

# HDACs家族在乳腺癌中的研究进展

苑豪芳<sup>1</sup>, 刘震<sup>2\*</sup>, 达梦婷<sup>1</sup>, 张瑾<sup>1</sup>

<sup>1</sup>青海大学研究生院, 青海 西宁

<sup>2</sup>青海大学附属医院, 乳腺疾病诊疗中心, 青海 西宁

收稿日期: 2023年5月21日; 录用日期: 2023年6月18日; 发布日期: 2023年6月25日

## 摘要

近年来, 组蛋白去乙酰化酶(Histone Deacetylase; HDACs)家族在乳腺癌发病机制中的研究备受关注。HDACs家族是一个重要的表观遗传学调节因子, 可以去除组蛋白的乙酰基化修饰, 从而影响基因的转录和表达。研究发现, HDACs家族在乳腺癌细胞中的表达与肿瘤的恶性程度和预后密切相关。目前, 针对HDACs家族的抑制剂已成为乳腺癌治疗的重要策略之一。总之, HDACs家族在乳腺癌的研究进展为开发新的治疗策略提供了重要的理论基础和临床应用前景。

## 关键词

HDACs, 组蛋白去乙酰化酶, 乳腺癌, HDACi, HDAC抑制剂

# Research Progress of HDACs Family in Breast Cancer

Haofang Yuan<sup>1</sup>, Zhen Liu<sup>2\*</sup>, Mengting Da<sup>1</sup>, Jin Zhang<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Graduate School of Qinghai University, Xining Qinghai

<sup>2</sup>Breast Disease Diagnosis and Treatment Center, Affiliated Hospital of Qinghai University, Xining Qinghai

Received: May 21<sup>st</sup>, 2023; accepted: Jun. 18<sup>th</sup>, 2023; published: Jun. 25<sup>th</sup>, 2023

## Abstract

Recently, the role of the histone deacetylase (HDACs) family in the pathogenesis of breast cancer is attracting attention. They are a family of important epigenetic regulators that suppress histone acetylation modifications, thereby affecting transcription and expression of genes. The expression of the HDAC family in breast cancer cells is found to be strongly associated with the malignancy and tumor prognosis. An inhibitor that currently targets the HDAC family is one of the key strate-

\*通讯作者。

gies for breast cancer treatment. In conclusion, advances in research on the HDAC family in breast cancer provide an important theoretical basis for the development of new therapeutic strategies and the prospect of clinical applications.

## Keywords

HDACs, Histone Deacetylase, Breast Cancer, HDACi, HDAC Inhibitors

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 前言

### 1.1. HDACs

HDACs 又叫组蛋白去乙酰化酶, 它是一类可以去除组蛋白上乙酰化修饰的酶。它们在细胞核内催化去乙酰化反应, 将乙酰基从组蛋白蛋白质中去除, 从而影响染色质的结构和功能。HDACs 通常被认为是组蛋白修饰中的反式调节因子, 它们对基因转录、DNA 修复、细胞周期等多个生物学过程起着重要的调节作用[1] [2]。在人体内, HDACs 家族成员包括 18 种不同的酶, 它们分为四个不同的类别: I 类(HDAC1; 2; 3; 8)、IIa 类(HDAC4; 5; 6; 7; 9)、IIb 类(HDAC6; 10)、III 类(Sirtuins1-7)和 IV 类(HDAC11) [3]。HDACs 的功能异常与多种疾病有关如肿瘤、心血管疾病、神经退行性疾病和炎症等。因此, HDACs 成为了治疗各种疾病的重要药物靶点。HDACs 抑制剂是一种已被广泛研究的抗肿瘤药物, 能够通过阻断肿瘤细胞增殖和诱导肿瘤细胞凋亡等方式抑制肿瘤的生长和扩散[4]。

### 1.2. 乳腺癌

乳腺癌是一种异质性疾病, 它起源于乳腺的上皮组织, 即乳腺导管或乳腺小叶的上皮细胞发生恶性转化, 为最常见的女性恶性肿瘤, 也是导致女性死亡的第二大原因[5]。由于国际疫情形势的影响, 2022 年据美国癌症协会发布的癌症统计数据显示女性乳腺癌预估发病率高居首位, 约占全部恶性肿瘤的 31%, 死亡率位于第二, 约占全部死亡率的 15% [6]。长期以来, 乳腺癌的危险因素仍不确定, 但已表明与涉及生殖、激素和许多其他潜在因素的复杂和异质过程相关, 包括肥胖、更年期应用激素治疗、长期缺乏运动以及饮酒等。乳腺癌的症状包括乳房肿块、皮肤皱褶、乳头溢液、乳房大小或形状改变、乳房疼痛等。早期发现乳腺癌并及时治疗是提高治愈率和生存率的关键措施[7]。治疗乳腺癌的方法有很多, 包括手术、放疗、化疗、内分泌治疗和分子靶向治疗等, 根据乳腺癌的不同分子分型、病情和患者的身体状况来制定具体治疗方案。

## 2. HDACs 家族在乳腺癌中的作用

### 2.1. HDACs 家族在肿瘤中的作用

HDACs 家族在肿瘤中起着复杂的作用。一方面, HDACs 的活性增强可能导致肿瘤的发展和进展。组蛋白去乙酰化可以增加基因的表达水平, 包括一些具有促进肿瘤生长的基因, 例如转录因子(c-Myc)、Bcl-2 和血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor; VEGF)等。此外, 去乙酰化还可以减少肿瘤抑制基因(TSG)的表达, 例如 p53、p21、BRCA1 和 PTEN 等。这些 TSG 的缺失或功能异常都被认为是导

致肿瘤发生的原因之一[8]。另一方面, HDACs 的活性也可以对肿瘤细胞产生抗肿瘤作用。HDACs 抑制剂可以通过多种机制对肿瘤细胞产生细胞毒性, 如细胞周期阻滞、DNA 损伤修复、肿瘤细胞凋亡等。此外, HDACs 抑制剂还可以调节免疫系统, 增强机体对肿瘤的免疫监视和抗肿瘤免疫应答[9] [10]。因此, HDACs 在肿瘤发生、发展和治疗中具有重要的作用, 成为肿瘤治疗的重要靶点。目前已有多种 HDACs 抑制剂进入临床试验, 包括单药或联合用药方案, 并取得了一定的治疗效果。

## 2.2. HDACs 家族在乳腺癌细胞中的表达和活性

研究发现, HDACs 家族在乳腺癌细胞中的表达和活性通常异常增高。其中 HDAC1、2、3 和 6 是最常见的表达增强的成员。

### 2.2.1. HDAC1

HDAC1 是最常见的高表达成员之一, 它可以与雌激素受体(ER)相互作用, 抑制 ER $\alpha$  的乳腺癌抑制作用, 从而促进乳腺癌细胞的增殖和转移。同时, HDAC1 还可以抑制 p21、p27 和 p53 等 TSG 的表达, 从而进一步促进乳腺癌细胞的增殖和转移[11] [12]。

### 2.2.2. HDAC2

HDAC2 在乳腺癌中也被广泛研究, 它可以调节乳腺癌干细胞的增殖和分化, 促进乳腺癌的侵袭和转移; 同时, HDAC2 还可以与 HER2 相互作用, 促进 HER2 的表达和信号通路的激活, 从而促进乳腺癌细胞的增殖和转移[13] [14]。

### 2.2.3. HDAC3

HDAC3 在乳腺癌中的作用也备受关注, 研究表明, HDAC3 可以抑制 ER $\alpha$  的表达和功能, 从而减少 ER $\alpha$  的抑癌作用, 促进乳腺癌细胞的增殖和转移。此外, HDAC3 还可以抑制 BRCA1 的表达, 从而影响 DNA 修复机制, 进一步促进乳腺癌的发展和进展[14] [15]。

### 2.2.4. HDAC6

HDAC6 是组蛋白去乙酰化酶中唯一的双头酶, 其在乳腺癌中的作用也被广泛关注[16]。研究发现, HDAC6 可以促进乳腺癌细胞的侵袭和转移, 同时还可以调节乳腺癌细胞的细胞骨架和转移相关蛋白的表达和修饰, 进一步促进乳腺癌的发展和转移[17]。

因此, HDACs 家族在乳腺癌细胞中的表达和活性异常增高, 成为乳腺癌发展和治疗的重要靶点。

## 2.3. HDACs 抑制剂在乳腺癌治疗中的应用

HDAC 抑制剂是一种新型的抗肿瘤药物, 已经被广泛研究和应用于乳腺癌治疗中。下面将从三个方面介绍 HDAC 抑制剂在乳腺癌治疗中的应用:

### 2.3.1. 抑制乳腺癌细胞增殖和诱导细胞凋亡

HDAC 抑制剂可以通过抑制 HDACs 家族成员的活性, 增加组蛋白的去乙酰化水平, 从而影响基因的表达和调控, 诱导乳腺癌细胞的凋亡和停止增殖[18]。研究表明, 多种 HDAC 抑制剂如 Vorinostat (SAHA 伏立诺他)、Romidepsin (FK228 罗米地辛)、Panobinostat (LBH589 帕比司他)等在乳腺癌细胞中具有良好的抗增殖和诱导凋亡效果[19] [20]。

### 2.3.2. 抑制乳腺癌细胞侵袭和转移

HDAC 抑制剂可以通过调节乳腺癌细胞的细胞骨架和转移相关蛋白的表达和修饰, 抑制乳腺癌细胞的侵袭和转移。例如, 研究表明, Vorinostat 可以抑制乳腺癌细胞的侵袭和转移, 并且可以抑制蛋白激酶

B (AKT)和转录因子 NF- $\kappa$ B 信号通路的激活[21] [22]。

### 2.3.3. 提高化疗和免疫治疗的疗效

HDAC 抑制剂可以增强乳腺癌细胞对化疗药物和免疫治疗的敏感性。例如：研究表明，Vorinostat 可以增强乳腺癌细胞对紫杉醇、阿霉素等化疗药物的敏感性，并且可以提高 T 细胞介导的免疫治疗的疗效[23]。

总的来说，HDAC 抑制剂在乳腺癌治疗中具有广泛的应用前景，可以通过多种机制抑制乳腺癌的发展和转移，并且可以提高化疗和免疫治疗的疗效。但是，需要进一步的研究来解决其在临床应用中可能出现的副作用，不良反应以及药物耐药问题。

## 3. HDACs 家族在乳腺癌中的研究进展

### 3.1. HDACs 在乳腺癌中的作用机制

#### 3.1.1. 与转录因子的相互作用

HDACs 在乳腺癌中通过与多种转录因子相互作用，影响基因的转录和表达，从而参与调控乳腺癌的发展和转移。以下是 HDACs 与乳腺癌中与转录因子的主要相互作用：

##### 1) p53

p53 是一种重要的转录因子，参与调控细胞周期、细胞凋亡和 DNA 修复等过程[24]。HDACs 可以与 p53 相互作用，抑制 p53 的乙酰化修饰，并影响其在基因表达中的活性[25]。研究表明，HDACs 抑制剂可以增加 p53 的乙酰化水平，提高其转录活性，诱导乳腺癌细胞的凋亡[26]。

##### 2) ER $\alpha$

ER $\alpha$  是一种关键的转录因子，在乳腺癌中发挥重要的作用。HDACs 可以通过直接与 ER $\alpha$  相互作用，抑制其转录活性[27] [28]。研究表明，HDACs 抑制剂可以通过抑制 HDACs 的活性，增加 ER $\alpha$  的乙酰化水平，从而提高其转录活性，并抑制乳腺癌细胞的生长和转移[29]。

##### 3) NF- $\kappa$ B

NF- $\kappa$ B 是一种重要的转录因子，在乳腺癌中发挥着重要的作用。HDACs 可以与 NF- $\kappa$ B 相互作用，抑制其转录活性，从而影响细胞的增殖、凋亡和转移[30]。研究表明，HDACs 抑制剂可以抑制 NF- $\kappa$ B 的活性，从而减少其对基因的调控，诱导乳腺癌细胞的凋亡和停止增殖[31]。

综上所述，HDACs 在乳腺癌中与多种转录因子相互作用，影响基因的表达和调控，从而参与调控乳腺癌的发展和转移。深入研究 HDACs 与转录因子的相互作用机制，可以为乳腺癌的治疗提供新的策略和方法。

#### 3.1.2. 与细胞凋亡的相关性

HDACs 在乳腺癌中与细胞凋亡的相关性是一个广泛研究的领域。细胞凋亡是一种重要的细胞死亡方式，对于维持组织稳态和防止肿瘤发生具有重要意义[32]。多项研究表明，HDACs 的活性与乳腺癌细胞凋亡的发生密切相关。HDACs 在乳腺癌细胞中的高表达与凋亡抵抗相关[26] [33] [34]。研究表明，HDACs 可以抑制凋亡相关基因的表达，如 p21、p27 和 Bax 等，从而阻止细胞凋亡的发生。此外，HDACs 还可以通过去乙酰化和改变染色质结构等机制，抑制细胞凋亡的发生。HDACs 抑制剂可以诱导乳腺癌细胞凋亡[35] [36] [37]。研究表明，HDACs 抑制剂可以抑制 HDACs 的活性，从而增加组蛋白乙酰化水平，激活凋亡相关基因的表达，如 p21、p27 和 Bax 等，从而诱导乳腺癌细胞的凋亡。此外，HDACs 抑制剂还可以增加 TNF- $\alpha$  和 FasL 等凋亡诱导因子的表达，进一步促进细胞凋亡的发生[18] [38] [39] [40]。总之，HDACs 在乳腺癌中与细胞凋亡的相关性是一个重要的研究领域。深入探究 HDACs 在乳腺癌细胞凋亡中

的作用机制，可以为乳腺癌的治疗提供新的策略和方法。

### 3.1.3. 与血管生成的关系

HDACs 在乳腺癌中与血管生成的关系是一个研究热点。血管生成是肿瘤生长和转移的重要过程之一，HDACs 在乳腺癌细胞中的高表达与血管生成的增加密切相关。HDACs 通过多种机制参与调控乳腺癌中的血管生成[41]。研究表明，HDACs 可以抑制血管生成抑制因子的表达，如血小板反应素(thrombospondin-1; THBS-1)和血管抑素(angiotatin)等，从而促进血管生成的发生[42]。此外，HDACs 还可以调节血管生成相关因子的表达，如 VEGF、basic fibroblast growth factor (bFGF)等，从而增加乳腺癌细胞的血管生成能力。HDACs 抑制剂可以抑制乳腺癌细胞的血管生成[43]。研究表明，HDACs 抑制剂可以抑制 HDACs 的活性，从而增加抑制血管生成抑制因子的表达，如 thrombospondin-1 和 angiotatin 等，从而抑制乳腺癌细胞的血管生成能力[44] [45]。此外，HDACs 抑制剂还可以抑制 VEGF 和 bFGF 等血管生成相关因子的表达，从而降低乳腺癌细胞的血管生成能力[46]。总之，HDACs 在乳腺癌中与血管生成的关系是一个重要的研究领域。深入探究 HDACs 在乳腺癌中调节血管生成的机制，可以为乳腺癌的治疗提供新的策略和方法。

## 3.2. HDACs 抑制剂在乳腺癌治疗中的研究进展

### 3.2.1. 单独应用 HDACs 抑制剂的疗效

单独应用 HDACs 抑制剂已被广泛研究用于乳腺癌的治疗。HDACs 抑制剂通过抑制 HDACs 的活性，使得组蛋白脱乙酰化程度增加，从而导致基因表达模式的改变。这种改变主要包括上调肿瘤抑制基因和下调癌基因，导致乳腺癌细胞的生长、增殖和侵袭受到抑制[47]。一些研究显示，单独应用 HDACs 抑制剂可以抑制乳腺癌细胞的增殖和诱导细胞凋亡，这表明 HDACs 抑制剂在乳腺癌治疗中具有一定的疗效[48] [49]。此外，HDACs 抑制剂还可以抑制乳腺癌细胞的侵袭和转移能力，并可以增加化疗药物的敏感性，从而增强其疗效[50]。然而，单独应用 HDACs 抑制剂在乳腺癌治疗过程中也存在一些问题。一些研究发现，单独应用 HDACs 抑制剂的疗效在乳腺癌中并不明显，可能与乳腺癌细胞中存在多种逃逸机制有关，如 HDACs 的增加表达、脱乙酰化酶的上调等[51] [52]。而且，HDACs 抑制剂的毒副作用，如骨髓抑制、疲乏、恶心厌食等，也是限制其应用的一个问题[53]。因此，单独应用 HDACs 抑制剂在乳腺癌治疗中的疗效存在一定的限制。未来的研究需要探索如何优化 HDACs 抑制剂的应用，如联合使用其他抗癌药物或调节 HDACs 逃逸机制等，以提高其疗效。

### 3.2.2. HDACs 抑制剂联合其他治疗的疗效

HDACs 抑制剂联合其他治疗方式是当前乳腺癌治疗研究的热点方向之一，其优点是可以不同途径靶向不同的肿瘤细胞信号通路，从而提高治疗效果。一些研究显示，将 HDACs 抑制剂与化疗药物联合使用可以显著提高乳腺癌的治疗效果，如联合使用顺铂、多柔比星等化疗药物可以促进乳腺癌细胞凋亡和细胞周期阻滞，从而增强化疗药物的疗效。同时，联合使用 HDACs 抑制剂还可以减少化疗药物的耐药性，从而降低治疗的失败率[54] [55]。除了化疗药物，HDACs 抑制剂还可以与其他治疗手段联合使用，如与放疗、免疫治疗等联合使用。一些研究显示，HDACs 抑制剂与放疗联合使用可以显著提高放疗的疗效，从而降低放疗的副作用和治疗时间[56]。此外，HDACs 抑制剂与免疫治疗联合使用也可以显著提高免疫治疗的疗效，如与 PD-1/PD-L1 抑制剂联合使用可以增强免疫细胞的活性和抗肿瘤能力[57] [58]。虽然 HDACs 抑制剂联合其他治疗可以显著提高乳腺癌的治疗效果，但也存在一些问题。如联合使用可能会增加治疗的毒副作用和费用，需要根据患者的具体情况进行个体化治疗。此外联合使用还需要进一步的临床研究来确定最佳的治疗方案和剂量。

### 3.2.3. HDACs 抑制剂的副作用和安全性

虽然 HDACs 抑制剂在乳腺癌治疗中显示出了良好的疗效,但是它们也会产生一些副作用,这些副作用可能会影响其安全性。HDACs 抑制剂的主要副作用包括恶心、呕吐、腹泻、疲劳、头痛、失眠等。此外,它们还可能导致骨髓抑制、免疫抑制和心血管系统毒性等严重的副作用,如严重的血小板减少、白细胞减少、贫血、免疫功能下降、心律失常等[59] [60]。对于 HDACs 抑制剂的安全性问题,临床研究显示,大多数患者能够耐受这些药物的治疗,但也有一些患者可能会出现严重的副作用[61] [62]。因此,临床使用 HDACs 抑制剂时,应该根据患者的具体情况进行个体化治疗,并且需要密切监测患者的治疗反应和副作用,及时采取相应的措施。此外,也需要注意 HDACs 抑制剂的药物相互作用问题。一些药物可能会影响 HDACs 抑制剂的代谢和清除,从而增加其毒副作用,如红霉素、华法林等[36] [63] [64]。因此,在使用 HDACs 抑制剂时,应该谨慎使用其他药物,并咨询医生的建议。总之,虽然 HDACs 抑制剂在乳腺癌治疗中显示出了良好的疗效,但是也存在一些副作用和安全性问题,需要进行个体化治疗并密切监测患者的治疗反应和副作用。

## 4. 结论

### 4.1. HDACs 家族在乳腺癌中的作用

综上,以下是对于 HDACs 家族在乳腺癌中的作用汇总:① 调节染色质结构和转录后修饰: HDACs 参与调节乳腺癌细胞的染色质结构和转录后修饰,影响基因表达和细胞命运;② 促进细胞增殖: HDACs 在乳腺癌中可以促进细胞增殖,促进肿瘤细胞的生长和扩散;③ 抑制细胞凋亡: HDACs 可以抑制细胞凋亡,减少乳腺癌细胞的死亡,从而促进肿瘤的生长和发展;④ 调节细胞周期: HDACs 可以调节细胞周期的进程,在乳腺癌中可能导致细胞增殖异常和不良的分化;⑤ 与转录因子相互作用: HDACs 与许多转录因子相互作用,调节乳腺癌细胞的基因表达,包括 ER、HER2、p53 等;⑥ 参与血管生成: HDACs 可以调节肿瘤血管生成,促进肿瘤的营养供应和生长;⑦ 作为治疗靶点: HDACs 在乳腺癌治疗中作为治疗靶点,HDACs 抑制剂可以抑制肿瘤细胞生长和扩散,促进肿瘤细胞凋亡。

### 4.2. HDACs 抑制剂在乳腺癌治疗中的前景

HDACs 抑制剂作为乳腺癌治疗的一种新型策略,具有广阔的应用前景,主要有以下几点:

① 细胞特异性: HDACs 抑制剂可以特异性地抑制肿瘤细胞中的 HDACs 活性,对正常细胞的毒性作用相对较小,具有更好的安全性和耐受性;② 逆转耐药性: HDACs 抑制剂可以逆转肿瘤细胞的耐药性,提高治疗的有效性和持久性;③ 多靶点作用: HDACs 抑制剂作用于肿瘤细胞的多个靶点,包括细胞增殖、细胞凋亡、细胞周期、血管生成等,具有更为全面的治疗作用;④ 联合治疗效果: HDACs 抑制剂可以与其他治疗方法联合使用,提高治疗效果,如与化疗、放疗、激素治疗等联合使用,可以增强治疗效果,降低药物剂量和毒副作用;⑤ 治疗多种乳腺癌亚型: HDACs 抑制剂可以治疗多种乳腺癌亚型,如激素受体阳性乳腺癌、HER2 过表达乳腺癌、三阴性乳腺癌等。

综上所述,HDACs 抑制剂在乳腺癌治疗中具有很好的前景,但也需要更多的临床研究验证其疗效和安全性,以期更好地为乳腺癌患者提供有效的治疗手段。

### 4.3. 未来研究方向

针对 HDACs 在乳腺癌中的研究,未来的研究方向主要包括以下几个方面:① HDACs 抑制剂的多靶点作用机制研究:目前关于 HDACs 抑制剂在乳腺癌中的作用机制已经有一定的了解,但是仍需深入研究其在乳腺癌细胞中的多靶点作用机制,探究其作用的深层次机制,为临床应用提供更可靠的理论依

据；② HDACs 与其他分子靶向药物的联合应用研究：HDACs 抑制剂和其他分子靶向药物的联合应用已经被证明可以提高疗效，未来需要进一步研究其最佳组合方式，探究联合应用的机制，以期更好地为患者提供个性化治疗方案；③ HDACs 在乳腺癌中的新靶点研究：除了目前已知的 HDACs 靶点外，未来的研究应该重点关注 HDACs 在乳腺癌中的新靶点。这些靶点可能涉及到肿瘤细胞增殖、细胞周期、凋亡等多个方面，对于深入了解 HDACs 在乳腺癌中的作用机制和开发新的靶向药物具有重要意义；④ HDACs 在乳腺癌中的个性化治疗研究：随着个性化治疗的发展，未来的研究也应该注重将 HDACs 抑制剂应用于乳腺癌患者的个性化治疗中。通过对患者基因组、表观遗传学等方面的研究，探究不同患者对 HDACs 抑制剂的反应差异，为个性化治疗提供科学依据。

综上所述，未来 HDACs 在乳腺癌中的研究方向将更加注重其作用机制的深入研究，联合应用的优化，新靶点的开发以及个性化治疗的实现。这些研究将为乳腺癌治疗提供更为有效的策略和更加个性化的治疗方案。

## 参考文献

- [1] Haberland, M., Montgomery, R.L. and Olson, E.N. (2009) The Many Roles of Histone Deacetylases in Development and Physiology: Implications for Disease and Therapy. *Nature Reviews Genetics*, **10**, 32-42. <https://doi.org/10.1038/nrg2485>
- [2] Bassett, S.A. and Barnett, M.P.G. (2014) The Role of Dietary Histone Deacetylases (HDACs) Inhibitors in Health and Disease. *Nutrients*, **6**, 4273-4301. <https://doi.org/10.3390/nu6104273>
- [3] Villagra, A., et al. (2009) The Histone Deacetylase HDAC11 Regulates the Expression of Interleukin 10 and Immune Tolerance. *Nature Immunology*, **10**, 92-100. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19011628/>
- [4] Witt, O., Deubzer, H.E., Milde, T. and Oehme, I. (2009) HDAC Family: What Are the Cancer Relevant Targets? *Cancer Letters*, **277**, 8-21. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2008.08.016>
- [5] Das, V., Kalyan, G., Hazra, S. and Pal, M. (2018) Understanding the Role of Structural Integrity and Differential Expression of Integrin Profiling to Identify Potential Therapeutic Targets in Breast Cancer. *Journal of Cellular Physiology*, **233**, 168-185. <https://doi.org/10.1002/jcp.25821>
- [6] Siegel, R.L., Miller, K.D., Fuchs, H.E. and Jemal, A. (2022) Cancer Statistics, 2022. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **72**, 7-33. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35020204>
- [7] Li, Y.H., et al. (2018) Expression Patterns of E2F Transcription Factors and Their Potential Prognostic Roles in Breast Cancer. *Oncology Letters*, **15**, 9216-9230. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29844824>
- [8] Zucchetti, B., Shimada, A.K., Katz, A. and Curigliano, G. (2019) The Role of Histone Deacetylase Inhibitors in Metastatic Breast Cancer. *Breast*, **43**, 130-134. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30553187/>
- [9] Maccallini, C., et al. (2022) HDAC Inhibitors for the Therapy of Triple Negative Breast Cancer. *Pharmaceuticals (Basel)*, **15**, Article No. 667. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35745586/>
- [10] Ramaiah, M.J., Tangutur, A.D. and Manyam, R.R. (2021) Epigenetic Modulation and Understanding of HDAC Inhibitors in Cancer Therapy. *Life Sciences*, **277**, Article ID: 119504. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2021.119504>
- [11] Zhang, Z., et al. (2005) Quantitation of HDAC1 mRNA Expression in Invasive Carcinoma of the Breast. *Breast Cancer Research and Treatment*, **94**, 11-16. <https://doi.org/10.1007/s10549-005-6001-1>
- [12] 吴文梅, 李华琴, 黄源, 等. HDAC1 (Rpd3)在疾病中的功能研究进展[J]. *分子诊断与治疗杂志*, 2021, 13(6): 849-852.
- [13] Shetty, M.G., et al. (2021) Histone Deacetylase 2 Selective Inhibitors: A Versatile Therapeutic Strategy as Next Generation Drug Target in Cancer Therapy. *Pharmacological Research*, **170**, Article ID: 105695. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34082029/>
- [14] Müller, B.M., et al. (2013) Differential Expression of Histone Deacetylases HDAC1, 2 and 3 in Human Breast Cancer—Overexpression of HDAC2 and HDAC3 Is Associated with Clinicopathological Indicators of Disease Progression. *BMC Cancer*, **13**, Article No. 215. <https://doi.org/10.1186/1471-2407-13-215>
- [15] Wen, Y.D., et al. (2000) The Histone Deacetylase-3 Complex Contains Nuclear Receptor Corepressors. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **97**, 7202-7207. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10860984/>
- [16] Khochbin, S., Verdel, A., Lemerrier, C. and Seigneurin-Berny, D. (2001) Functional Significance of Histone Deacety-

- lase Diversity. *Current Opinion in Genetics and Development*, **11**, 162-166. [https://doi.org/10.1016/S0959-437X\(00\)00174-X](https://doi.org/10.1016/S0959-437X(00)00174-X)
- [17] Zhang, Z., et al. (2004) HDAC6 Expression Is Correlated with Better Survival in Breast Cancer. *Clinical Cancer Research: An Official Journal of the American Association for Cancer Research*, **10**, 6962-6968. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-04-0455>
- [18] Hrzencjak, A., et al. (2006) Valproate Inhibition of Histone Deacetylase 2 Affects Differentiation and Decreases Proliferation of Endometrial Stromal Sarcoma Cells. *Molecular Cancer Therapeutics*, **5**, 2203-2210. <https://doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-05-0480>
- [19] Zhang, C., Richon, V., Ni, X., Talpur, R. and Duvic, M. (2005) Selective Induction of Apoptosis by Histone Deacetylase Inhibitor SAHA in Cutaneous T-Cell Lymphoma Cells: Relevance to Mechanism of Therapeutic Action. *Journal of Investigative Dermatology*, **125**, 1045-1052. <https://doi.org/10.1111/j.0022-202X.2005.23925.x>
- [20] Ho, M., et al. (2020) Targeting Histone Deacetylase 3 (HDAC3) in the Bone Marrow Microenvironment Inhibits Multiple Myeloma Proliferation by Modulating Exosomes and IL-6 Trans-Signaling. *Leukemia*, **34**, 196-209. <https://doi.org/10.1038/s41375-019-0493-x>
- [21] Wawruszak, A., et al. (2021) Vorinostat (SAHA) and Breast Cancer: An Overview. *Cancers*, **13**, Article No. 4700. <https://doi.org/10.3390/cancers13184700>
- [22] Booth, L., et al. (2017) HDAC Inhibitors Enhance the Immunotherapy Response of Melanoma Cells. *Oncotarget*, **8**, 83155-83170. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29137331/>
- [23] Terranova-Barberio, M., et al. (2017) HDAC Inhibition Potentiates Immunotherapy in Triple Negative Breast Cancer. *Oncotarget*, **8**, 114156-114172. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29371976/>
- [24] Levine, A.J. (1997) p53, the Cellular Gatekeeper for Growth and Division. *Cell*, **88**, 323-331. [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(00\)81871-1](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(00)81871-1)
- [25] Luo, J., Su, F., Chen, D., Shiloh, A. and Gu, W. (2000) Deacetylation of p53 Modulates Its Effect on Cell Growth and Apoptosis. *Nature*, **408**, 377-381. <https://doi.org/10.1038/35042612>
- [26] Xu, W.S., Parmigiani, R.B. and Marks, P.A. (2007) Histone Deacetylase Inhibitors: Molecular Mechanisms of Action. *Oncogene*, **26**, 5541-5552. <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1210620>
- [27] Yang, X., et al. (2001) Synergistic Activation of Functional Estrogen Receptor (ER)-alpha by DNA Methyltransferase and Histone Deacetylase Inhibition in Human ER-Alpha-Negative Breast Cancer Cells. *Cancer Research*, **61**, 7025-7029.
- [28] McMahon, M., et al. (2014) HDAC Inhibitors Increase NRF2-Signaling in Tumour Cells and Blunt the Efficacy of Co-Administered Cytotoxic Agents. *PLOS ONE*, **9**, e114055. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25427220/>
- [29] Teng, Y., Liu, M. and Cowell, J.K. (2011) Functional Interrelationship between the WASF3 and KISS1 Metastasis-Associated Genes in Breast Cancer Cells. *International Journal of Cancer*, **129**, 2825-2835. <https://doi.org/10.1002/ijc.25964>
- [30] Fares, J., et al. (2020) Molecular Principles of Metastasis: A Hallmark of Cancer Revisited. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, **5**, 28. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32296047/>
- [31] Gallagher, S.J., et al. (2018) HDAC Inhibitors Restore BRAF-Inhibitor Sensitivity by Altering PI3K and Survival Signaling in a Subset of Melanoma. *International Journal of Cancer*, **142**, 1926-1937. <https://doi.org/10.1002/ijc.31199>
- [32] Elmore, S. (2007) Apoptosis: A Review of Programmed Cell Death. *Toxicologic Pathology*, **35**, 495-516. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17562483/>
- [33] Yu, Z., Zhang, W. and Kone, B.C. (2002) Histone Deacetylases Augment Cytokine Induction of the iNOS Gene. *Journal of the American Society of Nephrology*, **13**, 2009-2017. <https://doi.org/10.1097/01.ASN.0000024253.59665.F1>
- [34] Li, Y. and Seto, E. (2016) HDACs and HDAC Inhibitors in Cancer Development and Therapy. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, **6**, a026831. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a026831>
- [35] Chen, S.Y. and Sang, N.L. (2011) Histone Deacetylase Inhibitors: The Epigenetic Therapeutics That Repress Hypoxia-Inducible Factors. *Journal of Biomedicine and Biotechnology*, **2011**, Article ID: 197946. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21151670/>
- [36] Kim, H.-J. and Bae, S.-C. (2011) Histone Deacetylase Inhibitors: Molecular Mechanisms of Action and Clinical Trials as Anti-Cancer Drugs. *American Journal of Translational Research*, **3**, 166-179.
- [37] Chang, X., et al. (2005) 3,3'-Diindolylmethane Inhibits Angiogenesis and the Growth of Transplantable Human Breast Carcinoma in Athymic Mice. *Carcinogenesis*, **26**, 771-778. <https://doi.org/10.1093/carcin/bgi018>
- [38] Lee, J.-H., Choy, M.L., Ngo, L., Foster, S.S. and Marks, P.A. (2010) Histone Deacetylase Inhibitor Induces DNA Damage, Which Normal but Not Transformed Cells Can Repair. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **107**, 14639-14644. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20679231/>



- [39] Zhu, P., *et al.* (2004) Induction of HDAC2 Expression upon Loss of APC in Colorectal Tumorigenesis. *Cancer Cell*, **5**, 455-463. [https://doi.org/10.1016/S1535-6108\(04\)00114-X](https://doi.org/10.1016/S1535-6108(04)00114-X)
- [40] Brehm, A., *et al.* (1998) Retinoblastoma Protein Recruits Histone Deacetylase to Repress Transcription. *Nature*, **391**, 597-601. <https://doi.org/10.1038/35404>
- [41] Zhang, X.H., *et al.* (2007) HDAC6 Modulates Cell Motility by Altering the Acetylation Level of Cortactin. *Molecular Cell*, **27**, 197-213. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17643370/>
- [42] Li, X., *et al.* (2017) Placental Growth Factor Contributes to Liver Inflammation, Angiogenesis, Fibrosis in Mice by Promoting Hepatic Macrophage Recruitment and Activation. *Frontiers in Immunology*, **8**, Article No. 801. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28744285/>
- [43] Yang, W., Liu, Y., Gao, R., Yu, H. and Sun, T. (2018) HDAC6 Inhibition Induces Glioma Stem Cells Differentiation and Enhances Cellular Radiation Sensitivity through the SHH/Gli1 Signaling Pathway. *Cancer Letters*, **415**, 164-176. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2017.12.005>
- [44] Huang, H.B., *et al.* (2012) HDAC Inhibitor L-Carnitine and Proteasome Inhibitor Bortezomib Synergistically Exert Anti-Tumor Activity *in Vitro* and *in Vivo*. *PLOS ONE*, **7**, e52576. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23285100/>
- [45] Pan, L.N., Lu, J. and Huang, B.Q. (2007) HDAC Inhibitors: A Potential New Category of Anti-Tumor Agents. *Cellular & Molecular Immunology*, **4**, 337-343. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17976313/>
- [46] Maiti, A., Qi, Q.Y., Peng, X., Yan, L., Takabe, K. and Hait, N.C. (2019) Class I Histone Deacetylase Inhibitor Suppresses Vasculogenic Mimicry by Enhancing the Expression of Tumor Suppressor and Anti-Angiogenesis Genes in Aggressive Human TNBC Cells. *International Journal of Oncology*, **55**, 116-130. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31059004/>
- [47] McClure, J.J., Li, X. and Chou, C.J. (2018) Advances and Challenges of HDAC Inhibitors in Cancer Therapeutics. *Advances in Cancer Research*, **138**, 183-211. <https://doi.org/10.1016/bs.acr.2018.02.006>
- [48] Ma, X., Ezzeldin, H.H. and Diasio, R.B. (2009) Histone Deacetylase Inhibitors: Current Status and Overview of Recent Clinical Trials. *Drugs*, **69**, 1911-1934. <https://doi.org/10.2165/11315680-000000000-00000>
- [49] Sun, Y., Sun, Y., Yue, S., Wang, Y. and Lu, F. (2018) Histone Deacetylase Inhibitors in Cancer Therapy. *Current Topics in Medicinal Chemistry*, **18**, 2420-2428. <https://doi.org/10.2174/1568026619666181210152115>
- [50] Ozaki, K., *et al.* (2008) Histone Deacetylase Inhibitors Enhance the Chemosensitivity of Tumor Cells with Cross-Resistance to a Wide Range of DNA-Damaging Drugs. *Cancer Science*, **99**, 376-384. <https://doi.org/10.1111/j.1349-7006.2007.00669.x>
- [51] Zucchetti, B., Shimada, A.K., Katz, A. and Curigliano, G. (2019) The Role of Histone Deacetylase Inhibitors in Metastatic Breast Cancer. *Breast (Edinburgh, Scotland)*, **43**, 130-134. <https://doi.org/10.1016/j.breast.2018.12.001>
- [52] Chen, S.-Y., *et al.* (2016) Histone Deacetylase Inhibitor Reverses Multidrug Resistance by Attenuating the Nucleophosmin Level through PI3K/Akt Pathway in Breast Cancer. *International Journal of Oncology*, **49**, 294-304. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27211281/>
- [53] Shustov, A., *et al.* (2017) Romidepsin Is Effective and Well Tolerated in Older Patients with Peripheral T-Cell Lymphoma: Analysis of Two Phase II Trials. *Leukemia & Lymphoma*, **58**, 2335-2341. <https://doi.org/10.1080/10428194.2017.1295143>
- [54] Feng, W., Cai, D., Zhang, B., Lou, G. and Zou, X. (2015) Combination of HDAC Inhibitor TSA and Silibinin Induces Cell Cycle Arrest and Apoptosis by Targeting Survivin and cyclinB1/Cdk1 in Pancreatic Cancer Cells. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **74**, 257-264. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2015.08.017>
- [55] Wang, D.G., *et al.* (2013) Inhibitory Effect of Valproic Acid on Bladder Cancer in Combination with Chemotherapeutic Agents *In Vitro* and *In Vivo*. *Oncology Letters*, **6**, 1492-1498. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24179547/>
- [56] Lakshmaiah, K.C., Jacob, L.A., Aparna, S., Lokanatha, D. and Saldanha, S.C. (2014) Epigenetic Therapy of Cancer with Histone Deacetylase Inhibitors. *Journal of Cancer Research and Therapeutics*, **10**, 469-478. <https://doi.org/10.4103/0973-1482.137937>
- [57] Zheng, H., *et al.* (2016) HDAC Inhibitors Enhance T-Cell Chemokine Expression and Augment Response to PD-1 Immunotherapy in Lung Adenocarcinoma. *Clinical Cancer Research*, **22**, 4119-4132. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26964571/>
- [58] Woods, D.M., *et al.* (2015) HDAC Inhibition Upregulates PD-1 Ligands in Melanoma and Augments Immunotherapy with PD-1 Blockade. *Cancer Immunology Research*, **3**, 1375-1385. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26297712/>
- [59] Marks, P.A. and Breslow, R. (2007) Dimethyl Sulfoxide to Vorinostat: Development of This Histone Deacetylase Inhibitor as an Anticancer Drug. *Nature Biotechnology*, **25**, 84-90. <https://doi.org/10.1038/nbt1272>
- [60] West, A.C. and Johnstone, R.W. (2014) New and Emerging HDAC Inhibitors for Cancer Treatment. *Journal of Clin-*

- cal Investigation*, **124**, 30-39. <https://doi.org/10.1172/JCI69738>
- [61] Kelly, W.K., *et al.* (2005) Phase I Study of an Oral Histone Deacetylase Inhibitor, Suberoylanilide Hydroxamic Acid, in Patients with Advanced Cancer. *Journal of Clinical Oncology*, **23**, 3923-3931. <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.14.167>
- [62] Fuino, L., *et al.* (2003) Histone Deacetylase Inhibitor LAQ824 Down-Regulates Her-2 and Sensitizes Human Breast Cancer Cells to Trastuzumab, Taxotere, Gemcitabine, and Etoposide. *Molecular Cancer Therapeutics*, **2**, 971-984.
- [63] Bolden, J.E., Peart, M.J. and Johnstone, R.W. (2006) Anticancer Activities of Histone Deacetylase Inhibitors. *Nature Reviews Drug Discovery*, **5**, 769-784. <https://doi.org/10.1038/nrd2133>
- [64] Foss, F., *et al.* (2016) Romidepsin for the Treatment of Relapsed/Refractory Peripheral T Cell Lymphoma: Prolonged Stable Disease Provides Clinical Benefits for Patients in the Pivotal Trial. *Journal of Hematology Oncology*, **9**, Article No. 22. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26965915/>