

组蛋白脱乙酰酶抑制剂的抗癌作用

楼文珠 孙雪燕 李龙珠 宋梦婉 陶 晶 郭俊明*

(宁波大学医学院生化室, 宁波 315211)

摘要 组蛋白乙酰转移酶和组蛋白脱乙酰酶分别催化组蛋白的乙酰化和脱乙酰基反应, 调节组蛋白的乙酰化水平, 从而调控基因表达。这些过程与恶性肿瘤的发生具有密切的关系。组蛋白脱乙酰酶抑制剂通过增加细胞内组蛋白的乙酰化程度, 调节多种基因的表达水平, 抑制肿瘤细胞的增殖、诱导细胞分化和凋亡。该文从抑制细胞增殖、诱导细胞分化、诱导细胞凋亡和抗血管形成等4个方面介绍组蛋白脱乙酰酶抑制剂的抗癌机制, 并简要介绍它们的分类。

关键词 组蛋白脱乙酰酶抑制剂; 肿瘤; 抗癌作用; 表观遗传

组蛋白乙酰转移酶(histone acetyltransferase, HAT)和组蛋白脱乙酰酶(histone deacetylase, HDAC)分别对组蛋白进行乙酰化和脱乙酰化修饰, 调节组蛋白的乙酰化水平, 从而实现对基因表达的表观遗传调控(图1)。HDAC抑制剂(histone deacetylase inhibitor)通过其功能基团与HDAC的Zn²⁺形成螯合物, 抑制HDAC的活性, 从而增加细胞内组蛋白的乙酰化程度, 提高靶基因的表达水平^[1]。

HDAC抑制剂是近年来抗肿瘤药物研究领域中的热点之一。曲古抑菌素A (trichostatin A, TSA)是第一个被发现的具有抗肿瘤活性的天然HDAC抑制剂^[2]。日本学者Yoshida等^[2]首次发现, TSA以非竞争性方式抑制小鼠乳腺癌细胞中HDAC的活性, 随后其它HDAC抑制剂先后被发现或人工合成^[3]。第一个被美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准上市的可用于肿瘤治疗的HDAC抑制剂是伏立诺他(vorinostat)。它是TSA的结构类似物, 又称N-辛二酰苯胺异羟肟酸(suberoylanilide hydroxamic acid, SAHA), 于2006年被批准可用于T-细胞淋巴瘤的治疗^[4]。Romidepsin (又称Depsipeptide或FK228)是第2种被FDA批准上市的HDAC抑制剂, 于2009年被批准可用于T-细胞淋巴瘤的治疗^[5]。现在, 超过15种HDAC抑制剂类抗肿瘤药物成功进入临床前或临床试验阶段, 显示出该类药物的广泛应用前景。

1 HDAC抑制剂的抗癌机制

HDAC抑制剂抗癌机制是多样的, 包括抑制细胞增殖、诱导细胞分化、诱导细胞凋亡和抗血管形

成等^[1]。

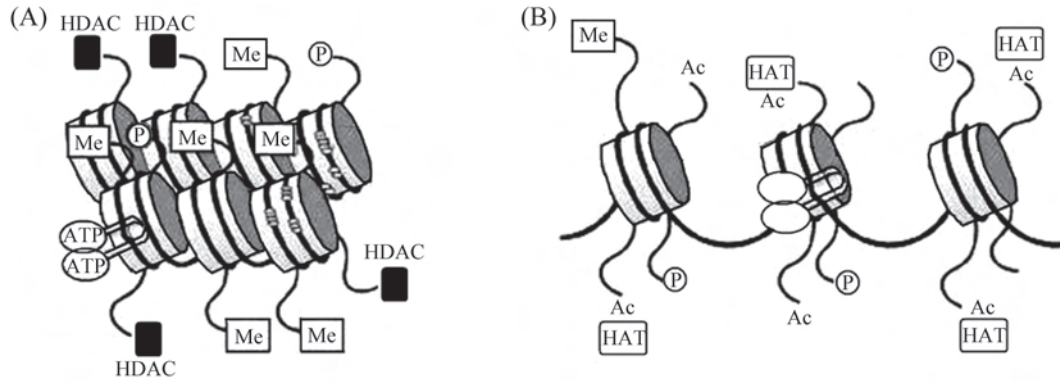
1.1 抑制细胞增殖

细胞增殖与细胞周期的运转有密切的关系, 调控细胞周期可以影响到细胞增殖。HDAC抑制剂的阻断细胞周期进程的作用对于其发挥抑制细胞生长的效应具有非常重要的意义。细胞周期素依赖的蛋白激酶抑制因子P21蛋白是最早发现的受HDAC抑制剂调控的蛋白质之一。它的功能涉及细胞进程中的很多事件, 如DNA损伤修复和细胞分化等。在多种肿瘤细胞中, HDAC抑制剂可以促进该基因表达, 从而阻滞细胞周期^[6-7]。P21表达水平的增加可抑制细胞周期素(cyclin)/细胞周期素依赖的蛋白激酶(cyclin-dependent kinase, CDK)复合物的活性, 从而导致细胞周期阻滞于G₀/G₁期或G₂/M期。HDAC抑制剂诱导的细胞周期阻滞还可通过影响P27的表达水平来实现^[8-9]。HDAC抑制剂引起的组蛋白乙酰化程度的升高, 可以稳定细胞内一种重要的抑癌蛋白——P53的活性, 导致细胞周期阻止^[3]。这表明, HDAC抑制剂影响细胞周期进程涉及多个细胞周期调控相关蛋白。HDAC抑制剂介导的细胞生长抑制是通过作用于染色质结构的特定部位并引起基因表达的变化。HDAC抑制剂, 如: TSA可导致乙酰化形式的组蛋白积累, 还可通过降低肿瘤细胞进入有丝分裂的

收稿日期: 2011-04-26 接受日期: 2011-06-03

浙江省新苗人才计划(No.200959)和宁波市自然科学基金(No.2010 A610044)资助项目

*通讯作者。Tel: 0574-87600758, Fax: 0574-87608638, E-mail: guojunming@nbu.edu.cn



组蛋白的翻译后甲基化、磷酸化或者乙酰化修饰可以改变核小体的结构。核小体的结构受到组蛋白乙酰转移酶(HAT)和组蛋白脱乙酰酶(HDAC)以及其它调控因子的调控。A: DNA甲基化和组蛋白脱乙酰基诱导形成紧密型染色质结构, 阻止基因转录; B: 组蛋白乙酰化和DNA脱甲基松弛染色质结构, 激活基因转录。(根据参考文献[1]作适应修改)

Post-translational modification of histone by methylation (Me), phosphorylation (P) or acetylation (Ac) can alter nucleosome structure. Nucleosome structure can be regulated by histone acetyltransferases (HATs) and histone deacetylases (HDACs) and other regulators. A: DNA methylation and histone deacetylation induce a closed-chromatin configuration and transcriptional repression; B: histone acetylation and demethylation of DNA relaxes chromatin, and allows transcriptional activation. (adapted from reference [1])

图1 染色质结构调控转录的活性

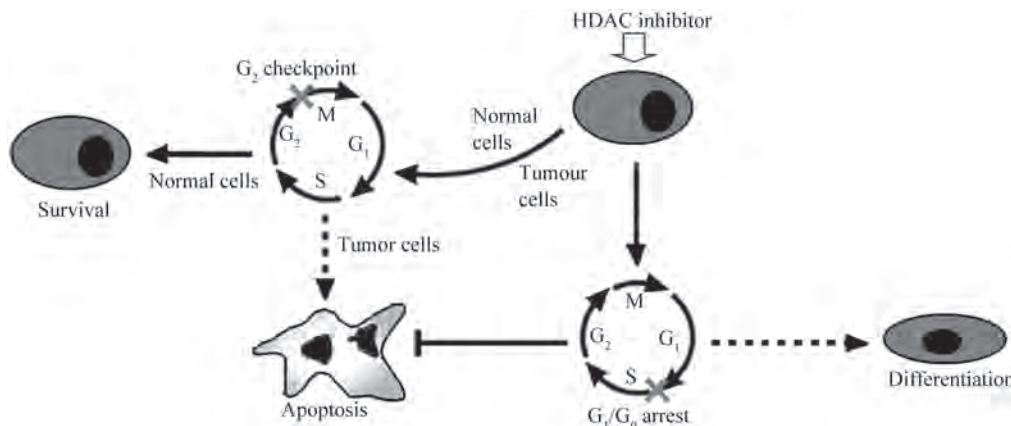
Fig.1 Chromatin structure regulates transcriptional activity

能力, 最终影响细胞周期进程^[10]。本课题组研究发现, 4-苯基丁酸抗癌机制的靶点也包括细胞周期相关蛋白, 而且它对不同分化程度胃癌细胞的生长均有明显的抑制作用, 说明了HDAC抑制剂具有较广的抗癌谱。

1.2 诱导细胞分化

细胞分化与肿瘤的发生、发展有非常重要的关

系。细胞经诱导分化后, 细胞生长速度减慢。研究证实, HDAC抑制剂有诱导肿瘤细胞分化的作用(图2)^[1]。Shen等^[11]发现, 2-丙基戊酸(2-propylpentanoic acid; 又称valproic acid, VPA)通过促进碘化钠共输送体和甲状腺球蛋白的表达诱导甲状腺癌细胞分化, 显示出癌细胞向正常细胞分化的趋势。先期研究中, Yoshida等^[12]已经发现TSA具有诱导分化的作用;



在正常细胞和肿瘤细胞中, HDAC抑制剂以相同的程度提高组蛋白的乙酰化水平。正常细胞通过G₂检查点并生存下来。但是, 肿瘤细胞复制其DNA, 随后经历凋亡。阻止在G₁的细胞抑制凋亡, 且与细胞分化有关。(根据参考文献[1]作适应修改)

HDAC inhibitors acetylate histones in normal and tumour cells to the same extent. Normal cells undergo a G₂ checkpoint and survive. However, tumour cells can replicate their DNA and subsequently undergo apoptosis. Arrest of cells in G₁ inhibits apoptosis and is associated with differentiation. (adapted from reference [1])

图2 HDAC抑制剂调节细胞的生长、生存和分化

Fig.2 Regulation of cell growth, survival and differentiation by HDAC inhibitors

Uchida等^[12]后来又证明, 异羟肟酸(hydroxamic acids)及其衍生物(如SAHA和TSA)均可使子宫内膜腺癌细胞分化, 表现为细胞形态向正常细胞形态的转化, 而功能上出现合成糖原能力的增加和分泌性时相特异性蛋白(如: 妊娠相关子宫内膜蛋白glycodelin)的表达水平升高等, 而后者是HDAC抑制剂发挥诱导分化作用的关键分子。

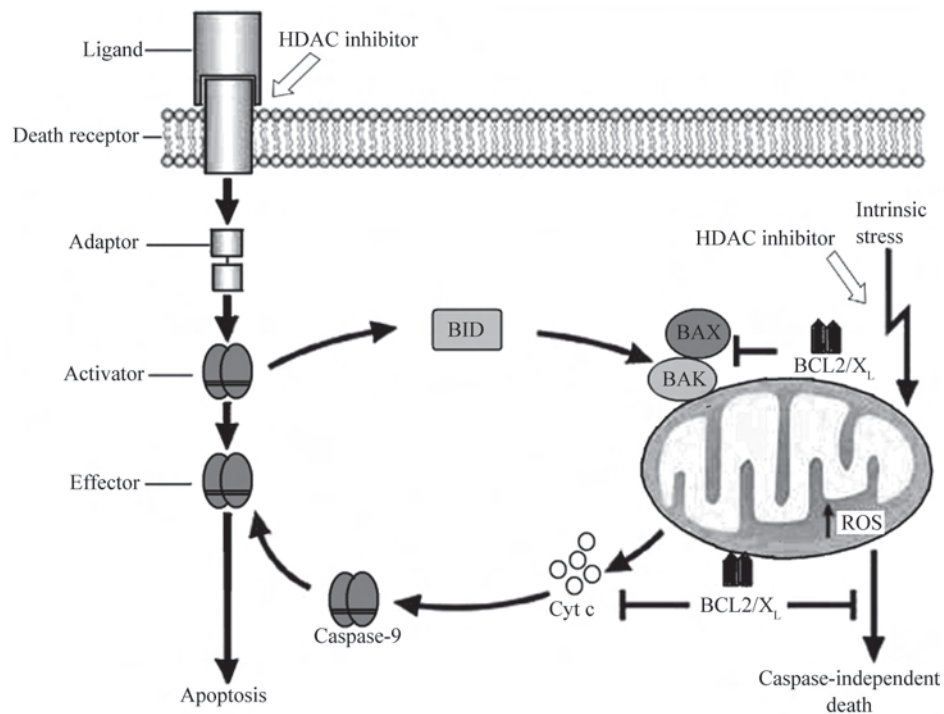
1.3 诱导细胞凋亡

细胞凋亡的异常是肿瘤发生的重要原因之一, 诱导细胞凋亡是许多抗癌药物的作用机制之一。HDAC抑制剂破坏了细胞内凋亡和抗凋亡机制之间的平衡, 诱导促凋亡基因(如: *Bmf*、*Bim*、*TRAIL*和*DR5*等)的表达^[3], 通过死亡受体途径和内在凋亡途径诱导肿瘤细胞凋亡(图3)。有研究显示, SAHA可激活转录因子E2F1, 进而诱导促凋亡蛋白Bim和凋亡信号调节激酶1 (apoptosis signal-regulating kinase 1, ASK1)的表

达, 再通过内在凋亡途径诱导肿瘤细胞发生凋亡(图4)^[13]。另一项研究显示, HDAC抑制剂LAQ824使白血病细胞内产生较多的活性氧、诱导P21和pRb脱磷酸化、引起酸性鞘磷脂酶依赖性神经酰胺生成增加、导致线粒体损伤等, 最终引起细胞凋亡^[14]。这表明, LAQ824介导的细胞凋亡是一个多因素参与的过程, 涉及到多个靶分子的参与。

1.4 抗血管形成

血管生成是肿瘤转移的一个重要特点, 抑制血管形成是目前肿瘤研究领域中的重点之一。有些HDAC抑制剂在抑制肿瘤血管生成方面也显示出良好的作用, 如一种新型HDAC抑制剂N-羟基-7-(2-萘基硫代) heptanamide [N-hydroxy-7-(2-naphthylthio) heptanamide, HNHA]主要通过抑制血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)及其受体(VEGFR)的活性而强有力地抑制血管生成^[15]。这种



死亡受体途径由死亡受体的配体触发, 导致受体结合接头蛋白, 招募和激活膜近端的激活型半胱天冬氨酸蛋白酶。这些半胱天冬氨酸蛋白酶进一步激活下游的效应型半胱天冬氨酸蛋白酶。内在凋亡途径由内源性刺激因素激活, 通过凋亡前体蛋白BCL2 (BAX/BAK)破坏线粒体膜的完整性。HDAC抑制剂也可使线粒体产生活性氧, 然后通过非半胱天冬氨酸蛋白酶依赖方式诱导细胞凋亡。(根据参考文献[1]作适应修改)

The death-receptor pathway is triggered by the ligation of death receptors, which results in binding of adaptor proteins and the recruitment and activation of membrane-proximal activator caspases. These caspases in turn activate downstream effector caspases. The intrinsic apoptotic pathway is activated by internal stresses that induce mitochondrial membrane disruption mediated by pro-apoptotic BCL2 proteins (BAX/BAK). HDAC inhibitors might still induce cell death in the absence of caspase activation after the production of reactive oxygen species (ROS). (adapted from reference [1])

图3 HDAC抑制剂诱导凋亡

Fig.3 Induction of apoptosis by HDAC inhibitors

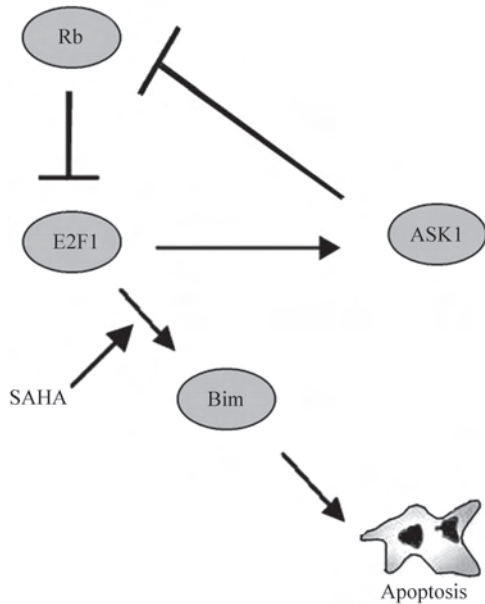


图4 SAHA处理引起的ASK1作用于E2F1-Bim凋亡途径的反馈调节模型(根据参考文献[13]作适应修改)

Fig.4 A model of feedback regulation of ASK1 on the E2F1-Bim apoptotic pathway in response to SAHA treatment (adapted from reference [13])

抗血管形成作用不仅经体内、体外实验证实,还与其它抗肿瘤作用(如:细胞周期影响、诱导细胞凋亡和分化等)同时出现,提示HDAC抑制剂通过多种途径实现抗癌作用(图5)^[15-16]。另外,还有研究发现,HDAC抑制剂不仅抑制癌细胞内缺氧诱导因子-1 α (hypoxia-inducible factor-1 α , HIF-1 α)的表达,而且可加速其降解^[17]。由此可见,HDAC抑制剂发挥抗血管形成作用的靶分子包括VEGF、VEGFR和HIF-1 α 等常见的具有促进血管形成和改善细胞缺氧状态有关的蛋白质因子。

2 HDAC抑制剂的分类

天然HDAC抑制剂已有十几种之多,加上人工合成的类似物,这些抑制剂达几十种,且不断有关于新抑制剂的报道。按结构不同,可将HDAC抑制剂分为以下几类:(1) 异羟肟酸类,如: TSA、SAHA、LAQ824、belinostat、LAQ824、panobinostat、CRA-024781、vorinostat、SB639、ITF-2357和JNJ-16241199;(2) 短链脂肪酸类,如: VPA;(3) 环肽类,如: 玉米圆斑病菌毒素(*Helminthosporium carbonum* toxin, HC-toxin)、trapoxin (TPX)和chlamydocin等;(4) 其它类别,包括: ① 苯胺类,如: 他地那兰(tacedinaline, CI-994)、MS-275和

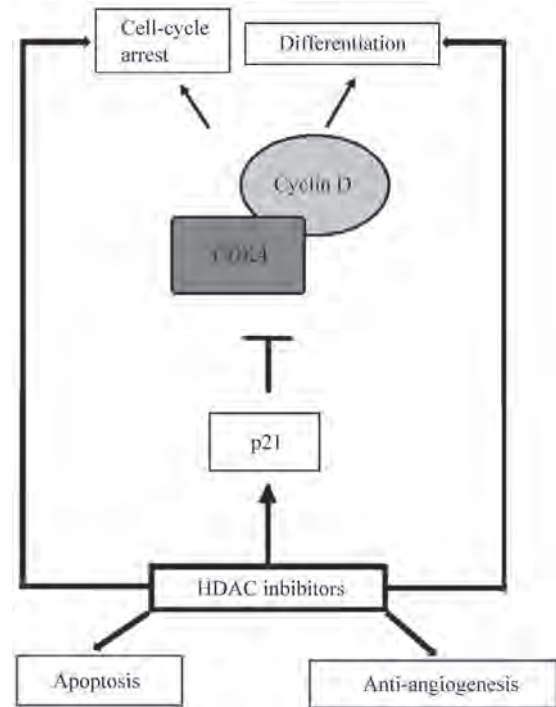


图5 HDAC抑制剂在人类癌症中的多种效应(根据参考文献[16]作适应修改)

Fig.5 Multiple effects of HDAC inhibitors in human cancer (adapted from reference [16])

MGCD-0130; ②天然产物类,如: FK228等。现将主要的几种类别分述如下(表1)。

2.1 异羟肟酸类

异羟肟酸类HDAC抑制剂由环、脂肪链和异羟肟酸等三部分组成。它们是目前研究得最多、最深入的一类HDAC抑制剂,主要包括TSA、SAHA、LAQ824、pyroxamide、CBHA、oxamflatin、scriptaid、MM232等。TSA是HDAC的可逆抑制剂,通过影响与组蛋白脱乙酰化作用有关的基因表达抑制多种肿瘤细胞的生长。有报道说明, TSA能够增加p21的表达水平,阻断神经胶质瘤细胞的周期运转,从而抑制细胞增殖^[18]。张波等^[19]发现, TSA可引起结肠癌细胞中抑癌基因——DNA结合抑制因子4 (inhibitor of DNA binding 4, ID4)的表达增强,从而抑制癌细胞的生长。抑癌基因表观遗传沉默是其功能失活的一种机制,组蛋白脱乙酰酶抑制剂能够有效地逆转受到表观遗传沉默的抑癌基因的重新表达(图1),这为结直肠癌的治疗提供了新的途径。SAHA是使用最多的HDAC抑制剂,已取得了较好的抗肿瘤效果且未发现严重的毒副作用^[13]。最近, Kim等^[20]发现, SAHA

表1 组蛋白脱乙酰酶抑制剂的分类

Table 1 The classification of histone deacetylase inhibitors

分类	结构特点	主要成员	抗癌机制	参考文献
Classification	Structural characteristics	Main members	Anticancer mechanisms	References
Hydroxamic acid compounds	ring, aliphatic chain, Hydroxamic acid	TSA, SAHA, LAQ824, pyroxamide, CBHA, oxamflatin, scriptaid, and MM232	Apoptosis, differentiation, cell-cycle arrest	[13,18-21]
Short-chain fatty acids	Short-chain fatty acid	Butyric acid, valproic acid, Benzene acid, and their salts	Apoptosis, differentiation, cell-cycle arrest	[22] [23,25]
Cyclic peptide compounds	Cyclic peptide	HC-toxin, TPX, and chlamydocin	Apoptosis, cell-cycle arrest	[26-27]
Benzamides derivative	Benzamide	MS-275	Cell-cycle arrest	[28]
Poxy ketone compound	Diepoxy ketone	depudecin	Differentiation, cell-cycle arrest	[29]

对化疗药物具有增敏作用。他们发现, SAHA能有效降低多药耐药蛋白2 (multidrug resistance protein 2, MRP2)的表达, 从而增加化疗药物的细胞杀伤作用。LAQ824是根据TSA和SAHA的结构设计合成的新型HDAC抑制剂, 具有较广的抗癌谱。在慢性淋巴细胞白血病的细胞实验中, Dubovsky等^[21]发现, 联用LAQ824和甲基化抑制剂5-杂氮脱氧胞嘧啶核苷(5-aza-2-deoxycytidine, 5-Aza-CdR)可增强白血病细胞的免疫源性。这一实验结果为慢性淋巴细胞白血病的免疫治疗提供了新思路。

2.2 短链脂肪酸类

这是HDAC抑制剂中结构比较简单的一类, 主要有正丁酸、VPA和苯丁酸及其盐类化合物。Cheriyath等^[22]报道, 丁酸钠通过诱导细胞凋亡抑制多发性骨髓瘤细胞的生长。另有研究发现, 丁酸钠可增强5-Aza-CdR对人胃癌细胞的生长抑制作用^[23]。DNA甲基化修饰和组织蛋白修饰是表观遗传调控基因表达的2种主要方式^[24]。上述结果说明, 两种表观遗传调控方式在抗肿瘤方面有时具有协同作用。本课题组最近实验发现, 4-苯基丁酸通过阻止细胞于G₀/G₁期和G₂/M期而使胃癌MGC-803和SGC-7901细胞的生长受到抑制, 说明短链脂肪酸的衍生物也具有抗癌作用。VPA为含有8个碳原子的短链脂肪酸, 是γ-氨基丁酸(γ-amino-butyric acid, GABA)受体的增敏剂, 有良好的抗惊厥和保护大脑皮质神经元的作用, 是一种临床应用多年的抗惊厥类药物。近年来研究发现, 它也是一种较理

想的HDAC抑制剂。VPA通过下调CDK1、CDK2、CDK4和cyclin B, 上调p21和p27的表达抑制前列腺癌细胞的生长^[25]。

2.3 环肽类

环肽类HDAC抑制剂是目前HDAC抑制剂中结构最复杂的一类物质。其作用方式与羟肟酸类抑制剂基本一致——环肽部分与酶活性位点外侧绑定后, 功能基团通过氨基酸侧链被引入酶的管状通道内, 与活性位点的Zn²⁺结合。环肽类HDAC抑制剂具有对HDAC的纳摩尔级抑制作用。根据是否含有硫, 可以把环肽类HDAC抑制剂区分为不含硫抑制剂和含硫抑制剂两大类^[26]。含硫环肽类HDAC抑制剂有HC-toxin、TPX和chlamydocin等。它们是从抗寄生虫或抗增殖作用的天然化合物中筛选得到的, 所显示的不可逆抑制组蛋白乙酰化作用与其所含的环氧酮结构有关。trapoxin A和trapoxin B是从*Helicoma ambiens*菌中分离出来的, 在结构上前者含有一个哌啶酸残基而后者含脯氨酸残基^[27]。不含硫环肽类HDAC抑制剂种类繁多、功能广泛^[26]。

2.4 其他类别

HDAC抑制剂恩替诺特(entinostat, MS-275)和depudecin等的结构与以上三种类型的结构均不相同, 是结构比较特殊的HDAC抑制剂。MS-275是苯甲酰胺类衍生物(benzamides derivative), 已被证明对多种肿瘤细胞的生长有抑制作用^[28]。depudecin具有两个环氧酮结构, 这种特殊结构可能是它发挥作用的功能基团^[29]。

3 HDAC抑制剂在抗癌应用中的优缺点

与其它抗癌药物一样, HDAC抑制剂作为新型抗癌药物也有其优缺点。它们的优点主要表现在: (1) 对正常细胞的影响较小。HDAC抑制剂最大优点在于其对肿瘤细胞的选择性大于对正常细胞的选择性(图2)。HDAC抑制剂能影响癌细胞中与细胞增殖和分化有关的蛋白质的表达, 增加抑癌基因的表达和减少抗凋亡基因的表达, 而对正常细胞中相关基因的表达影响较小^[30]。(2) 作用形式多样。许多HDAC抑制剂都同时具有诱导细胞凋亡、诱导分化、阻止细胞周期或/和抗血管形成等多种作用(图5、表1)^[15-17]。由于肿瘤是多因素参与、多步骤引起的, 所以HDAC抑制剂的多靶点作用特点, 对于它们克服许多抗癌药物易出现耐药性的严重缺点, 具有非常重要的意义。特别值得一提的是, 近年来研究发现, HDAC抑制剂的底物不仅仅限于组蛋白, 还包括一些转录因子、性激素受体、分子伴侣、信号分子和DNA修复蛋白等^[3], 这为基于HDAC抑制剂的药物开发提供了更为广阔的空间。(3) 联合用药前景可观。HDAC抑制剂在抗癌方面的协同作用不仅体现在两种表观遗传修饰方式的协同作用^[23], 还表现在与其它抗癌药物(如: 蛋白酶体抑制剂、蛋白激酶抑制剂、细胞凋亡诱导剂、抗核酸代谢物和诱导分化剂等)之间的协同作用^[3,7], 如: 使用伏立诺他和蛋白酶体抑制剂硼替佐米(bortezomib)联合治疗多发性骨髓瘤就已取得了初步结果^[31]。(4) 抗癌谱较广。尽管已上市的两两种HDAC抑制剂最初被FDA批准时都是用于血液系统肿瘤, 但目前进入I期和II期临床试验的病还包括乳腺癌、喉癌和甲状腺癌等实体肿瘤^[3,7], 显示出该类新型抗癌药物的良好前景。

然而, 我们应该看到, HDAC抑制剂也有一些缺点, 如: 有些药物疗效有限、稳定性不足; 一些患者使用伏立诺他或Romidepsin后出现腹泻、乏力、恶心、肺栓塞和血小板减少等副作用^[3]。这些缺点一定程度限制了它们被广泛应用于临床的潜力。

4 结语

组蛋白的乙酰化和脱乙酰化修饰是重要的基因表达调节方式。HDAC抑制剂通过对组蛋白乙酰化水平的调节, 影响基因表达(图1)。由于这种影响具有细胞特异性和基因特异性, 使得HDAC抑制剂有可能成为用途多样而又作用专一的药物。值得注

意的是, HDAC抑制剂的这些作用主要针对于肿瘤细胞而对正常细胞影响不大(图2), 因此其抗肿瘤作用具有很好的选择性。有些HDAC抑制剂已在临床中使用, 也有不少HDAC抑制剂已经进入临床研究阶段。相信在未来, 将会有更多的具有显著抗肿瘤效果和临床应用前景的HDAC抑制剂不断问世。

参考文献 (References)

- 1 Johnstone RW. Histone-deacetylase inhibitors: Novel drugs for the treatment of cancer. *Nat Rev Drug Discov* 2002; 1(4): 287-99.
- 2 Yoshida M, Kijima M, Akita M, Beppu T. Potent and specific inhibition of mammalian histone deacetylase both *in vivo* and *in vitro* by trichostatin A. *J Biol Chem* 1990; 265(28): 17174-9.
- 3 Kim HJ, Bae SC. Histone deacetylase inhibitors: Molecular mechanisms of action and clinical trials as anti-cancer drugs. *Am J Transl Res* 2011; 3(2): 166-79.
- 4 Duvic M, Talpur R, Ni X, Zhang C, Hazarika P, Kelly C, *et al.* Phase 2 trial of oral vorinostat (suberoylanilide hydroxamic acid, SAHA) for refractory cutaneous T-cell lymphoma (CTCL). *Blood* 2007; 109(1): 31-9.
- 5 Piekarz RL, Frye R, Turner M, Wright JJ, Allen SL, Kirschbaum MH, *et al.* Phase II multi-institutional trial of the histone deacetylase inhibitor romidepsin as monotherapy for patients with cutaneous T-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2009; 27(32): 5410-7.
- 6 Hirata H, Hinoda Y, Nakajima K, Kawamoto K, Kikuno N, Ueno K, *et al.* Wnt antagonist DKK1 acts as a tumor suppressor gene that induces apoptosis and inhibits proliferation in human renal cell carcinoma. *Int J Cancer* 2011; 128(8): 1793-803.
- 7 耿广勇, 汤志刚. 组蛋白脱乙酰酶抑制剂抗肿瘤机制及其临床意义的研究进展. *肝胆外科杂志* 2010; 18(1): 66-9.
- 8 Belinsky SA, Grimes MJ, Picchi MA, Mitchell HD, Stidley CA, Tesfayigzi Y, *et al.* Combination therapy with vidaza and entinostat suppresses tumor growth and reprograms the epigenome in an orthotopic lung cancer model. *Cancer Res* 2011; 71(2): 454-62.
- 9 Xu Q, Lu R, Zhu ZF, Lv JQ, Wang LJ, Zhang W, *et al.* Effects of tyroservatide on histone acetylation in lung carcinoma cells. *Int J Cancer* 2011; 128(2): 460-72.
- 10 Chuang C, Lin SH, Huang F, Pan J, Josic D, Yu-Lee LY. Acetylation of RNA processing proteins and cell cycle proteins in mitosis. *J Proteome Res* 2010; 9(9): 4554-64.
- 11 Shen WT, Wong TS, Chung WY, Wong MG, Kebebew E, Duh QY, *et al.* Valproic acid inhibits growth, induces apoptosis, and modulates apoptosis regulatory and differentiation gene expression in human thyroid cancer cells. *Surgery* 2005; 138(6): 979-84.
- 12 Uchida H, Maruyama T, Ono M, Ohta K, Kajitani T, Masuda H, *et al.* Histone deacetylase inhibitors stimulate cell migration in human endometrial adenocarcinoma cells through up-regulation

- of glycodeilin. *Endocrinology* 2007; 148(2): 896-902.
- 13 Tan J, Zhuang L, Jiang X, Yang KK, Karuturi KM, Yu Q. Apoptosis signal regulating kinase 1 is a direct target of E2F1 and contributes to histone deacetylase inhibitor induced apoptosis through positive feedback regulation of E2F1 apoptotic activity. *J Biol Chem* 2006; 281(15): 10508-15.
- 14 Ellis L, Bots M, Lindemann RK, Bolden JE, Newbold A, Cluse LA, *et al.* The histone deacetylase inhibitors LAQ824 and LBH589 do not require death receptor signaling or a functional apoptosome to mediate tumor cell death or therapeutic efficacy. *Blood* 2009; 114(2): 380-93.
- 15 Park KC, Kim SW, Park JH, Song EH, Yang JW, Chung HJ, *et al.* Potential anti-cancer activity of N-hydroxy-7-(2-naphthylthio) heptanamide (HNHA), a histone deacetylase inhibitor, against breast cancer both *in vitro* and *in vivo*. *Cancer Sci* 2011; 102(2): 343-50.
- 16 Yoo CB, Jones PA. Epigenetic therapy of cancer: Past, present and future. *Nat Rev Drug Discov* 2006; 5(1): 37-50.
- 17 Jeong JW, Bae MK, Ahn MY, Kim SH, Sohn TK, Bae MH, *et al.* Regulation and destabilization of HIF-1 alpha by ARD1-mediated acetylation. *Cell* 2002; 111(5): 709-20.
- 18 Wetzel M, Premkumar DR, Arnold B, Pollack IF. Effect of trichostatin A, a histone deacetylase inhibitor, on glioma proliferation *in vitro* by inducing cell cycle arrest and apoptosis. *J Neurosurg* 2005; 103 (6s): 549-56.
- 19 张波, 陈剑英, 王国斌, 陈道达. 组蛋白去乙酰酶抑制剂对结肠癌细胞增殖和ID4基因表达的影响. *世界华人消化杂志* 2007; 5(18): 2021-5.
- 20 Kim H, Kim SN, Park YS, Kim NH, Han JW, Lee HY, *et al.* HDAC inhibitors downregulate MRP2 expression in multidrug resistant cancer cells: Implication for chemosensitization. *Int J Oncol* 2011; 38(3): 807-12.
- 21 Dubovsky JA, Wang D, Powers JJ, Berchmans E, Smith MA, Wright KL, *et al.* Restoring the functional immunogenicity of chronic lymphocytic leukemia using epigenetic modifiers. *Leuk Res* 2011; 35(3): 394-404.
- 22 Cheryath V, Kuhns MA, Kalaycio ME, Borden EC. Potentiation of apoptosis by histone deacetylase inhibitors and doxorubicin combination: Cytoplasmic cathepsin B as a mediator of apoptosis in multiple myeloma. *Br J Cancer* 2011; 104(6): 957-67.
- 23 沈玉玲, 陈卫昌, 胡昌平, 孙卫丽, 唐强, 俞斌. 丁酸钠增强5-aza-dC对人胃癌MKN-28细胞的生长抑制作用. *江苏医药* 2010; 36(12): 1410-3.
- 24 郭俊明, 肖丙秀, 钟久昌. 肿瘤相关微小RNA基因表达的表观遗传调控机制. *中国细胞生物学报* 2010; 32(2): 321-5.
- 25 Wedel S, Hudak L, Seibel JM, Juengel E, Tsaui I, Wiesner C, *et al.* Inhibitory effects of the HDAC inhibitor valproic acid on prostate cancer growth are enhanced by simultaneous application of the mTOR inhibitor RAD001. *Life Sci* 2011; 88(9/10): 418-24.
- 26 李晓晖, 李建勋, 李世荣, 修志龙, 西野宪和. 环肽类组蛋白去乙酰化酶抑制剂. *化学进展* 2007; 19(5): 762-8.
- 27 Masuoka Y, Shindoh N, Inamura N. Histone deacetylase inhibitors from microorganisms: The astellas experience. *Prog Drug Res* 2008; 66: 335, 337-59.
- 28 Huang PH, Chen CH, Chou CC, Sargeant AM, Kulp SK, Teng CM, *et al.* Histone deacetylase inhibitors stimulate histone H3 lysine 4 methylation in part via transcriptional repression of histone H3 lysine 4 demethylases. *Mol Pharmacol* 2011; 79(1): 197-206.
- 29 Monneret C. Histone deacetylase inhibitors. *Eur J Med Chem* 2005; 40(1): 1-13.
- 30 Qiu L, Burgess A, Fairlie DP, Leonard H, Parsons PG, Gabrielli BG. Histone deacetylase inhibitors trigger a G₂ checkpoint in normal cells that is defective in tumor cells. *Mol Biol Cell* 2000; 11(6): 2069-83.
- 31 Badros A, Burger AM, Philip S, Niesvizky R, Kolla SS, Goloubeva O, *et al.* Phase I study of vorinostat in combination with bortezomib for relapsed and refractory multiple myeloma. *Clin Cancer Res* 2009; 15(16): 5250-7.

Anticancer Effects of Histone Deacetylase Inhibitors

Lou Wenzhu, Sun Xueyan, Li Longzhu, Song Mengwan, Tao Jing, Guo Junming*

(Department of Biochemistry, School of Medicine, Ningbo University, Ningbo 315211, China)

Abstract Histone acetyltransferase and histone deacetylase are enzymes that having opposite function. They modulate the level of acetylation of histone and regulate gene expression by addition or removal of acetyl groups to histone, respectively. They are associated with the occurrence of cancers. Recent researches found that by upregulating the level of histone acetylation and regulating the expression of target genes, histone deacetylase inhibitors inhibit proliferation, induce differentiation and apoptosis in tumor cells. The present paper reviewed their anti-tumor mechanisms in four points including inhibition of cell proliferation, induction of cell differentiation and apoptosis, and anti-angiogenesis. Finally, the classification of histone deacetylase inhibitors was also summarized.

Key words histone deacetylase inhibitors; tumor; anticancer effect; epigenetic

Received: April 26, 2011 Accepted: June 3, 2011

This work was supported by College Students' Science-Technology Innovation Program of Zhejiang Province (No.201059) and the Natural Science Foundation of Ningbo (No.2010A610044)

*Corresponding author. Tel: 86-574-87600758, Fax: 86-574-87608638, E-mail: guojunming@nbu.edu.cn