

DOI: 10.13376/j.cblls/2021067

文章编号: 1004-0374(2021)05-0638-08

组蛋白去乙酰化酶抑制剂在乳腺癌方面的研究进展

杨京京¹, 谷凯莉¹, 金艳花¹, 朴宣玉^{2*}

(1 延边大学医学院细胞生物学与医学遗传学教研室, 延吉 133002; 2 延边大学附属医院西区医院, 延吉 133002)

摘要: 乳腺癌是威胁女性生命的最常见肿瘤, 它的发生和转移严重影响了患者的生存和生活状况。研究表明, 组蛋白去乙酰化酶 (HDAC) 可以调节体内组蛋白乙酰化和去乙酰化的平衡, 它的过度表达与乳腺癌的发生、发展密切相关。而组蛋白去乙酰化酶抑制剂 (HDACi) 对 HDAC 的抑制作用为肿瘤的治疗带来曙光, 成为近年来研究的热门话题。该文通过对多种组蛋白去乙酰化酶抑制剂在乳腺癌方面的应用和研究进展做一综述, 希望为临床治疗乳腺癌提供更充分的依据。

关键词: 组蛋白去乙酰化酶抑制剂 (HDACi); 乙酰化; 去乙酰化; 乳腺癌

中图分类号: R737.9 **文献标志码:** A

Research progress of histone deacetylase inhibitor (HDACi) in breast cancer

YANG Jing-Jing¹, GU Kai-Li¹, JIN Yan-Hua¹, PIAO Xuan-Yu^{2*}

(1 Department of Cell Biology and Medical Genetics, College of Medicine, Yanbian University, Yanji 133002, China;
2 Western Hospital, Affiliated Hospital of Yanbian University, Yanji 133002, China)

Abstract: Breast cancer is the most common tumor threatening the lives of women. Its occurrence and metastasis seriously affect the survival and life of patients. Studies have shown histone deacetylase (HDAC) can regulate the balance of histone acetylation and deacetylation *in vivo*, and its overexpression is closely related to the occurrence and development of breast cancer. The inhibitory effect of histone deacetylase inhibitors (HDACi) on HDAC has brought hope to the treatment of tumors and become a hot topic in recent years. This paper reviewed the application and research progress of various HDACi in breast cancer, hoping to provide a more sufficient basis for clinical treatment of breast cancer.

Key words: HDACi; acetylation; deacetylation; breast cancer

乳腺癌是一种异质性疾病, 是妇女中被诊断出的最多的癌症, 也是导致妇女死亡的第二大原因^[1]。据美国癌症数据统计, 每 8 个女性就有一个可能患乳腺癌。在 2018 年发布的全球癌症发病和死亡情况的调查中, 女性乳腺癌以 24.2% 的发病率和 15.0% 的死亡率排在第一位^[2]。在我国, 乳腺癌以占比约 17.1% 的发生率排在女性肿瘤中的第一位, 每年有近 20 万女性被诊断为乳腺癌, 且发病率呈逐年增加状态^[3], 特别是在经济发达的沿海地区^[4]。

雌激素受体 (estrogen receptor, ER) 在乳腺癌细胞增殖过程中发挥关键调控作用, 临床上大多数乳腺癌患者免疫组化结果为 ER 阳性, 约占总发病率的 70% 以上^[4]。虽然临床手术治疗和辅助放、化疗

以及综合治疗策略的进步提高了早期乳腺癌患者的生存率, 但仍有近五分之一的患者在确诊后 5 年内会出现局部或远处复发^[5]。近年来, 针对雌激素受体的抗激素治疗和以人表皮生长因子受体 2 (human epidermal growth factor receptor 2, HER2) 为靶点的靶向治疗在一定程度上改善了乳腺癌的治疗状况。然而, 临床上常见的治疗药物使肿瘤产生的耐药性却大大降低了治疗效果^[6-7]。大量研究表明, 组蛋白去乙酰化酶抑制剂 (HDACi) 在实验和临床中均显示

收稿日期: 2020-10-20; 修回日期: 2020-12-18

基金项目: 国家自然科学基金项目(81660494)

*通信作者: E-mail: ybxq8111@163.com

出良好的抗癌效果, 为此本文对其研究情况做一综述。

1 HDAC与HDACi的概述

人的HDAC亚型共有18种, 根据与酵母序列的同源性分为: I类(HDAC1、2、3和8)、II a类(HDAC4、5、7和9)、II b类(HDAC6和10)、III类(sirtuin1~7)和IV类(HDAC11)^[8]。I类HDAC与酵母Rpd3具有同源性, 主要位于细胞核内。II类HDAC与酵母组蛋白Hda1同源, 主要位于胞质中, 也可以根据它的磷酸化状态穿梭于细胞质和细胞核之间。III类HDAC与酵母沉默信息调节因子2(Sir2)蛋白同源, 位于细胞核、细胞质和线粒体中。IV类HDAC具有独特的结构, 位于细胞核内^[9]。其中I、II、IV类都为Zn²⁺依赖型酶, 而III类为NAD⁺依赖型酶。大量研究表明, I类HDAC在细胞增殖和存活中起关键作用, 它的蛋白表达水平与乳腺癌亚型、侵袭性和ER、孕激素受体(progesterone receptor, PR)及HER2受体状态存在相关性。II类HDAC参与细胞迁移、分化和血管生成, 可以在乳腺癌的治疗方面发挥作用, 尤其是II b类中的HDAC6可以用来预测乳腺癌对内分泌治疗的反应性^[10]。

HDACi是近几十年发展起来的一种小分子抑制剂, 包括结构不同的多种化合物。根据HDAC的化学结构和作用靶点, 可以将目前已发现或合成的HDACi分成以下5类: (1) 异羟肟酸类, 如伏立诺他(vorinostat, SAHA)、帕比司他(panobinostat, LBH589)、曲古菌素A(trichostatin A, TSA)等; (2) 苯酰胺类, 如恩替诺特(entinostat, MS-275)、西达本胺(chidamide, HBI-8000)等; (3) 短链脂肪酸类, 如丙戊酸(valproic acid, VPA)、丁酸等; (4) 环肽类, 如trapoxin A、trapoxin B、罗米地辛(romidepsin, FK228)等; (5) 其他, 如depudecin等^[11]。HDACi可以抑制肿瘤细胞中HDAC, 提高细胞的乙酰化水平, 重新启动抑癌

基因的表达, 发挥抗癌作用, 已经成为一类具有抗癌活性的新型治疗药物^[12]。HDAC的分类及其代表性HDACi见表1。

2 HDACi与肿瘤

肿瘤的发生是一个复杂的病理过程, 受多重因素的影响, 其中表观遗传异常在肿瘤的发生过程中起着重要作用^[13]。真核生物染色质的基本组成单位核小体由146 bp DNA缠绕组蛋白八聚体形成, 核小体结构的稳固主要依赖于组蛋白分子N-末端赖氨酸残基上带正电荷的氨基与DNA分子中带有负电荷的磷酸基团的静电作用^[14]。组蛋白乙酰化/去乙酰化修饰受到组蛋白乙酰转移酶(HAT)和组蛋白去乙酰化酶(HDAC)的调控。HAT催化乙酰基团从乙酰辅酶A转移到N-末端赖氨酸残基上, 打开染色质的结构, 有利于DNA和核小体的解离, 促进转录因子的结合, 激活特定基因的转录。而HDAC的去乙酰化作用能催化去除N-末端赖氨酸残基上的乙酰基, 恢复组蛋白的正电荷, 使其与带负电的DNA紧密结合, 封闭染色质结构, 抑制一些特定基因的表达。在许多肿瘤中, HDAC过度表达, 影响多种癌基因和抑癌基因, 如p53基因、myc基因、RUNX3(Runt-related transcription factor 3, Runt相关转录因子3)、STAT3(signal transduction and activator of transcription 3, 转录激活因子3)、EKLK(erythroid Kruppel-like factor, Kruppel样转录相关因子)、ER等的表达, 导致细胞分化、细胞周期阻滞、肿瘤免疫、细胞凋亡等相关蛋白的表达受到抑制^[15-18], 从而促进癌症的发展。而HDACi一方面可以抑制HDAC的去乙酰化作用, 增加细胞内组蛋白的乙酰化程度, 有选择性地恢复一些癌症抑制因子和抑癌基因的表达, 影响p21、p27等基因的表达途径, 从而抑制肿瘤细胞的增殖^[19]; 另一方面可以破坏细胞内凋亡和抗凋亡机制之间的平衡, 诱导一些促凋亡基因的

表1 HDAC的分类及代表性HDACi

HDAC分类	成员	代表性HDACi	特点
I类	HDAC1、2、3、8	entinostat (HDAC1~3抑制剂)、romidepsin	Zn ²⁺ 依赖型, 位于细胞核内
II a类	HDAC4、5、7、9	vorinostat、belinostat	Zn ²⁺ 依赖型, 位于细胞核或细胞质内
II b类	HDAC6、10	chidamide (HDAC1~3、10抑制剂) panobinostat (HDAC1~3、6抑制剂)	Zn ²⁺ 依赖型, 位于细胞质
III类	Sirtuin1~7	sirtinol (sirtuin 1抑制剂)、AGK2 (sirtuin2抑制剂)、suramin (sirtuin1、2抑制剂)、nicotinamide (sirtuin1~7抑制剂)	NAD ⁺ 依赖型, 位于细胞核、细胞质或线粒体中
IV类	HDAC11	mocetinostat (HDAC1~3、8、11抑制剂)	Zn ²⁺ 依赖型, 位于细胞核内

表达, 通过死亡受体途径和内在凋亡途径诱导肿瘤细胞凋亡^[20-22]; 还可以间接地抑制血管生成因子的表达, 阻断机体对肿瘤的血供, 从而起到抑制肿瘤生长的作用。此外, Kiweler等^[23]通过实验证明, HDACi可以抑制肿瘤细胞的上皮间充质转化(EMT), 干扰DNA修复蛋白的表达, 引起DNA损伤和凋亡, 从而发挥抗肿瘤作用。迄今为止, 可以在Clinical-trial.gov网站上搜索到的HDACi相关研究已经达到622项, 已经完成或正在招募的临床试验也已经超过了350例, 既有单一药物试验, 也包括联合治疗试验^[24]。HAT、HDAC和HDACi与肿瘤的关系见图1。

3 多种HDACi用于乳腺癌的治疗

3.1 异羟肟酸类SAHA、LBH589与乳腺癌

3.1.1 SAHA与乳腺癌

SAHA是辛二酰苯胺异羟肟酸, 是由Merck公司开发的世界上第一个HDACi, 可抑制I类HDAC中的HDAC1、2、3和II类中的HDAC6的活性, 于2006年被美国食品和药品监督管理局(FDA)批准用于治疗皮肤T细胞淋巴瘤, 已经在血液和实体肿瘤中显示出抗肿瘤活性, 患者对其剂量耐受良好^[25]。随着近年来的不断研究, 科研人员发现它是一种具有多种临床抗肿瘤作用的广谱性HDACi。Yi等^[26]研究表明, SAHA可以抑制乳腺癌MCF-7细

胞的雌激素受体 α (estrogen receptor- α , ER- α)的mRNA合成, 并通过泛素-蛋白酶体途径促进其降解, 还可以通过降低MAPK和PI3K/Akt信号通路的活性, 抑制MCF-7细胞的生长。2013年, Chiu等^[27]发现, SAHA可以在体外和体内增强乳腺癌的放射敏感性并抑制乳腺癌的肺转移, 这提示SAHA可以作为一种放射增敏剂, 其单独或联合应用电离辐射可以作为一种潜在的乳腺癌治疗策略。在联合治疗方面, 2014年, Tu等^[28]设计了SAHA联合紫杉醇和阿霉素-环磷酰胺治疗局部晚期HER2阳性乳腺癌的I、II期临床试验, 结果显示这种联合用药对受试患者有较高的病理完全缓解率(pathologic complete response, pCR), 使局部病灶完全消失或变为原位癌, 因而使患者得到了有效治疗。此外, Lauricella等^[29]的研究表明, SAHA和TRAIL(TNF-related apoptosis including ligand, 肿瘤坏死因子相关的凋亡诱导配体)的联合应用对ER- α 阳性MCF-7和ER- α 阴性MDA-MB231的乳腺癌细胞均有诱导失巢凋亡的作用, 而且可以恢复MDA-MB231细胞对失巢凋亡的敏感性, 这为乳腺癌的治疗提供了一种新的有吸引力的药物治疗方法。目前, SAHA和其他抗肿瘤药物联合应用已经成为当前实体瘤治疗的新策略。

3.1.2 LBH589与乳腺癌

LBH589属于异羟戊酸盐, 是一种新型的广谱HDACi, 具有良好的抗肿瘤活性^[30]。据报道, LBH589

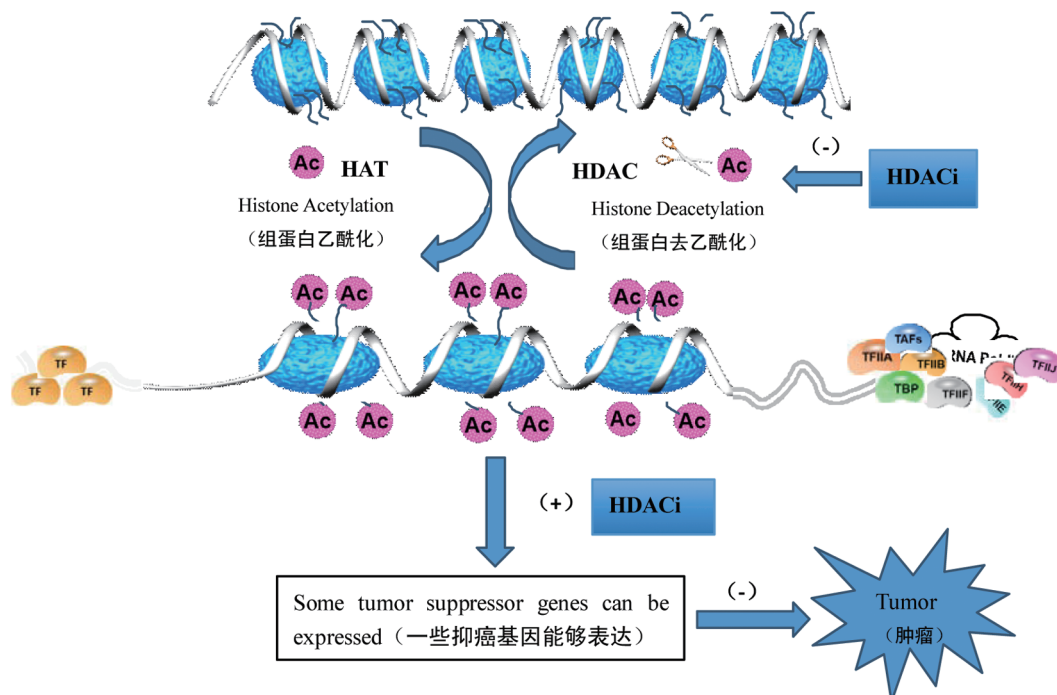


图1 HAT、HDAC和HDACi与肿瘤

在多种恶性疾病, 如肺癌、多发性骨髓瘤、胶质母细胞瘤、急性淋巴母细胞白血病和乳腺癌中都有应用^[31]。在乳腺癌方面, 大多数关于 LBH589 的研究都集中在三阴性乳腺癌 (triple negative breast cancer, TNBC)。Tate 等^[32]发现, LBH589 能够抑制 TNBC 细胞的增殖并且能够减小 TNBC 异种移植物的体积, 从而发挥抗肿瘤作用。此外, Kubo 等^[33]报道, LBH589 能增强原本对芳香化酶抑制剂耐药的乳腺癌细胞的敏感性。另一项研究表明, LBH589 可以抑制锌指转录因子 ZEB 家族的表达, 从而诱导乳腺癌细胞的 EMT^[34]。此外, Qin 等^[31]证明了抑癌基因 APCL 是 LBH589 的一个关键靶点, LBH589 通过促进 APCL 的转录和降低 wnt/ β -catenin 信号通路的活性来发挥其抑制乳腺癌的作用。2016 年, Tan 等^[35]开展 I 期临床试验证明了来曲唑 (一种芳香化酶抑制剂) 联合 LBH589 治疗转移性乳腺癌的安全性, 并推荐第二阶段临床试验的起始用量为 20 mg 帕比司他, 为 LBH589 用于临床治疗乳腺癌提供了经验依据。

3.2 短链脂肪酸类VPA与乳腺癌

VPA 是一种短链脂肪酸, 属于 I 类选择性 HDAC (HDAC1、2、3、8) 抑制剂, 被定义为具有强大抗肿瘤活性的强效 HDAC 抑制剂^[36]。VPA 的临床前研究报道了它通过诱导分化、细胞周期阻滞以及抑制 DNA 修复和血管生成来调节各种癌症的生物学效应^[37]。2013 年, Salvador 等^[38]将 VPA 治疗乳腺癌细胞定义为低剂量和高剂量敏感的 HDACi 治疗反应, 并且证明 VPA 可以清除低剂量敏感细胞 MCF-7 (IC₅₀: 1.2 mmol/L, 72 h) 中的肿瘤干细胞 (CSCs)。Aztopal 等^[39]通过实验发现, VPA 通过促进半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶 (caspase) 依赖性细胞凋亡和增加组蛋白 H3 乙酰化来消除 CSCs。Zhou 等^[40]通过代谢组学研究丙戊酸对乳腺癌 MCF-7 和 MD-MB-231 细胞代谢的影响, 发现大多数代谢物在 VPA 作用后下降, 提示 VPA 可能通过某些代谢物或代谢途径的下调来影响乳腺癌细胞的代谢; 而 VPA 作用后上调的代谢产物, 如 L- 胱氨酸、谷氨酰胺和对苯二甲酸等则被证明与抑制肿瘤生长有关, 上调代谢产物的修饰产物, 如糠醛和半乳糖醇等也被证明参与了癌症的抑制过程, 这在代谢水平上说明了 VPA 在乳腺癌方面的作用机制。Tian 等^[41]报道了 VPA 和羟基脲 (一种核糖核苷酸还原酶抑制剂) 可以通过阻断复制蛋白 A2 (RPA2) 的 DNA 修复途径, 协同抑制肿瘤细胞的生长。据推测, VPA

还可能通过热休克蛋白 70 的高乙酰化作用干扰热休克蛋白 90 的活性, 诱导 SKBR-3 细胞凋亡^[42]。此外, 有研究结果表明, VPA 和硫酸羟脲 (HU) 的联合作用能破坏黑色素瘤细胞中细胞周期依赖性激酶抑制因子 p21 和 p27 的活性, 通过抑制细胞凋亡而发挥癌症治疗作用^[43-44]。有临床研究确定了 VPA 用于癌症临床治疗的安全血药浓度为 0.5~1 mmol/L, HU 的安全血药浓度为 0.5~1.5 mmol/L^[45]。以上研究为 VPA 与其他临床药物的联合治疗提供了良好的经验, 但也有研究显示 VPA 可以通过上调锌指蛋白 Snail 和 Zeb1 (锌指 E- 盒结合同源异形盒 -1) 的表达触发乳腺癌细胞的 EMT, 通过抑制 E- 钙黏蛋白 (E-cadherin, E-cad) 的表达触发乳腺癌细胞的迁移, 表明 VPA 在乳腺癌的临床应用中也可能存在不利影响^[46]。

3.3 环肽类FK228与乳腺癌

FK228 是 1994 年由藤泽制药有限公司从紫色素杆菌发酵产物中分离得到的环四肽类组蛋白去乙酰化酶抑制剂^[47]。它是 HDAC1 和 HDAC2 的选择性抑制剂, 具有多种生物学和药理学活性, 能够抗炎和抗肿瘤细胞生长, 还具有抗病毒作用^[48-50]。因其特殊的缩酯环肽结构, 它可以有效地透过细胞膜, 通过抑制 HDAC, 可以显著地提高组蛋白 H3 和 H4 的乙酰化水平, 影响正常的转录过程并造成 DNA 损伤和细胞周期阻滞, 从而发挥抗肿瘤作用^[51]。此外, Li 等^[52]的研究表明, FK228 可以通过激活 p53-p21 信号通路诱导细胞凋亡。2009 年 11 月, FK228 获得 FDA 批准上市, 用于治疗皮肤 T 细胞淋巴瘤, 并于 2011 年被批准可以用于治疗外周 T 细胞淋巴瘤。目前已有研究证明它对多种肿瘤细胞有效, 尤其是 FK228 与其他抗肿瘤药物联合应用时, 会表现出更好的抗肿瘤效应^[53-54]。在国内, 彭晓丹等^[55]进行了 FK228 和雷帕霉素联合作用于体外人乳腺癌细胞的实验, 结果发现 FK228 单独用药或与雷帕霉素联合用药都能抑制肿瘤细胞生长, 且抑制作用呈现时间和剂量依赖性; 两者单独用药时, 均引起不同程度的 G₂/M 期阻滞, 但联合用药时的周期阻滞效果更加明显; 两者的联合用药使 p-H2AX 和 ac-H3 等 DNA 损伤修复蛋白的表达较单独用药时明显增强, 尤其是 p-H2AX 的激活呈线性持续状态, 表明 FK228 和雷帕霉素联合用药在一定程度上增强了 DNA 损伤介导的细胞凋亡。目前 FK228 的抗肿瘤机制仍不完全明确, 仅在临床上用于 T 细胞淋巴瘤的治疗, 其他肿瘤方面的研究仍然缺乏更广泛的数据支持, 关于乳腺癌的应用治疗仍需要进一步的研究探索。

3.4 苯酰胺类MS-275、西达本胺与乳腺癌

3.4.1 MS-275与乳腺癌

MS-275 是一种新型口服的苯酰胺类 HDACi, 能够选择性地抑制第 I 类和第 IV 类 HDAC, 已被证明对前列腺癌、乳腺癌、胰腺癌等有效^[56]。MS-275 是第一个在乳腺癌 II 期临床随机对照研究中得到阳性结果的 HDACi, 目前正在进行转移性乳腺癌的 III 期临床试验和 II 期恶性肿瘤临床评价^[57]。2013 年 9 月, FDA 批准 MS-275 与芳香化酶抑制剂依西美坦联用治疗 ER 阳性或局部复发的转移性乳腺癌。目前, MS-275 联合芳香化酶抑制剂依西美坦治疗耐药性晚期乳腺癌的 II 期临床试验已经取得良好的效果, III 期临床试验正在进行中^[58]。2015 年, Saranya 等^[59]将 MS-275 联合己酮可可碱应用在人乳腺癌细胞系和人乳腺癌异种移植模型中, 发现两者联用能够抑制 HCT116、MCF-7、PC3 和 MDA-MB-231 等肿瘤细胞的增殖和血管生成, 而且两者联用时 MDA-MB-231 乳腺癌裸鼠移植瘤的生长抑制作用明显加强, 无明显毒副作用。这些实验结果表明, MS-275 和己酮可可碱的联合应用可通过抑制肿瘤细胞的增殖和生长、诱导细胞凋亡和抗血管生成等途径增强抗癌活性, 且能降低毒性作用, 对乳腺癌的治疗有一定的效果。相信 MS-275 作为一种抗肿瘤药物会被应用到更多的临床研究中。

3.4.2 西达本胺与乳腺癌

西达本胺是我国自主研发合成的首个口服亚型选择性 HDACi, 属于苯酰胺类 HDACi, 可选择性地抑制 HDAC1、2、3 和 HDAC10, 也是我国首个被国家食品药品监督管理局批准用于临床试验的 HDACi^[60]。国内江泽飞教授^[61]领衔全国 22 家研究中心进行了西达本胺联合依西美坦治疗激素受体 (hormone receptor, HR) 阳性绝经后晚期乳腺癌的 III 期临床研究 (ACE 研究), 并于 2018 年在欧洲肿瘤内科学会 (EMSO) 上报告了相关研究结果, 成为全球首个发布 HDACi 在实体肿瘤中表现阳性结果的

研究。2019 年 4 月 26 日, ACE 相关研究的数据分析发表在 *The Lancet Oncology*, 研究结果显示, 在盲态下独立影像学评估中, 西本达胺联合依西美坦治疗组的中位无进展生存期 (PFS) 为 9.2 个月, 安慰剂联合依西美坦对照组为 3.8 个月, 前者明显优于后者; 根据全分析集人群的次要研究终点分析显示, 西达本胺联合依西美坦组的客观缓解率 (ORR) 为 18%, 优于对照组的 9%, 西达本胺联合依西美坦组的临床获益率 (CBR) 为 47%, 优于对照组的 36%, PFS 各亚组分析结果与全分析集人群结果一致。在安全性方面, 西达本胺联合依西美坦治疗组的不良事件发生率高于对照组, 血液学不良事件多为 3~4 级, 表现为中性粒细胞、白细胞和血小板减少等, 非血液学不良事件多为 1~2 级, 表现为低钾血症、恶心、腹泻及肝功能异常等, 但都在可控范围内^[61]。以上结果表明, 西本达胺联合内分泌治疗可以改善经内分泌治疗后复发或进展的 ER 阳性、HRE2 阴性晚期乳腺癌患者的生存状况, 是 HDACi 研究方面的重大进展。2017 年, 中国台湾食品药品监督管理局 (TFDA) 批准通过了西达本胺联合依西美坦用于 HR 阳性、HER2 阴性的晚期乳腺癌 III 期临床试验, 是继复发难治性的外周 T 细胞淋巴瘤之后西达本胺在台湾地区开发的第二个适应症^[62]。2020 年, Zhou 等^[63]联合应用西达本胺和 TRAIL 作用于乳腺癌 MCF-7 和 MDA-MB-231 细胞, 实验过程中观察到早期和晚期凋亡细胞, 表明两者联用可以诱导细胞凋亡; 异种移植瘤模型的抗肿瘤实验结果表明, 两者的混合物具有较强的抑制肿瘤生长作用; 实时荧光定量 PCR 和墨点法分析结果表明, 细胞毒作用与凋亡和自噬因子的表达有关。这项研究首次证明了西本达胺和 TRAIL 在乳腺癌细胞中的协同作用, 特别是促细胞凋亡方面的协同作用, 为解决西达本胺的临床耐药性问题提供了实验和理论基础。上述 HDACi 的分类及其在乳腺癌方面的研究进展见表 2。

表2 HDACi在乳腺癌方面的研究进展

HDACi分类	代表性HDACi	可抑制的HDAC	乳腺癌方面的研究进展
异羟戊酸类	SAHA	HDAC1、2、3、6	II 期临床试验
	LBH589	I、II 和 IV 类 HDAC	I - II 期临床试验
短链脂肪酸类	VPA	I 类 HDAC	临床前研究
环肽类	FK228	HDAC1、2	临床前研究
苯酰胺类	MS-275	I 类和 IV 类 HDAC	III 期临床试验
	西达本胺	HDAC1、2、3、10	获准上市

4 问题与展望

肿瘤的发生、发展是个复杂的过程, 目前 HDACi 应用于乳腺癌治疗仍存在许多问题, 如 HDACi 是如何调控 ER 表达的; HDACi 的药效学和药代动力学关系是怎样的; HDACi 的用药剂量和治疗周期怎样控制等。此外, HDACi 通常使用的 Zn^{2+} 结合基团也可能与其他重要的金属酶结合, 从而产生相应的细胞毒性, 这可能会限制 Zn^{2+} 依赖型 HDACi 的临床应用^[64]。而且, 目前 FDA 仅批准了 4 种 HDACi 分子用于临床治疗: Vorinostat (SAHA) 于 2006 年上市, 用于皮肤 T 细胞淋巴瘤的治疗; Belinostat 于 2014 年上市, 用于外周 T 细胞淋巴瘤的治疗; Panobinostat (LBH589) 于 2015 年上市, 用于多发性骨髓瘤的治疗; Romi-depsin (FK228) 于 2009 年上市, 用于淋巴瘤的治疗^[65-66]。还有西达本胺, 于 2015 年被中国食品和药物管理局 (CFDA) 批准上市, 用于非霍奇金 T 淋巴瘤的治疗。可见, 目前 HDACi 在临床上的使用仍然存在很大的局限性。

尽管在乳腺癌治疗中, HDACi 的相关抗癌机制尚未完全明确, 仍存在很多未知的问题, 但已有足够的实验数据表明其适用于联合疗法, 当它与其他抗癌药物联合使用时可以同时针对多个信号通路, 为晚期乳腺癌提供更多克服耐药性的治疗途径, 使乳腺癌的治疗有更加积极的效果。同时, 随着多中心、随机 III 期研究的开展, 乳腺癌各亚型 HDACi 治疗的全部潜力和特异性有望被实现^[67]。

总之, 随着更多的 HDACi 被发现以及多种 HDACi 药物进入基础及临床研究, HDACi 的抗癌机制会更加清晰, 临床用药的具体方案会更加明确, 用于乳腺癌治疗的安全性也会得到保证。相信在不久的将来, HDACi 在乳腺癌方面的应用会更加广泛。

[参 考 文 献]

- [1] Das V, Kalyan G, Hazra S, et al. Understanding the role of structural integrity and differential expression of integrin profiling to identify potential therapeutic targets in breast cancer. *J Cell Physiol*, 2018, 233: 168-85
- [2] 王宁, 刘硕, 杨雷. 2018 全球癌症统计报告解读. 肿瘤综合治疗电子杂志, 2019, 5: 87-97
- [3] Yang L, Wang J, Cheng J, et al. Quality assurance target for community-based breast cancer screening in China: a model simulation. *BMC Cancer*, 2018, 18: 261
- [4] Soguel L, Durocher F, Tcherno A, et al. Adiposity, breast density, and breast cancer risk: epidemiological and biological considerations. *Eur J Cancer Prev*, 2017, 26: 511-20
- [5] Mawatari T, Ninomiya I, Inokuchi M, et al. Valproic acid inhibits proliferation of HER2-expressing breast cancer cells by inducing cell cycle arrest and apoptosis through Hsp70 acetylation. *Int J Oncol*, 2015, 47: 2073-81
- [6] Elder EE, Kennedy CW, Gluch L, et al. Patterns of breast cancer relapse. *Eur J Surg Oncol*, 2006, 32: 922-7
- [7] Huang D, Yang F, Wang Y, et al. Mechanisms of resistance to selective estrogen receptor down-regulator in metastatic breast cancer. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*, 2017, 1868: 148-56
- [8] Lua WH, Gan SK, Lane DP, et al. A search for synergy in the binding kinetics of Trastuzumab and Pertuzumab whole and F(ab) to Her2. *NPJ Breast Cancer*, 2015, 5: 15012
- [9] Harada T, Hideshima T, Anderson KC. Histone deacetylase inhibitors in multiple myeloma: from bench to bedside. *Int J Hematol*, 2016, 104: 300-9
- [10] Mottamal M, Zheng S, Huang TL, et al. Histone deacetylase inhibitors in clinical studies as templates for new anticancer agents. *Molecules*, 2015, 20: 3898-941
- [11] Heers H, Stanislaw J, Harrelson J, et al. Valproic acid as an adjunctive therapeutic agent for the treatment of breast cancer. *Eur J Pharmacol*, 2018, 835: 61-74
- [12] Rodríguez-Paredes M, Esteller M. Cancer epigenetics reaches mainstream oncology. *Nat Med*, 2011, 17: 330-9
- [13] Zucchetti B, Shimada AK, Katz A, et al. The role of histone deacetylase inhibitors in metastatic breast cancer. *Breast*, 2019, 43: 130-4
- [14] Hrabeta J, Stiborova M, Adam V, et al. Histone deacetylase inhibitors in cancer therapy. A review. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*, 2014, 158: 161-9
- [15] Garmpis N, Damaskos C, Garmpi A, et al. Histone deacetylases as new therapeutic targets in triple-negative breast cancer: progress and promises. *Cancer Genomics Proteomics*, 2017, 14: 299-313
- [16] Singh A, Patel P, Jageshwar, et al. The safety, efficacy and therapeutic potential of histone deacetylase inhibitors with special reference to panobinostat in gastrointestinal tumors: a review of preclinical and clinical studies. *Curr Cancer Drug Targets*, 2018, 18: 720-36
- [17] Shukla S, Penta D, Mondal P, et al. Epigenetics of breast cancer: clinical status of epi-drugs and phytochemicals. *Adv Exp Med Biol*, 2019, 1152: 293-310
- [18] Conte M, De Palma R, Altucci L. HDAC inhibitors as epigenetic regulators for cancer immunotherapy. *Int J Biochem Cell Biol*, 2018, 98: 65-74
- [19] Stepulak A, Stryjecka-Zimmer M, Kupisz K, et al. Histone deacetylase inhibitors as a new generation of anti-cancer agents. *Postepy Hig Med Dosw (Online)*, 2005, 59: 68-74
- [20] Ververis K, Hiong A, Karagiannis TC, et al. Histone deacetylase inhibitors (HDACIs): multitargeted anticancer agents. *Biologics*, 2013, 7: 47-60
- [21] Bali P, Pranpat M, Swaby R, et al. Activity of suberoylanilide hydroxamic acid against human breast cancer cells with amplification of Her-2. *Clin Cancer Res*, 2005, 11: 6382-9
- [22] Edwards A, Li J, Atadja P, et al. Effect of the histone

- deacetylase inhibitor LBH589 against epidermal growth factor receptor-dependent human lung cancer cells. *Mol Cancer Ther*, 2007, 6: 2515-24
- [23] Kiweler N, Wunsch D, Wirth M, et al. Histone deacetylase inhibitors dysregulate DNA repair proteins and antagonize metastasis-associated processes. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2020, 146: 343-56
- [24] Chen R, Zhang M, Zhou Y, et al. The application of histone deacetylase inhibitors in glioblastoma. *J Exp Clin Cancer Res*, 2020, 39: 138
- [25] Kelly WK, O'Connor OA, Krug LM, et al. Phase I study of an oral histone deacetylase inhibitor, suberoylanilide hydroxamic acid, in patients with advanced cancer. *J Clin Oncol*, 2005, 23: 3923-31
- [26] Yi X, Wei W, Wang SY, et al. Histone deacetylase inhibitor SAHA induces ER α degradation in breast cancer MCF-7 cells by CHIP-mediated ubiquitin pathway and inhibits survival signaling. *Biochem Pharmacol*, 2008, 75: 1697-705
- [27] Chiu HW, Yeh YL, Wang YC, et al. Suberoylanilide hydroxamic acid, an inhibitor of histone deacetylase, enhances radiosensitivity and suppresses lung metastasis in breast cancer *in vitro* and *in vivo*. *PLoS One*, 2013, 8: e76340
- [28] Tu Y, Hershman DL, Bhalla K, et al. A phase I-II study of the histone deacetylase inhibitor vorinostat plus sequential weekly paclitaxel and doxorubicin-cyclophosphamide in locally advanced breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*, 2014, 146: 145-52
- [29] Lauricella M, Ciralo A, Carlisi D, et al. SAHA/TRAIL combination induces detachment and anoikis of MDA-MB231 and MCF-7 breast cancer cells. *Biochimie*, 2012, 94: 287-99
- [30] Li X, Zhang J, Xie Y, et al. Progress of HDAC inhibitor panobinostat in the treatment of cancer. *Curr Drug Targets*, 2014, 15: 622-34
- [31] Qin G, Li Y, Xu X, et al. Panobinostat (LBH589) inhibits Wnt/ β -catenin signaling pathway via upregulating APCL expression in breast cancer. *Cell Signal*, 2019, 59: 62-75
- [32] Tate CR, Rhodes LV, Segar HC, et al. Targeting triple-negative breast cancer cells with the histone deacetylase inhibitor panobinostat. *Breast Cancer Res*, 2012, 14: 79
- [33] Kubo M, Kanaya N, Petrossian K, et al. Inhibition of the proliferation of acquired aromatase inhibitor-resistant breast cancer cells by histone deacetylase inhibitor LBH589 (panobinostat). *Breast Cancer Res Treat*, 2013, 137: 93-107
- [34] Rhodes LV, Tate CR, Segar HC, et al. Suppression of triple-negative breast cancer metastasis by pan-DAC inhibitor panobinostat via inhibition of ZEB family of EMT master regulators. *Breast Cancer Res Treat*, 2014, 145: 593-604
- [35] Tan WW, Allred JB, Moreno-Aspitia A, et al. Phase I study of panobinostat (LBH589) and letrozole in postmenopausal metastatic breast cancer patients. *Clin Breast Cancer*, 2016, 16: 82-6
- [36] Khan S, Ahirwar K, Jena G. Anti-fibrotic effects of valproic acid: role of HDAC inhibition and associated mechanisms. *Epigenomics*, 2016, 8: 1087-101
- [37] Chateauvieux S, Morceau F, Dicato M, et al. Molecular and therapeutic potential and toxicity of valproic acid. *J Biomed Biotechnol*, 2010, 2010: 479364
- [38] Salvador MA, Wicinski J, Cabaud O, et al. The histone deacetylase inhibitor abexinostat induces cancer stem cells differentiation in breast cancer with low Xist expression. *Clin Cancer Res*, 2013, 19: 6520-31
- [39] Aztopal N, Erkisa M, Erturk E, et al. Valproic acid, a histone deacetylase inhibitor, induces apoptosis in breast cancer stem cells. *Chem Biol Interact*, 2018, 280: 51-8
- [40] Zhou X, Li X, Wang X, et al. Metabolomics reveals the effect of valproic acid on MCF-7 and MDA-MB-231 cells. *Xenobiotica*, 2020, 50: 252-60
- [41] Tian Y, Liu G, Wang H, et al. Valproic acid sensitizes breast cancer cells to hydroxyurea through inhibiting RPA2 hyperphosphorylation-mediated DNA repair pathway. *DNA Repair (Amst)*, 2017, 58: 1-12
- [42] Mawatari T, Ninomiya I, Inokuchi M, et al. Valproic acid inhibits proliferation of HER2-expressing breast cancer cells by inducing cell cycle arrest and apoptosis through Hsp70 acetylation. *Int J Oncol*, 2015, 47: 2073-81
- [43] Krämer OH, Knauer SK, Zimmermann D, et al. Histone deacetylase inhibitors and hydroxyurea modulate the cell cycle and cooperatively induce apoptosis. *Oncogene*, 2008, 27: 732-40
- [44] Aztopal N, Erkisa M, Erturk E, et al. Valproic acid, a histone deacetylase inhibitor, induces apoptosis in breast cancer stem cells. *Chem Biol Interact*, 2018, 280: 51-8
- [45] Shi W, Feng Z, Zhang J, et al. The role of RPA2 phosphorylation in homologous recombination in response to replication arrest. *Carcinogenesis*, 2010, 31: 994-1002
- [46] Zhang S, Tang Z, Qing B, et al. Valproic acid promotes the epithelial-to-mesenchymal transition of breast cancer cells through stabilization of Snail and transcriptional upregulation of Zeb1. *Eur J Pharmacol*, 2019, 865: 172745
- [47] Furumai R, Matsuyama A, Kobashi N, et al. FK228 (depsipeptide) as a natural prodrug that inhibits class I histone deacetylases. *Cancer Res*, 2002, 62: 4916-21
- [48] Gaillard SL, Zahurak M, Sharma A, et al. A phase 1 trial of the oral DNA methyltransferase inhibitor CC-486 and the histone deacetylase inhibitor romidepsin in advanced solid tumors. *Cancer*, 2019, 125: 2837-45
- [49] Cleophas MCP, Crişan TO, Klück V. Romidepsin suppresses monosodium urate crystal-induced cytokine production through upregulation of suppressor of cytokine signaling 1 expression. *Arthritis Res Ther*, 2019, 21: 50
- [50] Winkelmann A, Barton K, Hiener B, et al. Romidepsin-induced HIV-1 viremia during effective antiretroviral therapy contains identical viral sequences with few deleterious mutations. *AIDS*, 2017, 31: 771-9
- [51] Kim HJ, Bae SC. Histone deacetylase inhibitors: molecular mechanisms of action and clinical trials as anti-cancer drugs. *Am J Transl Res*, 2011, 3: 166-79
- [52] Li LH, Zhang PR, Cai PY, et al. Histone deacetylase inhibitor, Romidepsin (FK228) inhibits endometrial cancer cell growth through augmentation of p53-p21 pathway.

- Biomed Pharmacother, 2016, 82: 161-6
- [53] Wilson AJ, Lalani AS, Wass E, et al. Romidepsin (FK228) combined with cisplatin stimulates DNA damage-induced cell death in ovarian cancer. *Gynecol Oncol*, 2012, 127: 579-86
- [54] Adachi M, Zhang Y, Zhao X, et al. Synergistic effect of histone deacetylase inhibitors FK228 and m-carboxycinnamic acid bis-hydroxamide with proteasome inhibitors PSI and PS-341 against gastrointestinal adenocarcinoma cells. *Clin Cancer Res*, 2004, 10: 3853-62
- [55] 彭晓丹, 诸梦露, 高绿芬, 等. FK228和雷帕霉素协同促进人乳腺癌细胞凋亡和细胞周期阻滞. *中国病理生理杂志*, 2015, 31: 577-84
- [56] Hess-Stumpp H, Bracker TU, Henderson D, et al. MS-275, a potent orally available inhibitor of histone deacetylases -- the development of an anticancer agent. *Int J Biochem Cell Biol*, 2007, 39: 1388-405
- [57] Huang XP, Li X, Situ MY, et al. Entinostat reverses cisplatin resistance in esophageal squamous cell carcinoma via down-regulation of multidrug resistance gene 1. *Cancer Lett*, 2018, 414: 294-300
- [58] Ahuja N, Sharma AR, Baylin SB. Epigenetic therapeutics: a new weapon in the war against cancer. *Annu Rev Med*, 2016, 67: 73-8.
- [59] Nidhyandan S, Boreddy TS, Chandrasekhar KB, et al. Phosphodiesterase inhibitor, pentoxifylline enhances anticancer activity of histone deacetylase inhibitor, MS-275 in human breast cancer *in vitro* and *in vivo*. *Eur J Pharmacol*, 2015, 764: 508-19
- [60] Zhang Q, Wang T, Geng C, et al. Exploratory clinical study of chidamide, an oral subtype-selective histone deacetylase inhibitor, in combination with exemestane in hormone receptor-positive advanced breast cancer. *Chin J Cancer Res*, 2018, 30: 605-12
- [61] Jiang Z, Li W, Hu X, et al. Tucidinostat plus exemestane for postmenopausal patients with advanced, hormone receptor-positive breast cancer (ACE): a randomised, double-blind, placebo- controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2019, 20: 806-15
- [62] 西达本胺获台湾TFDA核准进入乳腺癌III期临床试验. *临床合理用药杂志*, 2017, 10: 12
- [63] Zhou W, Han H, Xu J, et al. Autophagic vacuole secretion triggered by chidamide participates in TRAIL apoptosis effect in breast cancer cells. *Curr Pharm Des*, 2020, [Online ahead of print]
- [64] Sacks FM, Lichtenstein A, Van Horn L, et al. Soy protein, isoflavones, and cardiovascular health: an American Heart Association Science Advisory for professionals from the Nutrition Committee. *Circulation*, 2006, 113: 1034-44
- [65] Battistuzzi G, Giannini G. Synthesis of ST7612AA1, a novel oral HDAC inhibitor, via radical thioacetic acid addition. *Curr Bioact Compd*, 2016, 12: 282-8
- [66] Mottamal M, Zheng S, Huang TL, et al. Histone deacetylase inhibitors in clinical studies as templates for new anticancer agents. *Molecules*, 2015, 20: 3898-941
- [67] Huang M, Zhang J, Yan C, et al. Small molecule HDAC inhibitors: promising agents for breast cancer treatment. *Bioorg Chem*, 2019, 91:103-84