhang XL,Sun BL,Tian SX,et al.MicroRNA-132 reverses cisplatin resistance and metastasis in ovarian cancer by the targeted regulation on Bmi-1[J].Eur Rev Med Pharmacol Sci,2019,23(9):3635-3644.
- [21]Dey A,Xiong X,Crim A,et al.Evaluating the Mechanism and Therapeutic Potential of PTC-028,a Novel Inhibitor of BMI-1 Function in Ovarian Cancer [J].Mol Cancer Ther,2018,17(1):39-49.
- [22]吕镇一,陆昌瑞.人源 CBX7 全长及部分片段的表达纯化及单体结构研究[J].生物化工,2018,4(1):1-4.
- [23]Federico A,Sepe R,Cozzolino F,et al.The complex CBX7-PRMT1 has a critical role in regulating E-cadherin gene expression and cell migration [J].Gene Regulatory Mechanisms, 2019,1862(4):509-521.
- [24]关珊丽.多梳蛋白 CBX 家族成员间的分子互作初步研究 [D].兰州大学,2017.
- [25]廖艳丹,韩庆.CBX7 蛋白在卵巢癌组织中的表达及意义 [J].重庆医学,2012,41(20):2045-2046.
- [26]廖艳丹,韩庆.CBX7 mRNA 在卵巢癌组织中的表达及意义 [J].中国医药导报,2012,9(15):37-38.
- [27]高尚.CBX7 在卵巢浆液性上皮性肿瘤中的表达及意义 [D].中国医科大学,2015.
- [28]Shinjo K,Yamashita Y,Yamamoto E,et al.Expression of chromobox homolog 7 (CBX7)is associated with poor prognosis in ovarian clear cell adenocarcinoma via TRAIL-induced apoptotic pathway regulation[J].Int J Cancer,2014,135(2):308-318.
- [29]Mu W,Starmer J,Yee D,et al.EZH2 variants differentially regulate polycomb repressive complex 2 in histone methylation and cell differentiation[J].Epigenet Chromatin,2018,11(1):71.
- [30]Kim KH,Roberts CWM.Targeting EZH2 in cancer [J].Nat Med,2016,22(2):128-134.
- [31]Martinez-Canales S,Lopez DRM,Nuncia-Cantarero M,et al.Functional transcriptomic annotation and protein-protein interaction analysis identify EZH2 and UBE2C as key upregulated proteins in ovarian cancer[J].Cancer Med,2018,7(5):1896-1907.
- [32]Guo J,Cai J,Yu L,et al.EZH2 regulates expression of p57 and contributes to progression of ovarian cancer in vitro and in vivo[J].Cancer Sci,2011,102(3):530-539.
- [33]Lu F,Xu H,Wang Q,et al.Inhibition of enhancer of zeste homolog 2 increases the expression of p16 and suppresses the proliferation and migration of ovarian carcinoma cells in vitro and in vivo[J].Oncol Lett,2018,15(3):3233-3239.
- [34]Zeng XY,Jiang XY,Yong JH,et al.lncRNA ABHD11-AS1, regulated by the EGFR pathway,contributes to the ovarian cancer tumorigenesis by epigenetically suppressing TIMP2[J].Cancer Med,2019,8(16):7074-7085.
- [35]Jones BA,Varambally S,Arend RC.Histone Methyltransferase EZH2:A Therapeutic Target for Ovarian Cancer[J].Mol Cancer Ther,2018,17(3):591-602.
- [36]Yi X,Guo J,Guo J,et al.EZH2-mediated epigenetic silencing of TIMP2 promotes ovarian cancer migration and invasion[J].Sci Rep,2017,7(1):3568.
- [37]Hu S,Yu L,Li Z,et al.Overexpression of EZH2 contributes to acquired cisplatin resistance in ovarian cancer cells in vitro and in vivo[J].Cancer Biol Ther,2014,10(8):788-795.
- [38]Sun Y,Jin L,Liu J,et al.Interfering EZH2 Expression Reverses the Cisplatin Resistance in Human Ovarian Cancer by Inhibiting Autophagy [J].Cancer Biother Radio,2016,31(7):246-252.

收稿日期:2019-10-29;修回日期:2019-11-07

编辑/杜帆