

# Epigenetische Therapien in der Krebsbehandlung: Chancen und Herausforderungen

Elisabeth Hessmann<sup>1</sup> · Günter Schneider<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Klinik für Gastroenterologie, gastrointestinale Onkologie & Endokrinologie, Universitätsmedizin Göttingen, Göttingen, Deutschland

<sup>2</sup> Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Kinderchirurgie, Universitätsmedizin Göttingen, Göttingen, Deutschland

## Zusammenfassung

Epigenetische Therapien bieten ein vielversprechendes neues Behandlungskonzept für verschiedene Krankheiten, insbesondere Krebs. Indem sie die epigenetischen Veränderungen umkehren, die zur Entstehung von Krankheiten beitragen, können diese Therapien die Genexpression gezielt modulieren und das Wachstum von Tumorzellen hemmen. Anhand von EZH2-Inhibitoren („enhancer of zeste homolog 2“) diskutieren wir aktuelle Entwicklungen in der epigenetischen Therapie und zeigen Wege auf, das volle Potenzial epigenetischer Therapeutika auszuschöpfen.

## Schlüsselwörter

Epigenetische Prozesse · Chromatinregulation · EZH2 · Personalisierte Therapieansätze · Molekulare Stratifizierung

## In diesem Beitrag

- EZH2-onkogene Funktionen mit vielen Facetten
- EZH2-Inhibition: Zulassung für ausgewählte Tumorentitäten und was wir daraus lernen
- Nichtkanonische EZH2-Funktionen und ihr Einfluss auf die EZH2-basierte Therapie
- EZH2-Inhibition als Säule der Kombinationstherapie
- Schlussfolgerungen

Epigenetische Dysregulationen beeinflussen die Entstehung und den Verlauf vieler Krankheitsbilder und spielen insbesondere bei malignen Erkrankungen eine zentrale Rolle [1]. Epigenetische Prozesse umfassen nichtgenetisch determinierte Modifikationen von DNA und Chromatin sowie RNA-regulierte posttranskriptionelle Mechanismen und kontrollieren so dynamisch die Genomstruktur und Genexpression jeder Körperzelle [2]. In den vergangenen Jahren ist die Untersuchung epigenetischer Prozesse und ihrer Dysregulationen in malignen Tumoren zunehmend in den Fokus onkologischer präklinischer und klinischer Forschung gerückt. Diese Arbeiten resultierten in einem wachsenden Verständnis der zugrunde liegenden Mechanismen und der Bedeutung epigenetischer Prozesse in der Entstehung, Progression und Therapie maligner Erkrankungen [1–4]. Angetrieben durch die Erkenntnis, dass epigenetische Regulation im Gegensatz zu genetischen Veränderungen reversibel und somit modulierbar ist, wurden zahlreiche epigenetische therapeutische Strategien und Wirkstoffe entwickelt und in klinischen

Studien getestet. So wurden insbesondere Inhibitoren DNA- und histonmodifizierender Enzyme entwickelt, die sich die Reversibilität epigenetischer Prozesse zunutze machen und mit deren Hilfe der epigenetische Status einer gesunden Zelle wiederhergestellt werden soll [1, 5, 6]. Während epigenetische Inhibitoren in ausgewählten Tumorentitäten zur Therapie zugelassen wurden (u. a. in der Behandlung der akuten myeloischen Anämie [7] oder des Epitheloidsarkoms [8]) erzielten epigenetische Therapien bei anderen malignen Erkrankungen nur geringe oder keine Erfolge [2, 6, 9]. Die Wirksamkeit epigenetischer Therapien wird durch eine komplexe Kontextabhängigkeit geprägt, zu der gewebe- und zellspezifische Mechanismen sowie der genetische Hintergrund und die Phase der Krebserkrankung gehören. Die Wirksamkeit einer epigenetischen Therapie hängt ab von der Variabilität der epigenetischen Dysregulation an verschiedenen Stellen des Genoms sowie von unabhängig auftretenden strukturellen oder genetischen Defekten der DNA im Zusammenhang mit der Aktivität übergeordneter zellu-



QR-Code scannen & Beitrag online lesen

lärer Signalwege und der Komposition der epigenetischen Maschinerie in verschiedenen zellulären Phänotypen [6, 9–11]. Diese Faktoren wurden oft nicht ausreichend verstanden oder werden bei der Entwicklung und Erprobung solcher Therapien nicht hinreichend berücksichtigt.

In diesem Beitrag diskutieren wir die Chancen epigenetischer Therapien und die komplexen Zusammenhänge ihrer Wirksamkeit anhand des Beispiels des epigenetischen regulatorischen Proteins „enhancer of zeste homolog 2“ (EZH2).

### EZH2-onkogene Funktionen mit vielen Facetten

In seiner kanonischen Form ist EZH2 Bestandteil des Multiprotein- Polycomb-Repressionskomplexes 2 (PRC2) und katalysiert in dieser Funktion die Trimethylierung des Lysin-27-Rests von Histon 3 (H3K27me<sub>3</sub>; [12]). Die Trimethylierung von H3K27 führt zur Repression der Gentranskription und ist entscheidend für die Aufrechterhaltung von Stammzeleigenschaften in der frühen Entwicklung [13].

In vielen, insbesondere soliden Tumorentitäten findet sich eine Überexpression von EZH2 [12, 14]. Bei hämatologischen malignen Erkrankungen hingegen, insbesondere beim diffusen großzelligen B-Zell-Lymphom und beim follikulären Lymphom, treten häufig somatische Mutationen des *EZH2*-Gens auf [15, 16]. Sowohl die Mutation des *EZH2*-Gens als auch die Proteinüberexpression bedingt durch nichtgenetische Mechanismen resultieren in einer gesteigerten Aktivität der Histonmethyltransferase. Die daraus resultierenden Veränderungen der Chromatinlandschaft führen u. a. zu einer gesteigerten Zellzyklusprogression und Proliferation, korrelieren mit einer schlechteren Tumordifferenzierung, Tumorstammzeleigenschaften sowie Metastasierung und beeinflussen sowohl die DNA-Reparaturprozesse als auch die immunologische Tumormikroumgebung [3, 12, 14, 17–28]. Dies hat nicht nur negative Auswirkungen auf das Tumoransprechen gegenüber herkömmlichen (Chemo-)Therapien [24, 29, 30], sondern beeinflusst auch die Krankheitsprognose

der Patienten mit einer gesteigerten EZH2-Expression [24, 26, 31, 32].

### EZH2-Inhibition: Zulassung für ausgewählte Tumorentitäten und was wir daraus lernen

Aufgrund der tumorprogressionsfördernden Eigenschaften von EZH2 in der Mehrzahl aller Tumorerkrankungen wurden verschiedene EZH2-Inhibitoren entwickelt, die sich aktuell in verschiedenen Stadien der präklinischen Erprobung und/oder in der klinischen Testung befinden [14, 33–36]. Basierend auf den vielversprechenden Ergebnissen einer Phase-II-Studie [8] wurde der methyltransferaseaktivitätsspezifische EZH2-Inhibitor Tazemetostat (Tazervik®) für die Behandlung von Patienten mit einem metastasierten oder lokal fortgeschrittenen Epithelioidsarkom, die sich nicht für eine Tumoresektion qualifizieren, im beschleunigten Verfahren von der Food and Drug Administration zugelassen. Eine Zulassung erfolgte ebenso für die Behandlung von Patienten mit einem rekurrenten oder therapierefraktären fol-

Hier steht eine Anzeige.

 Springer

likulären Lymphom, die mit mindestens zwei verschiedenen systemischen Therapien vorbehandelt worden sind [37]. Während Tazemetostat Bestandteil der Therapieoptionen bei der Behandlung des Epitheloidsarkoms und des follikulären Lymphoms ist, zeigte der Inhibitor bei anderen Entitäten, die in anderen Armen der Phase-II-Studie („basket trial“; [8]) evaluiert wurden, keine ausreichende klinische Wirksamkeit. Der tumorentitätspezifische Benefit der EZH2-Inhibition lässt sich zumindest teilweise durch die molekulare Charakteristika der beiden Tumorerkrankungen erklären, für die eine Zulassung von Tazemetostat erfolgt ist. Im Kollektiv der Patienten mit follikulärem Lymphom profitierten jene Patienten am meisten von der EZH2-Inhibition, deren Tumoren eine aktivierende *EZH2*-Mutation aufwiesen, die eine besonders starke Aktivierung der Methyltransferasefunktion bewirkt [37]. In der Gruppe der Patienten mit *EZH2*-Wildtyp-Status zeigte sich ein heterogeneres Muster im Tazemetostat-Ansprechen [37]. Dieser Befund deutet darauf hin, dass die Aktivität und Funktion von Wildtyp-EZH2 einer stärkeren Kontrolle durch andere molekulare Determinanten und/oder (onkogene) Signalwege unterliegt. Eine umfassende molekulare Charakterisierung der Tumoren Tazemetostat-responsiver vs. -resistenter Patienten in der Subgruppe der follikulären Lymphome mit *EZH2*-Wildtyp wäre notwendig, um den molekularen Kontext zu definieren, der ein Ansprechen auf EZH2-Inhibition bei Patienten mit follikulärem Lymphom mit *EZH2*-Wildtyp-Status wahrscheinlich macht.

Basierend auf Daten der Phase-I-Studie wiesen alle Epitheloidsarkompatienten, die im Rahmen der Phase-II-Studie mit Tazemetostat behandelt wurden, einen Verlust der INI1-Proteinexpression oder genetische Veränderungen des INI1-codierenden *SMARCB1*-Gens auf [8]. *SMARCB1/INI1* gehört zum Switch/Sucrose non-fermentable (SWI/SNF)-Chromatin-Remodeling-Komplex, der die Funktionen und Aktivitäten des PRC2-Komplexes mit EZH2 als katalytischer Untereinheit antagonisiert. Tumoren mit einer inaktivierenden Mutation innerhalb des SWI/SNF-Komplexes können somit von der onkogenen EZH2-Funktion abhängen und daher

besonders auf EZH2-Inhibition ansprechen (Konzept der synthetischen Letalität; [14]). Diese Ergebnisse unterstreichen die Bedeutung des molekularen Kontexts für den Grad der EZH2-Aktivität auf der einen und für das Ausmaß der Abhängigkeit des Tumors von den onkogenen Funktionen der Histonmethyltransferase auf der anderen Seite.

Inaktivierende genetische Veränderungen verschiedener Komponenten des SWI/SNF-Komplexes sind mit einer Prävalenz von 20% aller Tumoren sehr häufige Ereignisse und finden sich u.a. im Ovarial-, Urothel- und Pankreaskarzinom, in rhabdoiden Tumoren im Kindesalter und im Synovialkarzinom. Dies legt die Ausweitung der Anwendbarkeit der EZH2-Inhibition auf diese Tumorentitäten in den folgenden Jahren nahe. Aktuelle klinische Studien evaluieren Tazemetostat bereits spezifisch für Tumoren mit inaktivierenden Mutationen in SWI/SNF-Komplex-Mitgliedern (u.a. NCT03213665, NCT02601937, NCT05407441). Während die Relevanz der Inaktivierung der SWI/SNF-Komplex-Funktionen als prädiktiver Marker für das Ansprechen gegenüber Tazemetostat unbestritten ist, bleibt unklar, wie stark die Mutation verschiedener SWI/SNF-Untereinheiten innerhalb einer Tumorentität und/oder die Mutation der gleichen Untereinheit in den Tumormilieus verschiedener Organe die Vulnerabilität gegenüber Tazemetostat beeinflussen. Letzteres wird aktuell u.a. in einer Phase-II-Tazemetostat-Studie in soliden Tumoren adressiert, in die Patienten unabhängig von der Tumorentität eingeschlossen werden können, solange sie eine Inaktivierung der SWI/SNF-Komplexuntereinheit *ARID1A* aufweisen (NCT05023655). Inwiefern die Wirksamkeit der EZH2-Inhibition durch (entitätspezifische) SWI/SNF-unabhängige molekulare Veränderungen beeinflusst wird, ist noch nicht umfassend verstanden worden. Die Ausweitung der erfolgreichen und zielgerichteten Applikation von Tazemetostat in der Tumorthherapie wird daher maßgeblich von den Ergebnissen der aktuellen (prä-)klinischen Bemühungen abhängen.

## Nichtkanonische EZH2-Funktionen und ihr Einfluss auf die EZH2-basierte Therapie

Neben seiner „klassischen“ Funktion als Histonmethyltransferase innerhalb des PRC2-Komplexes kann EZH2 auch durch weitere Mechanismen die Gentranskription und Tumorprogression regulieren. So kann EZH2 im Komplex mit Transkriptionsfaktoren wie NF- $\kappa$ B [38] oder TCF [39, 40] Transkriptionsprozesse aktivieren. Darüber hinaus stellen Histone nicht die einzigen Substrate der EZH2-vermittelten Methylierung dar. Transkriptionsfaktoren wie GATA4 [41] oder STAT3 [42] mit zentralen Funktionen in der Zellidentität und Tumorprogression werden ebenso posttranslational durch EZH2 modifiziert, wie Talin [43], ein Schlüsselregulator der Tumordinvasion und Metastasierung. Die Funktion von EZH2 in der posttranslationalen Modifikation von Nicht-Histon-Proteinen kann sowohl innerhalb [41, 43] als auch außerhalb [42] des PRC2-Komplexes erfolgen und aktiviert [42] oder reprimiert [41] Transkriptionsprogramme. Zum Teil sind die nichtkanonischen EZH2-Funktionen abhängig von posttranslationalen Veränderungen des EZH2-Proteins. So ist z.B. die Phosphorylierung von Serin 21 des EZH2-Proteins Voraussetzung für die EZH2-abhängige STAT3-Methylierung im Glioblastom [42]. Die posttranslationalen EZH2-Phosphorylierung wiederum unterliegt der Kontrolle zentraler onkogener Signalwege, deren Aktivität sich teilweise zwischen verschiedenen Tumorentitäten unterscheidet. Während die Serin-21-Phosphorylierung im Glioblastom durch die Serin/Threonin-Kinase 1 (AKT) katalysiert wird [42], erfolgt der gleiche Phosphorylierungsschritt im Pankreaskarzinom durch die Glykogensynthase-Kinase 3  $\beta$  (GSK3 $\beta$ ; [44]). Die nichtkanonischen EZH2-Funktionen erweitern das onkogene Spektrum des Proteins weit über dessen Funktion als Histonmethyltransferase hinaus und haben Einfluss auf das Tumorsprechen gegenüber einer EZH2-Inhibition. Methyltransferase-spezifische Inhibitoren wie Tazemetostat interferieren zwar effektiv mit der H3K27-Trimethylierung, haben aber keinen Einfluss auf methyltransferaseunabhängige EZH2-Aktivitäten mit gleichwohl bedeutenden Konsequenzen für die Tumorro-

gression und -aggressivität. Alternative pharmakologische Strategien der EZH2-Hemmung, z. B. mit dem EZH2 Degrader MS-1943, der die EZH2-Protein-Expression hemmt [33], haben möglicherweise das Potenzial, auch mit den nichtkanonischen EZH2-Funktionen zu interferieren, befinden sich aber noch in der präklinischen Testung. Die vielfältigen, nichtkanonischen Funktionen von EZH2 erhöhen die Kontextabhängigkeit und damit die Komplexität einer erfolgreichen Inhibition in der Tumorthherapie. Dennoch bietet die enge Verknüpfung von EZH2 mit zentralen onkogenen Signalwegen (wie AKT und GSK3 $\beta$ ) vielversprechende Ansatzpunkte für kombinierte Therapieansätze, die neben EZH2 auch andere Schlüsselregulatoren der Tumorprogression adressieren.

### **EZH2-Inhibition als Säule der Kombinationstherapie**

Basierend auf den ersten Erfolgen in der klinischen Anwendung von EZH2-Inhibitoren in der Krebstherapie werden nun die ersten auf Tazemetostat basierenden

Kombinationstherapien evaluiert. Ziel der Kombinationstherapien ist es, die Ansprechrate zu erhöhen und Resistenzen gegen EZH2-Inhibitoren zu verhindern, um so das progressionsfreie Überleben zu verlängern [6]. Das Ziel ist hier v. a. ein Verhindern der Resistenzentstehung, insbesondere die Rationale bei der kombinierten Applikation verschiedener epigenetischer Inhibitoren. So versucht man, z. B. durch die Kombination eines EZH2-Inhibitors mit Hemmstoffen von Histondeacetylasen (HDACs; [45, 46]) oder DNA-Methyltransferasen (DNMTs; [47, 48]), deren Aktivität wie die Mehrzahl der EZH2-abhängigen Prozesse mit einer Repression der Transkription einhergeht, eine effizientere (Re-)Aktivierung tumorsuppressiver Transkriptionsprozesse zu erzielen. Die EZH2-Inhibitoren zielen in kombinatorischen Therapieansätzen weiterhin darauf ab, Prozesse in der Tumorzelle oder im direkten Tumormilieu so zu verändern, dass eine zweite medikamentöse Therapie wirksamer ist. Beispielsweise kann in präklinischen Modellen eine EZH2-Inhibition die Tumorzellplastizität hemmen, die

Differenzierung von Pankreaskarzinomen induzieren und das Ansprechen auf Chemotherapie verbessern [2, 24, 25]. Aktuelle klinische Studien evaluieren die Kombination von Tazemetostat mit Chemotherapeutika wie Daunorubicin, Cytarabin oder Doxorubicin in der Behandlung der akuten myeloischen Leukämie oder des Epitheloidsarkoms (NCT05627232, NCT04204941). Vielversprechende präklinische Daten unterstützen die Kombination der EZH2-Blockade mit PARP-Inhibitoren (z. B. Olaparib) in Tumoren mit defekter DNA-Reparaturmaschinerie. Im Kontext der PARP-Inhibition werden PARP1-abhängige posttranslationale Veränderungen des EZH2-Proteins verhindert. Dies resultiert in einer Stabilisierung des PRC2-Komplexes und macht die Tumorzelle somit besonders sensitiv gegenüber einer zusätzlichen Applikation von EZH2-Inhibitoren [49]. Die Kombination aus einem PARP-Inhibitor und Tazemetostat wird u. a. im metastasierten Prostatakarzinom klinisch getestet (NCT04846478). Aber auch unabhängig von PARP nimmt EZH2 durch die Genexpressionskontrolle von Schlüsselgenen der

Hier steht eine Anzeige.

 Springer

DNA-Reparatur Einfluss auf die Reparatur von DNA-Schäden [50]. Somit stellt die EZH2-Inhibition einen vielversprechenden Ansatz in Kombination mit Therapieformen, die mit DNA-Reparaturprozessen interferieren, dar. Neben weiteren Kombinationsstrategien mit Hormontherapien (z. B. Abirateron, NCT04179864) oder Medikamenten zur Förderung der Apoptoseinduktion (Venetoclax, NCT05618366) liegt ein besonderer Fokus aktueller präklinischer Arbeiten und klinischer Studien in der kombinierten Anwendung von EZH2-Inhibitoren mit immuntherapeutischen Ansätzen. Die kombinierte Applikation von Immuntherapien und epigenetischen Hemmstoffe basiert auf dem Einfluss epigenetischer Regulatoren auf zelluläre Reprogrammierungsprozesse des lokalen immunologischen Tumormilieus [27, 48, 51]. In präklinischen Tumormodellen verschiedener Entitäten wurden durch die gemeinsame Applikation von EZH2-Inhibitoren und immunmodulatorischen Medikamenten wie den Checkpoint-Inhibitoren Anti-PD-L1/PD-1 [52–54] oder CTLA-4 [55] ermutigende Ergebnisse erzielt. Klinische Studien evaluieren die Kombination der Checkpoint- und EZH2-Inhibition aktuell in fortgeschrittenen soliden Tumoren (NCT04705818) und im Kontext der SWI/SNF-Defizienz (NCT05407441). Andere immuntherapiebasierte Kombinationsstrategien mit EZH2-Inhibitoren umfassen den adaptiven Transfer von T-Zellen (u. a. NCT05934838, NCT06242834), dessen Effizienz im Kontext der Histonmethyltransferaseinhibition gesteigert werden konnte [48, 56]. Insbesondere in Kombination mit Immuntherapien, aber auch für weitere auf EZH2-Inhibition basierende Kombinationsstrategien, wird die Sequenz der Inhibitorapplikation entscheidenden Einfluss auf die Therapieeffizienz nehmen. Die auf EZH2-Inhibition basierende Reprogrammierung des Immunsystems erfordert wahrscheinlich die Anwendung von EZH2-Inhibitoren vor der Immuntherapie. Dagegen kann die Hemmung der EZH2-induzierten Zellzyklusprogression die Wirksamkeit gleichzeitig oder nacheinander applizierter Medikamente, wie Antimetabolite, negativ beeinflussen. Ein gutes Verständnis der mechanistischen

Interaktionen der EZH2-Inhibition und der ausgewählten Kombinationstherapie ist daher essenziell für die Erzielung synergistischer oder additiver Therapieeffekte.

### Schlussfolgerungen

Der vielschichtige Beitrag von EZH2 in der Tumorprogression diverser maligner Erkrankungen ist unbestritten und die Anwendung von EZH2-Inhibitoren hat in der Therapie ausgewählter Tumorentitäten in der klinischen Routine Fuß gefasst. Zahlreiche klinische Studien testen die EZH2-Inhibition nun auch für die Behandlung weiterer maligner Erkrankungen. Somit ist zu erwarten, dass zukünftig neben Tazemetostat weitere EZH2-Inhibitoren klinisch evaluiert werden, die auch mit nichtkanonischen EZH2-Funktionen interferieren können. Obwohl die Interferenz mit epigenetischen Prozessen nicht tumorspezifisch ist, weist Tazemetostat ein insgesamt moderates Nebenwirkungsspektrum auf [14], wobei solide Daten zu Langzeitfolgen wie der Entwicklung von Zweitkarzinomen noch fehlen. Die diskutierten Daten zur EZH2-Inhibition ermöglichen es, allgemeine Schlussfolgerungen für weitere epigenetische Therapieansätze zu ziehen, die für eine erfolgreiche Umsetzung epigenetischer Prinzipien in der klinischen Praxis von Bedeutung sind.

Im Zeitalter der Präzisionsonkologie liegt die größte Herausforderung in der Identifizierung jener Patienten, die von epigenetischen Therapiestrategien profitieren könnten. Die Komplexität epigenetischer Prozesse lässt sich vermutlich nicht durch einfache Biomarker abbilden. Vielmehr erfordern die Definition und Messung solcher Marker den Einsatz modernster technologischer Ansätze, ein detailliertes Verständnis der Wirkmechanismen epigenetischer Therapeutika sowie eine gründliche klinische Validierung. Ein besseres Verständnis der Kontextabhängigkeit epigenetischer Prozesse im Tumor stellt die Grundlage für eine feste Implementierung epigenetischer Therapien in der Tumorthherapie dar.

Die technologischen Entwicklungen der letzten Jahre erweitern das Potenzial und die Geschwindigkeit mechanistischer und funktioneller präklinischer onkologischer Forschungsarbeiten, die auf ein besseres Verständnis der komplexen Inter-

aktionen epigenetischer Prozesse zielen. Darüber hinaus beruht die stratifizierungsbasierte Anwendung von (epigenetischen) Therapiekonzepten zunehmend auf Methoden der künstlichen Intelligenz (KI) wie dem maschinellen Lernen [6].

Das Beispiel der hohen Vulnerabilität von Tumoren mit einer Inaktivierung von Untereinheiten des SWI/SNF-Komplexes gegenüber der EZH2-Inhibition unterstreicht die Chancen epigenetischer Therapien bei Subgruppen von Tumorpatienten. Es ist absehbar, dass das hier angewandte Prinzip der synthetischen Letalität die Wirkung epigenetischer Therapien verbessern wird. Gleichzeitig ist die Etablierung geeigneter genetischer Biomarker für die Aktivität notwendig. Erste vielversprechende Anzeichen für den Erfolg dieses Ansatzes sind auch bei anderen epigenetischen Therapeutika zu beobachten, wie z. B. den Zweitgenerationeninhibitoren von Proteinargininemethyltransferase 5 (PRMT5; [57, 58]).

Neben Biomarkern und synthetischer Letalität werden v. a. Kombinationstherapien die breitere klinische Anwendung epigenetischer Therapien vorantreiben. Abgesehen von Kombinationen mit Chemo-, Radio- oder anderen zielgerichteten Therapien können epigenetische Therapeutika das Tumorimmunmikromilieu modulieren. Die im präklinischen Bereich beobachtete Sensibilisierung für Immuntherapien wird derzeit klinisch untersucht. Erste klinische Daten deuten darauf hin, dass sogar immunologisch „kalte“ Tumoren wie das Pankreaskarzinom durch epigenetische Therapien für Immuncheckpoint-Inhibitoren sensitiviert werden können [59].

Epigenetische Inhibitoren werden kontinuierlich weiterentwickelt und verbessert [48] und die Anwendung epigenetischer Therapiestrategien wird optimiert. Wenn es gelingt, den technologischen Fortschritt in der onkologischen Forschung und die Möglichkeiten der KI zu nutzen, um molekulare Prädiktoren für eine stratifizierungsbasierte Anwendung epigenetischer Inhibitoren in der Tumorbio-logie zu definieren, werden epigenetische Therapiestrategien bei gezielt ausgewählten Patientengruppen entitätenübergreifend in der Tumorthherapie weiter an Bedeutung gewinnen.

## Fazit für die Praxis

- Epigenetische Regulatoren wie EZH2 beeinflussen zentrale Prozesse in der Entstehung und Progression von Tumoren.
- Tazemetostat, ein spezifischer Inhibitor der EZH2-Methyltransferaseaktivität, ist für die Behandlung des follikulären Lymphoms sowie des Epitheloidsarkoms zugelassen.
- Nichtkanonische EZH2-Funktionen spielen eine entscheidende Rolle in der EZH2-abhängigen Kontrolle der Tumorprogression, werden aber durch den zugelassenen EZH2-Inhibitor meist nicht blockiert.
- Die EZH2-abhängige Genregulation und -funktion werden maßgeblich von weiteren intrazellulären molekularen Veränderungen der Tumorzelle oder übergeordneten alternierten Signalwegen beeinflusst.
- Kombinationstherapiestrategien von Tazemetostat, u.a. mit anderen epigenetischen Inhibitoren, Zytostatika oder immunmodulatorischen Medikamenten, werden in klinischen Studien evaluiert.
- Neue Technologien in der onkologischen Forschung und KI-gestützte Anwendungen erweitern unser Verständnis der komplexen Zusammenhänge epigenetischer Mechanismen im Tumor und ihrer Auswirkungen auf das Therapieansprechen.
- Epigenetische Therapieansätze bergen ein großes klinisches Potenzial, das durch eine gezielte Auswahl von Patienten (Therapiestratifizierung) und die Nutzung der synthetischen Letalität durch effiziente Kombinationen noch weiter ausgeschöpft werden kann.

## Korrespondenzadresse

**Prof. Dr. med. Elisabeth Hessmann**  
Klinik für Gastroenterologie, gastrointestinale Onkologie & Endokrinologie, Universitätsmedizin Göttingen  
Robert-Koch-Str. 40, 37075 Göttingen, Deutschland  
elisabeth.hessmann@med.uni-goettingen.de

**Prof. Dr. med. Günter Schneider**  
Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Kinderchirurgie, Universitätsmedizin Göttingen  
Robert-Koch-Str. 40, 37075 Göttingen, Deutschland  
guenter.schneider@med.uni-goettingen.de

## Einhaltung ethischer Richtlinien

**Interessenkonflikt.** E. Hessmann und G. Schneider geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden von den Autor/-innen keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt.

## Epigenetic therapies in cancer treatment: opportunities and challenges

Epigenetic therapies represent a novel and promising approach to treating a wide range of diseases, particularly cancer. By targeting and reversing the epigenetic changes, these therapies can precisely modulate gene expression to interfere with tumor growth and progression. Using EZH2 (enhancer of zeste homolog 2) inhibitors as a case study, we delve into recent advancements in the field of epigenetic therapy and discuss strategies to fully harness the potential of epigenetic therapeutics.

## Keywords

Epigenetic processes · Chromatin regulation · EZH2 · Personalized therapy · Molecular stratification

Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

## Literatur

- Bates SE (2020) Epigenetic Therapies for Cancer. *N Engl J Med* 383(7):650–663
- Hessmann E et al (2017) Epigenetic treatment of pancreatic cancer: is there a therapeutic perspective on the horizon? *Gut* 66(1):168–179
- Chen NM et al (2017) Context-Dependent Epigenetic Regulation of Nuclear Factor of Activated T Cells 1 in Pancreatic Plasticity. *Gastroenterology* 152(6):1507–1520
- Kitamura T (2019) Epigenetic abnormalities and therapies for hematological malignancies. *Int J Hematol* 110(2):147–149
- Rossi A et al (2024) Progresses and Pitfalls of Epigenetics in Solid Tumors Clinical Trials. *Int J Mol Sci* 25(21)
- Yu X et al (2024) Cancer epigenetics: from laboratory studies and clinical trials to precision medicine. *Cell Death Discov* 10(1):28
- Fili C et al (2019) Efficacy and toxicity of Decitabine in patients with acute myeloid leukemia (AML): A multicenter real-world experience. *Leuk Res* 76:33–38
- Gounder M et al (2020) Tazemetostat in advanced epithelioid sarcoma with loss of INI1/SMARCB1: an international, open-label, phase 2 basket study. *Lancet Oncol* 21(11):1423–1432
- Versemann L, Hessmann E, Ulisse M (2022) Epigenetic Therapeutic Strategies to Target Molecular and Cellular Heterogeneity in Pancreatic Cancer. *Visc Med* 38(1):11–19
- Versemann L et al (2022) TP53-Status-Dependent Oncogenic EZH2 Activity in Pancreatic Cancer. *Cancers (basel)* 14(14)
- Cheng Y et al (2019) Targeting epigenetic regulators for cancer therapy: mechanisms and advances in clinical trials. *Signal Transduct Target Ther* 4:62
- Volkel P et al (2015) Diverse involvement of EZH2 in cancer epigenetics. *Am J Transl Res* 7(2):175–193
- Chen YH, Hung MC, Li LY (2012) EZH2: a pivotal regulator in controlling cell differentiation. *Am J Transl Res* 4(4):364–375
- Straining R, Eighmy Tazemetostat W (2022) EZH2 Inhibitor. *J Adv Pract Oncol* 13(2):158–163
- McCabe MT et al (2012) Mutation of A677 in histone methyltransferase EZH2 in human B-cell lymphoma promotes hypertrimethylation of histone H3 on lysine 27 (H3K27). *Proc Natl Acad Sci USA* 109(8):2989–2994
- Morin RD et al (2010) Somatic mutations altering EZH2 (Tyr641) in follicular and diffuse large B-cell lymphomas of germinal-center origin. *Nat Genet* 42(2):181–185
- Bachmann IM et al (2006) 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* 24(2):268–273
- Behrens C et al (2013) EZH2 protein expression associates with the early pathogenesis, tumor progression, and prognosis of non-small cell lung carcinoma. *Clin Cancer Res* 19(23):6556–6565
- Bracken AP et al (2006) Genome-wide mapping of Polycomb target genes unravels their roles in cell fate transitions. *Genes Dev* 20(9):1123–1136
- Fujii S et al (2011) MEK-ERK pathway regulates EZH2 overexpression in association with aggressive breast cancer subtypes. *Oncogene* 30(39):4118–4128
- Jones BA, Varambally S, Histone Methyltransferase RCA (2018) EZH2: A Therapeutic Target for Ovarian Cancer. *Mol Cancer Ther* 17(3):591–602
- Kleer CG et al (2003) EZH2 is a marker of aggressive breast cancer and promotes neoplastic transformation of breast epithelial cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 100(20):11606–11611
- Mallen-St Clair J et al (2012) EZH2 couples pancreatic regeneration to neoplastic progression. *Genes Dev* 26(5):439–444
- Ougolkov AV, Bilim VN, Billadeu DD (2008) Regulation of pancreatic tumor cell proliferation and chemoresistance by the histone methyltransferase enhancer of zeste homologue 2. *Clin Cancer Res* 14(21):6790–6796
- Patil S et al (2020) EZH2 Regulates Pancreatic Cancer Subtype Identity and Tumor Progression via Transcriptional Repression of GATA6. *Cancer Res* 80(21):4620–4632
- Varambally S et al (2002) The polycomb group protein EZH2 is involved in progression of prostate cancer. *Nature* 419(6907):624–629
- Wang D et al (2018) Targeting EZH2 Reprograms Intratumoral Regulatory T Cells to Enhance Cancer Immunity. *Cell Rep* 23(11):3262–3274
- Weikert S et al (2005) Expression levels of the EZH2 polycomb transcriptional repressor correlate with aggressiveness and invasive potential of bladder carcinomas. *Int J Mol Med* 16(2):349–353
- Kaur P, Shankar E, Gupta S (2024) EZH2-mediated development of therapeutic resistance in cancer. *Cancer Lett* 586:216706
- Gan L et al (2018) Epigenetic regulation of cancer progression by EZH2: from biological insights to therapeutic potential. *Biomark Res* 6:10

31. Pasini D, Di Croce L (2016) Emerging roles for Polycomb proteins in cancer. *Curr Opin Genet Dev* 36:50–58

32. Yamagishi M, Uchimarum K (2017) Targeting EZH2 in cancer therapy. *Curr Opin Oncol* 29(5):375–381

33. Ma A et al (2020) Discovery of a first-in-class EZH2 selective degrader. *Nat Chem Biol* 16(2):214–222

34. Knutson SK et al (2014) Selective inhibition of EZH2 by EPZ-6438 leads to potent antitumor activity in EZH2-mutant non-Hodgkin lymphoma. *Mol Cancer Ther* 13(4):842–854

35. Knutson SK et al (2012) A selective inhibitor of EZH2 blocks H3K27 methylation and kills mutant lymphoma cells. *Nat Chem Biol* 8(11):890–896

36. McCabe MT et al (2012) EZH2 inhibition as a therapeutic strategy for lymphoma with EZH2-activating mutations. *Nature* 492(7427):108–112

37. Morschhauser F et al (2020) Tazemetostat for patients with relapsed or refractory follicular lymphoma: an open-label, single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 21(11):1433–1442

38. Lee ST et al (2011) Context-specific regulation of NF- $\kappa$ B target gene expression by EZH2 in breast cancers. *Mol Cell* 43(5):798–810

39. Shi B et al (2007) Integration of estrogen and Wnt signaling circuits by the polycomb group protein EZH2 in breast cancer cells. *Mol Cell Biol* 27(14):5105–5119

40. Jung HY et al (2013) PAF and EZH2 induce Wnt/ $\beta$ -catenin signaling hyperactivation. *Mol Cell* 52(2):193–205

41. He A et al (2012) PRC2 directly methylates GATA4 and represses its transcriptional activity. *Genes Dev* 26(1):37–42

42. Kim E et al (2013) Phosphorylation of EZH2 activates STAT3 signaling via STAT3 methylation and promotes tumorigenicity of glioblastoma stem-like cells. *Cancer Cell* 23(6):839–852

43. Gunawan M et al (2015) The methyltransferase Ezh2 controls cell adhesion and migration through direct methylation of the extranuclear regulatory protein talin. *Nat Immunol* 16(5):505–516

44. Patil S et al (2021) Chromatin-Independent Interplay of NFATc1 and EZH2 in Pancreatic Cancer. *Cells* 10(12)

45. Romanelli A et al (2020) Design of First-in-Class Dual EZH2/HDAC Inhibitor: Biochemical Activity and Biological Evaluation in Cancer Cells. *ACS Med Chem Lett* 11(5):977–983

46. Takashina T et al (2016) Combined inhibition of EZH2 and histone deacetylases as a potential epigenetic therapy for non-small-cell lung cancer cells. *Cancer Sci* 107(7):955–962

47. Zhang L et al (2022) DNMT and EZH2 inhibitors synergize to activate therapeutic targets in hepatocellular carcinoma. *Cancer Lett* 548:215899

48. Li C et al (2021) Finding an easy way to harmonize: a review of advances in clinical research and combination strategies of EZH2 inhibitors. *Clin Epigenetics* 13(1):62

49. Yamaguchi H et al (2018) EZH2 contributes to the response to PARP inhibitors through its PARP-mediated poly-ADP ribosylation in breast cancer. *Oncogene* 37(2):208–217

50. Xu L et al (2019) Pharmacological inhibition of EZH2 combined with DNA-damaging agents interferes with the DNA damage response in MM cells. *Mol Med Rep* 19(5):4249–4255

51. Tumes DJ et al (2013) The polycomb protein Ezh2 regulates differentiation and plasticity of CD4(+) T helper type 1 and type 2 cells. *Immunity* 39(5):819–832

52. Xiao G et al (2019) EZH2 negatively regulates PD-L1 expression in hepatocellular carcinoma. *J Immunother Cancer* 7(1):300

53. Chen X et al (2020) Epigenetic strategies synergize with PD-L1/PD-1 targeted cancer immunotherapies to enhance antitumor responses. *Acta Pharm Sin B* 10(5):723–733

54. Zhou L et al (2020) Targeting EZH2 Enhances Antigen Presentation, Antitumor Immunity, and Circumvents Anti-PD-1 Resistance in Head and Neck Cancer. *Clin Cancer Res* 26(1):290–300

55. Goswami S et al (2018) Modulation of EZH2 expression in T cells improves efficacy of anti-CTLA-4 therapy. *J Clin Invest* 128(9):3813–3818

56. Peng D et al (2015) Epigenetic silencing of TH1-type chemokines shapes tumour immunity and immunotherapy. *Nature* 527(7577):249–253

57. Belmontes B et al (2024) AMG 193, a Clinical Stage MTA-Cooperative PRMT5 Inhibitor, Drives Antitumor Activity Preclinically and in Patients With MTAP-Deleted Cancers. *Cancer Discov* 13(11):2412–2431

58. Engstrom LD et al (2023) MRTX1719 Is an MTA-Cooperative PRMT5 Inhibitor That Exhibits Synthetic Lethality in Preclinical Models and Patients with MTAP-Deleted Cancer. *Cancer Discov* 13(11):2412–2431

59. Baretti M et al (2024) Entinostat in combination with nivolumab in metastatic pancreatic ductal adenocarcinoma: a phase 2 clinical trial. *Nat Commun* 15(1):9801

**Hinweis des Verlags.** Der Verlag bleibt in Hinblick auf geografische Zuordnungen und Gebietsbezeichnungen in veröffentlichten Karten und Institutsadressen neutral.

## Lesetipp

### Magenkarzinom

Dieses Themenheft bietet einen umfassenden Überblick zu den Fortschritten in der Behandlung des Magenkarzinoms.



Es beleuchtet die neuesten Entwicklungen in der Diagnostik und Therapie, von minimalinvasiven endoskopischen Techniken bis hin zu den komplexen multimodalen Ansätzen für fortgeschrittene Stadien mit dem Ziel, den aktuellen Stand der Wissenschaft sowie innovative Konzepte zur Verbesserung der Prognose und Lebensqualität von Patient\*innen mit Magenkarzinom abzubilden.

#### Lesen Sie mehr zu folgenden Themen in *Die Onkologie* Ausgabe 12/2024 :

- Endoskopische Diagnostik und Therapie
- Chirurgische Therapie
- Systemtherapie des Magenkarzinoms im Stadium IV
- Palliative Einsatzgebiete der Strahlentherapie und Blutungskontrolle
- Ernährung bei Patienten nach Gastrektomie

Alle Artikel finden Sie nach Registrierung kostenfrei auf:

[springermedizin.de/die-onkologie](https://springermedizin.de/die-onkologie)



QR-Code scannen und online weiterlesen

„Die Onkologie“ ist Organ der DKG

