

# HDAC 多靶点抑制剂在癌症治疗中的研究进展

朱玉垚 黄 坤 王 瑜 马俊杰

(华侨大学 医学院,福建 泉州 362000)

**摘 要** 在抗癌药物的研发中,组蛋白脱乙酰化酶(HDAC)是极具研究前景的靶标之一.到目前为止,有 5 种 HDAC 抑制剂已被批准用于癌症治疗,并有多种 HDAC 抑制剂也正处于临床试验阶段.现已证实,多靶点抑制剂在预防、治疗和增强协同效应方面较单一靶点药物具有更大优势.本文针对抗癌药物领域,主要对已报道的 HDAC 多靶点抑制剂的设计思路和生物活性进行了综述.

**关键词** 抗癌;组蛋白脱乙酰化酶;多靶点抑制剂

**中图分类号** R966

**文献标识码** A

## 0 前言

众所周知,癌症的发病机制极其复杂,在发病过程中涉及多种酶、结构蛋白和转录因子.尽管作用于单一靶点的生物活性分子已经被广泛应用于临床,但由于癌细胞可以触发补偿性生存途径,这些治疗方法往往无法提供有效和持久的肿瘤治疗效果.因此,单一靶点的抗癌药通常具有不敏感性和耐药性.现有两种策略可以用来解决该问题:一种是联合用药,但这一策略面临着患者依从性差、药代动力学复杂以及药物与药物相互作用等缺点,严重影响其中一种或多种药物的有效性<sup>[1]</sup>.另一种是将几个生物活性基团结合到一个单分子中,产生能够同时作用于多个细胞通路的单体化合物,与单一靶向制剂相比具有更高的效率<sup>[1,2]</sup>,可以有效地克服药代动力学的缺点,并降低开发成本.因此,多靶点药物的开发已经被认为是发现新型抗癌药物的有效途径,具有很大的开发前景<sup>[3]</sup>.

表观遗传学在癌症的起源、发展和转移中扮演着重要的作用.组蛋白的乙酰化作为最常见的表观遗传学修饰,在细胞分化、增殖、血管生成和凋亡等正常细胞过程中发挥着至关重要的调节作用,乙酰化失调与癌症的发生和发展息息相关<sup>[4]</sup>.组蛋白和非组蛋白的乙酰化水平由两个拮抗酶家族控制:组蛋白脱乙酰化酶(HDAC)和组蛋白乙酰转移酶(HAT).HDAC 是细菌、真菌、植物和动物中普遍存在的酶家族,能够从核心组蛋白和许多非组蛋白中的赖氨酸残基  $\epsilon$ -氨基中去除乙酰基<sup>[5]</sup>.已知的 HDAC 根据其序列同源性分为四类:I 类 HDAC(1、2、3 和 8);II 类 HDAC IIa(4、5、7 和 9)和 IIb(6 和 10);III 类 HDAC(sirt1-7);IV 类 HDAC11<sup>[6]</sup>.沉默或抑制 HDAC 对细胞周期、细胞生长、染色质异构化、细胞分化、细胞凋亡和血管生成均表现出显著的影响.因此,HDAC 已成为治疗癌症的重要研究靶点<sup>[7]</sup>.

目前,已有 5 种 HDAC 抑制剂:SAHA(1)、Romidepsin(2)、Belinostat(3)、Panobinostat(4)和 Chidamide(5) 分别被批准用于治疗包括皮肤 T 淋巴瘤、外周 T 淋巴瘤(PTCL)和多发性骨髓瘤<sup>[8]</sup>等癌症.一般来说,这些 HDAC 抑制剂的药效团可由三部分组成,如图 1 所示:一个能与 HDAC 活性口袋边缘相互作用的帽子结构(CAP)、一个锌离子结合基团(ZBG)和一个负责连接 CAP 与 ZBG 并可与活性口袋的疏水性通道作用的连接臂(Linker).在这三部分药效团结构中,由于 CAP 区能够接受较大范围的结构变化.因此,研究人员保持 HDAC 抑制剂的 ZBG 和 linker 基本不变,通过改变 CAP 区的结构,开发出了大量的 HDAC 抑制剂,除了上述 5 种被批准的 HDAC 抑制剂外,目前已有多种 HDAC 抑制剂处于临床试验阶段<sup>[9]</sup>.

收稿日期:2019-04-24

基金项目:国家自然科学基金项目(81602970);福建省自然科学基金项目(2017J01143)资助

通讯作者:马俊杰,男,汉族,博士,讲师,研究方向:靶向小分子药物的设计与评价,E-mail:majunjie3612@hqu.edu.cn.

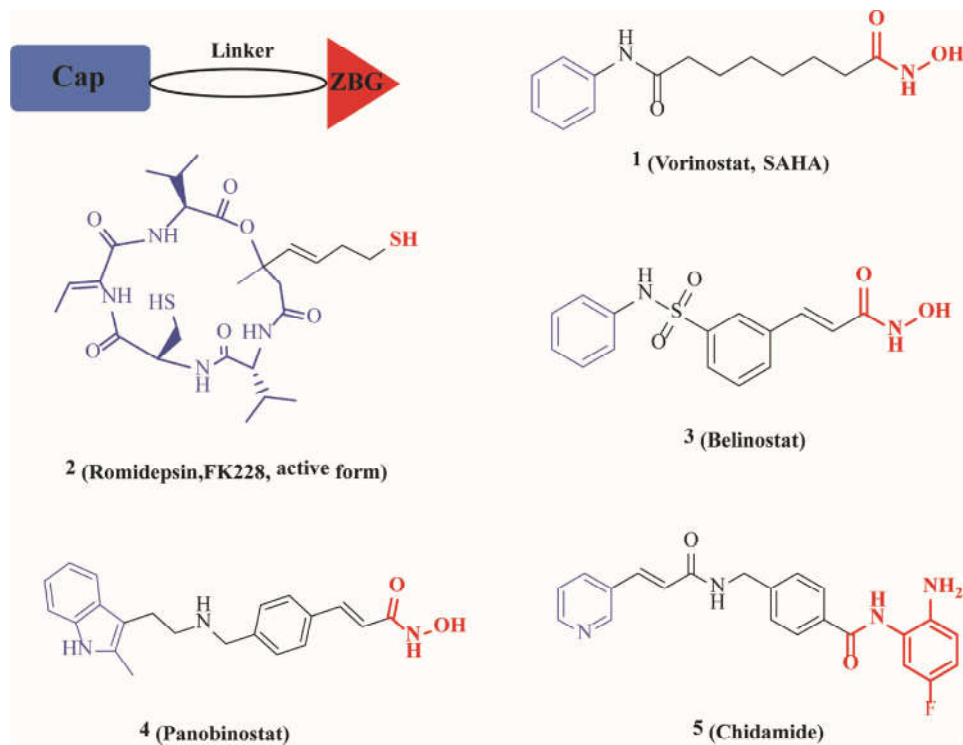


图1 5种已上市的HDAC抑制剂

目前,大部分 HDAC 抑制剂对血液瘤均能表现出较好的治疗效果,但大部分 HDAC 抑制剂对实体瘤的治疗效果一般,甚至没有明显的治疗作用<sup>[10]</sup>. 为了解决该问题,研究人员提出了开发 HDAC 多靶点抑制剂的设计思想,在保留 HDAC 抑制剂的关键药效团 ZBG 不变的情况下,将对实体瘤有效的靶向抗癌药物(激酶类抑制剂、凋亡类抗癌药物和激素类抗癌药物等)的药效团作为 HDAC 的 CAP 区引入到结构中(图 2),设计得到多种基于 HDAC 的多靶点抑制剂,如 EGFR/HER2-HDAC 抑制剂、VEGFR-HDAC 抑制剂、c-Met-HDAC 抑制剂、Abl-HDAC 抑制剂、PI3K-HDAC 抑制剂和 P53/MDM2-HDAC 抑制剂等,研究表明,根据这种设计策略设计得到的目标化合物不仅可以同时抑制相应的抗癌靶点,而且对实体瘤和血液瘤均能表现出良好的治疗效果<sup>[11]</sup>. 一些 HDAC 多靶点抑制剂已经进入了临床试验阶段,如 GUDC-101 和 GUDC-907.

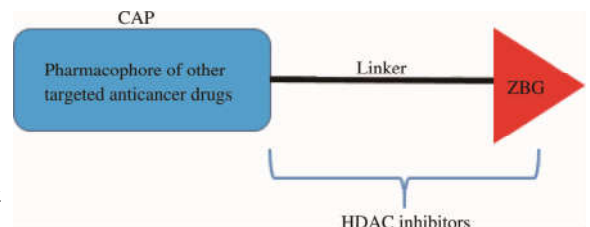


图2 HDAC多靶点抑制剂的设计策略

### 1.1 EGFR/HER2-HDAC 多靶点抑制剂

埃罗替尼 (erlotinib, 6), 表皮生长因子受体 / 人表皮生长因子受体 2 (EGFR/HER2) 抑制剂, 构效关系研究表明<sup>[12]</sup>, 埃罗替尼的喹唑啉和苯胺基团与 EGFR 受体的 ATP 结合口袋有着重要的结合作用, 是关键的药效基团. 但喹唑啉基团上的 C-6 和 C-7 处的两个甲氧乙氧基并不参与 EGFR 受体的结合, 是可变基团. 因此, Cai 等人为了不影响化合物与 EGFR 受体的结合, 保留了 erlotinib 的喹唑啉和苯胺基团, 在 C-6 或 C-7 上引入不同空间体积(醚、酰胺、硫醚和砜)和不同长度的异羟肟酸作为 ZBG, 替换 erlotinib 甲氧乙氧基, 设计合成得到一系列 erlotinib 衍生物, 如图 3.

研究表明, 这些目标化合物对 EGFR、HER2 和 HDAC 均表现出突出的抑制活性. HDAC 抑制剂的活性与 linker 的长度有关, 以 6 个碳的长度为最佳. 同时, linker 的结构也影响 HDAC 的抑制活性. 如醚类 linker 比酰胺类更有效, 而砜类 linker 的抑制活性最低. C-6 取代的目标化合物对 HDAC 的抑制活性优于 C-7 取代的化合物. 其中, CUDC-101(7) 活性最强, 对 HDAC、EGFR 和 HER2 的  $IC_{50}$  值分别为 4.4、2.4 和 15.7 nM<sup>[13]</sup>. 目前, CUDC-101 已进入临床一期研究阶段. 体外抗肿瘤活性研究表明, CUDC-101 抑制了多种实体肿瘤细胞的增殖, 包括肺癌、肝癌、胰腺癌和乳腺癌等,  $IC_{50}$  值均低于 1  $\mu$ M, 比单独使用 erlotinib 或 SAHA 和 erlotinib 联合用药要好得多. 由于 CUDC-101 能直接抑制 EGFR 和 HER2 信号, 间接减弱其他生存信号通路, 如 Akt、HER3 和 MET<sup>[14]</sup>, 因此除了显著的抗增殖作用外, CUDC-101 还能阻止肿瘤细胞迁移和侵袭<sup>[15]</sup>.

同时,在体内 Hep-G2 肝癌模型中,在每日 120 mg/kg 的剂量下,CUDC-101 表现出了显著的抗肿瘤活性,诱导了 30% 的肿瘤体积消退,比 erlotinib 和 SAHA 更加有效<sup>[16]</sup>.

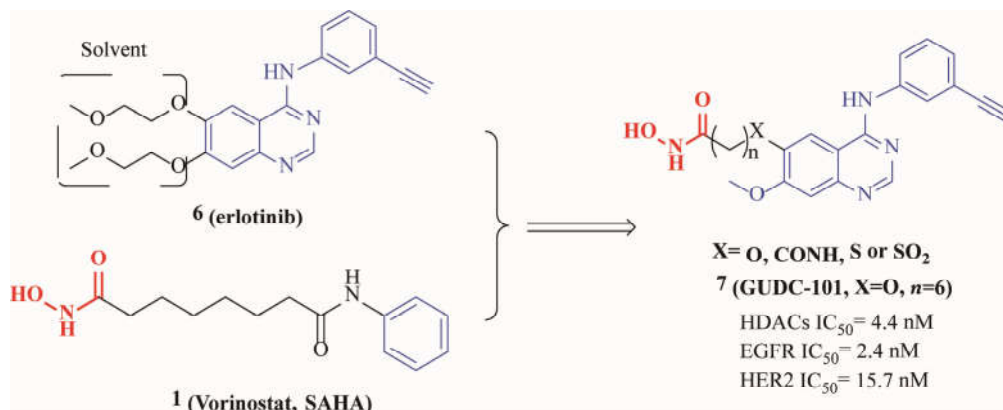


图3 埃罗替尼类 EGFR/HER2-HDAC 多靶点抑制剂

### 1.2 VEGFR-HDAC 多靶点抑制剂

凡德他尼 (Vandetanib, 8) 作为一种有效的血管内皮生长因子-2型(VEGFR2)抑制剂,IC<sub>50</sub> 值为 40 nM,同时也抑制 VEGFR3 和 EGFR,IC<sub>50</sub> 分别为 110 nM 和 500 nM,是首个被批准用于治疗甲状腺髓样癌的药物<sup>[17]</sup>. Shi 等人以 Vandetanib 的药效结构 4-取代苯胺喹唑啉为设计模板,在 C-6 位引入 SAHA(1) 的 ZBG 结构-异羟肟酸,设计合成得到一系列 VEGFR-HDAC 多靶点抑制剂<sup>[18]</sup>,如图 4. 研究表明,linker 的长度仍然是影响 HDAC 抑制活性的主要因素,当 linker 的长度( $n$ ) 为 6 个碳时,目标化合物的活性最优. 此外,在抑制 VEGFR-2 活性方面,与 Vandetanib 相比,所有目标化合物均表现出中度到显著的 VEGFR-2 抑制活性,当苯环的 2,4 位引入氯原子时,目标化合物 9 抑制活性最强,IC<sub>50</sub> 值为 84 nM,同时对 HDAC 也表现出突出的抑制活性,IC<sub>50</sub> 值为 2.8 nM. 体外抗肿瘤活性实验表明,9 对肿瘤细胞株 MCF-7 表现出显著的抑制活性,其 IC<sub>50</sub> 值为 1.2  $\mu$ M,优于 HDAC 抑制剂 SAHA(4.5  $\mu$ M) 和 Vandetanib(18.5  $\mu$ M).

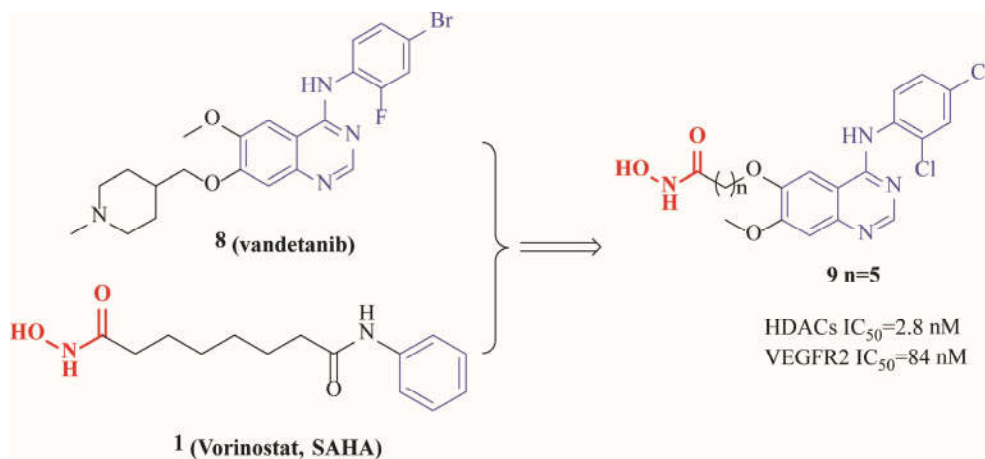


图4 凡德他尼类 VEGFR-HDAC 多靶点抑制剂

帕唑帕尼 (Pazopanib, 10) 作为一种新型的 VEGFR 抑制剂,于 2009 年被 FDA 批准用于治疗肾细胞癌, Pazopanib 对 VEGFR 1, 2 和 3 的抑制活性分别为 10, 30 和 47 nM,可以有效的抑制肿瘤细胞增殖和肿瘤血管生成. Pazopanib 和多种 HDAC 抑制剂的联合疗法已经通过实验验证,并显示出令人欣喜的试验结果<sup>[19]</sup>. 因此,设计 Pazopanib 和 HDAC 抑制剂的多靶点抑制剂将会是一种非常有效的抗癌方法. 与此同时,实体瘤生长和转移所需的关键生理特性是血管的生成,而 Pazopanib 恰好能有效抑制肿瘤血管的生成. Zhang 等人为了克服 HDAC 抑制剂在实体瘤中治疗效果不佳的缺点,以 Pazopanib 的结构为基础,将 HDAC 抑制剂 MS-275 的 ZBG 基团(邻苯二胺)引入到 Pazopanib 中,替换溶剂区的磺酰胺基团,设计合成得到一系列新型的 VEGFR-HDAC 多靶点抑制剂<sup>[20]</sup>,如图 5.

研究表明,以邻苯二胺为 ZBG 的化合物 12 对 HDAC 和 VEGFR-1, 2, 3 的抑制活性最佳,IC<sub>50</sub> 值分别为 4.6  $\mu$ M, 37 nM, 22 nM 和 46 nM. 同时,对 HDAC1, 2 和 3 也表现出显著的抑制活性,IC<sub>50</sub> 值分别为 59 nM、

91 nM 和 43 nM. 与作者的预期一样,12 不仅对血液瘤表现出明显的抑制作用,而且对实体肿瘤细胞株也显示出较强的抗增殖活性,其中对 HT29 的活性最强,IC<sub>50</sub> 值为 1.07 μM. 在体外 HUVEC 血管形成实验中,12 在 100 nM 的浓度下抑制血管形成的效果与 Pazopanib 相当. 此外,在体内,裸鼠 HT-29 肿瘤异种移植模型中,12 在剂量为每天 50 mg/kg 时能有效地抑制肿瘤生长.

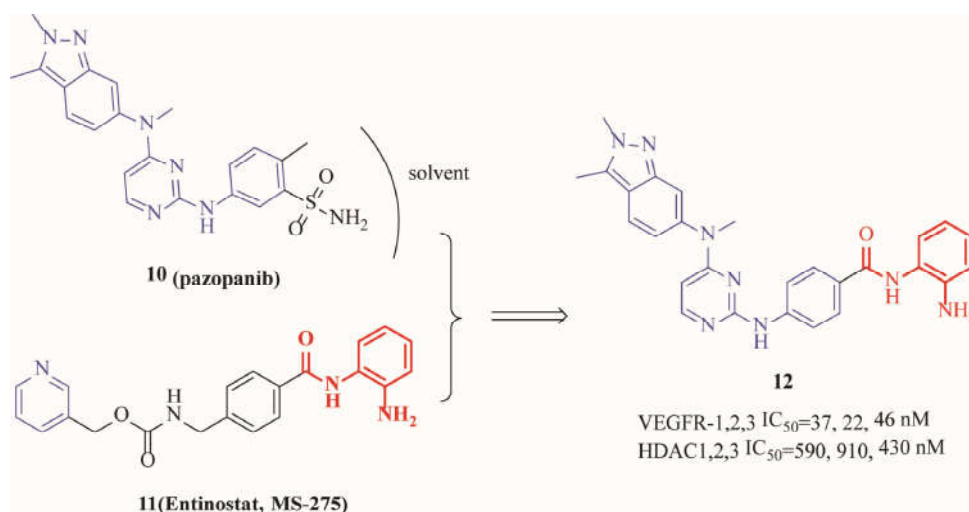


图5 帕唑帕尼类 VEGFR-HDAC 多靶点抑制剂

### 1.3 c-Met-HDAC 多靶点抑制剂

Xing 等人报道了一系列高选择性的 c-Met 激酶抑制剂,其中化合物 13 活性最强,IC<sub>50</sub> 值为 4.2 nM. 构效关系研究表明,喹啉部分的 C-7 处取代基延伸到 c-Met 激酶的溶剂区,与 c-Met 激酶无结合作用,对抑制活性没有明显的影响<sup>[21]</sup>. 因此,基于 HDAC 多靶点抑制剂的设计思想,Lu 等人以选择性 c-Met 抑制剂(13) 作为结构骨架,在 13 的溶剂区引入 HDAC 抑制剂的 ZBG 基团(异羟肟酸和邻苯二胺),设计得到了一系列 c-Met-HDAC 多靶点抑制剂<sup>[22]</sup>,如图 6. 研究表明,其中化合物 14 活性最强,抑制 c-Met 激酶和 HDAC1 的 IC<sub>50</sub> 值分别为 0.71 nM 和 38 nM. 同时,对肿瘤细胞系 EBC-1 和 HCT-116 也表现出了良好的抗肿瘤活性,IC<sub>50</sub> 值分别为 0.058 μM 和 1.3 μM,优于 HDAC 抑制剂 Chidamide(2.9 μM 和 7.8 μM) 以及 c-Met 抑制剂 13(0.06 μM 和 > 10 μM).

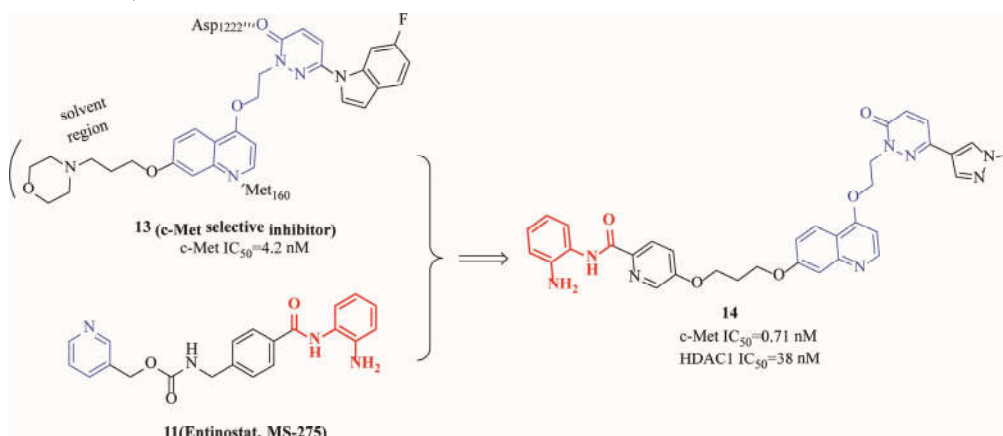


图6 c-Met-HDAC 混合抑制剂

### 1.4 Abl-HDAC 多靶点抑制剂

伊马替尼(imatinib, 15) 作为一种 Abl 抑制剂,IC<sub>50</sub> 为 0.6 μM,临床用于治疗慢性髓性白血病和恶性胃肠道间质肿瘤,同时对 PDGFR 和 Kit 也表现出突出的抑制作用,IC<sub>50</sub> 均为 0.1 μM<sup>[23]</sup>. 文献已报道<sup>[24]</sup>, imatinib 与 HDAC 抑制剂联合使用后,显示出协同效应. 因此,Mahboobi 等人在保留 imatinib 药效团的前提下,将 HDAC 抑制剂的 ZBG 基团(邻苯二胺)引入到 imatinib 结构中,设计合成得到一系列 Abl-HDAC 多靶点抑制剂<sup>[25]</sup>. 研究表明,大多数目标化合物对 HDAC 的抑制活性基本保持不变,与 SAHA 相当,同时对 Abl 激酶也表现出显著的抑制活性. 其中化合物 16 对 HDAC1(IC<sub>50</sub> = 0.208 μM) 的选择性高于 HDAC6(IC<sub>50</sub> ≥

32  $\mu\text{M}$ ),同时对 Abl 激酶的抑制活性也最强,IC<sub>50</sub> 为 2  $\mu\text{M}$ ,与 imatinib(IC<sub>50</sub> = 1  $\mu\text{M}$ ) 的抑制活性相当.进一步研究表明,16 还可以抑制 Abl<sup>T3151</sup> 突变型,能够克服 imatinib 带来的耐药性,IC<sub>50</sub> 值为 1.1  $\mu\text{M}$ .

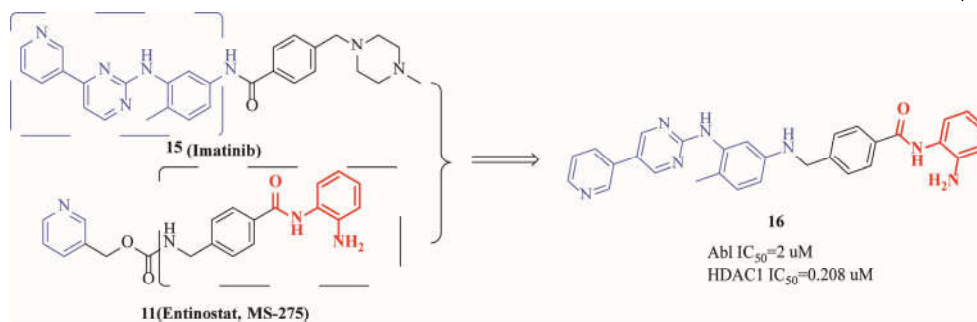


图 7 伊马替尼类的 Abl-HDAC 多靶点抑制剂

### 1.5 PI3K-HDAC 多靶点抑制剂

Apatolisib (GDC-0980, RG7422, 17) 是一种有效的 I 型 PI3K 抑制剂,作用于 PI3K- $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\delta$  和  $\gamma$ ,IC<sub>50</sub> 分别为 5、27、7 和 14 nM,也是 mTOR 抑制剂,Ki 值为 17 nM,比作用于其他 PI3K 家族激酶的选择性要高,目前处于临床二期研究阶段<sup>[26]</sup>.除此之外,还有多种 PI3K 抑制剂已经被报道,如 Pictilisib、PI-103 和 BKM120 等.目前,单独对 PI3K 途径进行抑制总是存在问题,因为肿瘤其他生存和生长相关途径会被同时激活.实验证据表明,HDAC 抑制剂与多个肿瘤生存途径关,HDAC 抑制剂 SAHA(1) 和 PI3K 抑制剂的联合用药可以对肿瘤细胞的生长产生协同的抑制作用<sup>[27-29]</sup>,这为开发 PI3K-HDAC 多靶点抑制剂提供了依据.

PI3K 抑制剂的构效关系研究表明,结构中的吗啉基团对 PI3K 的抑制活性至关重要,因为吗啉基团可以与 PI3K 激酶 ATP 结合域的铰链区形成重要的氢键作用<sup>[30]</sup>.因此,Qian 等人保留了 PI3K 抑制剂的吗啉-嘧啶并噻吩骨架,引入了 HDAC 抑制剂的 ZBG 基团(异羟肟酸),设计得到一系列 PI3K-HDAC 多靶点抑制剂,如图 8.活性研究表明<sup>[31]</sup>,其中化合物 18(GUDC-907) 活性最强,对 PI3K $\alpha$ 、 $\beta$  和  $\delta$  表现出突出的抑制活性,IC<sub>50</sub> 分别为 19、54 和 39 nM.同时,18 对 I 和 II 类 HDAC 也表现出广泛且突出的抑制作用,对 HDAC1、2、3、10 和 11 的 IC<sub>50</sub> 值分别为 1.7、5、1.8、2.8 和 5.4 nM,优于 SAHA (1)<sup>[32]</sup>.进一步研究表明,18 可以抑制 PI3K-AKT-mTOR 通路的激活和补偿性信号分子,如 RAF、MEK、MAPK 和 STAT-3 等.在体外,18 通过激活 caspase-3 和 7 的方式诱导 HCT-116 肿瘤细胞凋亡并阻滞细胞周期 G2-M 期.在体内,18 在口服剂量为每天 100 mg/kg 时观察到了肿瘤生长停滞,且无明显毒性.值得注意的是,18 肿瘤治疗效果比 SAHA(1) 和 Pictilisib 单独使用或 SAHA(1) 和 Pictilisib 联合使用的效果要好.

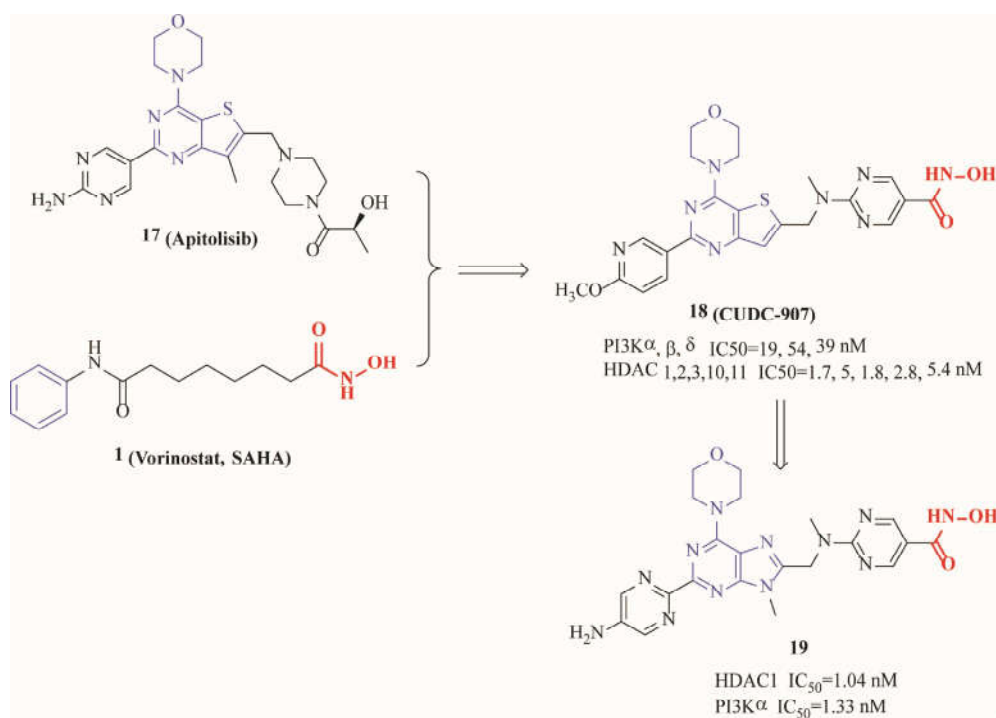


图 8 PI3K-HDAC 多靶点抑制剂

从 18 的设计中得到启发,考虑到在大部分 PI3Ks 抑制剂中<sup>[33, 34]</sup>,嘌呤是核心骨架,吗啉基团是活性必需基团,Chen 等人采用生物电子等排原理,用吗啉-嘌呤骨架替代了 18 中的吗啉-嘧啶并噻吩骨架,设计合成得到一类新型 PI3K-HDAC 多靶点抑制剂<sup>[35]</sup>. 研究表明,大部分目标化合物对 HDAC1 都表现出明显的抑制活性,同时吗啉-嘌呤基团的 C-2 位的取代基对抑制活性具有显著影响,当 C-2 位为 2-氨基嘧啶基时,化合物 19 对 PI3K $\alpha$  和 HDAC1 均表现出突出的抑制活性,IC<sub>50</sub> 值分别为 1.33 和 1.04 nM,优于阳性对照药 18 (19 和 1.7 nM). 同时,在体内,19 在剂量为 10 mg/kg 的 MV4-11 异种移植小鼠模型中也表现出良好的体内抗肿瘤活性,抑瘤率为 45.1%. 而阳性对照药 SAHA(1) 在 50 mg/kg 剂量下没有明显的抑制活性.

### 1.6 JAK-HDAC 多靶点抑制剂

Pacritinib (SB1518, 20) 是一种有效的选择性 Janus Kinase 2 (JAK2) 抑制剂,IC<sub>50</sub> 为 23 nM,临床用于骨髓纤维化和急性骨髓性白血病<sup>[36]</sup>. 构效关系研究表明,Pacritinib 侧链上的直链状吡咯烷位于 JAK2 激酶的溶剂区,与 JAK2 激酶结合口袋没有任何相互作用,不是活性必需基团,而许多潜在的 HDAC 抑制剂都含有大环结构,例如 Romidepsin (2). 因此,受到多靶点 HDAC 抑制剂设计的启发,Dymock 等人将 JAK 抑制剂 pacritinib(20) 的大环结构作为设计 HDAC 抑制剂的理想帽子结构,结构中的吡咯烷替换为 HDAC 抑制剂 SAHA (1) 的 ZBG 基团,设计合成得到一系列 JAK-HDAC 多靶点抑制剂<sup>[37]</sup>,如图 9. 研究表明,所有合成的目标化合物对 JAK2 均表现出明显的抑制作用,化合物 21 活性最强,IC<sub>50</sub> 值达到了 1.4 nM. 同时,对 HDAC6 也表现出较高的选择性和抑制活性,IC<sub>50</sub> 值为 2.1 nM.

在继续的研究中,Dymock 等人基于 HDAC 抑制剂 SAHA (1) 和 JAK1/2 抑制剂 ruxolitinib(22) 的药效团,保留了能介导 ruxolitinib 和 JAK1/2 激酶铰链区之间关键氢键供体-受体相互作用的吡咯-嘧啶结构骨架,将具有不同长度的柔性烷基链的 ZBG 基团引入到 ruxolitinib 的吡唑结构中,替换结构中取代的丁腈基团,设计并合成得到另一类新型 JAK-HDAC 多靶点抑制剂<sup>[38]</sup>. 研究表明,含有六个碳长度的 ZBG 的目标化合物对 HDAC 和 JAK2 的抑制活性最佳. 其中,化合物 23 活性最强,对 HDAC1、HDAC6 和 JAK2 的 IC<sub>50</sub> 值分别为 6.9、1.4 和 75 nM,而 ruxolitinib 对 JAK2 的 IC<sub>50</sub> 值为 56 pM,表明长链的 ZBG 基团的引入以某种方式阻碍了化合物 23 和 JAK2 激酶之间的相互作用. 此外,化合物 23 还可以有效的抑制 HDAC2、HDAC3 和 HDAC10,IC<sub>50</sub> 值分别为 5.8、3.9 和 19 nM. 体外抗肿瘤实验表明,23 对 MDA-MB231、MCF7、HL-60 和 Jurkat 等不同的实体瘤和血液瘤细胞系均表现出显著的抗肿瘤活性,IC<sub>50</sub> 值分别为 0.79、0.84、7.36、0.47  $\mu$ M.

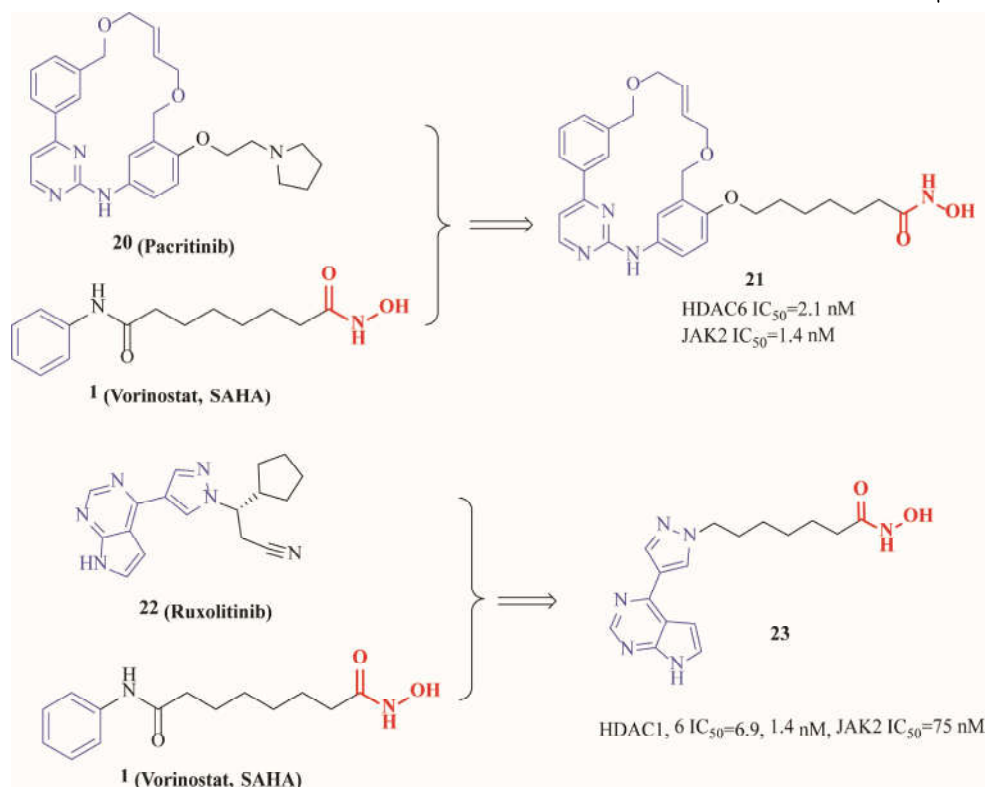


图 9 JAK-HDAC 多靶点抑制剂

### 1.7 P53/MDM2-HDAC多靶点抑制剂

Nutlin-3a (24) 是 Nutlin-3 的活性对映体,是一种有效的选择性 Mdm2 拮抗剂,IC<sub>50</sub> 为 90 nM<sup>[39]</sup>. 分子对接表明,Nutlin-3a 结构中的两个氯苯基和异丙基可以分别进入到 Mdm2 蛋白中的 Leu26、Trp23 和 Phe 19 结合口袋中,形成稳定的疏水作用,而酰基哌嗪酮结构则伸向蛋白的溶剂区,与 Mdm2 蛋白无相互作用. 基于 HDAC 多靶点抑制剂的设计思想,Sheng 等人在酰基哌嗪酮的末端引入 HDAC 抑制剂的 ZBG 基团,设计合成得到一系列 p53/Mdm2-HDAC 多靶点抑制剂<sup>[40]</sup>,如图 10. 研究表明,所得到的目标化合物对 Mdm2 和 HDAC1 均表现出显著的抑制活性,其中化合物 25 活性最强,对 Mdm2 和 HDAC1 的抑制活性分别为 Ki = 0.11 μM 和 IC<sub>50</sub> = 0.82 μM,同时,25 对 HDAC2、3、6 和 8 也表现出突出的抑制活性,IC<sub>50</sub> 值分别为 0.42、0.178、0.017 和 1.224 μM. 体外抗肿瘤活性研究表明,25 对四株实体瘤细胞系(A549、HCT226、MCF7 和 NCI-H1299)的抑制活性(IC<sub>50</sub>)分别为 0.91、1.08、4.34 和 4.16 μM. 尤其是在体内,25 表现出了显著的体内抗肿瘤活性,抑瘤率为 75%,优于 HDAC 抑制剂 SAHA(1) 和 P53/Mdm2 抑制剂 Nutlin-3.

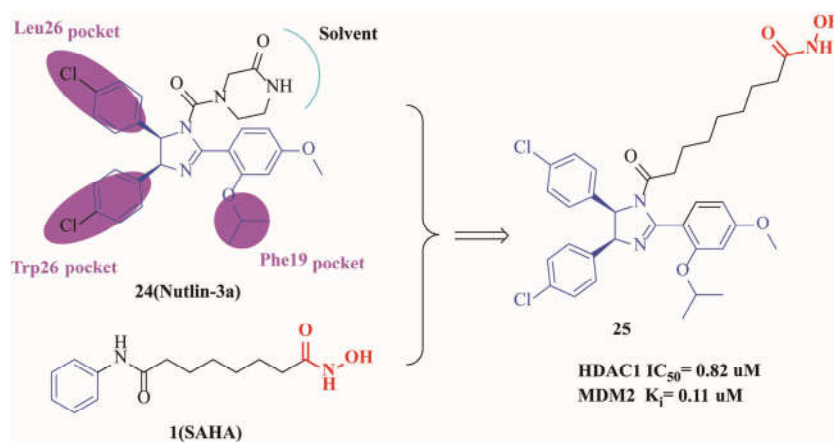


图 10 Mdm2-HDAC 多靶点抑制剂

## 2 总结与展望

HDAC 家族是表观遗传学领域中最重要 的 促 肿 瘤 酶 之 一,主 要 负 责 组 蛋 白 和 非 组 蛋 白 底 物 中 乙 酰 赖 氨 酸 残 基(KAc) 的 去 乙 酰 化,目 前 已 成 为 开 发 新 型 抗 肿 瘤 药 物 的 重 要 靶 点,其 中 一 些 HDAC 抑 制 剂 已 在 临 床 上 使 用. 尽 管 如 此,传 统 的 HDAC 抑 制 剂 通 常 是 非 选 择 性 的,同 时 通 常 伴 随 着 不 必 要 的 副 作 用. 此 外,HDAC 抑 制 剂 对 实 体 瘤 的 治 疗 效 率 有 限,严 重 限 制 了 它 们 在 癌 症 治 疗 中 的 应 用. 为 了 克 服 这 些 缺 陷,构 建 HDAC 多 靶 点 抑 制 剂 已 成 为 克 服 耐 药 性,增 加 敏 感 性,拓 宽 临 床 应 用 范 围 的 有 效 途 径. 到 目 前 为 止,已 经 进 入 临 床 试 验 的 HDAC 多 靶 点 抑 制 剂 的 数 量 仍 然 有 限,两 个 HDAC 混 合 抑 制 剂 CUDC-101 (7) 和 CUDC-907(18) 正 在 临 床 试 验 中,这 不 仅 为 该 设 计 策 略 的 有 效 性 提 供 了 有 力 的 证 据,同 时 也 为 开 发 HDAC 多 靶 点 抑 制 剂 奠 定 了 坚 实 的 基 础.

## 参 考 文 献

- [1] Fu R G, Sun Y, Sheng W B, et al. Designing multitargeted agents: An emerging anticancer drug discovery paradigm[J]. Eur J Med Chem, 2017, 136:195-211.
- [2] Morphy R, Rankovic Z. Designed multiple ligands. An emerging drug discovery paradigm[J]. Cheminform, 2006, 37(6): 6523-6543.
- [3] Brub G. An overview of molecular hybrids in drug discovery[J]. Expert Opin Drug Dis, 2016, 11(3): 281-305.
- [4] Fraga M F, Esteban B, Ana V G, et al. Loss of acetylation at Lys16 and trimethylation at Lys20 of histone H4 is a common hallmark of human cancer[J]. Nat Genet, 2005, 37(4): 391-400.
- [5] Ropero S, Esteller M. The role of histone deacetylases (HDACs) in human cancer[J]. Mol Oncol, 2008, 1(1): 19-25.
- [6] Zhang L, Han Y T, Jiang Q X, et al. Trend of histone deacetylase inhibitors in cancer therapy: isoform selectivity or multitargeted strategy[J]. Med Res Rev, 2015, 35(1): 63-84.

- [7] Marielle P, Marina P, Monica B, et al. Histone deacetylase inhibitors: from bench to clinic[J]. *J Med Chem*, 2008, 51(6): 1505-1529.
- [8] Stenzel K, H A, Hansen F K, et al. Alkoxyurea-based histone deacetylase inhibitors increase cisplatin potency in chemoresistant cancer cell lines[J]. *J Med Chem*, 2017, 60(13): 5334-5348.
- [9] Marson C M. Histone deacetylase inhibitors: design, structure-activity relationships and therapeutic implications for cancer[J]. *Anti-Cancer Agents Me*, 2009, 9(6): 661-692.
- [10] Zeng H, Qu J, Jin N, et al. Feedback activation of leukemia inhibitory factor receptor limits response to histone deacetylase inhibitors in breast cancer[J]. *Cancer Cell*, 2016, 30(3): 459-473.
- [11] Mahboobi S, Pils B, Sellmer A. Generation and assessment of fusions between hdaci and tki[J]. *Methods Mol Biol*, 2017, 1510: 405-412.
- [12] Stamos J, Sliwkowski M X, Eigenbrot C. Structure of the epidermal growth factor receptor kinase domain alone and in complex with a 4-anilinoquinazoline inhibitor[J]. *J Biol Chem*, 2002, 277(48): 46265-46272.
- [13] Cai X, Zhai H X, Wang J, et al. Discovery of 7-(4-(3-ethynylphenylamino)-7-methoxyquinazolin-6-yloxy)-N-hydroxyheptanamide (CUDC-101) as a potent multi-acting HDAC, EGFR, and HER2 inhibitor for the treatment of cancer[J]. *J Med Chem*, 2010, 53(5): 2000-2009.
- [14] Lai C J, Bai R D, Tao X, et al. CUDC-101, a multitargeted inhibitor of histone deacetylase, epidermal growth factor receptor, and human epidermal growth factor receptor 2, exerts potent anticancer activity[J]. *Cancer Res*, 2010, 70: 3647-3656.
- [15] Wang J, Pursell N W, Samson M E, et al. Potential advantages of CUDC-101, a multitargeted HDAC, EGFR, and HER2 inhibitor, in treating drug resistance and preventing cancer cell migration and invasion[J]. *Mol Cancer Ther*, 2013, 12(6): 925-936.
- [16] Shimizu T, Lorusso P M, Papadopoulos K P, et al. Phase I first-in-human study of CUDC-101, a multitargeted inhibitor of HDACs, EGFR, and HER2 in patients with advanced solid tumors[J]. *Clin Cancer Res*, 2014, 20(19): 5032-5040.
- [17] Wedge S R, Ogilvie D J, Dukes M, et al. ZD6474 Inhibits vascular endothelial growth factor signaling, angiogenesis, and tumor growth following oral administration[J]. *Cancer Res*, 2002, 62(16): 4645-4655.
- [18] Peng F W, Wu T T, Ren Z W, et al. Hybrids from 4-anilinoquinazoline and hydroxamic acid as dual inhibitors of vascular endothelial growth factor receptor-2 and histone deacetylase[J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2015, 25(22): 5137-5141.
- [19] Aggarwal R, Thomas S, Pawlowska N, et al. Inhibiting histone deacetylase as a means to reverse resistance to angiogenesis inhibitors: phase i study of abexinostat plus pazopanib in advanced solid tumor malignancies[J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(11): 1231-1239.
- [20] Zang J, Liang X, Huang Y, et al. Discovery of novel pazopanib-based HDAC and VEGFR dual inhibitors targeting cancer epigenetics and angiogenesis simultaneously[J]. *J Med Chem*, 2018, 61(12): 5304-5322.
- [21] Xing W, Ai J, Jin S, et al. Enhancing the cellular anti-proliferation activity of pyridazinones as c-met inhibitors using docking analysis[J]. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2015, 95: 302-312.
- [22] Lu D, Yan J, Wang L, et al. Design, synthesis, and biological evaluation of the first c-Met/HDAC inhibitors based on pyridazinone derivatives[J]. *ACS Medicinal Chemistry Letters*, 2017, 8(8): 830-834.
- [23] Buchdunger E, Zimmermann J, Mett H, et al. Selective inhibition of the platelet-derived growth factor signal transduction pathway by a protein-tyrosine kinase inhibitor of the 2-phenylaminopyrimidine class[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1995, 92(7): 2558-2562.
- [24] Nimmanapalli R, Fuino L, Stobaugh C, et al. 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(8): 3236-3239.
- [25] Mahboobi S, Dove S, Sellmer A, et al. Design of chimeric histone deacetylase- and tyrosine kinase-inhibitors: a series of imatinib hybrides as potent inhibitors of wild-type and mutant BCR-ABL, PDGF-Rbeta, and histone deacetylases[J]. *J Med Chem*, 2009, 52(8): 2265-2279.
- [26] Sutherlin D P, Bao L, Berry M, et al. Discovery of a potent, selective, and orally available class I phosphatidylinositol 3-Kinase (PI3K)/mammalian target of rapamycin (mTOR) kinase inhibitor (GDC-0980) for the treatment of cancer[J]. *J Med Chem*, 2011, 54(21): 7579-7587.
- [27] Takashi Y, Shingo Y, Takeshi Y, et al. Combination of a novel HDAC inhibitor OBP-801/YM753 and a PI3K inhibitor LY294002 synergistically induces apoptosis in human endometrial carcinoma cells due to increase of Bim with accumulation of ROS[J]. *Gynecol Oncol*, 2013, 129(2): 425-432.
- [28] Leigh E, Yu K S, Swathi R, et al. Combinatorial antitumor effect of HDAC and the PI3K-Akt-mTOR pathway inhibition in a Pten deficient model of prostate cancer[J]. *Oncotarget*, 2013, 4(12): 2225-2236.
- [29] Takeshi Y, Mano H, Masahide S, et al. A novel HDAC inhibitor OBP-801 and a PI3K inhibitor LY294002 synergistically induce apoptosis via the suppression of survivin and XIAP in renal cell carcinoma[J]. *Int J Oncol*, 2013, 43(4): 1080-1086.
- [30] Martin A, Jan K, Daniel J, et al. Phosphatidylinositol 3-Kinase (PI3K) and phosphatidylinositol 3-kinase-related kinase (PIKK)

- inhibitors; importance of the morpholine ring[J]. *J Med Chem*, 2015, 58(1): 41-71.
- [31] Qian C, Lai C J, Bao R, et al. Cancer network disruption by a single molecule inhibitor targeting both histone deacetylase activity and phosphatidylinositol 3-kinase signaling[J]. *Clin Cancer Res*, 2012, 18(15): 4104-4113.
- [32] Mondello P, Derenzini E, Asgari Z, et al. Dual inhibition of histone deacetylases and phosphoinositide 3-kinase enhances therapeutic activity against B cell lymphoma[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(8): 14017-14028.
- [33] Kolev V N, Wright Q G, Vidal C M, et al. PI3K/mTOR dual inhibitor VS-5584 preferentially targets cancer stem cells[J]. *Cancer Res*, 2015, 75(2): 446-455.
- [34] Subramaniam P, Whye D, Efimenko E, et al. Targeting nonclassical oncogenes for therapy in T-ALL[J]. *CANCER Cell*, 2012, 21(4): 459-472.
- [35] Chen Y, Wang X, Xiang W, et al. Development of purine-based hydroxamic acid derivatives: potent histone deacetylase inhibitors with marked in vitro and in vivo antitumor activities[J]. *J Med Chem*, 2016, 59(11): 5488-5504.
- [36] Hart S, Goh K C, Novotny-Diermayr V, et al. SB1518, a novel macrocyclic pyrimidine-based JAK2 inhibitor for the treatment of myeloid and lymphoid malignancies[J]. *Leukemia*, 2011, 25: 1751-1759.
- [37] Yang E G, Mustafa N, Tan E C, et al. Design and synthesis of janus kinase 2 (JAK2) and histone deacetylase (HDAC) bispecific inhibitors based on pacritinib and evidence of dual pathway inhibition in hematological cell lines[J]. *J Med Chem*, 2016, 59(18): 8233-8262.
- [38] Yao L, Mustafa N, Tan E C, et al. Design and synthesis of ligand efficient dual inhibitors of janus kinase (JAK) and histone deacetylase (HDAC) based on ruxolitinib and vorinostat[J]. *J Med Chem*, 2017, 60(20): 8336-8357.
- [39] Vassilev L T, Vu B T, Graves B, et al. In vivo activation of the p53 pathway by small-molecule antagonists of MDM2[J]. *Science*, 2004, 303(5659): 844-848.
- [40] He S, Dong G, Wu S, et al. Small molecules simultaneously inhibiting p53-murine double minute 2 (MDM2) interaction and histone deacetylases (HDACs): discovery of novel multitargeting antitumor agents[J]. *J Med Chem*, 2018, 61(16): 7245-7260.

## Advance on HDAC Multi-Target Inhibitors in the Treatment of Cancer

ZHU Yu-yao HUANG Kun WANG Yu MA Jun-jie

(School of Medicine, Huaqiao University, Quanzhou 362000, China)

**Abstract** In the discovery and development of anticancer drugs, histone deacetylase (HDAC) is considered as one of the most promising targets. So far, five histone deacetylase inhibitors have been approved for cancer treatment, and many other histone deacetylase inhibitors are going in clinical trials. Evidences have demonstrated that multi-target inhibitors could effectively inhibit two or more therapeutic targets simultaneously, and show greater therapeutic efficacy in preventing resistance therapy and enhancing synergistic effects than single-target drugs alone. In this paper, we summarized the design ideas and biological activities of reported multi-target HDAC inhibitors.

**Key words** anti-cancer, histone deacetylase, multi-target inhibitors