

DOI: 10.13376/j.cblls/2023081

文章编号: 1004-0374(2023)06-0704-10

· 评述与综述 ·

组蛋白去乙酰化酶11的免疫调控功能及其 在免疫相关疾病中的作用研究进展

曲颂雅^{1,2,3,4}, 韩兵社^{1,2,3,4*}, 张俊芳^{1,2,3,4}

(1 上海海洋大学水产种质资源发掘与利用教育部重点实验室, 上海 201306; 2 上海海洋大学水产科学国家级实验教学示范中心, 上海 201306; 3 上海海洋大学科技部海洋生物科学国际联合研究中心, 上海 201306; 4 临港新片区海洋生物医药科技创新平台, 上海 201306)

摘要: 组蛋白乙酰化是一种重要的表观遗传修饰, 受到组蛋白乙酰转移酶和组蛋白去乙酰化酶的动态调节。组蛋白去乙酰化酶 11 (histone deacetylases 11, HDAC11) 是 IV 类 HDAC 的唯一成员, 能够催化组蛋白和非组蛋白赖氨酸残基去乙酰化并具有去脂酰化活性。HDAC11 与免疫细胞的成熟、分化和功能密切相关, 多数研究显示 HDAC11 通过负调控 IL-10 和上调促炎细胞因子发挥免疫激活作用, 但 HDAC11 也负调控中性粒细胞和 T 细胞的功能, 发挥免疫抑制作用。最近报道 HDAC11 在炎症反应、肿瘤免疫、移植免疫、自身免疫疾病中发挥重要作用, 是免疫治疗的重要靶点。该文就 HDAC11 的生物学特性、免疫调控功能、在免疫相关性疾病中的作用及其抑制剂开发的最新研究进展作一综述。

关键词: 组蛋白去乙酰化; 组蛋白去乙酰化酶 11; 免疫

中图分类号: Q342; R392.1 **文献标志码:** A

Advances in the immunoregulatory functions of histone deacetylase 11 and its role in immunological diseases

QU Song-Ya^{1,2,3,4}, HAN Bing-She^{1,2,3,4*}, ZHANG Jun-Fang^{1,2,3,4}

(1 Key Laboratory of Exploration and Utilization of Aquatic Genetic Resources (Shanghai Ocean University), Ministry of Education, Shanghai 201306, China; 2 National Demonstration Center for Experimental Fisheries Science Education, Shanghai Ocean University, Shanghai 201306, China; 3 International Research Center for Marine Biosciences at Shanghai Ocean University, Ministry of Science and Technology, Shanghai 201306, China; 4 Marine Biomedical Science and Technology Innovation Platform of Lin-gang Special Area, Shanghai 201306, China)

Abstract: Histone acetylation is an important epigenetic modification dynamically regulated by histone acetyltransferases and histone deacetylases. Histone deacetylase 11 (HDAC11) is the sole member of the class IV HDAC, catalyzing the deacetylation of lysine residues of histone and non-histone and the deacylation of fatty-acid. Recent studies have shown a strong correlation between HDAC11 and the maturation, differentiation and functions of immune cells. Generally, HDAC11 is considered as an immunity activating factor for its negative regulatory effect on IL-10 and up-regulating pro-inflammation cytokines. However, HDAC11 has also been reported to show immunosuppressive effect by negatively regulating neutrophils and T cells. In addition, HDAC11 plays an essential role in inflammatory response, tumor immunity, transplantation immunity and autoimmune diseases, making it a promising target for immunotherapy. In this review, we discuss the biological functions of HDAC11, its role in immunity as well as the development of its inhibitors.

Key words: histone deacetylation; HDAC11; immunity

收稿日期: 2023-02-05; 修回日期: 2023-03-21

基金项目: 国家自然科学基金项目(81770165)

*通信作者: E-mail: bs-han@shou.edu.cn; Tel: 021-61900476

表观遗传学是指基因碱基序列不变的情况下产生的可遗传的基因表达模式变化, 其机制主要包括DNA或RNA修饰、组蛋白修饰、非编码RNA等。组蛋白可以被甲基化、乙酰化、磷酸化、泛素化、SUMO化和ADP核糖基化修饰。四种核心组蛋白上均存在乙酰化位点, 但乙酰化多发生在组蛋白H3和H4赖氨酸残基的ε-氨基上^[1]。组蛋白乙酰化常富集于启动子并与转录激活有关, 同时H3K27ac还富集于活性增强子区域, 是活性增强子的重要标志^[2]。

组蛋白乙酰化是可逆的翻译后修饰, 受组蛋白乙酰转移酶(histone acetyltransferases, HATs)和组蛋白去乙酰化酶(histone deacetylases, HDACs)动态调节。HATs能够催化组蛋白赖氨酸残基乙酰化, 而组蛋白去乙酰化主要由HDACs催化。在哺乳动物中共发现4类18种HDACs(图1)^[3]: I类HDACs与酵母Rpd3同源, 包括HDAC1~3和HDAC8, 主

要分布于细胞核; II类HDACs与酵母Hda同源, IIa类包括HDAC4、HDAC5、HDAC7、HDAC9, 主要分布于细胞质, IIb类包括HDAC6和HDAC10, 可在核质间穿梭; III类HDACs由沉默调节蛋白1~7组成, 是一类NAD⁺依赖性去乙酰化酶, 在细胞各组分中均有分布; 而HDAC11是唯一的IV类成员, 其氨基酸序列与其他HDACs仅有轻微相似性^[4]。其中, I、II、IV类HDACs均为Zn²⁺依赖性去乙酰化酶, 与III类HDACs进化关系较远, 被列为HDACs经典家族。近来研究发现HDAC11在免疫细胞成熟分化、炎症反应、肿瘤免疫、移植免疫和自身免疫性疾病等过程中具有重要调控作用。

1 HDAC11的发现与分布

2002年, Gao等^[4]以HOS3蛋白作为查询序列进行同源性检索, 在人肾脏上皮细胞中发现了一种新的组蛋白去乙酰化酶, 将其命名为组蛋白去乙

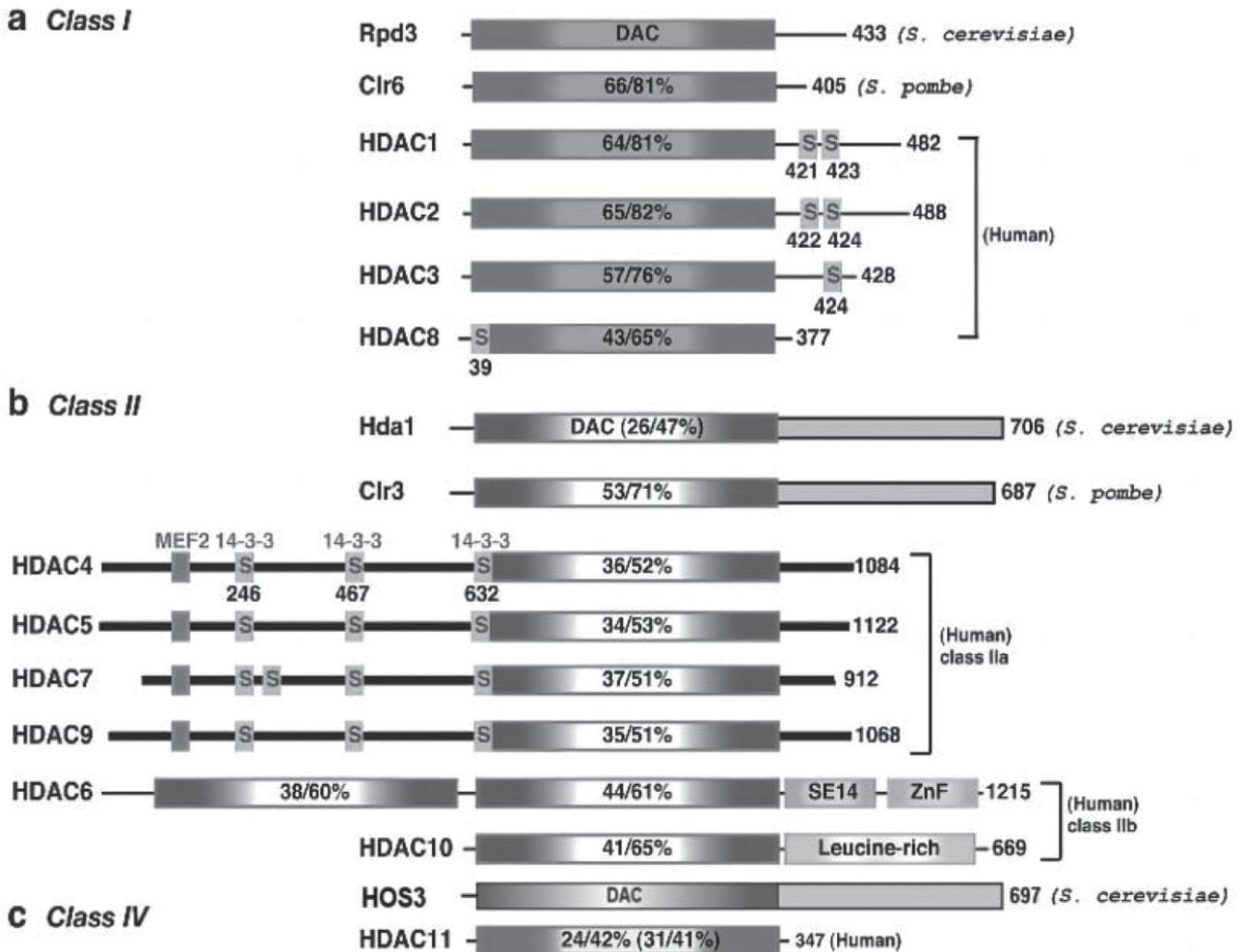


图1 酵母和人类经典HDACs结构域

酰化酶 11 (histone deacetylase 11, HDAC11)。HDAC11 从秀丽隐杆线虫和黑腹果蝇到人类高度保守, 细菌和植物中也存在相关蛋白^[3]。在人类中, 该基因位于染色体 3p25.1 处, 全长 25 kb, 包含 9 个外显子和 8 个内含子^[4]。HDAC11 的 mRNA 存在可变剪接, 其中人 HDAC11 由一个长为 1 733 nt 的转录本翻译而来, 含有 347 个氨基酸残基, 是目前 HDACs 家族中相对分子质量最小的成员。

HDAC11 的分布具有组织特异性, 其高表达于大脑、心脏、肾脏、睾丸和骨骼肌^[4]。HDAC11 的亚细胞定位随细胞类型有所不同, 其在 HEK293 细胞中主要分布于细胞核^[4], 在 HIV 患者外周血 CD4⁺ T 细胞中主要分布于细胞质^[5], 在 CEM T 细胞的细胞核和细胞质均有分布^[6], 在骨骼肌细胞中还分布于线粒体^[7]。HDAC11 的亚细胞定位还受环境刺激影响, 在未受刺激的小鼠调节性 T 细胞 (regulatory T cells, Tregs) 中, HDAC11 在细胞核和细胞质中都有分布, 经 CD3/CD28 单克隆抗体刺激后 HDAC11 在细胞核中的分布增加^[8]。

2 HDAC11 的生物学功能

HDAC11 既能通过去乙酰化组蛋白直接调控基因表达, 又能通过去乙酰化转录因子等非组蛋白间接调控基因表达。与 I 类和 II 类 HDACs 不同, HDAC11 不需要与 mSin3A、RbAp48、N-CoR 或 SMRT 形成复合物就可独立发挥去乙酰化功能^[4]。尽管 HDAC11 被认为是一种去乙酰化酶, 但其体外去乙酰化活性非常弱^[9-11], 而去脂酰化活性非常强, 是其乙酰化活性的 10 000 倍以上^[9], 是目前去脂酰化效率最高的 HDAC 成员^[10]。

目前研究普遍认为 HDAC11 具有去长链脂酰基活性, 而对于其是否具有去中链脂酰基活性存在争议。体外研究发现, HDAC11 的去脂酰化底物范围很窄且具有保守的酰基催化特异性^[10-11]。斑马鱼和人的 HDAC11 可以去除肽链上 6~18 个碳的酰基并优先识别较长的烷基链, 其中癸酰基和十二烷酰基是 HDAC11 最佳底物, 转化率接近 100%。HDAC11 也能催化去肉豆蔻酰基和辛酰基, 转化率分别为 65% 和 55%^[10]。HEK293T 细胞和小鼠来源的 HDAC11 都能去除组蛋白 H3K9 上的肉豆蔻酰基、棕榈酰基等长链脂酰基, 但不能去除中链脂酰基, 例如辛酰基和癸酰基^[9], 这与前述研究结果不同, 可能是因为 HDAC11 浓度或底物不同。此外, 体内研究还发现 HDAC11 可在细胞质中催化丝氨酸羟甲基转移

酶 2 (serine hydroxymethyltransferase 2, SHMT2) 中 K245 去脂酰化^[9]。

3 HDAC11 的免疫调控功能及其在免疫相关性疾病中的作用

HDAC11 在多种免疫过程中发挥重要作用, 但不同来源的研究结论并不统一。尽管多数研究显示 HDAC11 在多种免疫过程中发挥免疫激活作用, 但 HDAC11 也被发现具有免疫抑制功能。

3.1 HDAC11 在免疫细胞发育成熟和功能中的作用

HDAC11 的表达与髓系细胞谱系决定、单核细胞和粒细胞的分化成熟有关^[12-13]。在髓系细胞中, HDAC11 在中性粒细胞中表达最高, 而在单核细胞和树突状细胞 (dendritic cells, DCs) 中表达很低。在小鼠骨髓、脾脏、外周血的未成熟的髓系细胞中, HDAC11 的表达依次降低^[12]。HDAC11 在小鼠原始粒细胞分化为早幼粒细胞过程中表达显著升高, 在中性粒细胞中表达进一步急剧升高。同时, 在全反式维甲酸 (all-trans retinoic acid, ATRA) 诱导 HL60 细胞分化过程中, HDAC11 表达也显著升高, 伴有中性粒细胞成熟标记物 CD11b 高表达。进一步研究发现 HDAC11 是中性粒细胞的负调控因子, 其与肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白介素-6 (interleukin-6, IL-6)、CXC-趋化因子受体 2 (CXC-chemokine receptor 2, CXCR2) 的启动子结合从而调控基因转录, Hdac11^{-/-} 小鼠中性粒细胞在脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS) 刺激下 TNF- α 、IL-6、CXCR2 表达上调, 细胞迁移和吞噬功能均强于野生型小鼠。由于髓外造血增加, Hdac11^{-/-} 小鼠出现粒细胞扩增和脾肿大, LPS 感染后更易引起败血症^[13]。

HDAC11 在 B 细胞的成熟分化以及浆细胞存活中发挥重要作用。HDAC11 在早期 B 细胞中几乎不表达, 但在 B 细胞成熟与分化过程中上调并在浆细胞中达到最高表达水平。小鼠全身性敲除 Hdac11 或 B 细胞内特异性敲除 Hdac11 均可上调转录因子 IRF4 的乙酰化水平, 抑制其与靶基因结合并下调靶基因表达, 显著降低小鼠骨髓中浆细胞的比例以及 B 细胞的体外分化潜能^[14]。HDAC11 在 T 细胞的激活和功能分化中发挥负调控作用。HDAC11 在初始 CD4⁺ T 和 CD8⁺ T 细胞、中央记忆 T 细胞、效应 CD4⁺ T 和 CD8⁺ T 细胞、效应记忆 T 细胞群体中的表达比例依次降低; 敲除 HDAC11 促进初始 CD4⁺ T 和 CD8⁺ T 细胞活化为效应 T 细胞和效应记忆 T 细胞^[15]。小鼠 Hdac11 的敲除促进 T 细胞增殖和促

炎因子产生, $CD4^+$ T 与 $CD8^+$ T 细胞免疫应答和抗原清除能力增强, 干扰素 γ (interferon γ , $IFN\gamma$)、IL-2 和 TNF 等 Th1 细胞因子表达增强, 而 Th2 细胞因子表达没有变化。敲除 HDAC11 还上调了 $CD8^+$ T 细胞中颗粒酶 B 和穿孔素的表达。在初始 T 细胞中, HDAC11 调控 T-box 家族转录因子 Tbet 和 Eomes 启动子乙酰化水平, 并在 T 细胞激活后迅速与启动子分离; 敲除 Hdac11 上调活化的 $CD4^+$ T 和 $CD8^+$ T 细胞中 Tbet 和 Eomes 的表达并降低 T 细胞活化阈值^[15]。叉头框蛋白 P3 (Forkhead box P3, FOXP3) 是调控 Tregs 发育和功能的核心转录因子, HDAC11 可直接催化 FOXP3 去乙酰化从而抑制 FOXP3 与靶基因的结合。敲除 HDAC11 增强了 *Foxp3* 启动子和增强子区域染色质可及性, 同时上调转录因子 Fos 和 Jun, 增强 FOXP3 的表达。FOXP3 进一步上调多种与 Tregs 功能相关的基因表达, 并通过转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β) 依赖机制增强 Tregs 抑制效应 T 细胞 (effector T cells, Teffs) 增殖的能力^[8]。此外, 在 Teffs 细胞中敲除 HDAC11 将促进其增殖, 并减弱 Tregs 对 Teffs 细胞的抑制^[15]。

3.2 HDAC11在炎症反应中的免疫调控作用

3.2.1 HDAC11在感染性炎症中的免疫调控作用

白介素-10 (IL-10) 是一种公认的炎症和免疫反应抑制因子, 与免疫耐受、抑制免疫排斥反应密切相关^[16]。众多研究表明, HDAC11 是小鼠和人抗原呈递细胞 (antigen-presenting cells, APCs) 中 *IL10* 的转录负调控因子。Villagra 等^[17] 发现 HDAC11 靶向 *IL10* 启动子的远端区域 (-807 到 -1653), 负调控 LPS 刺激下小鼠和人 APCs 中 IL-10 的表达, 激活初始 T 细胞并恢复耐受 $CD4^+$ T 细胞的反应性。在小鼠原代巨噬细胞和人单核细胞 THP-1 中, 敲除 HDAC11 上调了 *IL10* mRNA 和蛋白质水平, 而过表达 HDAC11 导致 *IL10* mRNA 水平降低。研究还发现 HDAC11 调控 *IL10* 表达依赖于其去乙酰酶活性^[17]。另有研究发现, HDAC11 和 HDAC6 共同调节 IL-10 表达并发挥相反的作用。在小鼠巨噬细胞和人单核细胞中, HDAC11 与 HDAC6 结合形成复合物结合到 *IL10* 启动子近端 (-87 至 -7) 和远端 (-1322 至 -1223) 区域发挥作用, 其中 HDAC11 是 IL-10 转录的负调控因子^[18]。在巨噬细胞中, HDAC11 作为 miR-145 的靶基因在 Toll 样受体-4 (Toll-like receptor-4, TLR-4) 诱导晚期参与 IFN-I 对 IL-10 的负反馈调节。IFN-I 在 TLR-4 诱导早期上调 IL-10 表达, 在晚期通过 IFN-I-(IFNAR)-JAK1-STAT1 信

号通路抑制巨噬细胞中 miR-145 的转录, 上调 HDAC11, 从而下调 IL-10 表达^[19]。感染结核分枝杆菌 (*Mycobacterium tuberculosis*, MTB) 的 THP-1 细胞 IL-10 表达升高, 伴有 HDAC6 表达上调和 HDAC11 表达下调。在感染 MTB 的巨噬细胞中, 沉默 HDAC11 将上调 IL-10 水平, 下调 IL-12 和 $IFN-\gamma$ 水平, 过表达 HDAC11 出现相反的结果^[20]。另有研究发现, 吸烟人群对细菌感染的易感性增强与去泛素化酶 25 (ubiquitin-specific protease 25, USP25)/HDAC11 轴的下调有关。USP25 能够诱导 HDAC11 Lys50 和 Lys280 去泛素化, 增强 HDAC11 稳定性。香烟烟雾提取物通过诱导 USP25 泛素化促进其降解, 导致 HDAC11 多泛素化和降解, 进而增加铜绿假单胞菌感染中肺上皮细胞的细菌负荷量^[21]。金黄色葡萄球菌产生的乳酸抑制骨髓来源抑制性细胞 (MDSCs) 和巨噬细胞中 HDAC11 的表达, 间接上调 HDAC6 和 *IL10* 启动子组蛋白 H3 乙酰化水平, 促进 *IL10* 的表达, 诱导免疫耐受并导致细菌持续感染^[22]。

HDAC11 是巨噬细胞和树突状细胞抗真菌免疫的负调控因子, 在全身感染白色念珠菌的小鼠中敲除 *Hdac11* 可减弱炎症并降低肾脏真菌滴度, 显著提高小鼠存活率。在真菌感染的小鼠骨髓巨噬细胞和树突状细胞中, 敲除 HDAC11 显著上调 NOS2/诱导型一氧化氮合酶 (inducible nitric oxide synthase, iNOS) 并产生更多 NO 和活性氧, 增强其对真菌的杀伤和清除能力。机制研究显示, HDAC11 的表达在一定程度上受到 Syk/NF- κ B 通路调控, HDAC11 通过结合 *Nos2* 转录抑制因子 STAT3 抑制 *Nos2* 表达。敲除 HDAC11 一方面上调 *Nos2* 启动子区域组蛋白 H3 和 H4 的乙酰化, 另一方面减弱 STAT3 Ser727 磷酸化, 上调 *Nos2* 表达^[23]。

抗锑利什曼原虫 (antimony-resistant *Leishmania donovani*, Sb^R LD) 通过激活巨噬细胞 NF- κ B 信号通路促进 IL-10 的高表达, 进而产生多药耐药蛋白, 这是锑类药物治疗 Sb^R LD 感染失败的关键因素^[24]。丙咪嗪是治疗 Sb^R LD 感染的有效药物, 其一方面上调 HDAC11 的表达, 降低 *IL-10* 启动子区域乙酰化和转录活性, 另一方面解除感染 Sb^R LD 的巨噬细胞中 NF- κ B 转录因子 p50/c-Rel 与 *IL-10* 启动子的结合, 进而抑制 IL-10 的表达并间接提高 IL-12 的表达水平, 促进抗利什曼原虫 T 细胞扩增, 从而清除寄生虫^[25]。

乙型肝炎病毒 (Hepatitis B virus, HBV) 感染肝细胞后, 其松弛环状 DNA 在细胞核中形成共价闭

合环状 DNA (covalently closed circular DNA, cccDNA), 并与组蛋白和非组蛋白结合形成微染色体^[26]。HDAC11 通过降低 cccDNA 结合的组蛋白 H3 乙酰化水平抑制 HBV 转录活性, H3K9 和 H3K27 是其去乙酰化的主要靶点, 过表达 HDAC11 显著抑制宿主细胞内 HBV 的复制和转录^[27]。在 HBV 感染的原发性肝癌细胞 HCC 中, HDAC11 作为 miR-933 的靶基因抑制 HBV 的复制和感染^[28]。在 HBV 患者的 CD8⁺ T 细胞中, lncRNA-CD160 抑制 HDAC11 表达并与其形成复合物结合到 *TNF- α* 与 *IFN- γ* 启动子上, 上调 H3K9me1 水平从而阻断 *TNF- α* 和 *IFN- γ* 转录, 抑制 CD8⁺ T 细胞的免疫功能^[29]。此外, HDAC11 在宿主抗病毒反应的固有免疫过程中表现出抗甲型流感病毒 (influenza A virus, IAV) 的功能。人类肺泡上皮细胞 A549 感染甲型流感病毒 H1N1 后 HDAC11 表达下调, 敲降 HDAC11 显著下调 IFN α 、IFN- γ 以及 STAT1 磷酸化水平, 延迟并下调干扰素刺激基因 (interferon-stimulated genes, ISGs) 的表达, 促进病毒增殖。与感染 HBV 不同, 在感染 IAV 的 A549 细胞中, HDAC11 的去乙酰化底物是组蛋白 H4^[30]。

SHMT2 调节 I 型 IFN 受体链 1 (IFN α AR1) 去泛素化, HDAC11 通过去脂酰化 SHMT2, 阻止其向晚期核内体 / 溶酶体移动从而抑制 SHMT2 介导的 IFN α AR1 去泛素化, 抑制 IFN α AR1 的再循环并

下调 IFN 信号及其下游基因 ISG15 和双链 RNA 依赖性蛋白激酶 (double-stranded RNA-dependent protein kinase, PKR) 的表达。在感染水泡性口炎病毒 (vesicular stomatitis virus, VSV) 的 *Hdac11*^{-/-} 小鼠中也观察到肺、肝组织中 ISG15 和 PKR mRNA 上调^[9]。因此, HDAC11 可能是病毒感染、多发性硬化症等 I 型 IFN 相关疾病的治疗靶点。

综上所述, 在微生物感染引起的炎症反应中, HDAC11 通过多种途径发挥不同的免疫调控作用 (表 1)。在细菌、寄生虫、HBV 与 IAV 感染引起的炎症反应中, HDAC11 作为免疫激活因子发挥作用, 其下调抑制炎症反应并促进微生物的增殖和长期感染。在机制上, HDAC11 发挥去乙酰化活性调控 IL-10 与 IFN 等细胞因子启动子区域组蛋白乙酰化或转录因子乙酰化水平, 从而调控基因表达。在 HBV 感染中, HDAC11 还通过降低病毒微染色体组蛋白 H3 乙酰化水平抑制病毒复制, 发挥抗病毒作用。然而, 在真菌感染和 VSV 感染中, HDAC11 作为炎症抑制因子发挥作用。上述研究结果提示, HDAC11 是重要的感染性疾病治疗靶点, 在大部分微生物感染中, 使用 HDAC11 激活剂有望增强宿主抗感染能力; 而在 VSV 感染中, 使用 HDAC11 抑制剂有望增强患者抗病毒免疫能力。HDAC11 在不同感染中的不同作用提示, 在免疫治疗中应根据不

表1 HDAC11在不同感染中的免疫调控作用

感染源	细胞类型	HDAC11 表达水平	相关因子	作用	参考文献	
细菌	结核分枝杆菌	单核细胞、巨噬细胞	下调	IL-10、IL-12、IFN- γ	削弱APCs抗原呈递能力、诱导免疫耐受	[20]
	铜绿假单胞菌	肺上皮细胞	下调	/	细菌易感性与细菌负荷增加	[21]
	革兰氏阴性菌(LPS)	APCs	下调	IL-10、IL-12、IFN- γ	削弱APCs抗原呈递能力、诱导免疫耐受	[17]
	金黄色葡萄球菌	MDSCs、巨噬细胞	下调	HDAC6、IL-10	抑制免疫细胞功能, 诱导免疫耐受	[22]
真菌	白色念珠菌	巨噬细胞、树突状细胞	下调	iNOS、ROS、NO	增强免疫细胞对真菌的杀伤和清除作用	[23]
寄生虫	利什曼原虫	巨噬细胞	上调	IL-10	降低寄生虫耐药性并增强抗寄生虫免疫	[25]
病毒	乙型肝炎病毒	肝细胞	上调	miR-933	抑制HBV的复制与感染, 发挥抗病毒功能	[28]
	乙型肝炎病毒	CD8 ⁺ T细胞	下调	lncRNA-CD160、TNF- α 、IFN- γ	抑制CD8 ⁺ T细胞的抗病毒免疫功能	[29]
	甲型流感病毒	人肺泡上皮细胞	下调	IFN- α 、IFN- γ 、STAT1	促进病毒增殖	[30]
	水泡性口炎病毒	人乳腺癌细胞、人肺泡上皮细胞	下调	SHMT2、IFN α R1、ISG15、PKR	增强抗病毒免疫	[9]

同感染源选择不同的治疗策略。

3.2.2 HDAC11在过敏性炎症反应中的免疫调控作用

哮喘、变应性鼻炎等过敏反应由Th2细胞与IL-4、IL-5和IL-13等Th2细胞因子介导。中药右归丸、糖皮质激素可通过上调过敏原特异性记忆T细胞中HDAC7、HDAC9~11的表达缓解过敏原诱导的嗜酸性气道炎症,其中HDAC11的表达水平和活性分别与IL-13和IL-5水平呈负相关^[31-32]。在哮喘患者和哮喘小鼠模型的DCs中,E3泛素化连接酶March1高表达并通过诱导HDAC11降解促进OX40L表达,进而引发由Th2细胞介导的过敏性炎症反应。机制研究显示,HDAC11通过与转录因子KLF4结合来降低OX40L启动子活性,从而抑制其表达^[33]。鼻息肉常伴有变应性鼻炎发作,鼻息肉患者外周血DCs受到IL-4刺激后,HDAC11在IL10启动子区域的水平升高并抑制其表达,这可能是通过抑制转录因子c-Maf与IL10启动子的结合导致的^[34]。在变应性鼻炎患者B细胞中也发现类似机制,HDAC11去乙酰化c-Maf阻止其与IL10启动子结合,介导TNF对变应性鼻炎患者B细胞中IL10的抑制,增强炎症反应^[35]。HDAC11在食物过敏患者B细胞中上调,其一方面更多地结合到IL10启动子区域抑制IL10表达,另一方面抑制E3泛素连接酶A20表达,间接下调IL-10^[36]。

3.2.3 HDAC11在其他炎症中的免疫调控作用

心肌炎患者的心脏组织CD4⁺T细胞中HDAC11表达显著降低,伴有IL-13表达上调和IFN- γ 表达下调,过表达HDAC11可恢复CD4⁺T细胞中IL-13和IFN- γ 的正常表达从而减轻炎症。而在果糖诱导的小鼠糖尿病性心脏病模型中,敲除HDAC11通过减轻氧化应激、降低小鼠IL-1 β 和TNF- α 水平缓解心脏炎症,这可能是通过下调p-NF- κ B水平实现的^[37]。HDAC11催化转录因子E4BP4去乙酰化,抑制其与IL13启动子的结合从而抑制IL13转录,敲除HDAC11后,E4BP4在IL13启动子区域募集增多,伴随IL13启动子区域组蛋白H3、H4乙酰化水平升高,促进IL13转录^[38]。慢性酒精暴露通过乙醛和NF- κ B信号通路上调Kupffer细胞(Kupffer cells, KCs)中HDAC11的表达,进而抑制IL-10表达,导致KCs对LPS敏感,促进酒精性肝炎^[39]。昼夜节律因子CLK(clock)参与NK细胞、CD8 α^+ 树突状细胞和巨噬细胞活化以及CD4⁺T细胞异常极化^[40],其在夜班护士外周血B细胞中表达上调。过表达CLK上调TGF- β 基因启动子区域HDAC11水平并

下调转录因子FOXP水平从而抑制TGF- β 表达,敲除HDAC11可消除CLK对TGF- β 的抑制作用^[41]。生物钟基因BMAL1(brain and muscle arnt-like1)在夜班护士的外周血DEC205⁺树突状细胞中表达上调并通过上调HDAC11负调控IL-10表达,削弱DEC205⁺DCs免疫耐受能力^[42]。在急性肌肉损伤中,敲除HDAC11促进受损肌肉组织中浸润的M2型巨噬细胞分泌IL-10,有利于损伤组织向抗炎和促再生的环境过渡^[43]。

3.3 HDAC11在肿瘤免疫中的调控作用

多项研究分析TCGA、ICGC、ONCOMINE等肿瘤相关数据库发现,HDACs广泛参与肿瘤免疫并与免疫抑制性肿瘤微环境相关^[44-46]。其中,HDAC11在二十余种肿瘤中异常表达,其功能与Tregs、记忆B细胞、NK细胞等免疫细胞在肿瘤微环境中的水平和功能以及巨噬细胞极化有关,但根据肿瘤类型有所不同^[46]。

在结直肠癌中,肿瘤细胞分泌的miR-145被肿瘤微环境中的巨噬细胞吸收后靶向HDAC11 mRNA的3'UTR,下调HDAC11的表达,促进IL-10的产生和肿瘤相关巨噬细胞M2样表型的极化并加快肿瘤进展^[47]。仙人掌提取物与糖基化黄酮通过上调结直肠癌小鼠模型HDAC11的表达激活抗肿瘤免疫应答,抑制肿瘤细胞的生长^[48]。而在肝细胞癌中,HDAC11表达上调限制了免疫细胞的抗肿瘤反应,降低患者对免疫治疗的敏感性,促使肝硬化向肝细胞癌转化^[49]。HDAC11还与HDAC1协同作用,通过下调脂代谢相关基因表达促进花生四烯酸介导的巨噬细胞M1样极化障碍,同时改变免疫微环境中巨噬细胞和Tregs细胞的相对数量从而抑制抗肿瘤免疫^[50]。在淋巴瘤小鼠中,HDAC11在肿瘤浸润MDSCs中的表达量显著高于脾脏MDSCs,敲除HDAC11增强MDSCs对CD8⁺T细胞的抑制能力,降低CD8⁺T细胞在卵清蛋白刺激下的IFN- γ 分泌量,这可能与IL-10上调有关^[15]。敲除HDAC11后肿瘤浸润的粒细胞性MDSCs中精氨酸酶水平和活性显著升高,而单核细胞性MDSCs中iNOS和NO水平升高,MDSCs的免疫抑制能力增强并导致肿瘤生长加速,而仅在髓系细胞中特异性敲除HDAC11后这种现象更明显。机制研究显示,HDAC11被招募到C/EBP β 启动子区域,调节C/EBP β 表达并影响MDSCs中免疫抑制因子的表达^[51]。

3.4 HDAC11在移植免疫中的作用

有研究报道抑制HDAC11能够改善器官移

植后的免疫排斥反应。在大鼠肝移植模型中沉默 HDAC11 会上调 IL-10 表达,下调 TNF- α 、IL-2 表达。敲降 HDAC11 几乎消除了急性排斥反应产生的肝脏炎症,使大鼠的存活率高于对照组和免疫抑制剂 FK506 处理组^[52]。另一项研究也发现了类似的现象,即抑制 HDAC11 可通过上调 KCs 中 IL-10 的表达诱导大鼠原位肝移植后的免疫耐受。HDAC11 敲除大鼠血浆中 TNF- α 、IL-2、IFN- γ 等促炎因子水平降低,而 IL-4 和 IL-10 水平升高,大鼠原位肝移植术后的存活率显著高于对照组和 HDAC11 过表达组。此外,在小鼠 KCs 中敲降或过表达 HDAC11 分别促进和抑制 IL-10 表达。在 LPS 刺激下,沉默 HDAC11 抑制 KCs 表面主要组织相容性复合体 II (major histocompatibility complex II, MHC-II) 以及 B7-1、B7-2 和 CD40 等共刺激因子的表达,进一步抑制 CD4⁺ T 细胞增殖,诱导免疫耐受^[53]。在小鼠同种异体心脏移植实验中,在受体小鼠中全身性敲除 HDAC11 或仅在 Tregs 中特异性敲除 HDAC11 均能增强移植物的免疫耐受性,使 60% 的受体小鼠长期存活。在移植动脉粥样硬化小鼠模型中,在受体小鼠 Tregs 中特异性敲除 HDAC11 可使移植物的心肌组织在移植后 30 天时仍保持良好状态且不发生动脉内膜增生^[8]。但同时有报道在小鼠同种异体骨髓移植模型中,HDAC11 敲除的供体 T 细胞通过上调 IFN- γ 、TNF 等 Th1 细胞因子表达,加快移植抗宿主病发病并促进受体 T 细胞增殖,造成更严重的免疫排斥反应和器官损伤^[15]。

鉴于 HDAC11 在不同免疫细胞中发挥不同的免疫调控作用,HDAC11 在移植免疫中的不同表现可能与细胞类型有关。全身性敲除 HDAC11 或在巨噬细胞中特异性敲除 HDAC11 均增强了移植物和宿主的免疫耐受能力,这与 HDAC11 是 APCs 免疫功能的激活因子一致。而 HDAC11 是 T 细胞功能的负调控因子,敲除 HDAC11 增强 T 细胞的免疫排斥反应。由于 Tregs 能够抑制 TefFs 的功能,在 Tregs 中特异性敲除 HDAC11 增强了 Tregs 对 TefFs 的抑制作用从而减轻免疫排斥。因此,根据 HDAC11 对不同细胞的调控作用以及免疫细胞的功能,在不同细胞中特异性抑制或敲除 HDAC11 可能进一步减轻移植手术引发的免疫排斥反应。

3.5 HDAC11与自身免疫疾病

在实验性自身免疫性脑脊髓炎 (experimental autoimmune encephalomyelitis, EAE) 小鼠模型中,敲除 HDAC11 不影响 EAE 的发病和前期发展,但在

EAE 急性后期显著减轻小鼠的临床症状,减少脊髓炎症和脊髓脱髓鞘面积以及单核细胞、树突状细胞和 CD8⁺ T 细胞在中枢神经系统的浸润。机制研究发现,HDAC11 通过影响 PU.1 在 CC 趋化因子配体 2 (chemokine C-C motif ligand 2, CCL2) 启动子区域的结合,调控 CCL2 的转录从而调节炎症反应^[54]。

4 HDAC11抑制剂的开发与作用

鉴于 HDAC11 在肿瘤发生发展与免疫性疾病中的重要作用,开发 HDAC11 抑制剂 (HDACi) 显得尤为重要。SAHA (vorinostat)、TSA (Trichostatin A) 等广谱 HDACs 抑制剂和 Mocetinostat (MGCD0103) 等 I 类 HDAC 选择性抑制剂是否具有 HDAC11 抑制作用存在一定争议。有研究以乙酰化多肽为底物在体外检测到上述 HDACi 对 HDAC11 的抑制活性,还有研究在免疫细胞中发现 HDACi 对细胞的调节作用涉及 HDAC11^[15, 55-57]。例如,在 HDAC 广谱抑制剂 LAQ824 处理的小鼠巨噬细胞中,HDAC11 抑制 IL-10 的表达并间接上调 IL-12 水平,激活初始 T 细胞并恢复耐受 T 细胞的响应^[56]。SAHA 和 TSA 能够与 LPS 共同诱导,以 HDAC11 依赖机制促进人和小鼠 DCs 以及小鼠巨噬细胞中 IL-1 β 的加工和分泌^[57]。然而,鉴于 HDAC11 仅具有微弱去乙酰化活性且样品易混有去乙酰化活性较强的 I 类 HDACs,以往检测到的 HDAC11 抑制作用可能是假阳性结果。这些研究检测发现,SAHA、FK-228 (romidepsin) 在高浓度 (100 mmol/L) 下均未对 HDAC11 表现出显著抑制效果,TSA 对 HDAC11 的抑制作用很弱,远低于 I 类 HDAC^[10-11]。而含异羟肟酸的大环肽 (ApiA^{Asuha}、TpxB^{Asuha}、trapoxin A) 作为广谱 HDAC 抑制剂对 HDAC11 具有明显抑制作用,IC₅₀ 为 (10 \pm 0.3) nmol/L~(170 \pm 30) nmol/L^[11]。另有研究人员设计并合成了 HDAC11 特异性底物并以此测定 Elevenostat (JB-322)、Pracinostat (SB939)、Quisinostat (JNJ26481585)、Mocetinostat (MGCD0103)、Dacinostat (LAQ824)、Trapoxin A 和 Romidepsin (FK228)、Fimepinostat 等 HDACi 对 HDAC11 的抑制活性,发现仅有 Trapoxin A、Fimepinostat 对 HDAC11 具有和以往报道中一致的抑制活性,而其余抑制剂被认为对 HDAC11 没有活性或催化活性远低于起初报道的情况^[58]。此外,近期有研究人员设计并合成了同时靶向 DNA 聚合酶 α 和 HDAC11 的抑制剂 MIR002 与 GEM144,并发现二者通过上调 p21、诱导 p53 乙酰化、G₁/S 细胞周期阻滞与细胞凋亡发挥纳摩

尔级抗肿瘤活性^[59]。此外, 一种 HDAC6 选择性抑制剂被发现具有很强的 HDAC11 亲和力, 并具有比 Belinostat 更强的 HDAC11 抑制活性^[60]。

由于 I、II、IV 类 HDAC 均为 Zn^{2+} 依赖性去乙酰化酶, 大多数 HDACi 同时靶向多种 HDACs, 可能造成较强的副作用和毒性^[61-62], 因此开发 HDAC11 选择性抑制剂显得尤为重要。目前已通过人工合成或从植物中提取得到 FT234、FT895、SIS7、SIS17、加西诺等多个 HDAC11 选择性抑制剂。研究者根据 HDAC11 的预测结构设计合成了 FT895, 其对 HDAC11 的选择性是 HDAC 经典家族其他成员的 1 000 多倍, 以三氟乙酰基赖氨酸为底物时其 IC_{50} 为 3 nmol/L, 而使用肉豆蔻酰 H3K9 肽为底物时其 IC_{50} 为 0.74 μ mol/L^[63]。FT895 在白色念珠菌感染的小鼠和人类细胞中均显示出与敲除 HDAC11 类似的抗真菌效果^[23]。HDAC11 对 Janus 激酶 2 (Janus kinase 2, JAK2) 突变驱动的骨髓增殖性肿瘤增殖是必需的, 而 FT895 可通过抑制 HDAC11 下调 JAK/STAT 信号通路, 引起肿瘤细胞 G_1 期阻滞并诱导细胞凋亡, 抑制红细胞集落的形成^[64]。在非小细胞肺癌中, FT895 和 FT234 能够通过抑制 HDAC11 显著降低肿瘤细胞迁移能力, 抑制细胞集落以及新生血管的形成, 并通过下调 Sox2 的表达抑制耐药肿瘤干细胞的自我更新^[65]。在恶性周围神经鞘瘤中, FT895 能够增强虫草素对肿瘤的抑制作用, 二者联合治疗下调 Hippo 信号通路中的关键转录因子 TEAD1 及其共激活剂 TAZ 和 YAP1 的水平从而抑制肿瘤生长^[66]。此外, 研究人员利用 HDAC11 对长链脂酰基的偏好性, 在泛 HDAC 抑制剂 UP010 上添加长烷基并用二甲基氨基取代苯环上的溴得到化合物 SIS7, 以噻吩取代苯环得到化合物 SIS17。以肉豆蔻酰 H3K9 肽作为底物进行测定时, SIS7 和 SIS17 的 IC_{50} 值分别为 0.91 μ mol/L 和 0.83 μ mol/L, 尽管 SIS7 和 SIS17 抑制活性稍弱于 FT895, 但其特异性更强, 是目前选择性最好的 HDAC11 抑制剂^[67]。近期, 研究人员从植物中提取出加西诺 (Garcinol), 发现其对 HDAC11 具有显著的选择性抑制作用, 其选择性与 SIS17 相当, 以肉豆蔻酰 SHMT2 和肉豆蔻酰 H3K9 肽为底物时其 IC_{50} 分别为 4.4 μ mol/L 和 6.1 μ mol/L; 此外, 加西诺可抑制 HEK293T 细胞中的 HDAC11, 提高 SHMT2 的脂酰化水平^[68]。

5 总结与展望

HDAC11 作为 IV 类 HDAC 的唯一成员, 具有

许多不同于其他 HDACs 的生物学功能, 如可独立发挥去乙酰化功能并具有很强的去脂酰化活性, 但其体内去乙酰化活性以及去中链脂酰基活性仍存在争议, 有待进一步研究。目前的研究显示, HDAC11 在调控免疫细胞生长发育和免疫相关性疾病中发挥双重作用, 是免疫治疗的重要靶点。在多种免疫性疾病中, HDAC11 作为免疫激活因子发挥作用, 其下调通过产生抗炎细胞因子, 削弱免疫细胞功能, 诱导机体免疫耐受, 导致病原体和肿瘤细胞的免疫逃逸, 但同时也有助于改善移植产生的排异反应和自身免疫性疾病。此外, HDAC11 也作为中性粒细胞和 T 细胞的负调控因子在抗真菌感染、肿瘤免疫和移植排斥反应中发挥免疫抑制作用。因此, 开发 HDAC11 的激活剂和抑制剂在免疫性疾病精准治疗中具有广阔前景, 但目前尚无 HDAC11 激活剂的报道。由于 HDAC11 仅有微弱的去乙酰化活性, 常见的 HDAC 抑制剂对其抑制作用较弱, 针对其去脂酰化功能开发更有效、选择性更强的 HDAC11 特异性抑制剂可能是未来的重要研究方向。HDAC11 的三维结构对其特异性抑制剂的设计和合成也具有重要意义, 但目前未见报道。此外, 关于 HDAC11 在慢性炎症和 IFN-I 信号增强疾病中作用的研究还相对较少, 有待进一步的研究。

[参 考 文 献]

- [1] Wang Z, Zang C, Rosenfeld JA, et al. Combinatorial patterns of histone acetylations and methylations in the human genome. *Nat Genet*, 2008, 40: 897-903
- [2] Ye R, Cao C, Xue Y. Enhancer RNA: biogenesis, function, and regulation. *Essays Biochem*, 2020, 64: 883-94
- [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: 206-18
- [4] Gao L, Cueto MA, Asselbergs F, et al. Cloning and functional characterization of HDAC11, a novel member of the human histone deacetylase family. *J Biol Chem*, 2002, 277: 25748-55
- [5] Keedy KS, Archin NM, Gates AT, et al. A limited group of class I histone deacetylases acts to repress human immunodeficiency virus type 1 expression. *J Virol*, 2009, 83: 4749-56
- [6] Joshi P, Greco TM, Guise AJ, et al. The functional interactome landscape of the human histone deacetylase family. *Mol Syst Biol*, 2013, 9: 672
- [7] Hurtado E, Nunez-Alvarez Y, Munoz M, et al. HDAC11 is a novel regulator of fatty acid oxidative metabolism in skeletal muscle. *FEBS J*, 2021, 288: 902-919
- [8] Huang J, Wang L, Dahiya S, et al. Histone/protein deacetylase 11 targeting promotes Foxp3⁺ Treg function. *Sci Rep*, 2017, 7: 8626

- [9] Cao J, Sun L, Aramsangtienchai P, et al. HDAC11 regulates type I interferon signaling through defattyacylation of SHMT2. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2019, 116: 5487-92
- [10] Kutil Z, Novakova Z, Meleshin M, et al. Histone deacetylase 11 is a fatty-acid deacylase. *ACS Chem Biol*, 2018, 13: 685-93
- [11] Moreno-Yruela C, Galleano I, Madsen AS, et al. Histone deacetylase 11 is an epsilon-N-myristoyllysine hydrolase. *Cell Chem Biol*, 2018, 25: 849-56.e8
- [12] Sahakian E, Powers JJ, Chen J, et al. Histone deacetylase 11: a novel epigenetic regulator of myeloid derived suppressor cell expansion and function. *Mol Immunol*, 2015, 63: 579-85
- [13] Sahakian E, Chen J, Powers JJ, et al. Essential role for histone deacetylase 11 (HDAC11) in neutrophil biology. *J Leukoc Biol*, 2017, 102: 475-86
- [14] Mostofa A, Distler A, Meads MB, et al. Plasma cell dependence on histone/protein deacetylase 11 reveals a therapeutic target in multiple myeloma. *JCI Insight*, 2021, 6: e151713
- [15] Woods DM, Woan KV, Cheng F, et al. T cells lacking HDAC11 have increased effector functions and mediate enhanced alloreactivity in a murine model. *Blood*, 2017, 130: 146-55
- [16] Saraiva M, Vieira P, O'Garra A. Biology and therapeutic potential of interleukin-10. *J Exp Med*, 2020, 217: e20190418
- [17] 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
- [18] Cheng F, Lienlaf M, Perez-Villaruel P, et al. Divergent roles of histone deacetylase 6 (HDAC6) and histone deacetylase 11 (HDAC11) on the transcriptional regulation of IL10 in antigen presenting cells. *Mol Immunol*, 2014, 60: 44-53
- [19] Lin L, Hou J, Ma F, et al. Type I IFN inhibits innate IL-10 production in macrophages through histone deacetylase 11 by downregulating microRNA-145. *J Immunol*, 2013, 191: 3896-904
- [20] Wang X, Wu Y, Jiao J, et al. *Mycobacterium tuberculosis* infection induces IL-10 gene expression by disturbing histone deacetylase 6 and histone deacetylase 11 equilibrium in macrophages. *Tuberculosis (Edinb)*, 2018, 108: 118-123
- [21] Long C, Lai Y, Li T, et al. Cigarette smoke extract modulates *Pseudomonas aeruginosa* bacterial load via USP25/HDAC11 axis in lung epithelial cells. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2020, 318: 252-263
- [22] Heim CE, Bosch ME, Yamada KJ, et al. Lactate production by *Staphylococcus aureus* biofilm inhibits HDAC11 to reprogramme the host immune response during persistent infection. *Nat Microbiol*, 2020, 5: 1271-84
- [23] Wu H, Yin X, Zhao X, et al. HDAC11 negatively regulates antifungal immunity by inhibiting *Nos2* expression via binding with transcriptional repressor STAT3. *Redox Biol*, 2022, 56: 102461
- [24] Mukherjee B, Mukhopadhyay R, Bannerjee B, et al. Antimony-resistant but not antimony-sensitive *Leishmania donovani* up-regulates host IL-10 to overexpress multidrug-resistant protein 1. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2013, 110: E575-82
- [25] Mukherjee S, Mukherjee B, Mukhopadhyay R, et al. Imipramine exploits histone deacetylase 11 to increase the IL-12/IL-10 ratio in macrophages infected with antimony-resistant *Leishmania donovani* and clears organ parasites in experimental infection. *J Immunol*, 2014, 193: 4083-94
- [26] Bhat SA, Kazim SN. HBV cccDNA--a culprit and stumbling block for the hepatitis B virus infection: its presence in hepatocytes perplexed the possible mission for a functional cure. *ACS Omega*, 2022, 7: 24066-81
- [27] Yuan Y, Zhao K, Yao Y, et al. HDAC11 restricts HBV replication through epigenetic repression of cccDNA transcription. *Antiviral Res*, 2019, 172: 104619
- [28] Cheng Y, Shi W, Cui X, et al. Long noncoding RNA TFAP2A-AS1 suppressed hepatitis B virus replication by modulating miR-933/HDAC11. *Dis Markers*, 2022, 2022: 7733390
- [29] Wu J, Niu Q, Yuan J, et al. lncRNA-CD160 decreases the immunity of CD8⁺ T cells through epigenetic mechanisms in hepatitis B virus infection. *Oncol Lett*, 2020, 20: 235-47
- [30] Nutsford AN, Galvin HD, Ahmed F, et al. The class IV human deacetylase, HDAC11, exhibits anti-influenza A virus properties via its involvement in host innate antiviral response. *Cell Microbiol*, 2019, 21: e12989
- [31] Zhang HP, Fu JJ, Fan T, et al. Histone deacetylation of memory T lymphocytes by You-Gui-Wan alleviates allergen-induced eosinophilic airway inflammation in asthma. *Chin Med*, 2015, 10: 9
- [32] Zhang HP, Wang L, Fu JJ, et al. Association between histone hyperacetylation status in memory T lymphocytes and allergen-induced eosinophilic airway inflammation. *Respirology*, 2016, 21: 850-7
- [33] Zhang X, Sun Z, Guo S, et al. E3 Ubiquitin ligase march1 facilitates OX40L expression in allergen-stimulated dendritic cells through mediating the ubiquitination of HDAC11. *J Asthma Allergy*, 2021, 14: 955-66
- [34] Luo XQ, Shao JB, Xie RD, et al. Micro RNA-19a interferes with IL-10 expression in peripheral dendritic cells of patients with nasal polyposis. *Oncotarget*, 2017, 8: 48915-21
- [35] Shao JB, Luo XQ, Wu YJ, et al. Histone deacetylase 11 inhibits interleukin 10 in B cells of subjects with allergic rhinitis. *Int Forum Allergy Rhinol*, 2018, 8: 1274-83
- [36] Li MY, Zhu M, Linghu EQ, et al. Interleukin-13 suppresses interleukin-10 via inhibiting A20 in peripheral B cells of patients with food allergy. *Oncotarget*, 2016, 7: 79914-24
- [37] Fan XD, Wan LL, Duan M, et al. HDAC11 deletion reduces fructose-induced cardiac dyslipidemia, apoptosis and inflammation by attenuating oxidative stress injury. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 503: 444-51
- [38] Yuan L, Chen X, Cheng L, et al. HDAC11 regulates interleukin-13 expression in CD4⁺ T cells in the heart. *J*

- Mol Cell Cardiol, 2018, 122: 1-10
- [39] Bala S, Csak T, Kodys K, et al. Alcohol-induced miR-155 and HDAC11 inhibit negative regulators of the TLR4 pathway and lead to increased LPS responsiveness of Kupffer cells in alcoholic liver disease. *J Leukoc Biol*, 2017, 102: 487-98
- [40] Male V, Nisoli I, Gascoyne DM, et al. E4BP4: an unexpected player in the immune response. *Trends Immunol*, 2012, 33: 98-102
- [41] Yang H, Yang LT, Liu J, et al. Circadian protein CLK suppresses transforming growth factor- β expression in peripheral B cells of nurses with day-night shift rotation. *Am J Transl Res*, 2018, 10: 4331-7
- [42] Yang H, Yang J, Cheng H, et al. Probiotics ingestion prevents HDAC11-induced DEC205⁺ dendritic cell dysfunction in night shift nurses. *Sci Rep*, 2019, 9: 18002
- [43] Nunez-Alvarez Y, Hurtado E, Munoz M, et al. Loss of HDAC11 accelerates skeletal muscle regeneration in mice. *FEBS J*, 2021, 288: 1201-23
- [44] Fan Y, Peng X, Wang Y, et al. Comprehensive analysis of HDAC family identifies HDAC1 as a prognostic and immune infiltration indicator and HDAC1-related signature for prognosis in glioma. *Front Mol Biosci*, 2021, 8: 720020
- [45] Cheng F, Zheng B, Wang J, et al. Comprehensive analysis of a new prognosis signature based on histone deacetylases in clear cell renal cell carcinoma. *Cancer Med*, 2021, 10: 6503-14
- [46] Li R, Wu X, Zhao P, et al. A pan-cancer analysis identifies HDAC11 as an immunological and prognostic biomarker. *FASEB J*, 2022, 36: e22326
- [47] Shinohara H, Kuranaga Y, Kumazaki M, et al. Regulated polarization of tumor-associated macrophages by miR-145 via colorectal cancer-derived extracellular vesicles. *J Immunol*, 2017, 199: 1505-15
- [48] Antunes-Ricardo M, Guardado-Felix D, Rocha-Pizana MR, et al. *Opuntia ficus-indica* extract and isorhamnetin-3-O-glucosyl-rhamnoside diminish tumor growth of colon cancer cells xenografted in immune-suppressed mice through the activation of apoptosis intrinsic pathway. *Plant Foods Hum Nutr*, 2021, 76: 434-41
- [49] Yang Y, Deng X, Chen X, et al. Landscape of active enhancers developed *de novo* in cirrhosis and conserved in hepatocellular carcinoma. *Am J Cancer Res*, 2020, 10: 3157-78
- [50] Teng L, Li Z, Shi Y, et al. Development and validation of a microenvironment-related prognostic model for hepatocellular carcinoma patients based on histone deacetylase family. *Transl Oncol*, 2022, 26: 101547
- [51] Chen J, Cheng F, Sahakian E, et al. HDAC11 regulates expression of C/EBP β and immunosuppressive molecules in myeloid-derived suppressor cells. *J Leukoc Biol*, 2021, 109: 891-900
- [52] Lai X, Li JZ, Lian ZR, et al. Advantages of promoting interleukin-10 by silence of histone deacetylase 11 in inducing tolerance in orthotopic liver transplantation in rats. *Transplant Proc*, 2011, 43: 2728-32
- [53] Lian ZR, Xu YF, Wang XB, et al. Suppression of histone deacetylase 11 promotes expression of IL-10 in Kupffer cells and induces tolerance following orthotopic liver transplantation in rats. *J Surg Res*, 2012, 174: 359-68
- [54] Sun L, Telles E, Karl M, et al. Loss of HDAC11 ameliorates clinical symptoms in a multiple sclerosis mouse model. *Life Sci Alliance*, 2018, 1: e201800039
- [55] Fournel M, Bonfils C, Hou Y, et al. MGCD0103, a novel isotype-selective histone deacetylase inhibitor, has broad spectrum antitumor activity *in vitro* and *in vivo*. *Mol Cancer Ther*, 2008, 7: 759-68
- [56] Wang H, Cheng F, Woan K, et al. Histone deacetylase inhibitor LAQ824 augments inflammatory responses in macrophages through transcriptional regulation of IL-10. *J Immunol*, 2011, 186: 3986-96
- [57] Stammler D, Eigenbrod T, Menz S, et al. Inhibition of histone deacetylases permits lipopolysaccharide-mediated secretion of bioactive IL-1 β via a caspase-1-independent mechanism. *J Immunol*, 2015, 195: 5421-31
- [58] Kutil Z, Mikesova J, Zessin M, et al. Continuous activity assay for HDAC11 enabling reevaluation of HDAC inhibitors. *ACS Omega*, 2019, 4: 19895-904
- [59] Dallavalle S, Musso L, Cincinelli R, et al. Antitumor activity of novel POLA1-HDAC11 dual inhibitors. *Eur J Med Chem*, 2022, 228: 113971
- [60] Bui HTB, Nguyen PH, Pham QM, et al. Target design of novel histone deacetylase 6 selective inhibitors with 2-mercaptoquinazolinone as the cap moiety. *Molecules*, 2022, 27: 2204
- [61] Leslie PL, Chao YL, Tsai YH, et al. Histone deacetylase 11 inhibition promotes breast cancer metastasis from lymph nodes. *Nat Commun*, 2019, 10: 4192
- [62] Vitanza NA, Biery MC, Myers C, et al. Optimal therapeutic targeting by HDAC inhibition in biopsy-derived treatment-naive diffuse midline glioma models. *Neuro Oncol*, 2021, 23: 376-86
- [63] Martin MW, Lee JY, Lancia DR Jr, et al. Discovery of novel N-hydroxy-2-arylisoindoline-4-carboxamides as potent and selective inhibitors of HDAC11. *Bioorg Med Chem Lett*, 2018, 28: 2143-7
- [64] Yue L, Sharma V, Horvat NP, et al. HDAC11 deficiency disrupts oncogene-induced hematopoiesis in myeloproliferative neoplasms. *Blood*, 2020, 135: 191-207
- [65] Bora-Singhal N, Mohankumar D, Saha B, et al. Novel HDAC11 inhibitors suppress lung adenocarcinoma stem cell self-renewal and overcome drug resistance by suppressing Sox2. *Sci Rep*, 2020, 10: 4722
- [66] Huang PY, Shih IA, Liao YC, et al. A novel HDAC11 inhibitor potentiates the tumoricidal effects of cordycepin against malignant peripheral nerve sheath tumor through the Hippo signaling pathway. *Am J Cancer Res*, 2022, 12: 873-92
- [67] Son SI, Cao J, Zhu CL, et al. Activity-guided design of HDAC11-specific inhibitors. *ACS Chem Biol*, 2019, 14: 1393-7
- [68] Son SI, Su D, Ho TT, et al. Garcinol is an HDAC11 inhibitor. *ACS Chem Biol*, 2020, 15: 2866-71