

表观遗传DNA甲基化和组蛋白修饰在DLBCL中的研究进展

木提拜尔·米吉提¹, 李燕^{2*}

¹新疆医科大学研究生学院, 新疆 乌鲁木齐

²新疆维吾尔自治区人民医院血液科, 新疆 乌鲁木齐

收稿日期: 2023年12月27日; 录用日期: 2024年1月21日; 发布日期: 2024年1月30日

摘要

弥漫性大B细胞淋巴瘤是一种常见的、具有侵袭性的造血系统恶性肿瘤, 由于其异质性, 具有不同的临床和病理特征。虽然目前的免疫化疗方案改善了临床结果, 但仍有许多患者预后较差, 复发频繁。表观遗传学的改变促进DLBCL的进展, 其中DNA甲基化、组蛋白修饰等表观遗传学机制在基因的转录、表达及细胞的增殖、凋亡等过程中发挥至关重要的作用。随着DNA甲基转移酶抑制剂、组蛋白去乙酰化酶抑制剂等表观遗传药物的深入研究和临床应用, 可以提高当前治疗疗效, 改善DLBCL患者的预后。研究靶向的表观遗传机制可能是未来研究的关键。因此, 本文主要就DLBCL的DNA甲基化和组蛋白修饰调控及其靶向治疗的研究进展进行综述。

关键词

弥漫大B细胞淋巴瘤, 表观遗传学, DNA甲基化, 组蛋白修饰, 治疗

Advances of Epigenetic DNA Methylation and Histone Modifications in DLBCL

Muti Bermigiti¹, Yan Li^{2*}

¹Graduate School, Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang

²Department of Hematology, Uygur People's Hospital, Urumqi Xinjiang

Received: Dec. 27th, 2023; accepted: Jan. 21st, 2024; published: Jan. 30th, 2024

Abstract

Diffuse large B-cell lymphoma is a common, aggressive hematopoietic malignancy with different

*通讯作者。

文章引用: 木提拜尔·米吉提, 李燕. 表观遗传 DNA 甲基化和组蛋白修饰在 DLBCL 中的研究进展[J]. 临床医学进展, 2024, 14(1): 1658-1664. DOI: 10.12677/acm.2024.141238

clinical and pathological features due to its heterogeneity. Although current immunochemotherapy regimens have improved clinical outcomes, many patients still have poor prognosis and frequent relapses. Epigenetic changes promote the progression of DLBCL, in which epigenetic mechanisms such as DNA methylation and histone modification play a crucial role in gene transcription, expression, and cell proliferation and apoptosis. With the intensive study and clinical application of epigenetic drugs such as DNA methyltransferase inhibitors and histone deacetylase inhibitors, it can improve the current therapeutic efficacy and improve the prognosis of patients with DLBCL. Research on the targeting epigenetic mechanisms may be critical for future research. Therefore, this paper mainly reviews the research progress of DNA methylation and histone modification regulation in DLBCL and its targeted therapy.

Keywords

Diffuse Large B-Cell Lymphoma, Epigenetics, DNA Methylation, Histone Modification, Treatment

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

弥漫性大 B 细胞淋巴瘤(DLBCL)是成人淋巴造血系统中最常见的恶性肿瘤, 约占非霍奇金淋巴瘤的 35%, 有高度侵袭性及异质性。近年来, 对 DLBCL 的诊断和治疗已经有了显著的进展, 其治疗主要以免疫化疗为主。在接受利妥昔单抗、环磷酰胺、阿霉素、长春新碱和泼尼松(R-CHOP)的一线治疗后, 40% 至 50% 的 DLBCL 患者仍然无法治愈[1]。近年来, 表观遗传学改变在 DLBCL 疾病进程中的作用备受关注。表观遗传学是在不改变核苷酸序列的情况下改变基因表达的研究, 表观遗传修饰主要包括胞嘧啶的 DNA 甲基化、组蛋白修饰(包括甲基化、乙酰化、磷酸化、泛素化和瓜氨酸化)、染色质结构重塑和 RNA 相关基因沉默等[2]。表观遗传药物及与抗肿瘤药物的联合方案的研究及应用为 DLBCL 提供了新的治疗方向和思路, 现就 DNA 甲基化和组蛋白修饰在 DLBCL 中的研究进展予以综述。

2. DNA 甲基化

2.1. DNA 甲基化的机制和意义

DNA 甲基化发生在胞嘧啶-鸟嘌呤(CpG)二核苷酸的胞嘧啶残基上, 并由被称为 DNA 甲基转移酶(DNMTs)的酶控制, 包括 DNMT1、DNMT3A 和 DNMT3B。CpG 位点主要分布在 CpG 丰富的地区, 称为 CpG 岛。大多数 CpG 岛位于重复元件中, 如着丝粒、微卫星序列和正常细胞基因组中大约一半基因的近端启动子区域, 这些岛通常是未甲基化的[3]。当发生肿瘤(包括 DLBCL)时, 则可出现特征性的全局 DNA 低甲基化(通常以非编码区为靶点)和肿瘤抑制基因启动子中 CGI 的位点特异性高甲基化。当抑癌基因启动子区高甲基化时, 可引起抑癌基因转录抑制、失活或沉默; 基因组整体甲基化水平降低, 可引起原基因组不稳定、癌基因活化等导致肿瘤的形成或进展[4]。

2.2. DNA 异常甲基化与 DLBCL

2.2.1. 高甲基化与 DLBCL

随着分子学检测技术的发展和进步, 越来越多的抑制基因启动子高甲基化改变在 DLBCL 中被检测

到。CGI的高甲基化是导致抑癌基因转录沉默的关键因素,也是导致DLBCL发生最常见的表观机制。

1) LKF4、DAPK1和SPG20是多种肿瘤抑制基因,Frazzi等人用甲基化特异性PCR技术发现DLBCL中KLF4、DAPK1和SPG20基因启动子高甲基化,CGI高甲基化可导致KLF4、DAPK1和SPG20的转录水平下调,KLF4和SPG20基因甲基化和其基因表达呈显著负相关[5]。他们进一步研究发现,尽管5AZA和地西他滨有显著的促凋亡和低甲基化作用,但它们对KLF4、DAPK1和SPG20启动子没有影响[6]。Özdemir İ,等人同样证实了KLF4和DAPK1基因在儿童和青少年DLBCL中的高甲基化和低表达状态[7]。这些表明KLF4、DAPK1和SPG20启动子甲基化负性调控了KLF4、DAPK1和SPG20的转录,KLF4、DAPK1和SPG20基因启动子区甲基化可能参与了DLBCL的发生发展。

2) CDH23是一种钙粘蛋白,参与了DLBCL的癌细胞生长、细胞转移、细胞粘附、细胞周期、药物分解代谢过程等。曹保平等通过生物信息学分析发现DLBCL中CDH23的表达水平低于正常样品,且CDH23的表达与CDH23的甲基化值呈负相关。他们进一步使用去甲基化剂地西他滨处理DLBCL细胞系后CDH23的表达水平上调,并发现CDH23表达的降低代表了较差的总体存活率,以及DLBCL患者的较差的无病存活率[8]。这些结果表明CDH23的表达受DNA甲基化的调节,CDH23的甲基化可作为DLBCL的检测和预后生物标志物。

3) CD37在成熟B淋巴细胞上高度表达,多种CD37靶向疗法正在针对NHL进行临床开发。然而,约50%的DLBCL患者中检测不到CD37表达,这与较差的治疗结果相关,但DLBCL中差异CD37表达的潜在机制仍然未知[9]。最近Elfrink等在表观遗传水平上研究了人类DLBCL中CD37基因的调节。观察到CD37阳性和CD37阴性原发性DLBCL患者样本之间的CD37启动子区域和3'UTR基因区域的DNA甲基化没有显著差异,但不能排除CD37基因的其他富含CpG区域的甲基化调节CD37表达[10]。尽管对这些基因在癌症中的甲基化进行了深入探索,但在DLBCL中研究不足,需进一步研究DNA异常高甲基化与DLBCL关系。

2.2.2. 低甲基化与DLBCL

在大多数肿瘤中常能检测到基因组整体甲基化水平降低,基因组低甲基化可使原癌基因活跃、基因组不稳定等,进而导致肿瘤的发生。除此之外,抑癌基因某一特定区域的低甲基化改变也可导致肿瘤的发生。Wedge等在DLBCL患者的肿瘤活检和cfDNA样本中识别出整体低甲基化。低甲基化与较差的总生存率显著相关,并且是一个独立的危险因素,传递的风险幅度高于常规的临床危险因素。并观察到整体低甲基化与其他基因特异性表观遗传异常如DAPK1高甲基化同时发生[11],因此未来的研究应致力于阐明这些预后生物标志物是否应该联合使用,或者是否将作为一个独立的预后工具。

2.3. DLBCL中与DNA甲基化相关的调控基因

DLBCL中常见的甲基化调节蛋白包括DNMT3A、TET2、IDH1/2。DNMT3A催化CpG可昔酸残端胞嘧啶甲基化,TET2则催化甲基化的5-mC羟甲基化形成5-羟甲基胞嘧啶达到去甲基化。一旦这些调节蛋白基因突变过表达或突变导致靶基因启动子区域的高甲基化或低甲基化,并在多个生理过程中发挥作用,包括细胞周期、细胞凋亡或免疫反应[12]。

2.3.1. DNMT3A

DNA甲基转移酶(DNMT)是调节DNA甲基化的主要因素。在DNMT家族中,DNMT1、DNMT3A和DNMT3B与肿瘤发生有关。DNMT突变主要发生在DNMT3A中,具有最高的突变率,DNMT3A突变能够明显调控基因的表达、细胞的增殖、凋亡等过程。有研究发现DLBCL患者中,较高的DNMT3A蛋白表达与较差的OS和EFS相关,他们还首次发现,在DLBCL样本中,BCL2和DNMT3A蛋白的表

达之间存在显著的相关性[13]。

2.3.2. TET2

TET 家族酶调节 DNA 去甲基化。TET 家族基因的突变被发现参与了 DLBCL 和 PTCL 的 DNA 高甲基化。TET 家族酶包括 TET1、TET2 和 TET3, 其中 TET2 在 DLBCL 的 DNA 甲基化改变中起重要作用。TET2 的功能丧失突变约在 10% 的 DLBC 存在, 并且主要在生发中心 B 细胞(GCB) DLBCL 中。在 GCB 细胞中, TET2 突变抑制 GC 出口和浆细胞分化中的基因表达。TET2 突变导致 BCL6 基因座甲基化改变并增加 BCL6 的表达, 从而促进 TFH 细胞的增殖[14]。

2.3.3. AID

活化诱导胞苷脱氨酶(AID)是一种介导生发中心(GC)B 细胞中亲和力成熟和促进 DNA 去甲基化的酶, 是 DLBCL 发病机制所必需的, 并与较差的预后有关。Jiao 等研究提出: AID 或 DNMT1 的缺失导致 AID-DNMT1 复合物与 BCL6 启动子分离导致甲基化的 BCL6 启动子发生去甲基化, DLBCL 中 BCL6 的表达增加; AID 协助 DNMT1 维持 BCL6 启动子甲基化, 抑制 DLBCL 中 BCL6 的表达; MG132 通过避免 AID 和 DNMT1 降解介导 BCL6 抑制[15]。目前, DNA 甲基化相关基因突变具体机制未完全明确, 其在 DLBCL 进展和预后中的意义尚无统一的定论且存在较大争议, 仍需要人们进一步探索和研究。

2.4. DNA 异常甲基化与 DLBCL 的治疗

目前临床上针对研究 DNA 甲基化的药物 DNMT 抑制剂包括阿扎胞苷、地西他滨、瓜地西他滨、MG98、RG108 和 SGI-1027 等。阿扎胞苷是胞苷的类似物, 可以取代 DNA 和 RNA 中的核苷, 并与 DNMT 共价结合以抑制 DNA 甲基化。阿扎胞苷联合伏立诺他(NCT01120834)治疗 R/R DLBCL 患者的结果显示, DLBCL 患者 15 个月的 EFR 和 OS 率分别为 65%和 77%, 总缓解率(ORR)为 6.7% [16]。在阿扎胞苷联合 R-CHOP 的另一项 I/II 期试验(NCT01004991)中未治疗的 DLBCL 患者的 CRR 为 91.7%。目前阿扎胞苷加 R-ICE (NCT03450343)或阿扎胞苷加 R-GDP (NCT03719989)的临床试验正在进行中。地西他滨(AzaD)是一种脱氧核糖核苷, 可以掺入 DNA 并占据 DNMTs 以诱导 DNA 低甲基化。一项临床前研究表明, 地西他滨联合索拉非尼可诱导 DLBCL 细胞凋亡[17]。一项 4 期临床试验正探索地西他滨、利妥昔单抗联合或不联合 DHAP 在 R/R DLBCL (NCT03579082)中的疗效和安全性。更多有治疗潜力的 DNMT 抑制剂及其他抗肿瘤药物联合的治疗方案正处于的早期临床试验阶段, 具有广泛的研究意义及应用价值。

3. 组蛋白修饰

3.1. 组蛋白修饰机制和意义

组蛋白修饰是一种与肿瘤相关基因的表观遗传修饰, 包括组蛋白的乙酰化、泛素化、磷酸化和甲基化, 其中甲基化和乙酰化是组蛋白最常见的修饰类型。这些修饰可以通过改变核小体内部和之间的非共价相互作用来调节染色质结构。它们也可作为特殊蛋白质的对接点, 具有独特的结构域, 专门识别这些修饰。调节组蛋白修饰的酶包括组蛋白乙酰转移酶(HAT)、组蛋白去乙酰化酶(HDAC)、组蛋白甲基转移酶(HMT)、组蛋白去甲基化酶(HDMT)、激酶、e3-泛素[18]等。组蛋白修饰的动态平衡控制着染色质的结构和基因的表达, 而其失衡与肿瘤的发生密切相关。

3.2. 组蛋白修饰与 DLBCL

3.2.1. 组蛋白乙酰化与 DLBCL

CREBBP 和 EP300 是 KAT3 家族修饰组蛋白和非组蛋白核蛋白的赖氨酸残基的 HAT, 介导组蛋白乙

酰化, 并作为转录因子参与多条信号通路, 增强转录。约 20% 的 DLBCL 发生 CREBBP 基因酶活性区的错义突变和截短突变, 约 10% 的 DLBCL 患者中可见到 EP300 的突变, 且在 GCB 亚型中较为常见。CREBBP 缺失均导致基因增强子的 H3K27 乙酰化缺失, 导致此类增强子调控的基因表达下调, 包括介导免疫细胞迁移和调控免疫应答的基因[19], 在 ABC DLBCL 中 CREBBP 基因的突变沉默, 导致对 BCL6 的抑制减少, 随后干扰 IRF4, 这可能是 ABC DLBCL 预后更好的解释之一。

3.2.2. 组蛋白甲基化与 DLBCL

1) EZH2: EZH2 是 PRC2 的催化成分, 介导 H3K27me3 并募集 DNA 甲基转移酶以抑制基因转录。在 DLBCL 细胞发育过程中, EZH2 下调对细胞周期有负面影响的基因, 促进未成熟 B 细胞的增殖。EZH2 结构域 Tyr641 (Y641F、Y641N、Y641S 和 Y641H) 在近 20% 的 DLBCL 中发生体细胞突变。这些突变增强了 EZH2 的酶活性, 促进了 H3K27 修饰的三甲基化, 从而抑制了多梳靶向基因的表达, EZH2 和 BCL-2 的共表达与较差的 OS 和 PFS 以及较高的 DLBCL 复发率有关[17]。在一项对原发性胃肠道 DLBCL 的研究中, EZH2 过度表达时预后更差[18]。

2) KMT2: 赖氨酸甲基转移酶 2 (KMT2; 也称为 MLL) 家族蛋白甲基化组蛋白 H3K4 并正向调节基因转录。它们包括 KMT2A、KMT2B、KMT2C、KMT2D、KMT2F 和 KMT2G; 每种蛋白质都参与了具有不同成分的多个亚基蛋白质复合物。然而, 据报道只有 KMT2A、KMT2C 和 KMT2D 在血液恶性肿瘤中发生突变[19], 而只有 KMT2D 和 KMT2C 被发现与 DLBCL 有关。KMT2D 突变在 24%~32% 的 DLBCL 患者中检测到, 主要是无意义或移码突变导致 KMT2D 蛋白表达下调。KMT2D 缺乏会导致几个基因的改变, 包括 TNFAIP3、SOCS3、SGK1、TRAF3、TNFRSF14 和 ARID1A, 并随后影响 B 淋巴瘤细胞中的 JAK-STAT、Toll 样受体和 B 细胞受体通路[20]。

3.3. 组蛋白修饰与 DLBCL 的治疗

近年来随着表观遗传学的深入研究, 组蛋白去乙酰化酶抑制剂(HDACi)、EZH2 抑制剂(EZH2i)已成为 DLBCL 治疗药物的研究热点, 更多有潜力的表观遗传修饰药物也正处于早期临床试验阶段, 不同表观遗传药物之间以及与其他抗肿瘤药物联合的治疗方案也具有较为理想的临床应用前景。

3.3.1. HDACi

HDACi 作为新型抗癌药物, 通过抑制 HDAC 活性, 调节组蛋白乙酰化和去乙酰化水平, 诱导细胞凋亡、自噬、周期停滞等; 伏立诺他是第一个获批的 HDAC 抑制剂, 与单药相比联合 R-CHOP 在新诊断的晚期 DLBCL 患者中的 I/II 期试验显示 2 年 PFS 和 OS 率分别为 73% 和 86% ORR 为 81% 疗效更佳[21]。一项临床研究表明, 帕比司他和依鲁替尼的组合比单独使用任何一种药物都能更有效地抑制 NF- κ B 和 DLBCL 异种移植物的退化[22]。但另一项研究表明, 帕比司他作为单药给药在 R/R DLBCL 患者中具有持久的活性[23], 这受 HDACs/STAT3/Bcl-2 通路的调节[24]。R-CHOP 联合西达本胺(NCT02753647)在未经治疗的老年 DLBCL 患者中的临床试验也正在进行中[25], 故有必要对西达本胺加利妥昔单抗进行随机 III 期试验, 以在将来进一步评估 R/RDLBCL 的后续治疗。

3.3.2. EZH2i

EZH2 抑制剂通过抑制整体 H3K27me3 浓度, 重新激活沉默的 EZH2 靶基因, 并可在几天内诱导 DLBCL 细胞的增殖停滞、分化和最终凋亡, 目前已经发现的几种 EZH2 的小分子抑制剂包括: tazemetostat (EPZ6438)、GSK343、GSK503、GSK126、CPI-1205 [26]。tazemetostat 于 2013 年首次被批准进入临床试验, 在 I 期临床试验结果中显示出良好抗肿瘤活性和安全性[27], 在一项 II 期试验中, 165 名复发和/或难治性 DLBCL 中基于 EZH2 突变状态分层, 显示 EZH2 + DLBCL 患者的 ORR 为 40% 而 EZH2 - DLBCL

的 ORR 为 18%, EZH2 突变状态在预测 DLBCL 治疗反应中有重要作用[28]。在一项 1 期临床试验 (NCT02082977)探索了 GSK126 在 R/R DLBCL 中的安全性、药代动力学、药效学和临床疗效。试验结束时, 20 名(5%)淋巴瘤患者中有 1 名达到部分缓解, 而 6 名患者病情稳定(30%) [29], 还观察到 GSK126 可以减少多药耐药 DLBCL 细胞系中的 H3K27me3, 并增加联合治疗中对依托泊苷的敏感性[30], 说明联合治疗可能是克服耐药性的重要措施, 因此, EZH2i 展现了新的治疗前景, 但还需要更多临床试验来进一步证实。

4. 总结与展望

表观遗传学修饰在不改变 DNA 序列的前提下使基因的转录和表达水平发生变化, 进而影响机体多种生理病理过程。表观中 DNA 甲基化和组蛋白修饰参与了 DLBCL 的发病过程, 但其在 DLBCL 发生发展中的具体机制尚未完全阐明; 表观遗传学药物使 DNA 甲基化模式和组蛋白的翻译后修饰正常化, 但是大多数药物正处于临床试验阶段, 其临床疗效以及它们是否能显著改善 DLBCL 患者的预后还有待证实。

参考文献

- [1] Chapuy, B., Stewart, C., Dunford, A.J., *et al.* (2018) Molecular Subtypes of Diffuse Large B Cell Lymphoma Are Associated with Distinct Pathogenic Mechanisms and Outcomes. *Nature Medicine*, **24**, 679-690.
- [2] Sun, L., Zhang, H. and Gao, P. (2021) Metabolic Reprogramming and Epigenetic Modifications on the Path to Cancer. *Protein & Cell*, **13**, 877-919. <https://doi.org/10.1007/s13238-021-00846-7>
- [3] Esteller, M. (2008) Epigenetics in Cancer. *The New England Journal of Medicine*, **358**, 1148-1159. <https://doi.org/10.1056/NEJMr072067>
- [4] Lee, J.E. and Kim, M.Y. (2021) Cancer Epigenetics: Past, Present and Future. *Seminars in Cancer Biology*, **33**, 4-14. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2021.03.025>
- [5] Frazzi, R., Zanetti, E., Pistoni, M., *et al.* (2017) Methylation Changes of SIRT1, KLF4, DAPK1 and SPG20 in B-Lymphocytes Derived from Follicular and Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *Leukemia Research*, **57**, 89-96. <https://doi.org/10.1016/j.leukres.2017.02.012>
- [6] Frazzi, R., Cusenza, V.Y., Pistoni, M., *et al.* (2022) KLF4, DAPK1 and SPG20 Promoter Methylation Is Not Affected by DNMT1 Silencing and Hypomethylating Drugs in Lymphoma Cells. *Oncology Reports*, **47**, Article No. 10. <https://doi.org/10.3892/or.2021.8221>
- [7] Özdemir, İ., Pinarlı, F.G., Pinarlı, F.A., *et al.* (2018) Epigenetic Silencing of the Tumor Suppressor Genes SPI1, PRDX2, KLF4, DLEC1, and DAPK1 in Childhood and Adolescent Lymphomas. *Pediatric Hematology and Oncology*, **35**, 131-144. <https://doi.org/10.1080/08880018.2018.1467986>
- [8] Cao, B., Guo, X., Huang, L., *et al.* (2021) Methylation Silencing CDH23 Is a Poor Prognostic Marker in Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *Aging*, **13**, 17768-17788. <https://doi.org/10.18632/aging.203268>
- [9] Giesen, D., Hooge, M.N.L., Nijland, M., *et al.* (2022) ⁸⁹Zr-PET Imaging to Predict Tumor Uptake of ¹⁷⁷Lu-NNV003 Anti-CD37 Radioimmunotherapy in Mouse Models of B Cell Lymphoma. *Scientific Reports*, **12**, Article No. 6286. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-10139-6>
- [10] Elfrink, S., Ter Beest, M., Janssen, L., *et al.* (2022) IRF8 Is a Transcriptional Activator of CD37 Expression in Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *Blood Advances*, **6**, 2254-2266. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2021004366>
- [11] Wedge, E., Hansen, J.W., Garde, C., *et al.* (2017) Global Hypomethylation Is an Independent Prognostic Factor in Diffuse Large B Cell Lymphoma. *American Journal of Hematology*, **92**, 689-694. <https://doi.org/10.1002/ajh.24751>
- [12] Sun, X.J., Chen, Z. and Chen, S.J. (2019) Mutations in DNA Methyltransferases and Demethylases. In: Boffetta, P. and Hainaut, P., Eds., *Encyclopedia of Cancer*, Academic Press, Cambridge, 528-537.
- [13] Duy, C., Béguelin, W. and Melnick, A. (2020) Epigenetic Mechanisms in Leukemias and Lymphomas. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, **10**, a034959. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a034959>
- [14] Dominguez, P.M., Ghamlouch, H., Rosikiewicz, W., *et al.* (2018) TET2 Deficiency Causes Germinal Center Hyperplasia, Impairs Plasma Cell Differentiation, and Promotes B-Cell Lymphomagenesis. *Cancer Discovery*, **8**, 1632-1653. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-18-0657>
- [15] Jiao, J., Lv, Z., Zhang, P., *et al.* (2020) AID Assists DNMT1 to Attenuate BCL6 Expression through DNA Methylation in Diffuse Large B-Cell Lymphoma Cell Lines. *Neoplasia*, **22**, 142-153. <https://doi.org/10.1016/j.neo.2020.01.002>

- [16] Nieto, Y., Valdez, B.C., Thall, P.F., *et al.* (2016) Double Epigenetic Modulation of High-Dose Chemotherapy with Azacitidine and vorinostat for Patients with Refractory or Poor-Risk Relapsed Lymphoma. *Cancer*, **122**, 2680-2688. <https://doi.org/10.1002/cncr.30100>
- [17] Deng, Y., Chen, X., Huang, C., *et al.* (2019) EZH2/Bcl-2 Coexpression Predicts Worse Survival in Diffuse Large B-Cell Lymphomas and Demonstrates Poor Efficacy to Rituximab in Localized Lesions. *Journal of Cancer*, **10**, 2006-2017. <https://doi.org/10.7150/jca.29807>
- [18] Zhou, Y., Wang, X., An, Y.H., *et al.* (2020) Mechanism of Sorafenib and Decitabine Inducing Apoptosis of Diffuse Large B-Cell Lymphoma Cells. *Journal of Experimental Hematology*, **28**, 146-152.
- [19] Kwon, M., Park, K., Hyun, K., *et al.* (2020) H2B Ubiquitylation Enhances H3K4 Methylation Activities of Human KMT2 Family Complexes. *Nucleic Acids Research*, **48**, 5442-5456. <https://doi.org/10.1093/nar/gkaa317>
- [20] Ortega-Molina, A., Boss, I.W., Canela, A., *et al.* (2015) The Histone Lysine Methyltransferase KMT2D Sustains a Gene Expression Program That Represses B Cell Lymphoma Development. *Nature Medicine*, **21**, 1199-1208. <https://doi.org/10.1038/nm.3943>
- [21] Persky, D.O., Li, H., Rimsza, L.M., *et al.* (2018) A Phase I/II Trial of Vorinostat (SAHA) in Combination with Rituximab-CHOP in Patients with Newly Diagnosed Advanced Stage Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL): SWOG S0806. *American Journal of Hematology*, **93**, 486-493. <https://doi.org/10.1002/ajh.25010>
- [22] Patrizia, M., Brea, E.J., *et al.* (2018) Panobinostat Acts Synergistically with Ibrutinib in Diffuse Large B Cell Lymphoma Cells with MyD88 L265 Mutations. *JCI Insight*, **3**, e125568. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.125568>
- [23] Islam, P., Rizzieri, D., Lin, C., *et al.* (2021) Phase II Study of Single-Agent and Combination Everolimus and Panobinostat in Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *Cancer Investigation*, **39**, 871-879. <https://doi.org/10.1080/07357907.2021.1983584>
- [24] Zhang, H., Chi, F., Qin, K., *et al.* (2021) Chidamide Induces Apoptosis in DLBCL Cells by Suppressing the HDACs/STAT3/Bcl2 Pathway. *Molecular Medicine Reports*, **23**, Article No. 308. <https://doi.org/10.3892/mmr.2021.11947>
- [25] Wang, L., Qin, W., Huo, Y.J., *et al.* (2020) Advances in Targeted Therapy for Malignant Lymphoma. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, **5**, Article No. 15. <https://doi.org/10.1038/s41392-020-0113-2>
- [26] Gulati, N., Béguelin, W. and Giulino-Roth, L. (2018) Enhancer of Zeste Homolog 2 (EZH2) Inhibitors. *Leukemia & Lymphoma*, **59**, 1574-1585. <https://doi.org/10.1080/10428194.2018.1430795>
- [27] Italiano, A., Soria, J.C., Toulmonde, M., *et al.* (2018) Tazemetostat, an EZH2 Inhibitor, in Relapsed or Refractory B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma and Advanced Solid Tumours: A First-in-Human, Open-Label, Phase 1 Study. *The Lancet Oncology*, **19**, 649-659. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30145-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30145-1)
- [28] Alderuccio, J.P. and Sharman, J.P. (2022) ABCs of ADCs in Management of Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *Blood Reviews*, **56**, Article ID: 100967. <https://doi.org/10.1016/j.blre.2022.100967>
- [29] Yap, T.A., Winter, J.N., Giulino-Roth, L., *et al.* (2019) Phase I Study of the Novel Enhancer of Zeste Homolog 2 (EZH2) Inhibitor GSK2816126 in Patients with Advanced Hematologic and Solid Tumors. *Clinical Cancer Research*, **25**, 7331-7339. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-18-4121>
- [30] Mei, H., Wu, H., Yang, J., *et al.* (2023) Discovery of IHMT-337 as a Potent Irreversible EZH2 Inhibitor Targeting CDK4 Transcription for Malignancies. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, **8**, Article No. 18. <https://doi.org/10.1038/s41392-022-01240-3>