

DOI: 10.13376/j.cblls/2019095

文章编号: 1004-0374(2019)08-0777-10

## 组蛋白去乙酰化酶6与人类疾病

柯欣欣, 王廷扬, 齐宏研\*

(浙江大学医学院, 杭州 310058)

**摘要:** 组蛋白去乙酰化酶 6 (histone deacetylase 6, HDAC6) 属于 IIb 类组蛋白去乙酰化酶家族, 是一种依赖锌的, 主要靶向非组蛋白的去乙酰化酶。越来越多的研究表明, HDAC6 的表达和活性在多种疾病的发生发展过程中是异常的, 因此, HDAC6 被认为是潜在治疗的靶点。临床前数据表明, 许多特异性靶向 HDAC6 的小分子抑制剂在多种疾病的治疗中发挥作用。该文讨论了 HDAC6 结构和功能的最新研究, 并结合其小分子抑制剂在恶性肿瘤、神经退行性疾病、肾纤维化和自身免疫及炎症等方面的研究进展进行综述。

**关键词:** 组蛋白去乙酰化酶 6; 恶性肿瘤; 神经退行性疾病; 组蛋白去乙酰化酶抑制剂

中图分类号: Q71 文献标志码: A

## Histone deacetylase 6 in human diseases

KE Xin-Xin, WANG Ting-Yang, QI Hong-Yan\*

(School of Medicine, Zhejiang University, Hangzhou 310058, China)

**Abstract:** Histone deacetylase (HDAC) 6 is a zinc-dependent deacetylase which belongs to the class IIb HDAC family and mainly targets non-histone proteins. More and more evidence suggests that HDAC6 expression and activity are dysregulated in a wide range of disease states. Hence, HDAC6 has been designated as a potential therapeutic target, and preclinical data suggest that a number of small molecule specific HDAC6 inhibitors may play a role in the treatment of various diseases. This review discusses the latest research of structural features and functions of HDAC6, and focuses on the research progress of small molecule inhibitors in malignant tumors, neurodegenerative diseases, renal fibrosis, autoimmunity and inflammation.

**Key words:** histone deacetylase 6; malignant tumors; neurodegenerative diseases; histone deacetylase inhibitor

组蛋白去乙酰化酶 (histone deacetylase, HDACs) 是一个小分子家族, 可以从组蛋白中去除乙酰基, 稳定并使染色质凝聚, 抑制基因转录。此外, HDACs 还可从一些非组蛋白, 如转录因子、信号转导介质、结构蛋白和炎症介质中去除乙酰基, 影响其功能<sup>[1-2]</sup>。抑制 HDACs 的酶活性不仅可以影响基因表达、细胞凋亡、生长停滞、分化等细胞进程, 还能抑制血管生成。HDACs 家族包含 18 种去乙酰化酶, 在结构、底物特异性、酶活性机制、亚细胞定位和组织特异性等方面各有不同, 根据它们与酵母细胞去乙酰化酶序列的同源性, 可分为 4 个不同的家族, 即 I、II、III、IV 类<sup>[3]</sup>。I、II、IV 类 HDACs 的催化口袋底部有一个锌离子, 对去乙酰化反应是必需的。I 类 HDACs 包含 HDAC1、2、3、8, 在组

织中广泛表达, 因存在核定位信号 (nuclear localization signal, NLS) 而主要定位在细胞核中, 可参与细胞的增殖和生存, 其中 HDAC3 的催化结构域中存在核输出信号 (nuclear export signal, NES)。II 类 HDACs 因其磷酸化状态不同而具有组织特异性, 它们在细胞质和细胞核之间穿梭, 可分为两个亚组: IIa 类, 包括 HDAC4、5、7、9; IIb 类, 包括 HDAC6、10。II 类 HDACs 大都含有核定位信号和核输出信号, 其中 HDAC9 只含有核定位信号, HDAC10 只含有

收稿日期: 2019-05-24; 修回日期: 2019-07-04

基金项目: 国家自然科学基金项目(81472543); 浙江省自然科学基金项目(LY18H160086, LY18H160024)

\*通信作者: E-mail: qihongyan@zju.edu.cn

核输出信号。IV类HDACs仅包含HDAC11,具有I类和II类的特征,位于细胞核中,可以调节白细胞介素-10(interleukin-10, IL-10)的表达<sup>[4]</sup>。III类HDACs不含锌离子,它们的催化活性依赖于辅因子烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(NAD<sup>+</sup>),包含Sirt1~7。组蛋白去乙酰化酶6(HDAC6)属于IIb家族,可在细胞质和细胞核中穿梭,主要定位于细胞质,是HDACs中唯一具有两个功能同源的催化结构域和C末端泛素结合锌指结构域的同工酶。因此,HDAC6可通过使底物蛋白去乙酰化或泛素化调控一系列细胞进程,影响人类疾病。

## 1 组蛋白去乙酰化酶6

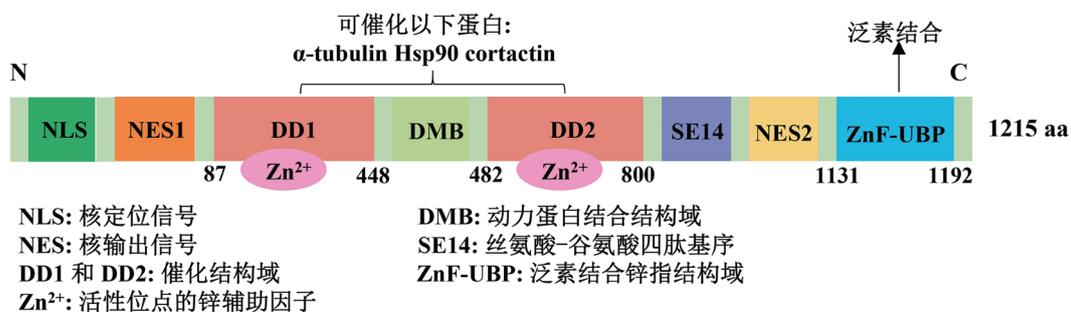
### 1.1 HDAC6的结构

HDAC6于1999年由于其与酿酒酵母组蛋白去乙酰化酶HDAC1的同源性被首次发现<sup>[5-6]</sup>。HDAC6的结构见图1,它由1215个氨基酸组成,预测相对分子质量为131 kDa,拥有两个核输出信号(NES),位于N末端的NES主要负责其细胞质定位<sup>[7]</sup>。人HDAC6含有Ser-Glu四肽(SE14)基序,有助于将其主要保留在细胞质内<sup>[8]</sup>,因此,绝大多数HDAC6的相互作用蛋白都定位于细胞质中。但是,Wang等<sup>[9]</sup>研究表明,HDAC6也可以定位在细胞核中,与一些转录因子如FRA1、Foxp3<sup>[10]</sup>和核定位蛋白如MLH1<sup>[11]</sup>相互作用。这是因为在其N末端还存在核定位信号(NLS),这个区域可以与输入蛋白 $\alpha$ (importin- $\alpha$ )结合,使HDAC6能够在细胞核和细胞质之间穿梭。P300使HDAC6的NLS区乙酰化,减弱了其与输入蛋白 $\alpha$ 的结合,从而减弱了HDAC6的核定位信号,促进其在细胞质滞留<sup>[12-13]</sup>。DNA

损伤也可能导致HDAC6的核转位<sup>[11]</sup>。也有研究表明,鼠源HDAC6的亚细胞定位受到增殖信号的调控,细胞增殖停滞与其转运至细胞核中有关<sup>[7]</sup>。HDAC6是HDACs家族中独一无二的具有两个同源催化结构域(称为DD1和DD2,分别位于N末端和中心)的酶,这两个结构域都有助于其酶活性。目前仅对可使 $\alpha$ -tubulin去乙酰化的DD2催化结构域有比较详细的研究,且开发的HDAC6小分子抑制剂也都是靶向于这一结构域。最后,HDAC6的中间有一个动力蛋白运动结合域<sup>[14]</sup>,C末端有一个独特的泛素结合锌指结构域(称为ZnF-UBP或BUZ结构域)<sup>[15]</sup>,使其发挥非酶促作用。

### 1.2 HDAC6自身的修饰

HDAC6的酶活性受磷酸化、乙酰化、泛素化、SUMO化等翻译后修饰的调节。一些激酶,如Aurora A、细胞外信号调节激酶(extracellular signal-regulated kinase, ERK)、糖原合酶激酶3 $\beta$ (glycogen synthase kinase 3 $\beta$ , GSK3 $\beta$ )、G蛋白偶联受体激酶2(G protein-coupled receptor kinase 2, GRK2)、蛋白激酶C $\alpha$ (protein kinase C  $\alpha$ , PKC $\alpha$ )、表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)或酪蛋白激酶2(casein kinase 2, CK2),都可使HDAC6的苏氨酸(T868、30、T1031)、丝氨酸(S22、S458、S846、S847、S1035和S1062)和酪氨酸Y570发生磷酸化,增强其去乙酰化酶活性<sup>[16-17]</sup>。此外,p300与HDAC6结合使HDAC6乙酰化进而减弱HDAC6对 $\alpha$ -tubulin的去乙酰化作用,并使HDAC6在细胞质中滞留<sup>[12-13]</sup>。HDAC6的一些赖氨酸会发生SUMO化,但不会使其降解。HDAC6的泛素化修饰可能影响其去乙酰化能力或促进其与其他蛋白质相互结合<sup>[18]</sup>。



HDAC6属于IIb类组蛋白去乙酰化酶家族成员,包含1215个氨基酸。HDAC6包含两个核输出信号以及丝氨酸-谷氨酸四肽基序,有助于将其主要保留在细胞质内。HDAC6的N末端存在核定位信号,使HDAC6能够在细胞核和细胞质之间穿梭。HDAC6还有两个同源催化结构域。此外,HDAC6的动力蛋白结合结构域和泛素结合锌指结构域对其非去乙酰化酶功能有重要作用。

图1 人HDAC6蛋白的功能结构域

### 1.3 HDAC6作为去乙酰化酶的功能

HDAC6 作为含有两个功能催化结构域并主要定位在细胞质的去乙酰化酶, 主要的靶蛋白是定位在细胞质中的非组蛋白, 如  $\alpha$ -tubulin、cortactin、HSP90 $\alpha$ 、过氧化物还原酶 (peroxiredoxin I and II, Prx I/II) 和 Ku70 等。HDAC6 通过使  $\alpha$ -tubulin 赖氨酸 40 位和 cortactin 去乙酰化参与细胞分裂和迁移。HDAC6 不仅通过蛋白酶体非依赖的聚集体的形式参与蛋白降解, 也可通过使 HSP90 $\alpha$  去乙酰化调控蛋白酶体的状态参与蛋白降解。在没有 HDAC6 时, 乙酰化的 Prxs 聚集, 增强了 Prxs 的 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 还原活性及超氧化物抗性, 因此, HDAC6 在调控 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 相关压力所引起的细胞反应中扮演重要角色<sup>[19]</sup>。HDAC6 使 Ku70 去乙酰化, 随后抑制 BAX, 进而使细胞抗凋亡能力增强<sup>[20]</sup>。最后, HDAC6 可能参与 PI3K/AKT 和 MAPK/ERK 信号通路, 或者与 HDAC11、SMRT/N-CoR 和 SUMO 化的 p300 形成组蛋白去乙酰化复合物。除此之外, HDAC6 也可以使一些定位在细胞核的蛋白去乙酰化。本实验室的研究表明, HDAC6 可以使转录因子 FRA1 赖氨酸 116 去乙酰化, 促进肠癌细胞干性增强<sup>[9]</sup>。HDAC6 在细胞核中可以与一些 DNA 错配修复蛋白, 如 MSH2、MSH6 和 MSH1 形成复合物, 参与 DNA 损伤修复。2019 年, Zhang 等<sup>[11]</sup> 研究表明, HDAC6 在体内外和 MLH1 相互作用并使 MLH1 去乙酰化, 阻断 MutL $\alpha$ -MutS $\alpha$  复合物的形成, 使细胞耐受 DNA 损伤。

### 1.4 HDAC6的非酶功能

HDAC6 在 HDACs 家族中能够脱颖而出, 除了因为它含有两个功能催化结构域并主要定位在细胞质外, 还因为它具有非酶活性。HDAC6 包含 ZnF-UBP 结构域<sup>[15]</sup>, 可以作为泛素-蛋白酶体系统 (ubiquitin-proteasome system, UPS) 的调节剂, 从而应答细胞中错误折叠和聚集的蛋白质<sup>[14,21]</sup>。因此, 在考虑 HDAC6 抑制剂的开发及其治疗的适用性时, 需要注意 HDAC6 在细胞中可以发挥酶促和非酶促作用。基因敲除可以影响蛋白质的酶和非酶功能, 而药理抑制可能只影响蛋白质的酶功能。

### 1.5 HDAC6相互作用的蛋白质及功能

HDAC6 作为既有酶活性又有非酶活性的蛋白质, 可以和许多蛋白质进行相互作用。目前和 HDAC6 相互作用的蛋白质大致分为 4 种。第一、二种分别是上述的通过使 HDAC6 磷酸化 / 乙酰化而调控其酶活性的磷酸激酶 / 乙酰基转移酶 (GSK3 $\beta$ 、GRK2、

p300 等) 和能被 HDAC6 去乙酰化的底物蛋白 ( $\alpha$ -tubulin、Ku70 等)。第三种则为由于 HDAC6 含有的动力蛋白运动结合域和 C 末端泛素结合锌指结构域而与 HDAC6 发生相互作用的蛋白质, 这些蛋白质通过自噬系统和 UPS 两种细胞降解途径在神经退行性疾病中扮演重要角色。HDAC6 既可黏附单一或多聚泛素链, 调控蛋白质降解和内吞作用, 又可与两个含缬酪肽蛋白 p97/VCP 和磷脂酶 A2 (PLAP) 激活蛋白形成复合物。p97/VCP 与聚集小体 (aggresome) 的形成有关。E3-泛素连接酶 TRIM50 与 HDAC6 和 p62 相互作用, 促进泛素标记的蛋白质转运至聚集小体<sup>[22]</sup>。第四种是其他与 HDAC6 相互作用发挥不同生物学功能的蛋白质, 如 HDAC6 可以与 PTPN1 相互作用增强侵袭性黑素瘤的进展, 而与 HDAC6 组蛋白修饰活性无关<sup>[23]</sup>。

### 1.6 HDAC6的表达调控

HDAC6 由 *HDAC6* 基因编码, 定位于人类 Xp11.22-23 染色体上<sup>[24]</sup>。HDAC6 在肾脏、肝脏、心脏和胰腺等组织器官中有广泛的表达。*HDAC6* 基因的启动子区包含 1 kb 的 CpG 岛, 不含 TATA 盒子和 CCAAT 盒子。*HDAC6* 基因可以转录出含有 28 个外显子的 3 648 bp 的 mRNA<sup>[25]</sup>。它的表达水平取决于其启动子的甲基化状态, 如 *HDAC6* 基因启动子区低甲基化会使染色体结构疏松, 基因转录激活, 伴随 HDAC6 蛋白的高表达和慢性阻塞性肺病<sup>[26]</sup>。*HDAC6* 可以通过选择剪切产生截短体 p114, p114 的 N 末端区域包含 NES 和 NLS 序列, 依旧可以使  $\alpha$ -tubulin 去乙酰化<sup>[27]</sup>。MicroRNAs, 如 miR-548、miR-22 和 miR-433, 也可参与对 HDAC6 的表达调控<sup>[25,28-29]</sup>。

## 2 组蛋白去乙酰化酶6与疾病

### 2.1 HDAC6与癌症

癌症常常被认为是由多种调控表观遗传学基因的改变而导致的 DNA 甲基化、组蛋白修饰的改变、染色质结构异常以及基因正常表达模式改变的结果。由于表观遗传学改变的固有可逆属性, 靶向这些调控基因的小分子抑制剂是有应用前景的抗癌策略<sup>[30-31]</sup>。HDAC6 作为赖氨酸去乙酰化酶家族重要的成员, 在许多类型的癌症组织和细胞中表达异常, 在癌症的早期发生和发展过程中可能起到一定作用。已有研究表明, 特异性靶向 HDAC6 的小分子抑制剂对治疗癌症有一定疗效, 大量的临床及临床前试验正在积极进行中。

### 2.1.1 HDAC6与乳腺癌

乳腺癌是全球女性死亡的主要原因。HDAC6在乳腺癌细胞、组织及乳腺癌相关成纤维细胞(CAF)中表达上调<sup>[32-34]</sup>。HDAC6在ER $\alpha$ 阳性的乳腺癌细胞系T47D中的表达比在三阴性乳腺癌细胞系(TNBC)中更高;相对应地,T47D细胞比TNBC细胞对HDAC6的特异小分子抑制剂Tubacin更敏感。更有趣的是,耐受他莫昔芬的T47D细胞比非耐受的T47D细胞有更高的HDAC6的表达,用Tubacin处理可以有效抑制耐受他莫昔芬的T47D细胞的体内成瘤能力,提示在治疗他莫昔芬抗性乳腺癌期间可以考虑抗HDAC6<sup>[32]</sup>。Li等<sup>[33]</sup>研究了228例浸润性乳腺癌组织中HDAC6和雄性激素(AR)的表达情况,结果发现,HDAC6的高表达与患者高组织学分级和P53的高表达有较强的正相关,这可能和HDAC6可以使P53去乙酰化有关;在雌激素受体(ER)阴性组织中,AR阳性常伴随着HDAC6、HER2和P53的高表达及患者更高的组织学分级;高表达HDAC6和AR的患者具有更加不良的临床预后,且HDAC6和AR在预测ER阴性乳腺癌患者的总体存活率中有预后价值。研究发现,HDAC6经常在乳腺癌的CAFs中表达上调并促进免疫抑制微环境。在人乳腺癌CAFs中,HDAC6使STAT3磷酸化,磷酸化激活的STAT3直接结合在COX2的启动子区,转录激活COX2的表达,使得HDAC6、p-STAT3和COX2的表达呈正相关,且临床数据表明HDAC6在CAFs中的高表达和患者的不良预后相关<sup>[34]</sup>。

HDAC6可能通过调控靶蛋白的乙酰化状态促进乳腺癌的发展。HDAC6通过使Stat5a的共激活因子HMG2蛋白的赖氨酸残基K2发生去乙酰化,从而促进Stat5a的转录,进而促进乳腺癌的生长。在体内外抑制HDAC6可增强Stat5a的乙酰化水平,抑制Stat5a的转录水平,进而抑制乳腺癌增殖<sup>[35]</sup>。也有报道表明,HDAC6通过使tubulin和cortactin去乙酰化促进乳腺癌细胞的迁移和侵袭<sup>[36-37]</sup>。

### 2.1.2 HDAC6与卵巢癌

卵巢癌经常伴随着ARID1A的失活突变,ARID1A可以直接抑制HDAC6的转录。因此,在ARID1A失活突变的卵巢癌中常伴随HDAC6的高表达。Bitler等<sup>[38]</sup>研究表明,HDAC6的活性在ARID1A失活的卵巢癌中至关重要,用临床中使用的小分子抑制剂ACY1215抑制HDAC6的活性可以显著提高携带ARID1A失活突变的卵巢癌小鼠的生存率,

同时可以通过诱导细胞凋亡抑制ARID1A失活的小鼠肿瘤的生长,而对于野生型小鼠的肿瘤无抑制作用。类似地,在卵巢癌患者中,HDAC6的高表达与患者的不良预后在ARID1A失活的卵巢癌患者中呈正相关,而在无ARID1A失活的卵巢癌患者中无相关性<sup>[39]</sup>。这些结果都表明,HDAC6在ARID1A失活突变的卵巢癌患者中是非常有前景的治疗靶标。

### 2.1.3 HDAC6与结直肠癌

HDAC6在小肠腺癌和结肠癌组织中表达的阳性率显著高于小肠、结肠的癌旁组织和小肠、结肠的正常组织<sup>[40-41]</sup>。在结肠癌组织中,HDAC6的高表达与患者不良预后相关<sup>[41]</sup>。HDAC6作为非组蛋白的去乙酰化酶,可以将RelA赖氨酸310去乙酰化以抑制肠癌细胞迁移<sup>[42]</sup>。本实验室的研究结果表明,HDAC6可以使转录因子FRA1赖氨酸116去乙酰化从而促进肠癌细胞的耐药和在裸鼠体内的成瘤<sup>[9]</sup>。HDAC6的小分子抑制剂和一些肠癌传统化疗药物的联合使用也可大大提高抗肿瘤能力,如tubastatin A和5-氟尿嘧啶的联合使用更能促进肠癌细胞的凋亡和抑制其在裸鼠皮下的成瘤<sup>[9]</sup>;ACY-1215和奥沙利铂的联合使用通过激活caspase-3、程序性细胞死亡蛋白1等比其单独使用更能促进肠癌细胞的凋亡<sup>[43]</sup>。类似地,A452和伊立替康的联合使用也可通过激活caspase-3和PARP等蛋白诱导细胞凋亡,比其单独使用有更好的抑制肿瘤生长和迁移的效果<sup>[44]</sup>;ACY-1215和5-氟尿嘧啶的联合使用可以增强后者的化疗效果<sup>[45]</sup>。这些研究表明,HDAC6在结直肠癌的发生发展过程中扮演重要角色,HDAC6小分子抑制剂和传统化疗药物的联合使用为治疗肠癌患者提供了更好的应用前景。

### 2.1.4 HDAC6与肺癌

肺癌是目前全球癌症相关死亡的首要原因。在肺癌中,表皮生长因子受体(EGFR)及其下游信号通路的进一步活化导致细胞增殖。Wang等<sup>[46]</sup>研究表明,HDAC6通过使 $\alpha$ -tubulin去乙酰化,控制EGFR的运输和降解。相比于正常肺细胞,HDAC6在肺癌细胞中呈现高表达。在肺癌细胞中过表达HDAC6,可促进肺癌细胞的增殖及其对吉非替尼的耐受。相应地,用HDAC6的特异性小分子抑制剂CAY10603处理肺癌细胞,可有效抑制细胞增殖,促进细胞凋亡。他们的研究还表明,CAY10603和吉非替尼有协同作用,两者联合使用通过使EGFR不稳定和抑制EGFR信号通路而诱导肺癌细胞凋亡<sup>[47]</sup>。此外,过表达HDAC6可使肺癌细胞对索拉

菲尼产生耐受。HDAC6 的特异性小分子抑制剂和索拉菲尼联合使用也可以通过抑制 EGFR 信号通路对肺癌细胞产生杀伤作用<sup>[46]</sup>。这些研究表明, HDAC6 小分子抑制剂和传统化疗药物的联合使用为治疗肺癌患者提供了更好的应用前景。

### 2.1.5 HDAC6与白血病

有研究表明, 和正常组别相比, HDAC6 在慢性淋巴细胞白血病患者的组织、细胞及 E $\mu$ -TCL1 转基因慢性淋巴细胞白血病小鼠模型中高表达。在 E $\mu$ -TCL1 小鼠模型中敲低 HDAC6 可提高小鼠的存活率, 抑制 HDAC6 的酶活性可通过破坏 B 细胞受体信号通路延迟疾病的发生, 并促进小鼠慢性淋巴细胞的凋亡<sup>[48]</sup>。T 细胞急性淋巴细胞白血病的特征是 Notch1 的突变和 Notch3 的过表达。在 T 细胞急性淋巴细胞白血病细胞中敲低 HDAC6 伴随着 Notch3 蛋白表达量的减少和细胞凋亡的增加, 且在小鼠模型中敲低 HDAC6 可有效抑制白血病的发展及降低 Notch3 全长蛋白的产生, 提示 HDAC6 可作为降低 T 细胞急性淋巴细胞白血病和其他与 Notch3 表达异常相关肿瘤的潜在新治疗靶点<sup>[49]</sup>。

综上所述, HDAC6 的表达可以作为新的癌症生物学标志物用于诊断、肿瘤分期和预后, 特异靶向 HDAC6 的小分子抑制剂与其他化疗药物的联合使用对于改善肿瘤患者的生存率有很好的应用前景。将来, 可以基于 HDAC6 表达水平进行个性化药物治疗。

## 2.2 HDAC6与神经退行性疾病

神经退行性疾病的共同特征是存在蛋白质聚集体。错误折叠的蛋白质可通过 UPS 和自噬溶酶体途径降解。HDAC6 在消除和标记错误折叠的蛋白质以及连接 UPS 和自噬之间扮演重要角色。

### 2.2.1 HDAC6与阿尔茨海默症

作为最为普遍的神经退行性疾病, 阿尔茨海默症 (AD) 的特征在于细胞内 tau 蛋白和细胞外  $\beta$ -淀粉样蛋白 (amyloid  $\beta$ -protein, A $\beta$ ) 的积累<sup>[50-51]</sup>。tau 的过度磷酸化会削弱其结合和稳定微管的能力, 从而促进 tau 自组装和聚集。Ding 等<sup>[52]</sup>研究表明, HDAC6 能够与人脑组织中的 tau 相互作用, 抑制 HDAC6 能够减弱 tau 蛋白 T231 位点的磷酸化。此外, 使用 HDAC6 的新型抑制剂 MPT0G211 能够使 AD 模型中 tau 蛋白的磷酸化水平降低, 并改善认知缺陷<sup>[53]</sup>。A $\beta$  影响微管及其信号通路, 进而影响细胞内囊泡运输, 最终使线粒体和神经递质的传递速率减慢, 导致突触降解。抑制 HDAC6 使 Prx1 乙

酰化增强, 可挽救 A $\beta$  引起的线粒体轴突运输的损害<sup>[54]</sup>。因此, 抑制 HDAC6 可使 tau 降解, 缓解 A $\beta$  产生的损伤, 是一种有前景的可能治疗阿尔茨海默症的方案<sup>[55-56]</sup>。

### 2.2.2 HDAC6与帕金森病和亨廷顿病

帕金森病 (PD) 是一种基因遗传性疾病, 其特征是多巴胺系统紊乱和存在由  $\alpha$ -突触核蛋白形成的路易小体。在帕金森病的果蝇模型中, HDAC6 通过促进包涵体的形成, 使不溶性  $\alpha$ -突触核蛋白形成的聚集体减少, 提示其对帕金森病患者可能有保护作用<sup>[57]</sup>。亨廷顿氏病 (HD) 的特征在于神经元的萎缩和有毒的亨廷顿蛋白的聚集。HDAC6 可以通过调控自噬途径使这些聚集体降解, 提示其对亨廷顿氏病患者可能有保护作用<sup>[58]</sup>。然而, 也有研究表明, 因为基于微管的转运在亨廷顿氏病中有异常, HDAC6 在调控微管蛋白网络中起到重要作用, 因此, HDAC6 对亨廷顿氏病可能也有促进作用<sup>[59]</sup>。

### 2.2.3 HDAC6与神经炎症

神经炎症存在于神经退行性疾病发生发展的各个阶段, 并对其影响深远。正常的神经炎症反应有助于神经系统的修复, 而过度的神经炎症反应会导致神经退行性疾病。

HDAC6 可参与神经炎症的发生发展。p38 丝裂原活化蛋白激酶 (p38MAPK) 可被脂多糖 (LPS) 激活, 促进炎症因子的释放, 导致神经元损伤。Song 等<sup>[60]</sup>研究表明, HDAC6 的特异性小分子抑制剂 tubastatin A 可以显著抑制小鼠体内 LPS 诱导的神经炎症, 并抑制磷酸化的 p38 的表达。此外, 在星形胶质细胞中, HDAC6 可以通过调控 MAPK-NF- $\kappa$ B/AP-1 信号通路介导 HIV-1 Tat 诱导的炎症因子的表达<sup>[61]</sup>。以上研究提示, HDAC6 可作为治疗 LPS 或 HIV-1 Tat 诱导的神经炎症的有效靶标。

## 2.3 HDAC6与肾纤维化

肾纤维化的主要特征是成纤维细胞增殖和细胞外基质的积累, 是慢性肾病的终点。TGF- $\beta$ /Smad 信号通路被认为是肾纤维化的关键调节因子。HDAC6 通过对组蛋白表观遗传学修饰和 Smad3 依赖的纤维化基因的调控促进肾纤维化。Choi 等<sup>[62]</sup>的研究表明, 抑制 HDAC6 的活性或敲低 HDAC6 可以减弱由高血压刺激诱导的肾纤维化和炎症。HDAC6 可参与组蛋白表观遗传学修饰, 也可促进磷酸化的 Smad2/3 结合至 Smad3 结合元件。也有研究发现, HDAC6 通过阻断 TGF- $\beta$ -SMAD3 信号通路参与上皮间质转化。肾纤维化伴随着异常的上

皮间质转化, TGF- $\beta$ 1 诱导的上皮间质转化伴有依赖于 HDAC6 的  $\alpha$ -tubulin 去乙酰化。更有趣的是, 抑制 HDAC6 减弱了 TGF- $\beta$ 1 引起的如上皮和间质多肽和应力纤维等上皮间质转化标志物的表达异常<sup>[63]</sup>。因此, HDAC6 可能是一种有价值的治疗肾纤维化的靶点。

#### 2.4 HDAC6与自身免疫病和炎症

为了应对病毒和细菌感染, T 细胞可以被激活分化为特定的功能效应型 T 细胞, 为了控制这个过程, 调节型 T 细胞抑制效应型 T 细胞的激活和功能以防止过度或自毁性自身免疫反应。Foxp3 是受 HDAC6 调控的和调节型 T 细胞的发展和功能相关的重要转录因子<sup>[10]</sup>。敲低或抑制 HDAC6 可以促进调节型 T 细胞的抑制功能。有趣的是, 抑制 HSP90 $\alpha$  后也有类似的效果, 提示抑制 HDAC6 后产生的对调节型 T 细胞的调控是依赖于 HSP90 的<sup>[64]</sup>。此外, 调节型 T 细胞活化后, HDAC6 可以转位至细胞核, 去乙酰化 Foxp3。敲低 HDAC6 可引起 Foxp3 的高度乙酰化, 导致其通过蛋白酶体降解<sup>[65]</sup>。通过抑制 HDAC6 使得调节型 T 细胞的抑制功能增强是治疗自身免疫病和抑制同种异体移植排斥反应的重要靶标。

类风湿性关节炎是一种慢性的自身免疫疾病和炎症性疾病。调节免疫和炎症反应的信号转导调节因子和转录因子是众所周知的 HDACs 的底物。因此, 采用靶向 HDACs 的策略治疗类风湿性关节炎有较好的应用前景。有趣的是, 用 HDAC1 类家族的抑制剂 largazole 处理可以使类风湿性关节炎的滑膜成纤维细胞中的 HDAC6 表达增加。联合使用 largazole 和 HDAC6 的特异性抑制剂 tubastatin A 可以降低由肿瘤坏死因子诱导的细胞内黏附因子和血管细胞黏附因子的表达, 并抑制 MMP-2 的活性<sup>[66]</sup>。在小鼠的炎症模型中, tubastatin A 处理使  $\alpha$ -tubulin 乙酰化, 抑制 IL-6 的表达, 即抑制 HDAC6 具有抗炎和抗风湿的作用<sup>[67]</sup>。

### 3 HDAC6抑制剂

HDACs 家族代表最为广泛的表观遗传学调控家族, 已经针对泛 HDACs 开发出了许多小分子抑制剂, 目前特异性靶向 HDAC6 的小分子抑制剂还较少。鉴于 HDAC6 在癌症、阿尔茨海默症和肾纤维化等疾病中扮演的重要角色, 研究和开发特异性靶向 HDAC6 的小分子抑制剂有深远的意义。

最具代表性的 HDAC6 抑制剂是异羟肟酸酯

(tubacin), 它通过使  $\alpha$ -tubulin 乙酰化导致微管稳定和细胞迁移减少, 它还可以使 Ku70 乙酰化, 释放和激活抗凋亡蛋白 BAX 以及 FLIP 的降解, 从而诱导细胞凋亡<sup>[24,68]</sup>。在多骨髓瘤细胞中, tubacin 抑制 HDAC6 活性, 导致  $\alpha$ -tubulin 乙酰化, 诱导细胞凋亡, 抑制细胞运动。在多骨髓瘤细胞和原代骨髓浆细胞中, tubacin 与硼替佐米的组合可以产生协同抗肿瘤活性, 并伴随由 c-Jun NH2- 末端激酶 / 半胱天冬酶的激活所介导的细胞毒性<sup>[69]</sup>。虽然使用 tubacin 获得了很有效的临床前数据, 但因为该化合物的高亲脂性使得其无法进行临床研究。

基于结构的药物设计与同源建模技术相结合, 开发出了 HDAC6 的有效抑制剂 tubastatin A。研究表明, 用 tubastatin A 处理原代神经细胞可以导致  $\alpha$ -tubulin 的高乙酰化, 而对组蛋白 H4 无影响, 这个结果与抑制细胞质中的 HDAC6 的效果类似。在骨髓瘤细胞系的临床前研究中, tubastatin A 和蛋白酶体抑制剂硼替佐米或卡非佐米联合使用对于诱导细胞毒性具有协同增强作用; 此外, tubastatin A 诱导细胞凋亡并抑制淋巴瘤细胞集落形成<sup>[70]</sup>。在阿尔茨海默症的临床前研究中, tubastatin A 和 ACY-1215 联合使用, 通过使 tubulin 乙酰化, 促进过度磷酸化的 tau 的自噬清除, 改善阿尔茨海默病转基因小鼠的认知能力<sup>[71]</sup>和挽救由 tau 诱导的果蝇的微管缺陷<sup>[72]</sup>。在肾纤维化的临床前研究中, tubastatin A 通过磷酸化 Smad2/3, 调节血管紧张素 II 和 TGF- $\beta$  诱导的肾纤维化相关基因启动子活性, 抑制肾纤维化<sup>[62]</sup>。然而, 该化合物的生物活性较低。目前, tubacin 和 tubastatin A 都没有针对口服给药进行优化, 且尚未进行临床测试。

鉴于目前在阿尔茨海默症、类风湿性关节炎和肾纤维化中尚无 HDAC6 特异性抑制剂的临床研究, 笔者总结了在临床癌症研究中使用的 HDAC6 抑制剂(表 1)。其中, ricolinostat (ACY-1215) 作为第一个 HDAC6 的选择性抑制剂, 单独使用时易耐受。在一个多中心第 Ib 期临床试验中, 对 38 名复发或难治性多发性骨髓瘤患者联合使用 ricolinostat (1~21 d 内每天 160 mg)、来那度胺 (25 mg) 和地塞米松 (40 mg), 取得了很好的临床结果<sup>[73]</sup>。在多发性骨髓瘤小鼠模型中, ricolinostat 和硼替佐米联合使用延迟肿瘤生长和提高小鼠的存活率, 且伴随着  $\alpha$ -tubulin 乙酰化水平增加<sup>[74]</sup>。由 ricolinostat 衍生出第二代 HDAC6 抑制剂 citarinostat (ACY-241), 它在结构上和功能上类似于 ricolinostat, 对 HDAC6 的抑制效

率是对 HDAC1~3 的 13~18 倍, 可以作为片剂而非口服溶液给药。最近报道了一种新型的高选择性 HDAC6 抑制剂 KA2507, 结合有效的靶向治疗和免疫治疗, 其具有潜在的抗肿瘤活性。KA2507 通过降低 STAT3 的磷酸化抑制 PD-L1 表达, 调控聚集体的形成而抑制肿瘤生长。目前已在表达 PD-L1 的患者实体肿瘤中进行了临床试验<sup>[75]</sup>。

#### 4 问题与展望

HDAC6 是组蛋白去乙酰化酶家族的一员, 不仅可以通过修饰组蛋白调节基因转录, 还可以与包括  $\alpha$ -tubulin 在内的非组蛋白相互作用, 进而参与多种疾病的发生发展, 包括最致命的癌症 (每年 800

万人死亡)、自身免疫疾病 (第三大死因) 和神经退行性疾病 (每年有 620 万人死亡)。HDAC6 与其底物蛋白和疾病的关系见表 2。尽管有关 HDAC6 结构和功能的研究使人们对它的了解有所提高, 仍有许多方面有待进一步探索: SE14 重复序列帮助 HDAC6 保留在细胞质的机制; 关于 HDAC6 抑制剂在体内的生物学、药代动力学和药物性质评估的探究。掌握这些对于合理开发 HDAC6 的抑制剂和临床试验至关重要。虽然已经开发出了一些有效的抑制剂, 但是, 它们繁琐的合成工序或较低的生物活性使临床转化比较艰难。因此, 有必要继续根据病理情况研发靶向和调节 HDAC6 的新化合物。由于 HDAC6 上下游信号的多样性, 导致其在疾病中

表1 HDAC6抑制剂在癌症临床试验中的进展

NCT 编号	药物	其他药物	疾病	阶段	起始/终止
NCT01583283	ACY-1215	来那度胺、地塞米松	多发性骨髓瘤	I/II	2012.07/2019.12
NCT01323751	ACY-1215	-	多发性骨髓瘤	I/II	2011.07/2016.12
NCT02091063	ACY-1215	-	淋巴瘤	I/II	2014.04/2019.12
NCT02189343	ACY-1215	泊马度胺、地塞米松	多发性骨髓瘤	I	2014.09/2019.01
NCT02632071	ACY-1215	白蛋白结合型紫杉醇	转移性乳腺癌、乳腺癌	I	2016.05/2020.01
NCT02935790	ACY-241	纳武单抗、易普利姆玛	恶性黑色素瘤	I	2016.09/2017.04
NCT02635061	ACY-241	纳武单抗	非小细胞肺癌	I	2016.08/2018.12
NCT02400242	ACY-241	泊马度胺、地塞米松	多发性骨髓瘤	I	2015.05/2020.07
NCT03008018	KA2507	-	实体瘤	I	2017.08/2019.10

表2 HDAC6的底物、生物学功能和相关疾病

底物	生物学功能	相关疾病	参考文献
$\alpha$ -tubulin	Tubulin去乙酰化(Lys40)调控细胞迁移、基于微管(MT)运输的缺陷、抗炎和抗风湿作用	肿瘤细胞增殖和转移(癌症)、神经退行性疾病(阿尔茨海默症、亨廷顿病)、自身免疫疾病	[36-37,56,59,67,71]
Cortactin	Cortactin去乙酰化调控细胞迁移	肿瘤细胞侵袭	[37]
Ku70	Ku70去乙酰化(Lys539/542)抑制细胞凋亡	肿瘤(癌症)	[20,68]
HSP90 $\alpha$	HSP90去乙酰化(Lys294)调控错误折叠蛋白的降解和清除、调节致癌蛋白的稳定性和功能、抑制自身免疫和同种异体移植排斥	神经退行性疾病、肿瘤(癌症)、炎症和自身免疫疾病	[32,64]
Peroxiredoxins (PrxI和PrxII)	Prx去乙酰化(PrxI Lys 197、PrxII Lys196)调节细胞内氧化还原状态	神经退行性疾病、肿瘤(癌症)	[19]
HMGN2	HMGN2去乙酰化(Lys2)促进Stat5a的转录活性和乳腺癌细胞的增殖	肿瘤(癌症)	[35]
RelA	RelA去乙酰化(Lys310)增强RelA的转录活性并促进肿瘤转移	肿瘤(癌症)	[42]
FRA1	FRA1去乙酰化(Lys116)增强FRA1的转录活性并促进肠癌细胞的干性	肿瘤(癌症)	[9]
MLH1	MLH1去乙酰化破坏MutSa-MutLa复合物的形成	肿瘤(癌症)	[11]
Foxp3	Foxp3去乙酰化与Treg功能相关	自身免疫疾病和移植	[65]

的作用十分复杂。现有的研究仅仅阐明了 HDAC6 与疾病的关系。期待在未来的研究中, HDAC6 在特定疾病环境中的特定表达和调控的机制能够不断地被揭示, 从而应用在人类疾病的个性化治疗中。

### [参 考 文 献]

- [1] Haberland M, Montgomery RL, Olson EN. The many roles of histone deacetylases in development and physiology: implications for disease and therapy. *Nat Rev Genet*, 2009, 10: 32-42
- [2] Bassett SA, Barnett MPG. The role of dietary histone deacetylases (HDACs) inhibitors in health and disease. *Nutrients*, 2014, 6: 4273-301
- [3] Yang XJ, Seto E. The Rpd3/Hda1 family of lysine deacetylases: from bacteria and yeast to mice and men. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2008, 9: 206-218
- [4] Villagra A, Cheng F, Wang HW, et al. The histone deacetylase HDAC11 regulates the expression of interleukin 10 and immune tolerance. *Nat Immunol*, 2009, 10: 92-100
- [5] Grozinger CM, Hassig CA, Schreiber SL. Three proteins define a class of human histone deacetylases related to yeast Hda1p. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1999, 96: 4868-73
- [6] Verdel A, Khochbin S. Identification of a new family of higher eukaryotic histone deacetylases. Coordinate expression of differentiation-dependent chromatin modifiers. *J Biol Chem*, 1999, 274: 2440-45
- [7] Verdel A, Curtet S, Brocard MP, et al. Active maintenance of mHDA2/mHDAC6 histone-deacetylase in the cytoplasm. *Curr Biol*, 2000, 10: 747-9
- [8] Bertos NR, Gilquin B, Chan GK, et al. Role of the tetradecapeptide repeat domain of human histone deacetylase 6 in cytoplasmic retention. *J Biol Chem*, 2004, 279: 48246-54
- [9] Wang T, Song P, Zhong T, et al. The inflammatory cytokine IL-6 induces FRA1 deacetylation promoting colorectal cancer stem-like properties. *Oncogene*, 2019, 38: 4932-47
- [10] Hori S, Nomura T, Sakaguchi S. Control of regulatory T cell development by the transcription factor Foxp3. *Science*, 2003, 299: 1057-61
- [11] Zhang M, Hu C, Moses N, et al. HDAC6 regulates DNA damage response via deacetylating MLH1. *J Biol Chem*, 2019, 294: 5813-26
- [12] Han Y, Jeong HM, Jin YH, et al. Acetylation of histone deacetylase 6 by p300 attenuates its deacetylase activity. *Biochem Biophys Res Commun*, 2009, 383: 88-92
- [13] Liu Y, Peng L, Seto E, et al. Modulation of histone deacetylase 6 (HDAC6) nuclear import and tubulin deacetylase activity through acetylation. *J Biol Chem*, 2012, 287: 29168-174
- [14] Kawaguchi Y, Kovacs JJ, McLaurin A, et al. The deacetylase HDAC6 regulates aggresome formation and cell viability in response to misfolded protein stress. *Cell*, 2003, 115: 727-38
- [15] Seigneurin-Berny D, Verdel A, Curtet S, et al. Identification of components of the murine histone deacetylase 6 complex: link between acetylation and ubiquitination signaling pathways. *Mol Cell Biol*, 2001, 21: 8035-44
- [16] Pugacheva EN, Jablonski SA, Hartman TR, et al. HEF1-dependent Aurora A activation induces disassembly of the primary cilium. *Cell*, 2007, 129: 1351-63
- [17] Williams KA, Zhang M, Xiang S, et al. Extracellular signal regulated kinase (ERK) phosphorylates histone deacetylase 6 (HDAC6) at serine 1035 to stimulate cell migration. *J Biol Chem*, 2013, 288: 33156-70
- [18] Hook SS, Orian A, Cowley SM, et al. Histone deacetylase 6 binds polyubiquitin through its zinc finger (PAZ domain) and copurifies with deubiquitinating enzymes. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2002, 99: 13425-30
- [19] Parmigiani RB, Xu WS, Venta-Perez G, et al. HDAC6 is a specific deacetylase of peroxiredoxins and is involved in redox regulation. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2008, 105: 9633-8
- [20] Subramanian C, Jarzembowski JA, Pipari AW Jr, et al. HDAC6 deacetylates Ku70 and regulates Ku70-Bax binding in neuroblastoma. *Neoplasia*, 2011, 13: 726-34
- [21] Boyault C, Zhang Y, Fritah S, et al. HDAC6 controls major cell response pathways to cytotoxic accumulation of protein aggregates. *Genes Dev*, 2007, 21: 2172-81
- [22] Fusco C, Micale L, Egorov M, et al. The E3-ubiquitin ligase TRIM50 interacts with HDAC6 and p62, and promotes the sequestration and clearance of ubiquitinated proteins into the aggresome. *PLoS One*, 2012, 7: e40440
- [23] Liu J, Luan W, Zhang Y, et al. HDAC6 interacts with PTPN1 to enhance melanoma cells progression. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 495: 2630-6
- [24] Voelter-Mahlknecht S, Mahlke U. Cloning and structural characterization of the human histone deacetylase 6 gene. *Int J Mol Med*, 2003, 12: 87-93
- [25] Huang S, Wang S, Bian C, et al. Upregulation of miR-22 promotes osteogenic differentiation and inhibits adipogenic differentiation of human adipose tissue-derived mesenchymal stem cells by repressing HDAC6 protein expression. *Stem Cells Dev*, 2012, 21: 2531-40
- [26] Lam HC, Cloonan SM, Bhashyam AR, et al. Histone deacetylase 6-mediated selective autophagy regulates COPD-associated cilia dysfunction. *J Clin Invest*, 2013, 123: 5212-30
- [27] Zhuang Y, Nguyen HT, Lasky JA, et al. Requirement of a novel splicing variant of human histone deacetylase 6 for TGF- $\beta$ 1-mediated gene activation. *Biochem Biophys Res Commun*, 2010, 392: 608-13
- [28] Lwin T, Zhao X, Cheng F, et al. A microenvironment mediated c-Myc/miR-548m/HDAC6 amplification loop in non-Hodgkin B cell lymphomas. *J Clin Invest*, 2013, 123: 4612-626
- [29] Simon D, Laloo B, Barillot M, et al. A mutation in the 3'-UTR of the *HDAC6* gene abolishing the posttranscriptional regulation mediated by hsa-miR-433 is linked to a new form of dominant X-linked chondrodysplasia. *Hum Mol Genet*, 2010, 19: 2015-27
- [30] Bennett RL, Licht JD. Targeting epigenetics in cancer.

- Annu Rev Pharmacol Toxicol, 2018, 58: 187-207
- [31] Drake TM, Søreide K. Cancer epigenetics in solid organ tumours: a primer for surgical oncologists. *Eur J Surg Oncol*, 2019, 45: 736-46
- [32] Yu S, Cai X, Wu C, et al. Targeting HSP90-HDAC6 regulating network implicates precision treatment of breast cancer. *Int J Biol Sci*, 2017, 13: 505-17
- [33] Li C, Cao L, Xu C, et al. The immunohistochemical expression and potential prognostic value of HDAC6 and AR in invasive breast cancer. *Hum Pathol*, 2018, 75: 16-25
- [34] Li A, Chen P, Leng Y, et al. Histone deacetylase 6 regulates the immunosuppressive properties of cancer-associated fibroblasts in breast cancer through the STAT3-COX2-dependent pathway. *Oncogene*, 2018, 37: 5952-66
- [35] Medler TR, Craig JM, Fiorillo AA, et al. HDAC6 deacetylates HMGN2 to regulate Stat5a activity and breast cancer growth. *Mol Cancer Res*, 2016, 14: 994-1008
- [36] Jung HY, Jung JS, Whang YM, et al. RASSF1A suppresses cell migration through inactivation of HDAC6 and increase of acetylated  $\alpha$ -tubulin. *Cancer Res Treat*, 2013, 45: 134-44
- [37] Castro-Castro A, Janke C, Montagnac G, et al. ATAT1/MEC-17 acetyltransferase and HDAC6 deacetylase control a balance of acetylation of  $\alpha$ -tubulin and cortactin and regulate MT1-MMP trafficking and breast tumor cell invasion. *Eur J Cell Biol*, 2012, 91: 950-60
- [38] Bitler BG, Wu S, Park PH, et al. ARID1A-mutated ovarian cancers depend on HDAC6 activity. *Nat Cell Biol*, 2017, 19: 962-3
- [39] Yano M, Katoh T, Miyazawa M, et al. Clinicopathological correlation of ARID1A status with HDAC6 and its related factors in ovarian clear cell carcinoma. *Sci Rep*, 2019, 9: 2397
- [40] 宁静. HDAC6在小肠癌组织及肠癌细胞中的表达及其下调对肠癌细胞增殖能力的影响. *临床医学研究与实践*, 2017, 22: 3-5
- [41] Xu L, Liu Y, Xia Y, et al. High expression of HDAC6 correlates with poor prognosis in colon cancer. *Int J Clin Exp Pathol*, 2016, 9: 4505-12
- [42] Chen T, Li J, Xu M, et al. PKC $\epsilon$  phosphorylates MIIP and promotes colorectal cancer metastasis through inhibition of RelA deacetylation. *Nat Commun*, 2017, 8: 939
- [43] Lee DH, Won HR, Ryu HW, et al. The HDAC6 inhibitor ACY-1215 enhances the anticancer activity of oxaliplatin in colorectal cancer cells. *Int J Oncol*, 2018, 53: 844-54
- [44] Won HR, Ryu HW, Shin DH, et al. A452, an HDAC6-selective inhibitor, synergistically enhances the anticancer activity of chemotherapeutic agents in colorectal cancer cells. *Mol Carcinog*, 2018, 57: 1383-95
- [45] Tan Y, Zhang S, Zhu H, et al. Histone deacetylase 6 selective inhibitor ACY1215 inhibits cell proliferation and enhances the chemotherapeutic effect of 5-fluorouracil in HCT116 cells. *Ann Transl Med*, 2019, 7: 2
- [46] Wang Z, Hu P, Tang F, et al. HDAC6-mediated EGFR stabilization and activation restrict cell response to sorafenib in non-small cell lung cancer cells. *Med Oncol*, 2016, 33: 50
- [47] Wang Z, Tang F, Hu P, et al. HDAC6 promotes cell proliferation and confers resistance to gefitinib in lung adenocarcinoma. *Oncol Rep*, 2016, 36: 589-97
- [48] Maharaj K, Powers JJ, Achille A, et al. Silencing of HDAC6 as a therapeutic target in chronic lymphocytic leukemia. *Blood Adv*, 2018, 2: 3012-24
- [49] Pinazza M, Ghisi M, Minuzzo S, et al. Histone deacetylase 6 controls Notch3 trafficking and degradation in T-cell acute lymphoblastic leukemia cells. *Oncogene*, 2018, 37: 3839-51
- [50] Chapel HM, Esiri MM, Wilcock GK. Immunoglobulin and other proteins in the cerebrospinal fluid of patients with Alzheimer's disease. *J Clin Pathol*, 1984, 37: 697-9
- [51] Glenner GG, Wong CW. Alzheimer's disease: initial report of the purification and characterization of a novel cerebrovascular amyloid protein. *Biochem Biophys Res Commun*, 1984, 120: 885-90
- [52] Ding H, Dolan PJ, Johnson GV. Histone deacetylase 6 interacts with the microtubule-associated protein tau. *J Neurochem*, 2008, 106: 2119-30
- [53] Fan SJ, Huang FI, Liou JP et al. The novel histone deacetylase 6 inhibitor, MPT0G211, ameliorates tau phosphorylation and cognitive deficits in an Alzheimer's disease model. *Cell Death Dis*, 2018, 9: 655
- [54] Choi H, Kim HJ, Kim J, et al. Increased acetylation of Peroxiredoxin1 by HDAC6 inhibition leads to recovery of A $\beta$ -induced impaired axonal transport. *Mol Neurodegener*, 2017, 12: 23
- [55] Kim C, Choi H, Jung ES, et al. HDAC6 inhibitor blocks amyloid  $\beta$ -induced impairment of mitochondrial transport in hippocampal neurons. *PLoS One*, 2012, 7: e42983
- [56] Selenica ML, Benner L, Housley SB, et al. Histone deacetylase 6 inhibition improves memory and reduces total tau levels in a mouse model of tau deposition. *Alzheimers Res Ther*, 2014, 6: 12
- [57] Du G, Liu X, Chen X, et al. Drosophila histone deacetylase 6 protects dopaminergic neurons against  $\alpha$ -synuclein toxicity by promoting inclusion formation. *Mol Biol Cell*, 2010, 21: 2128-37
- [58] Iwata A, Riley BE, Johnston JA, et al. HDAC6 and microtubules are required for autophagic degradation of aggregated huntingtin. *J Biol Chem*, 2005, 280: 40282-92
- [59] Dompierre JP, Godin JD, Charrin BC, et al. Histone deacetylase 6 inhibition compensates for the transport deficit in Huntington's disease by increasing tubulin acetylation. *J Neurosci*, 2007, 27: 3571-83
- [60] Song Y, Qin L, Yang R, et al. Inhibition of HDAC6 alleviating lipopolysaccharide-induced p38MAPK phosphorylation and neuroinflammation in mice. *Pharm Biol*, 2019, 57: 263-8
- [61] Youn GS, Ju SM, Choi SY, et al. HDAC6 mediates HIV-1 Tat-induced proinflammatory responses by regulating MAPK-NF- $\kappa$ B/AP-1 pathways in astrocytes. *Glia*, 2015, 63: 1953-65
- [62] Choi SY, Ryu Y, Kee HJ, et al. Tubastatin A suppresses renal fibrosis via regulation of epigenetic histone modification

- and Smad3-dependent fibrotic genes. *Vasc Pharmacol*, 2015, 72: 130-40
- [63] Shan B, Yao TP, Nguyen HT, et al. Requirement of HDAC6 for transforming growth factor- $\beta$ 1-induced epithelial-mesenchymal transition. *J Biol Chem*, 2008, 283: 21065-73
- [64] De Zoeten EF, Wang L, Butler K, et al. Histone deacetylase 6 and heat shock protein 90 control the functions of Foxp3<sup>+</sup> T-regulatory cells. *Mol Cell Biol*, 2011, 31: 2066-78
- [65] Beier UH, Wang L, Han R, et al. Histone deacetylases 6 and 9 and sirtuin-1 control Foxp3<sup>+</sup> regulatory T cell function through shared and isoform-specific mechanisms. *Sci Signal*, 2012, 5: ra45
- [66] Ahmed S, Riegsecker S, Beamer M, et al. Largazole, a class I histone deacetylase inhibitor, enhances TNF- $\alpha$ -induced ICAM-1 and VCAM-1 expression in rheumatoid arthritis synovial fibroblasts. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2013, 270: 87-96
- [67] Vishwakarma S, Iyer LR, Muley M, et al. Tubastatin, a selective histone deacetylase 6 inhibitor shows anti-inflammatory and anti-rheumatic effects. *Int Immunopharmacol*, 2013, 16: 72-8
- [68] Kerr E, Holohan C, McLaughlin KM, et al. Identification of an acetylation-dependent Ku70/FLIP complex that regulates FLIP expression and HDAC inhibitor-induced apoptosis. *Cell Death Differ*, 2012, 19: 1317-27
- [69] Hideshima T, Bradner JE, Wong J, et al. Small-molecule inhibition of proteasome and aggresome function induces synergistic antitumor activity in multiple myeloma. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2005, 102: 8567-72
- [70] Hideshima T, Mazitschek R, Santo L, et al. Induction of differential apoptotic pathways in multiple myeloma cells by class-selective histone deacetylase inhibitors. *Leukemia*, 2014, 28: 457-60
- [71] Zhang L, Liu C, Wu J, et al. Tubastatin A/ACY-1215 improves cognition in Alzheimer's disease transgenic mice. *J Alzheimers Dis*, 2014, 41: 1193-205
- [72] Mao CX, Wen X, Jin S, et al. Increased acetylation of microtubules rescues human tau-induced microtubule defects and neuromuscular junction abnormalities in *Drosophila*. *Dis Model Mech*, 2017, 10: 1245-52
- [73] Yee AJ, Bensinger WI, Supko JG, et al. Ricolinostat plus lenalidomide, and dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma: a multicentre phase 1b trial. *Lancet Oncol*, 2016, 17: 1569-78
- [74] Santo L, Hideshima T, Kung AL, et al. Preclinical activity, pharmacodynamic, and pharmacokinetic properties of a selective HDAC6 inhibitor, ACY-1215, in combination with bortezomib in multiple myeloma. *Blood*, 2012, 119: 2579-89
- [75] ClinicalTrials.gov [EB/OL]. <https://clinicaltrials.gov/>