

Combination Therapy of PD-1 Antibody and EZH2 Inhibitor for Prostate Cancer: From Mechanistic Insights to Clinical Translation

Kuo Zhang Hui Xu*

Affiliated Hospital of Chengde Medical College, Chengde, Hebei, 067000, China

Abstract

Prostate cancer ranks among the most common malignancies in men worldwide, presenting significant treatment challenges in advanced stages, particularly metastatic castration-resistant prostate cancer. Despite recent advances in targeted therapies and novel endocrine treatments, the application of immunotherapy in prostate cancer has faced considerable obstacles. Prostate cancer is commonly regarded as an immunologically “cold tumor,” characterized by low tumor mutational burden, an immune exclusion phenotype, and insufficient T-cell infiltration within the tumor microenvironment. Against this backdrop, this paper aims to provide a systematic review of the translational medical prospects of combining PD-1 antibodies with EZH2 inhibitors for prostate cancer treatment. By integrating mechanistic insights with clinical translation perspectives, this review seeks to offer theoretical foundations and strategic references for developing more effective immunotherapy combinations for prostate cancer.

Keywords

Prostate cancer; PD-1 antibody; EZH2 inhibitor; Immunotherapy

PD-1 抗体与 EZH2 抑制剂联合治疗前列腺癌：从机制解析到临床转化

张阔 徐辉*

承德医学院附属医院, 中国·河北承德 067000

摘要

前列腺癌是全球男性最常见的恶性肿瘤之一, 其治疗在晚期阶段面临巨大挑战, 尤其是转移性去势抵抗性前列腺癌。尽管近年来靶向治疗和新型内分泌治疗取得了进展, 但免疫治疗在前列腺癌领域的应用却步履维艰。前列腺癌通常被认为是免疫学上的“冷肿瘤”, 其特征包括低肿瘤突变负荷、免疫排斥表型以及肿瘤微环境中T细胞浸润不足。在这一背景下, 本文旨在系统综述PD-1抗体与EZH2抑制剂联合治疗前列腺癌的转化医学前景。通过整合机制解析与临床转化视角, 本综述期望为开发更有效的前列腺癌免疫联合疗法提供理论依据和策略参考。

关键词

前列腺癌; PD-1抗体; EZH2抑制剂; 免疫治疗

1 引言

前列腺癌 (Prostate cancer, PCa) 因其低肿瘤突变负荷、免疫排斥表型及肿瘤内 T 细胞浸润不足, 被普遍认为是免疫学上的“冷肿瘤”^[1]。这种免疫抑制性的肿瘤微环境导致其对免疫检查点抑制剂 (CPI) 单药治疗反应率极低。例如, KEYNOTE-199 等临床试验显示, 单药 PD-1 抑制剂

在转移性去势抵抗性前列腺癌 (Metastatic castration-resistant prostate cancer, mCRPC) 中的客观缓解率不足 5%^[2]。尽管免疫疗法已在多种实体瘤中取得突破, 但在前列腺癌领域, 除 Sipuleucel-T 外, 其他免疫疗法尚未成为标准治疗选项。这种现状凸显了开发新型联合治疗策略的迫切需求, 旨在将“冷”肿瘤转化为“热”肿瘤, 从而激活有效的抗肿瘤免疫应答^[3]。

2 EZH2 抑制剂

EZH2 是 PRC2 复合物的催化亚基, 通过催化组蛋白 H3 第 27 位赖氨酸的三甲基化 (H3K27me3) 来沉默靶基因表达, 在前列腺癌中常过表达, 并与去势抵抗、转移和不良预后相关^[4]。近年来研究发现, EZH2 不仅驱动肿瘤进展,

【作者简介】张阔 (2000-), 男, 满族, 中国河北承德人, 在读硕士, 从事泌尿外科研究。

【通讯作者】徐辉 (1977-), 男, 中国黑龙江双鸭山人, 博士, 主任医师, 从事泌尿外科研究。

还在调控肿瘤免疫微环境中扮演关键角色。它能够通过表观遗传机制抑制干扰素刺激基因、抗原呈递相关基因以及趋化因子信号,从而塑造一个免疫抑制性的微环境^[5]。一个核心的科学问题是:抑制 EZH2 能否逆转这种免疫抑制状态,将免疫“冷”的前列腺癌转化为对免疫检查点抑制剂敏感的“热”肿瘤?临床前证据表明, EZH2 抑制剂可以激活 dsRNA-STING-干扰素应激轴,上调 PD-L1 等免疫相关分子的表达,并促进 CD8+ T 细胞和 M1 型巨噬细胞的肿瘤内浸润,为联合 PD-1 阻断治疗提供了强有力的理论依据^[6]。

3 EZH2 调控 PD-1/PD-L1 轴的分子机制

3.1 EZH2 对 PD-L1 的表观遗传抑制

EZH2 通过其核心的 PRC2 复合物活性,在包括 PD-L1 编码基因 CD274 在内的多个免疫相关基因启动子区建立抑制性染色质标记 H3K27me3,从而直接抑制其转录^[7]。在前列腺癌中, EZH2 的高表达与 PD-L1 的低水平呈负相关,这构成了肿瘤免疫逃逸的基础表观遗传框架。值得注意的是,这种调控关系并非静态。研究表明,在雄激素剥夺治疗后, EZH2 的表达可能进一步升高,同时其靶基因的调控模式也可能发生动态变化,这可能加剧治疗后的免疫抑制状态,为联合治疗提供了干预窗口^[8]。

3.2 IFN- γ 信号通路的表观遗传封锁

除了直接作用于 CD274 启动子, EZH2 还能通过广泛抑制干扰素- γ (IFN- γ) 信号通路的关键组件,对 PD-L1 表达进行“上游封锁”。EZH2 在 IFNGR1、JAK1、STAT1 等基因的启动子区维持 H3K27me3 修饰,阻断了经典的 IFN- γ -STAT1-IRF1 信号传导级联反应,从而抑制了由该通路诱导的 PD-L1 表达^[9]。这导致肿瘤细胞即使处于可能引发免疫反应的微环境中,也表现为“假性 PD-L1 阴性”,即其潜在的 PD-L1 诱导能力被 EZH2 的表观遗传沉默所抑制,削弱了免疫系统识别和攻击肿瘤的能力。

3.3 EZH2 抑制诱导的免疫激活

EZH2 的一个重要功能是沉默基因组中的内源性逆转录病毒序列。当使用 EZH2 抑制剂时,这些 ERV 序列被去抑制,转录产生双链 RNA (dsRNA),模拟病毒感染状态^[10]。这些 dsRNA 被细胞质模式识别受体(如 RIG-I/MDA5)识别,进而激活下游的 MAVS-STING 通路,最终引发强烈的 I 型和 III 型干扰素风暴。这种“病毒模仿”反应是 EZH2 抑制剂发挥免疫调节作用的核心机制之一。值得注意的是,由此产生的干扰素会间接且强烈地上调 PD-L1 的表达,这是一种治疗诱导的反馈机制,为后续联合 PD-1/PD-L1 阻断创造了条件^[11]。

3.4 抗原呈递与免疫原性增强

EZH2 抑制剂能够解除对主要组织相容性复合物 I/II 类 (Major Histocompatibility Complex-I/II, MHC-I/II) 分子以及抗原加工相关基因(如 TAP、LMP)的表观遗传抑制,从而增强肿瘤细胞的抗原呈递能力,使其更容易被 T 细胞识别。

同时, EZH2 抑制可诱导免疫原性细胞死亡,导致钙网蛋白 (Calreticulin, CRT)、高迁移率族蛋白 B1 (HMGB1) 和三磷酸腺苷 (Adenosine Triphosphate, ATP) 等“吃我”信号和危险相关分子模式的释放。此外,趋化因子如 CXCL9 和 CXCL10 的表达上调,能够有效招募 CD8+ T 细胞和 NK 细胞等效应淋巴细胞浸润至肿瘤部位,共同将免疫“冷”的肿瘤微环境转化为“热”环境^[1]。

3.5 肿瘤微环境重塑

EZH2 抑制剂的作用不仅限于肿瘤细胞本身,还能广泛重塑肿瘤免疫微环境。它可以通过影响 Treg 细胞的功能稳定性来削弱其免疫抑制能力。同时, EZH2 抑制能促进肿瘤相关巨噬细胞从促肿瘤的 M2 型向抗肿瘤的 M1 型极化。此外,研究还表明 EZH2 抑制能恢复自然杀伤 (natural killer cell, NK) 细胞的细胞毒性^[12]。这些对免疫细胞群体的综合调节,进一步瓦解了肿瘤的免疫防御体系,为免疫检查点抑制剂发挥功效铺平道路。

3.6 机制整合:双重效应模型

综合来看, EZH2 抑制剂对 PD-L1 的调控呈现一个动态的“双重效应模型”。在给药早期 (0-48 小时),主要效应是解除 EZH2 对 CD274 基因的直接转录抑制,可能导致 PD-L1 基础表达的短暂下调。然而,在晚期 (72 小时后),由 STING 通路激活引发的干扰素风暴成为主导,强烈诱导 PD-L1 的表达上调^[13]。净效应是在肿瘤微环境中建立一个高度免疫激活的状态,其特征是抗原呈递增强、效应 T 细胞浸润增加以及诱导性 PD-L1 的高表达。

4 神经内分泌前列腺癌的特殊考量

4.1 谱系转化与 EZH2 功能转变

治疗诱发的神经内分泌前列腺癌 (Neuroendocrine Prostate Cancer, NEPC) 是去势抵抗性前列腺癌的一种侵袭性亚型,其特点是雄激素受体信号丢失和神经内分泌分化。在此过程中, EZH2 的表达通常进一步升高,其功能可能从依赖 PRC2 复合物的经典基因沉默,转变为更多的非经典、转录共激活角色,与 MYC 等癌基因协同驱动 NE 分化和疾病进展^[8]。这种 EZH2 功能的转变意味着其在 NEPC 的免疫调控中可能扮演独特角色,使其成为联合治疗的一个有吸引力的靶点。

4.2 NEPC 的免疫特征

NEPC 通常表现出复杂的免疫特征。虽然多数病例 PD-L1 表达水平较低,但部分亚型可能具有较高的肿瘤突变负荷 (Tumor mutation burden, TMB), 这理论上可产生更多新抗原。然而, NEPC 常存在 STING 信号通路缺陷,导致其微环境呈现“干扰素沙漠”表型,即对免疫激活信号反应迟钝^[16]。这种内在的免疫惰性是其对当前免疫检查点抑制剂单药治疗反应不佳的重要原因。临床前研究表明, EZH2 抑制剂可能通过绕过或部分修复这些缺陷通路(例如通过 ERV-dsRNA 途径),恢复肿瘤对免疫攻击的响应性。

4.3 治疗启示

鉴于 NEPC 中 EZH2 的高表达和迫切的治疗需求，它可能是 EZH2 抑制剂联合 PD-1 阻断治疗的优先候选人群^[16]。治疗策略需要特别考虑如何克服其固有的“干扰素沙漠”表型。除了直接联合 PD-1 抑制剂外，进一步联合能够诱导免疫原性细胞死亡的化疗（如铂类）或放疗，可能产生“原位疫苗”效应，与 EZH2 抑制剂协同激活先天免疫和适应性免疫，从而改善治疗效果^[14]。

5 临床前与临床证据

5.1 临床前研究

在前列腺癌的临床前模型中，EZH2 抑制剂（如 CPI-1205、GSK126）与 PD-1/PD-L1 抗体的联合治疗已显示出显著疗效。研究证实，这种联合方案能够有效抑制肿瘤生长、延长荷瘤小鼠的生存期，并可能建立保护性的免疫记忆^[14]。一个关键发现是，在某些模型中，EZH2 抑制剂单药治疗可能因过早解除免疫抑制、导致 PD-L1 快速上调而未及时阻断，反而加速肿瘤生长。这强调了与 PD-1/PD-L1 阻断同步或序贯联合的必要性，以锁定免疫激活状态并防止免疫逃逸^[1]。

5.2 临床试验进展

目前，多项评估 EZH2 抑制剂联合免疫检查点抑制剂治疗实体瘤（包括前列腺癌）的临床试验正在进行中。虽然针对前列腺癌的成熟 III 期数据尚待公布，但早期临床试验正在探索不同联合方案的安全性和初步疗效。这些试验通常纳入经过多线治疗的晚期前列腺癌患者，旨在验证临床前观察到的协同作用^[15]。此外，一些试验正在探索更广泛的三联方案，例如将 EZH2 抑制剂与 PD-1 抑制剂及雄激素受体通路抑制剂或 PARP 抑制剂结合，以针对不同的耐药机制和患者亚群^[16]。

6 结语

EZH2 与 PD-1/PD-L1 轴在前列腺癌中的交互作用，深刻揭示了肿瘤微环境中表观遗传调控与免疫逃逸机制之间复杂而动态的网络。这种双重角色提示，EZH2 的功能高度依赖于肿瘤分子背景、疾病阶段及微环境构成。总之，前列腺癌的免疫治疗突破，有赖于从静态阻断转向动态重编程。通过多组学指导的精准医疗，将 EZH2 靶向治疗作为免疫微环境的“调节器”而非单纯的“抑制剂”，并与免疫检查点阻断在时序上精密协同，是最终实现肿瘤由“冷”转“热”、提升患者长期获益的关键路径。

参考文献

[1] MOREL KL, SHEAHAN AV, BURKHART DL, et al. EZH2 inhibition activates a dsRNA-STING-interferon stress axis that potentiates response to PD-1 checkpoint blockade in prostate cancer[J]. *Nature Cancer*, 2021, 2(4): 444-456.

[2] CIMADAMORE A, BOIXAREU C, SHARP A, et al. Novel Therapeutic Strategies for Metastatic Prostate Cancer Care[J].

European Urology, 2025, 88(5): 437-448.

[3] RUNCIE KD, DALLOS MC. Prostate Cancer Immunotherapy- Finally in From the Cold?[J]. *Current Oncology Reports*, 2021, 23(8): 88.

[4] TANG M, GONG M, LIU X, et al. Recent update on the development of EZH2 inhibitors and degraders for cancer therapy[J]. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2025, 299: 118106.

[5] JAMES JL, TAYLOR BC, AXELROD ML, et al. Polycomb repressor complex 2 suppresses interferon-responsive MHC-II expression in melanoma cells and is associated with anti-PD-1 resistance[J]. *Journal for Immunotherapy of Cancer*, 2023, 11(11).

[6] LIAO Y, CHEN CH, XIAO T, et al. Inhibition of EZH2 transactivation function sensitizes solid tumors to genotoxic stress[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2022, 119(3).

[7] MORTEZAE K. EZH2 regulatory roles in cancer immunity and immunotherapy[J]. *Pathology Research and Practice*, 2025, 270: 155992.

[8] HUANG R, WU Y, ZOU Z. Combining EZH2 inhibitors with other therapies for solid tumors: more choices for better effects[J]. *Epigenomics*, 2022, 14(22): 1449-1464.

[9] GODFREY J, LIU H, YU J, et al. Pembrolizumab for the treatment of disease relapse after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation[J]. *Blood Advances*, 2023, 7(6): 963-970.

[10] WANG X, HE J, DING G, et al. Overcoming resistance to PD-1 and CTLA-4 blockade mechanisms and therapeutic strategies[J]. *Frontiers in Immunology*, 2025, 16: 1688699.

[11] LABRIOLA MK, ATIQ S, HIRSHMAN N, et al. Management of men with metastatic castration-resistant prostate cancer following potent androgen receptor inhibition: a review of novel investigational therapies[J]. *Prostate Cancer and Prostatic Diseases*, 2021, 24(2): 301-309.

[12] PATEL D, MCKAY R, PARSONS JK. Immunotherapy for Localized Prostate Cancer: The Next Frontier?[J]. *The Urologic Clinics of North America*, 2020, 47(4): 443-456.

[13] FAY EK, GRAFF JN. Immunotherapy in Prostate Cancer[J]. *Cancers*, 2020, 12(7).

[14] WAN G, LI S, TANG Q, et al. An updated patent review of EZH2 inhibitors (2024-present)[J]. *Expert Opinion on Therapeutic Patents*, 2025, 35(6): 597-610.

[15] BOLDRINI L, FAVIANA P, GALLI L, et al. Multi-Dimensional Scaling Analysis of Key Regulatory Genes in Prostate Cancer Using the TCGA Database[J]. *Genes*, 2021, 12(9).

[16] BERNAL A, BECHLER AJ, MOHAN K, et al. The Current Therapeutic Landscape for Metastatic Prostate Cancer[J]. *Pharmaceuticals*, 2024, 17(3).