

组蛋白去乙酰基酶抑制剂抗肿瘤作用的研究进展

储卫华 冯华

(第三军医大学附属西南医院神经外科, 重庆 400038)

【关键词】 组蛋白去乙酰基酶抑制剂; 肿瘤

【Key words】 Histone deacetylase inhibitor; Neoplasms

【中图分类号】 R730.45 【文献标识码】 A 【文章编号】 1005-8664(2008)02-0186-03

由 H2A, H2B, H3 和 H4 各两个拷贝组成的核心组蛋白可通过乙酰化和脱乙酰化来改变染色体的结构, 在调节基因表达方面起着重要作用, 与肿瘤的发生密切相关。而组蛋白乙酰化状态取决于组蛋白乙酰基转移酶 (histone acetylase, HAT) 与组蛋白去乙酰基酶 (histone deacetylase, HDAC) 之间的活性竞争。HDAC 异常结合到特定的启动子区从而抑制正常功能基因的转录是恶性肿瘤发生的机制之一。近年来, HDAC 抑制剂 (histone deacetylase inhibitor, HDI) 的发现为恶性肿瘤提供了新的治疗途径, 我们对此作一综述。

一、HDAC 的分类及其抑制剂

HDAC 在演化上比较保守, 从古细菌到人类均有表达。一般将目前发现的 18 种人类 HDAC 分为三类: I 类是与酵母 Rpd3 去乙酰化酶同源, 包括 HDAC1-3、HDAC8、HDAC11; II 类是与酵母 Hda1 去乙酰化酶同源, 包括 HDAC4-7、HDAC9、HDAC10; III 类属于 Sir2 (silence information regulator 2) 家族去乙酰化酶, 包括 SIRT1-7 (表 1)。其中 I、II 类 HDAC 发生生物功能必须有 Zn^{2+} 的协助, 而 III 类酶则是非 Zn^{2+} 依赖的, 但需要 NAD^+ 的辅助。I 类 HDAC 主要分布在细胞核, 都能与转录因子 YY1 结合, 抑制相关基因转录; 而 II 类则能穿梭于胞质与胞核之间, 负责转录途径的信号传导。III 类 HDAC 则与 I、II 类明显不同, 其主要作用底物似乎并不是组蛋白, 其特异性抑制剂也不能导致明显的组蛋白乙酰化增加^[1]。

HDI 既有自然存在的也有人工合成的, 既有结构简单的小脂肪酸类 (如丁酸盐) 也有比较复杂的氧脲酸盐类 (如 SAHA), 另外还包括: 环四肽类、苯酰胺类和亲电子酮类 (表 2)。氧脲酸盐类除具有与 HDAC 的 Zn 接触的功能基团外, 还有一疏水帽可与 HDAC 的催化口袋相接触, 是高选择性的 HDAC 抑制剂; 而丁酸盐及丙戊酸由于结构很小, 不能与催化口袋形成有效接触, 故是低选择性的 HDAC 抑制剂^[2]。总的来说, 大多数 HDI 的作用比较广泛, 能抑制 10 种以上的 I、II 类 HDAC 活性。但其作用效果有强弱之分, 如 CHAP 对 HDAC1 和 HDAC4 的选择性抑制就比较强^[3]。

表 1 HDAC 分类

分类	酶编号	大小(氨基酸数目)	染色体定位
I (与 Rpd3 同源)	HDAC 1	482	1p34
	HDAC 2	488	6q21
	HDAC 3	428	5p31
	HDAC 8	377	xq13
	HDAC11 *	-	-
II (与 Hda1 同源)	HDAC 4	1 084	2q37.2
	HDAC5	1 122	17q21
	HDAC 6	1 215	Xp11.23
	HDAC 7	855	12q13.1
	HDAC9	1 011	7p21-p15
	HDAC 10	>700	22q13.31
III (Sir2 家族)	SIRT1	747	-
	SIRT2	373	-
	SIRT3	399	-
	SIRT4	314	-
	SIRT5	310	-
	SIRT6	355	-
	SIRT7	400	-

HDAC11 同时兼有 I、II 类酶的特性, 有人建议把它单独列为 IV 类酶^[1]

表 2 HDAC 抑制剂分类

类别	化合物名称	临床试验
氧脲酸盐类	古曲抑酶素 (TSA)	
	SAHA	II 期
	CBHA	
	LAQ-824	I 期
	Sulfonamide hydroxamic acids	
	Oxamflatin	
环四肽类	Scriptaid	
	缩酚酸肽 (Depsipeptide, FK-228)	II 期
	Apidicin	
脂肪酸类	TPX-HA analogue (CHAP)	
	丙戊酸 (Valproic acid, VP)	I 期
苯酰胺类	丁酸盐 (Butyrate)	II 期
	MS-275	II 期
亲电子酮类	CI-994	II/III 期
	Trifluoromethyl ketones α -ketoamides	

收稿日期: 2007-05-10

作者简介: 储卫华, 男, 在读博士, 从事神经肿瘤基础与临床研究。

二、HDI 的抗肿瘤作用及其机制

HDI 的抗肿瘤作用主要表现在以下三个方面:

1. 诱导肿瘤细胞分化、凋亡及阻滞细胞周期: 众多研究指出, HDI 能促使肿瘤细胞产生不同程度的分化、凋亡以及细胞周期阻滞在 G₀ 期 ~ G₁ 期或 G₂ 期 ~ M 期。如苯丁酸可以诱导 U937、HL-60、ML-1、K562、NB4、Kasum-1 等多种髓系白血病细胞系细胞分化和凋亡; 丁酸钠及 TSA 能显著抑制 T98G、A172、U-87MG、U-118MG、U-373MG 等人恶性胶质瘤细胞株的增殖; 丙戊酸在抗惊厥的临床剂量下对体外培养的髓母细胞瘤细胞株 DAOY 和 D283-MED 有明显的抗增殖、促凋亡及衰老的作用, 并且也对荷瘤鼠的肿瘤生长产生了显著的抑制作用等^[4-6]。

目前认为由 HDI 作用而导致的组蛋白高乙酰化, 后者又对某些基因转录产生了不同程度的调节作用是其诱导肿瘤细胞分化、凋亡及阻滞细胞周期的原因所在。尽管受影响的基因不足基因总数 4% (其中上调和下调大约各占一半), 但却具有特殊的功效^[7]。其中最常见受累及的基因是抑制细胞周期的 P21/WAF1。丁酸、TSA、SAHA、缩酚酸肽、Oxamflatin、MS-275 等均诱导 P21/WAF1 转录表达增加, 并且证明这与其启动子核小体的 H3 和 H4 乙酰化增高相关^[8,9]。另外, p16、细胞周期素 E 以及硫氧还蛋白结合蛋白 2 (TBP2) 等细胞周期调节因子也在不同程度上被 HDI 所影响。

2. 抑制肿瘤血管形成: HDI 可抑制肿瘤血管生成, 产生抗肿瘤效果。如 FK228 可以通过抑制血管内皮生长因子 (VEGF) 的活性而强有力地抑制肿瘤血管生成^[10]。Qian 等发现组蛋白去乙酰化酶抑制剂 NVP2LALQ824 可抑制内皮细胞中血管生成相关基因的表达, 如 angiopoietin22、Tie22、survivin 等, 还下调肿瘤细胞中 HIF21 和 VEGF 的表达, 影响了肿瘤血管的生成, 从而使肿瘤生长受抑制^[11]。Dimitrios 等也发现丙戊酸作用于 Caco-2 细胞株后有效地抑制了 VEGF 及 FGF 的表达, 证明丙戊酸能调控与血管形成的相关蛋白^[12]。

3. 增强肿瘤细胞对放疗的敏感性: 早在 20 世纪 80 年代就有人证明丁酸钠有增强体外培养的结肠细胞辐射敏感性的作用, 但直到最近这个发现才被延伸到其他 HDI 上而引起广泛关注。TSA、SAHA、MS-275、缩酚酸肽以及多种氧肟酸类似物如 M344 等都被证明在体外对随后的辐射有增效作用^[13-15]。并且这种协同效应在低剂量的 HDI 也同样存在。虽然具体机制目前还不十分清楚, 但 HDI 对染色体结构的改变、对 DNA 损伤反应途径中关键蛋白的影响以及对基因转录尤其是 DNA 双链断裂修复途径关键基因的转录的调节被认为是这种协同效应的原因所在^[16]。

HDI 还能增强其他化疗药物的使用效果。如对 Gleevec 耐药的 Bcr/Abl 人 CML 细胞株在经 SAHA 处理后恢复了对 Gleevec 的敏感^[17]。TSA 通过增强乳腺癌细胞的雌二醇受体的表达而使肿瘤对他莫昔酚恢复敏感。另外, HDI 与 DNA 甲基转移酶抑制剂共同使用也有协同效应^[18]。

三、HDI 临床应用

已有多种 HDI 开展了 I/II 期临床试验研究 (表 2)。如

I 期试验表明, 无论是静脉还是口服用药, SAHA 均能导致肿瘤细胞和外周单核细胞组蛋白乙酰化程度增高, 产生明显的抗肿瘤作用, 并且患者有良好的耐受性^[19]。II 期临床试验进一步表明, SAHA 口服生物利用率良好。由于以上优点 SAHA 已被用于治疗难治性皮肤 T 细胞淋巴瘤。缩酚酸肽的 I 期试验也表明对皮肤 T 细胞淋巴瘤有明显的治疗作用, 其静脉使用的 II 期临床试验也正在进行中^[20,21]。丙戊酸的临床试验表明它能改善急性髓细胞样白血病患者的外周血情况使病情稳定并且增强全反式维甲酸的作用^[22,23]。CI-994 (N-乙酰胺) 虽然口服吸收好, 但 I、II 期试验表明单独使用其抗肿瘤作用有限, 与其他细胞毒性药物联合使用的 III 期临床试验正在进行中^[24]。

这些试验着重研究的是临床效果与细胞凋亡、基因表达改变、染色体乙酰化程度之间的联系, 以阐明每种 HDI 类药物具体作用机制。需要指出的是, 许多研究已经表明, 将 HDI 类药物与其他类型的抗肿瘤药物共同使用有协同效应, 还能使部分肿瘤耐药现象得到显著改善, 提示联合使用 HDI 类药物是临床治疗的最佳方案。

四、展望

HDI 作为新的治疗恶性肿瘤的药物, 展现了良好的前景。尽管原因不明, 但研究发现变异细胞对 HDI 敏感性要远远超过正常细胞, 因此 HDI 的毒副作用较少, 患者有较好的耐受性。与其他细胞毒性抗肿瘤药物相比, HDI 生物利用度也较好。另外, 由于肿瘤的发生常常涉及多个抑癌基因的失活, 针对单一基因的治疗不足以抑制肿瘤生长, 而 HDI 针对整个基因组而不是特定的基因, 可同时恢复多个抑癌基因的表达, 并降低基因突变的发生率, 提高基因组稳定性, 可能为药物开发提供新的靶点。与基因治疗药物联用可望进一步提高恶性肿瘤的治疗效果。

由于对每一种 HDAC 的作用底物范围以及独自不同的功能还认识不够, 目前对 HDI 的确切作用机理尚有许多未知领域, 其作用的特异性也有待改进。因此, 进一步认识每一种 HDAC 的特性、设计出新的选择性强的 HDI 将是该领域今后研究的重点。

参 考 文 献

- [1] Gregoretti IV, Lee YM, Goodson HW. Molecular evolution of the histone deacetylase family: functional implications of phylogenetic analysis [J]. J Mol Biol, 2004, 338:17-31.
- [2] Grozinger CM, Schreiber SL. Deacetylase enzymes: biological functions and the use of small-molecule inhibitor of histone deacetylase 6 (HDAC6)-mediated tubulin deacetylation [J]. Chem Biol, 2002, 9:3-16.
- [3] Johnstone RW, Licht JD. Histone deacetylase inhibitors in cancer therapy: Is transcription the primary target [J]? Cancer Cell, 2003, 4:13-18.
- [4] Melnick A, Licht JD. Histone deacetylases as therapeutic targets in hematologic malignancies [J]. Curr Opin Hematol, 2002, 9:322-332.
- [5] Kamitani H, Taniura S, Watanabe K, et al. Histone acetylation

- may suppress human glioma cell proliferation when p21WAF/Cip1 and gelsolin are induced[J]. *Neuro-oncol*, 2002, 4(2): 95-101.
- [6] Li XN, Shu Q, Su JMF, et al. Valproic acid induces growth arrest, apoptosis, and senescence in medulloblastomas by increasing histone hyperacetylation and regulating expression of P21Cip1, CDK4, and CMYC[J]. *Mol Cancer Ther*, 2005, 4(12):1912-1922.
- [7] Van int C, Emitiani S, Verdin E. The expression of a small fraction of cellular genes is changed in response to histone hyperacetylation[J]. *Gene Expr*, 1996, 5:245-253.
- [8] Lavelle D, Chen YH, Hankewych M, et al. Histone deacetylase inhibitors increase P21 (WAF1) and induce apoptosis of human myeloma cell lines in dependent of decreased IL-6 receptor expression[J]. *Am J Hematol*, 2001, 68:170-178.
- [9] Rosato RR, Almenara JA, Grant S. The histone deacetylase inhibitor MS-275 promotes differentiation or apoptosis in human leukemia cells through a process regulated by generation of reactive oxygen species and induction of P21CIP1/WAF1[J]. *Cancer Res*, 2003, 63:3637-3645.
- [10] Sasakawa Y, Naoe Y, Noto T, et al. Antitumor efficacy of FK228, a novel histone deacetylase inhibitor, depends on the effect on expression of angiogenesis factors[J]. *Biochem Pharmacol*, 2003, 66(6):897-906.
- [11] Qian DZ, Wang X, Kachlmp SK, et al. The histone deacetylase inhibitor NVP2LAQ824 inhibits angiogenesis and has a greater antitumor effect in combination with the vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor PK787/ZK222584[J]. *Cancer Res*, 2004, 64(18):6626-6634.
- [12] Dimitrios Z, Ute B, Stefan L, et al. Modulation of angiogenesis-related proteinsynthesis by valproic acid[J]. *Biochem Biophys Res Comm*, 2004, 316:693-697.
- [13] Biade S, Stobbe CC, Boyd JT, et al. Chemical agents that promote chromatin compaction radiosensitize tumour cells[J]. *Int J Radiat Biol*, 2001, 77:1033-1042.
- [14] Karagiannis TC, El-Osta A. Modulation of cellular radiation responses by histone deacetylase inhibitors[J]. *Oncogene*, 2006, 25:3885-3893.
- [15] Jung M, Velena A, Chen B, et al. HDAC inhibitors with radiosensitizing properties[J]. *Radiat Res*, 2005, 163:488-493.
- [16] Chinnaiyan P, Vallabhaneni G, Armstrong E, et al. Modulation of radiation response by histone deacetylase inhibition[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2005, 62:223-229.
- [17] Nimmanapalli R, Fuino L, Stobaugh C. Cotreatment with the histone deacetylase inhibitor suberoylanilide hydroxamic acid (SAHA) enhances imatinib-induced apoptosis of Bcr-Abl-positive human acute leukemia cells[J]. *Blood*, 2003, 101:3236-3239.
- [18] Alma CB, Carlos PP. Antineoplastic effects of the DNA methylation inhibitor hydralazine and the histone deacetylase inhibitor valproic acid cancer cell lines[J]. *Cancer Cell Int*, 2006, 6(2):1-9.
- [19] Kelly W, Richon VM, O'Connor O, et al. Phase I clinical trial of histone deacetylase inhibitor: suberoylanilide hydroxamic acid (SAHA) administered intravenously [J]. *Clin Cancer Res*, 2003, 9:3578-3588.
- [20] Piekarz RL, Robey R, Sandor V, et al. Inhibitor of histone deacetylation, depsipeptide (FR901228), in the treatment of peripheral and cutaneous T-cell lymphoma: a case report[J]. *Blood*, 2001, 98:2865-2868.
- [21] Sandor V, Bakke S, Robey RW, et al. Phase I trial of the histone deacetylase inhibitor, depsipeptide (FR901228, NSC 630176), in patients with refractory neoplasms[J]. *Clin Cancer Res*, 2002, 8(3):718 - 728.
- [22] Kuendgen A, Schmid M, Schlenk R, et al. The histone deacetylase (HDAC) inhibitor valproic acid as monotherapy or in combination with all-trans retinoic acid in patients with acute myeloid leukemia[J]. *Cancer*, 2006, 106(1):112-119.
- [23] Bug G, Ritter M, Wassmann B. Clinical trial of valproic acid and all-trans retinoic acid in patients with poor-risk acute myeloid leukemia[J]. *Cancer*, 2005, 104(12):2717-2725.
- [24] Olivares J, Williams A, Olson S, et al. Phase I pharmacokinetic study of CI-994 in combination with carboplatin and paclitaxel in patients with advanced solid tumors[J]. *Cancer Invest*, 2004, 22(6):886-896.

恶性肿瘤伴发心理相关因素研究现状

杨婧¹ 张捷²

(1. 首都医科大学中医药学院 2005 级研究生, 北京 100069; 2. 首都医科大学附属北京中医医院针灸科, 北京 100010)

【关键词】 肿瘤; 肿瘤心理学

【Key words】 Neoplasms; Psychooncology

【中图分类号】 R730.231+.5 【文献标识码】 A 【文章编号】 1005-8664(2008)02-0188-03

祖国医学对于肿瘤类疾病的认识最早可以追溯到殷商

时期。情志为病是中医学对肿瘤病因认识的一个方面, 早在《内经》时期就非常重视情志致病, 认识也较为深刻。中医的心理学思想源远流长, 七情过度与肿瘤有一定关系早有大量的论述^[1]。长期以来, 随着医学模式的逐渐转变, 心理因

收稿日期: 2007-06-10

作者简介: 杨婧, 女, 硕士, 从事中西医结合治疗情志病研究。