

组蛋白脱乙酰基酶及其抑制剂对肿瘤的作用

梁敬^{1,3} 韩莎² 姚静³ 孔庆胜²

¹曲阜师范大学生命科学学院, 济宁 273165; ²山东省出生缺陷研究与转化协同创新中心, 济宁 272067; ³济宁医学院基础医学院, 济宁 272067

通信作者: 孔庆胜, Email: jnyxykqs@163.com

【摘要】 肿瘤的发生和进展是遗传和表观遗传共同作用的结果。组蛋白脱乙酰化修饰作为重要的表观遗传修饰的一种, 对肿瘤的发生与发展有不可忽视的作用。组蛋白脱乙酰基酶在正常组织及细胞中的异常表达, 会促进肿瘤的发展, 并与肿瘤细胞的增殖和凋亡、血管生成、转移及耐药等方面相关, 成为肿瘤治疗的新靶点。组蛋白脱乙酰基酶抑制剂作为抗肿瘤药物显示出良好的应用前景。

【关键词】 组蛋白脱乙酰基酶类; 肿瘤转移; 抗肿瘤药; 组蛋白脱乙酰基酶抑制剂

基金项目: 国家自然科学基金(81603143); 山东省自然科学基金(ZR2013CM031)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-422X.2019.04.009

Effect of histone deacetylase and its inhibitor on tumor

Liang Jing^{1,3}, Han Sha², Yao Jing³, Kong Qingsheng²

¹Faculty of Life Sciences, Qufu Normal University, Jining 273165, China; ²Collaborative Innovation Center for Birth Defect Research and Transformation of Shandong Province, Jining 272067, China; ³College of Basic Medical, Jining Medical University, Jining 272067, China

Corresponding author: Kong Qingsheng, Email: jnyxykqs@163.com

【Abstract】 The occurrence and progress of tumor is the result of the interaction of heredity and epigenetics. Histone deacetylation modification, as an important epigenetic modification, plays an important role in tumorigenesis and development. The abnormal expression of histone deacetylase in normal tissues and cells promotes the development of tumor and is related to the proliferation and apoptosis, angiogenesis, metastasis and drug resistance of tumor cells, and becomes a new target of tumor therapy. Histone deacetylase inhibitors as anti-tumor drugs have a good prospect of application.

【Key words】 Histone deacetylases; Neoplasm metastasis; Antineoplastic agents; Histone deacetylase inhibitors

【Fund program】 National Natural Science Foundation of China (81603143); Natural Science Foundation of Shandong Province of China (ZR2013CM031)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-422X.2019.04.009

《2018 年全球癌症统计数据》指出, 2018 年全球将有约 1 810 万肿瘤新发病例及 960 万死亡病例, 其中亚洲在后者占近七成, 且中国肿瘤的发病率、死亡率均列全球首位^[1]。肿瘤的发病原因比较复杂, 如基因突变、缺失、重排和染色体异常等都能使肿瘤抑制基因和癌基因异常表达, 导致肿瘤的发生。表观遗传修饰作为一种重要的翻译后修饰, 其在肿瘤的发生和发展中发挥着重要的作用。组蛋白修饰是其中重要的一种修饰方式, 包括乙酰化、磷酸化、泛素化、糖基化等, 可在翻译后对组蛋白的末端进行修饰。其中, 乙酰化修饰主要是通过组蛋白乙酰转移酶及组蛋白脱乙酰基酶 (histone deacetylase, HDAC) 催化组蛋

白氨基末端的特定赖氨酸乙酰化和脱乙酰化, 调控基因的表达, 进而调节机体的生命活动。

HDAC 在包括肿瘤在内的多种疾病中表达失调, 影响基因转录和正常细胞行为。La Noce 等^[2]通过基因敲除实验发现, HDAC2 对维持骨肉瘤细胞的干细胞状态具有重要作用, 是控制骨肉瘤干细胞和肿瘤发生的关键因素。HDAC 与胃癌免疫逃逸相关因子 B7 同源基因 1 表达有关, 且在胃癌细胞中 HDAC3、6、7、8、10 和第Ⅲ类 HDAC (sirtuin, SIRT) 中的 SIRT1、3、5、6 的表达均高于正常胃组织^[3]。大量研究证明, HDAC 与肿瘤的增殖和凋亡、血管生成、转移及耐药等方面相关, 且 HDAC 抑制剂作为抗肿瘤药物显示

出良好的治疗效果。

1 HDAC

HDAC 是重要的表观调节因子,它可以调控组蛋白、染色质构象、蛋白质-DNA 相互作用,也能够介导多种病理生理状态的蛋白脱乙酰化。HDAC 为一大家族,共 18 种,根据其大小、生物活性和与酵母 HDAC 蛋白的序列同源性,分为 4 类,分别为 I、II、III、IV 类。I 类 HDAC 主要处于细胞核中,且在组织中普遍表达,为锌指依赖性蛋白酶,与酵母脱乙酰基酶 RPD3 蛋白高度同源,包括 HDAC1、2、3、8。II 类 HDAC 主要在细胞核和细胞质中表达,且具有组织特异性,与 I 类 HDAC 相同,II 类 HDAC 同为锌指依赖性蛋白酶,与酵母 HDA1 蛋白高度同源;II 类 HDAC 又分为 II a HDAC 和 II b HDAC 两种,II a HDAC 包含 HDAC4、5、7、9;II b HDAC 包含 HDAC6、10。III 类 HDAC 为 SIRT 蛋白家族,定位于细胞的不同位置,是一类依赖于烟酰胺腺嘌呤核苷酸(NAD^+)的蛋白酶,与酵母中 SIRT2 蛋白高度同源,包含 7 个成员,分别为 SIRT1~7。IV 类 HDAC 在细胞质中表达,为锌指依赖性蛋白酶,蛋白同源性介于 RPD3 和 HDA1 之间,只有 HDAC11 一个成员。

2 HDAC 与肿瘤细胞的增殖和凋亡

细胞的增殖和凋亡受细胞周期相关蛋白的调控,当细胞中细胞周期相关蛋白的表达发生异常时,细胞周期紊乱,细胞的增殖和凋亡发生失衡,最终促进肿瘤细胞的发生与发展。HDAC 可以通过调节细胞周期相关蛋白及因子活性,促进肿瘤细胞的增殖。胃癌细胞 SGC-7901 中 HDAC4 的表达升高或降低,均能影响胃癌的发展,研究发现 HDAC4 可通过抑制 p21 发挥抑制肿瘤发展的作用^[4]。TC24 为特异性较高的抑制 HDAC6 活性的化合物,它可以通过抑制 HDAC6 的表达影响胃癌细胞周期进程,促进细胞凋亡,降低 Bcl-2 和 cyclin B1 的表达从而发挥抑制肿瘤细胞增殖的作用^[5]。Ahn 和 Yoon^[6]发现降低 HDAC7 的表达可以抑制涎腺黏液表皮样癌 YD-15 和 MC3 细胞增殖和 c-Myc 表达,增强 p27 表达,并引起 G₂-M 期细胞周期阻滞。

HDAC 还可以通过调节细胞生长发育相关通路中的蛋白影响肿瘤细胞的增殖与凋亡。蛋白激酶 B (AKT)介导的信号通路是细胞存活的机制之一,且 AKT 的增加常与肿瘤有一定的相关性;抑制 AKT 介导的 HDAC3 表达和细胞周期蛋白依赖性激酶 (CDK2)Thr39 磷酸化能够影响肿瘤细胞从 S 期进入 G₂ 期,阻止细胞增殖^[7]。在 Notch3 信号通路中,Notch3 表达的差异会影响肿瘤的增殖与凋亡;Zhang

等^[8]研究发现 Notch3 过表达可以促进尿路上皮癌细胞的生长,HDAC 抑制剂 SAHA 可诱导 Notch3 乙酰化,并下调其表达,防止尿路上皮癌细胞增殖,诱导细胞周期阻滞。在 T 细胞急性淋巴细胞白血病细胞中,抑制 HDAC 可降低总 Notch3 水平和表面 Notch3 水平,并导致溶酶体中 Notch3 积累增加,促进细胞发生凋亡^[9]。

HDAC 抑制剂可以上调三阴性乳腺癌细胞中的程序性死亡受体-配体 1 的表达,使肿瘤的生长及增殖都受到抑制^[10]。在乳腺癌细胞中肿瘤抑制因子 miR-200c 的表达水平降低与 II a HDAC 类的成员表达水平呈负相关,HDAC 抑制剂可以通过调节靶向接头蛋白 CRKL 的 miR-200c 抑制乳腺癌细胞的增殖^[11]。姜黄素可以通过抑制 DNA 甲基转移酶 (DNMT)和 HDAC1/HDAC3 的活性抑制绒毛膜癌的更新,从而抑制肿瘤的发生与发展^[12]。

3 HDAC 与肿瘤血管生成

大量实验证实肿瘤血管生成主要由多种促血管生成因子调节,如白细胞介素-8 (interleukin-8, IL-8)、血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF)、纤维母细胞生长因子及血管生成素等。HDAC 通过对促血管生成相关因子的调控,参与肿瘤血管生成。IL-8 通过诱导上皮性卵巢癌 (epithelial ovarian cancer, EOC) 细胞存活、增殖、血管生成和转移,促进 EOC 的发展。在多种 EOC 细胞中,抑制 HDAC 能特异性诱导 IL-8 的表达,导致 HDAC 抑制剂的抗肿瘤效率降低^[13]。Kowshik 等^[14]发现降低 HDAC6 的表达可以抑制缺氧诱导的缺氧诱导因子-1 α (hypoxia-inducible factor-1 α , HIF-1 α)和 VEGF 的表达,抑制新血管的生成。作为 HDAC 抑制剂, MPT0G157 和 LBH589 均通过作用于热休克蛋白 90 (heat shock protein 90, HSP90)加速 HIF-1 α 的降解,进而下调 VEGF,从而达到抗肿瘤血管生成的作用^[15-16]。

Campbell 等^[17]还指出肿瘤细胞和肿瘤相关血管过度表达的整合素受体参与肿瘤血管生成,将腺相关病毒/噬菌体 (adeno-associated virus/phage, AAVP) 通过噬菌体衣壳上显示的双环 RGD4C 配体来靶向整合素,从而对肿瘤进行靶向治疗。HDAC 抑制剂 C1A 可以使 AAVP 介导的转基因表达增加高达 9 倍,提高 AAVP 的治疗价值。

4 HDAC 与肿瘤的侵袭和转移

肿瘤的侵袭与转移是肿瘤患者死亡的主要原因,也是临床肿瘤治疗的一个难点。在多种肿瘤中均发现 HDAC 对肿瘤的侵袭转移有促进作用。

降低 HDAC6 的表达能够干扰 HSP90 的伴侣功能,从而抑制食管癌细胞的迁移^[18];过表达 HDAC6 可以防止错误折叠的蛋白发生降解,促进肿瘤的生长与转移^[19]。HDAC4 在磷酸化及去磷酸化状态的转化过程中进行细胞质-细胞核穿梭而达到调控基因表达的作用,其中 PP1 α /PP2A 是 HDAC4 功能的关键调节因子。在卵巢癌细胞核中通过共定位 PP1 α 诱导的 HDAC4 积累,使 p21 的 mRNA 与蛋白表达受到抑制,进而促进 EOC 细胞的增殖和迁移^[20];SIRT6 可能通过调控 Notch3 的表达,调节细胞周期素 D1 和表皮生长因子受体的表达,抑制胶质瘤细胞迁移和侵袭^[21]。HDAC5 与非小细胞肺癌细胞中的抑癌基因 miR-589-5p 呈负相关;过表达 HDAC5 可使肿瘤细胞中多个细胞周期和上皮-间质转化驱动因子明显增加,特别是 Twist1、基质金属蛋白酶(MMP)-2、MMP-9 和 Vimentin,而在 HDAC5 沉默的非小细胞肺癌细胞中则明显降低^[22]。

突变型黑色素瘤细胞膜上的转移抑制因子 PMCA4b 可以降低细胞的迁移能力;使用 HDAC 抑制剂处理黑色素瘤细胞,可提高细胞中 PMCA4b 的表达,有效抑制 A375 细胞的迁移能力^[23]。用 HDAC3 的特异性抑制剂处理前列腺癌细胞,发现抑制 HDAC3 可以阻止肿瘤细胞的转录,抑制上皮-间质转化,阻止肿瘤的转移^[24]。

5 HDAC 与肿瘤耐药

药物治疗是目前抗肿瘤的主要方法,但肿瘤耐药性无法避免,最终导致抗肿瘤治疗失败、肿瘤复发、肿瘤患者死亡。而 HDAC 与肿瘤的耐药性密切相关。Luo 等^[25]将 A549 细胞暴露于浓度逐渐增加的西达本胺(HDAC 抑制剂),建立抗西达本胺的非小细胞肺癌细胞株 A549-CHI-R;研究发现相对于亲本 A549 细胞,A549-CHI-R 细胞中 HDAC 活性更高且 HDAC1 蛋白质降解被抑制;改变细胞中 HDAC1 的表达,A549-CHI-R 细胞表现出对西达本胺的抗性增加(8.6 倍)。甲状腺瘤细胞株 SW579 经放射处理后,HDAC1、2、4、6 蛋白表达升高。且在敲低 HDAC1、2、4、6 后,肿瘤细胞的放射敏感性显著提高,放射处理后肿瘤细胞数量明显减少^[26]。

6 HDAC 抑制剂

目前临床上使用的抗肿瘤药物疗法主要有细胞毒性化学疗法、靶向疗法和免疫疗法,但肿瘤最终会对大多数全身疗法产生耐药;此外,除肿瘤细胞外,抗肿瘤药物还以正常的细胞为靶点,造成细胞损伤或在免疫治疗的情况下,导致自身免疫疾病的不适当激活,产生较大的不良反应。HDAC 抑制剂是一种新型

的小分子治疗药物,伏立诺他、罗米地辛、贝利司他和帕比司他这 4 种 HDAC 抑制剂已被美国食品药品监督管理局批准为抗肿瘤药物^[27]。虽然 HDAC 抑制剂有很好的发展前景,但作为单一的抗肿瘤药物,亦表现出肿瘤的耐药性及其他不良反应,使得在肿瘤治疗过程中有很大的局限性。将抗肿瘤药物与其他化学治疗剂联合使用可以降低药物的毒性及耐药性,最大限度地提高药物疗效。所以,将 HDAC 抑制剂与其他化学治疗剂联合使用以提高抗肿瘤的疗效及减少不良反应。HDAC6 选择性抑制剂 ACY241 与免疫调节药物和蛋白酶体抑制剂联合使用,显示出抗多发性骨髓瘤细胞活性的作用^[28]。DNA 甲基化酶抑制剂和 HDAC 抑制剂联合使用,可以通过同时靶向多种途径,将经过上皮-间质转化的高侵袭性三阴性乳腺癌细胞重新编程,降低其侵袭性^[29]。HDAC 抑制剂伏立诺他与组织型转谷氨酰胺酶转运抑制剂共同作用于肿瘤细胞,增强了其抗肿瘤作用^[30]。

7 结语

HDAC 在肿瘤的增殖、凋亡、血管生成、转移及耐药等方面均发挥重要作用,已成为临床上治疗肿瘤的靶点,但其作用机制复杂,需要进一步的深入研究。HDAC 抑制剂作为小分子抗肿瘤药物,在实验阶段与临床阶段均显示出了良好的抗肿瘤效果,虽然它具有一定的局限性,但与其他化疗药物联合应用表现出的协同抗肿瘤作用是治疗肿瘤的一个突破,显示出很大的应用前景。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68(6): 394-424. DOI: 10.3322/caac.21492.
- [2] La Noce M, Paino F, Mele L, et al. HDAC2 depletion promotes osteosarcoma's stemness both in vitro and in vivo: a study on a putative new target for CSCs directed therapy[J]. J Exp Clin Cancer Res, 2018, 37(1): 296. DOI: 10.1186/s13046-018-0978-x.
- [3] Deng R, Zhang P, Liu W, et al. HDAC is indispensable for IFN-gamma-induced B7-H1 expression in gastric cancer[J]. Clin Epigenetics, 2018, 10(1): 153. DOI: 10.1186/s13148-018-0589-6.
- [4] Kang ZH, Wang CY, Zhang WL, et al. Histone deacetylase HDAC4 promotes gastric cancer SGC-7901 cells progression via p21 repression [J]. PLoS One, 2014, 9(6): e98894. DOI: 10.1371/journal.pone.0098894.
- [5] Dong J, Zheng N, Wang X, et al. A novel HDAC6 inhibitor exerts an anti-cancer effect by triggering cell cycle arrest and apoptosis in gastric cancer[J]. Eur J Pharmacol, 2018, 828: 67-79. DOI: 10.1016/j.ejphar.2018.03.026.

- [6] Ahn MY, Yoon JH. Histone deacetylase 7 silencing induces apoptosis and autophagy in salivary mucoepidermoid carcinoma cells[J]. *J Oral Pathol Med*, 2017, 46(4): 276-283. DOI: 10.1111/jop.12560.
- [7] Hung KC, Lin ML, Hsu SW, et al. Suppression of Akt-mediated HDAC3 expression and CDK2 T39 phosphorylation by a bichalcone analog contributes to S phase retardation of cancer cells[J]. *Eur J Pharmacol*, 2018, 829: 141-150. DOI: 10.1016/j.ejphar.2018.04.017.
- [8] Zhang H, Liu L, Liu C, et al. Notch3 overexpression enhances progression and chemoresistance of urothelial carcinoma[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(21): 34362-34373. DOI: 10.18632/oncotarget.16156.
- [9] Pinazza M, Ghisi M, Minuzzo S, et al. Histone deacetylase 6 controls Notch3 trafficking and degradation in T-cell acute lymphoblastic leukemia cells[J]. *Oncogene*, 2018, 37(28): 3839-3851. DOI: 10.1038/s41388-018-0234-z.
- [10] Terranova-Barberio M, Thomas S, Ali N, et al. HDAC inhibition potentiates immunotherapy in triple negative breast cancer [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(69): 114156-114172. DOI: 10.18632/oncotarget.23169.
- [11] Bian X, Liang Z, Feng A, et al. HDAC inhibitor suppresses proliferation and invasion of breast cancer cells through regulation of miR-200c targeting CRKL[J]. *Biochem Pharmacol*, 2018, 147: 30-37. DOI: 10.1016/j.bcp.2017.11.008.
- [12] Peng Z, Zhou W, Zhang C, et al. Curcumol controls choriocarcinoma stem-like cells self-renewal via repression of DNA methyltransferase (DNMT)- and histone deacetylase (HDAC)-mediated epigenetic regulation[J]. *Med Sci Monit*, 2018, 24: 461-472.
- [13] Gatla HR, Zou Y, Uddin MM, et al. Histone deacetylase (HDAC) inhibition induces I κ B kinase (IKK)-dependent interleukin-8/CXCL8 expression in ovarian cancer cells[J]. *J Biol Chem*, 2017, 292(12): 5043-5054. DOI: 10.1074/jbc.M116.771014.
- [14] Kowshik J, Giri H, Kishore TK, et al. Ellagic acid inhibits VEGF/VEGFR2, PI3K/Akt and MAPK signaling cascades in the hamster cheek pouch carcinogenesis model [J]. *Anticancer Agents Med Chem*, 2014, 14(9): 1249-1260.
- [15] Huang YC, Huang FI, Mehndiratta S, et al. Anticancer activity of MPT0G157, a derivative of indolylbenzenesulfonamide, inhibits tumor growth and angiogenesis [J]. *Oncotarget*, 2015, 6(21): 18590-18601. DOI: 10.18632/oncotarget.4068.
- [16] Yao ZG, Li WH, Hua F, et al. LBH589 inhibits glioblastoma growth and angiogenesis through suppression of HIF-1 α expression[J]. *J Neuropathol Exp Neurol*, 2017, 76(12): 1000-1007. DOI: 10.1093/jnen/nlx088.
- [17] Campbell S, Suwan K, Waramit S, et al. Selective inhibition of histone deacetylation in melanoma increases targeted gene delivery by a bacteriophage viral vector[J]. *Cancers (Basel)*, 2018, 10(4): pii: cancers10040125. DOI: 10.3390/cancers10040125.
- [18] Tao H, Chen YY, Sun ZW, et al. Silence of HDAC6 suppressed esophageal squamous cell carcinoma proliferation and migration by disrupting chaperone function of HSP90[J]. *J Cell Biochem*, 2018, 119(8): 6623-6632. DOI: 10.1002/jcb.26841.
- [19] Wu YW, Hsu KC, Lee HY, et al. A novel dual HDAC6 and tubulin inhibitor, MPT0B451, displays anti-tumor ability in human cancer cells in vitro and in vivo [J]. *Front Pharmacol*, 2018, 9: 205. DOI: 10.3389/fphar.2018.00205.
- [20] Shen YF, Wei AM, Kou Q, et al. Histone deacetylase 4 increases progressive epithelial ovarian cancer cells via repression of p21 on fibrillar collagen matrices[J]. *Oncol Rep*, 2016, 35(2): 948-954. DOI: 10.3892/or.2015.4423.
- [21] Chen X, Li D, Gao Y, et al. Histone deacetylase SIRT6 inhibits glioma cell growth through down-regulating NOTCH3 expression [J]. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*, 2018, 50(4): 417-424. DOI: 10.1093/abbs/gmy019.
- [22] Liu C, Lv D, Li M, et al. Hypermethylation of miRNA-589 promoter leads to upregulation of HDAC5 which promotes malignancy in non-small cell lung cancer [J]. *Int J Oncol*, 2017, 50(6): 2079-2090. DOI: 10.3892/ijo.2017.3967.
- [23] Hegedus L, Padanyi R, Molnar J, et al. Histone deacetylase inhibitor treatment increases the expression of the plasma membrane Ca²⁺ pump PMCA4b and inhibits the migration of melanoma cells independent of ERK [J]. *Front Oncol*, 2017, 7: 95. DOI: 10.3389/fonc.2017.00095.
- [24] McLeod AB, Stice JP, Wardell SE, et al. Validation of histone deacetylase 3 as a therapeutic target in castration-resistant prostate cancer[J]. *Prostate*, 2018, 78(4): 266-277. DOI: 10.1002/pros.23467.
- [25] Luo S, Ma K, Zhu H, et al. Molecular, biological characterization and drug sensitivity of chidamide-resistant non-small cell lung cancer cells[J]. *Oncol Lett*, 2017, 14(6): 6869-6875. DOI: 10.3892/ol.2017.7060.
- [26] Wang Y, Jin T, Dai X, et al. Histone deacetylase enzyme silencing using shRNAs enhances radiosensitivity of SW579 thyroid cancer cells[J]. *Mol Med Rep*, 2016, 14(4): 3509-3516. DOI: 10.3892/mmr.2016.5711.
- [27] Yoon S, Eom GH. HDAC and HDAC inhibitor: from cancer to cardiovascular diseases [J]. *Chonnam Med J*, 2016, 52(1): 1-11. DOI: 10.4068/cmj.2016.52.1.1.
- [28] Bae J, Hideshima T, Tai YT, et al. Histone deacetylase (HDAC) inhibitor ACY241 enhances anti-tumor activities of antigen-specific central memory cytotoxic T lymphocytes against multiple myeloma and solid tumors[J]. *Leukemia*, 2018, 32(9): 1932-1947. DOI: 10.1038/s41375-018-0062-8.
- [29] Su Y, Hopfinger NR, Nguyen TD, et al. Epigenetic reprogramming of epithelial mesenchymal transition in triple negative breast cancer cells with DNA methyltransferase and histone deacetylase inhibitors [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2018, 37(1): 314. DOI: 10.1186/s13046-018-0988-8.
- [30] Carbone C, Di Gennaro E, Piro G, et al. Tissue transglutaminase (TG2) is involved in the resistance of cancer cells to the histone deacetylase (HDAC) inhibitor vorinostat [J]. *Amino Acids*, 2017, 49(3): 517-528. DOI: 10.1007/s00726-016-2338-5.

(收稿日期:2019-01-10 修回日期:2019-02-28)

(本文编辑:孙娜)