·综述·

基于组蛋白去乙酰化酶设计的多靶点抗肿瘤药物研究进展

丁娇丽[1],张志鹏[1],刘　婧[2],周维新[1],金　一[1],谢赛赛[1]
(1 江西中医药大学中药固体制剂制造技术国家工程研究中心,南昌 330004;
2 江西中医药大学药学院,南昌 330004)

[摘要] 肿瘤的发生是一个多因子、多步骤的复杂过程。多靶点抗肿瘤药物能同时作用于肿瘤发生的多个疾病通路,比单靶点抗肿瘤药物有更好的治疗效果。研究显示,组蛋白去乙酰化酶(histone deacetylase, HDACs)在多种肿瘤细胞中过度表达,是肿瘤发生的关键靶点,因此以抑制 HDACs 为基础设计兼顾作用于其他靶点的多靶点抗肿瘤药物,成为重要的研究方向。目前已有 5 个 HDAC 抑制剂被批准上市用于治疗皮肤 T 细胞淋巴瘤、多发性骨髓瘤和外周 T 细胞淋巴瘤,还有十几个 HDAC 抑制剂正处于不同的临床研究阶段用于治疗各种癌症。基于此,本文综述了近年来此类多靶点分子的设计和生物活性研究,以期为进一步研发此类多靶点药物提供参考。

[关键词] 组蛋白去乙酰化酶抑制剂;多靶点;抗肿瘤药物;激酶;协同作用
[中图分类号] R979.1　　[文献标志码] A　　[文章编号] 1003-3734(2021)03-0236-10

Research progress on design of multi-target anticancer drugs based on histone deacetylases

DING Jiao-li[1], ZHANG Zhi-peng[1], LIU Jing[2], ZHOU Wei-xin[1], JIN Yi[1], XIE Sai-sai[1]
(1 *National Pharmaceutical Engineering Research Center for Solid Preparation in Chinese Herbal Medicine, Jiangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanchang* 330004, *China*; 2 *School of Pharmacy, Jiangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanchang* 330004, *China*)

[**Abstract**] The occurrence of tumor is a complicated process involving many factors and steps. It has been well validated that multi-target anticancer drugs that can simultaneously interact with two or more targets may offer greater therapeutic benefits than single target anticancer drugs. Studies indicate that HDACs are overexpressed in different human tumor cell lines, and have been identified as key targets of tumorigenesis. Therefore, design of multi-target anticancer drugs that can simultaneously act on HDACs and other targets has become an important research direction. To date, five HDAC inhibitors have been approved for the treatment of cancers including cutaneous T-cell lymphoma, multiple myeloma and peripheral T-cell lymphoma. There are several HDAC inhibitors at various stages of clinical trials against different cancers. Based on this, this paper reviews the design and biological activity of multi-target anticancer drugs based on the structures of HDAC inhibitors in recent years, aiming to provide reference for the further development of such multi-target molecules.

[**Key words**] HDAC inhibitors; multi-target; antitumor drugs; kinase; synergistic effect

恶性肿瘤是继心血管疾病后威胁人类健康的第二大疾病。研究表明,在多肿瘤细胞中,组蛋白去乙酰化酶(histone deacetylases, HDACs)均有过度表达[1]。随着对组蛋白乙酰化的深入研究,发现

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(21807052);江西省科技创新杰出青年人才培养计划(20192BCB23018);江西省自然科学基金资助项目(20192ACBL21034)

[作者简介] 丁娇丽,女,硕士研究生,研究方向:药物合成化学。E-mail:3271103267@qq.com。
[通讯作者] 谢赛赛,男,副教授,研究生导师,研究方向:药物合成化学。联系电话:(0791)87119623,E-mail:xiesaisainanchang@hotmail.com。

HDACs 对染色体的结构和基因表达调控发挥着重要作用,已成为目前治疗癌症的关键靶点之一。肿瘤的发生机制极其复杂,单靶点抗肿瘤药物只能控制疾病发生的单一通路,很难达到良好的疗效且容易导致耐药性的发生,而联合用药又会导致药物之间的相互作用,无法预测不良反应和复杂的药动学特征等问题[2]。因此,发展能同时作用于肿瘤发生多个通路的多靶点抗肿瘤药物不仅能有效避免联合用药的问题,也能因其多方面的作用,发挥比单靶点抗肿瘤药物更好的疗效。在这些多靶点药物分子中,由于 HDACs 在肿瘤发生中的重要作用,以抑制 HDACs 为基础设计的多靶点分子被广泛研究[3-4]。基于此,本文主要就近年来报道的 HDACs 多靶点抑制剂的结构设计和生物活性进行综述,以期为此类分子的研究提供参考。

1 组蛋白去乙酰化酶与肿瘤

人体内的组蛋白乙酰化水平由组蛋白乙酰化转移酶(histone acetyltransferase,HATs)和组蛋白去乙酰化酶(histone deacetylase,HDACs)共同调控,乙酰化水平失衡,尤其是乙酰化的降低,会导致肿瘤的发生。HATs 将乙酰基辅酶 A 的乙酰基转移到组蛋白赖氨酸的残基上,有利于染色质变松弛,使各种转录因子与 DNA 结合位点特异性结合,激活转录基因[5-6]。相反,HDACs 使组蛋白去乙酰化,与 DNA 结合更加紧密抑制基因的转录。HDACs 也可以催化非组蛋白去乙酰化,如 tubulin,ER-α,p53 和 HSP90 等[7]。至今已经发现 18 个 HDAC 亚型,分为 4 个亚族:class Ⅰ(HDAC1,2,3 和 8),class Ⅱ(HDAC4,5,6,7,9 和 10),class Ⅲ(SIRT 1-7)和 class Ⅳ(HDAC11)。其中 class Ⅰ,Ⅱ在多种肿瘤中高表达,参与肿瘤细胞的生长、分化和增殖[8-9]。目前有 4 个 HDAC 抑制剂(HDACi)分别为 vorinostat (SAHA),panobinostat,romidepsin 和 belinostat 被 FDA 批准用于治疗皮肤 T 细胞淋巴瘤、多发性骨髓瘤和外周 T 细胞淋巴瘤(PTCL)[10]。此外,chidamide 在中国获得批准用于治疗复发或难治性 PTCL[11],还有一些 HDAC 抑制剂比如 tacedinaline,entinostat 和 mocetinostat 等正处于临床研究阶段,结构式见图 1。

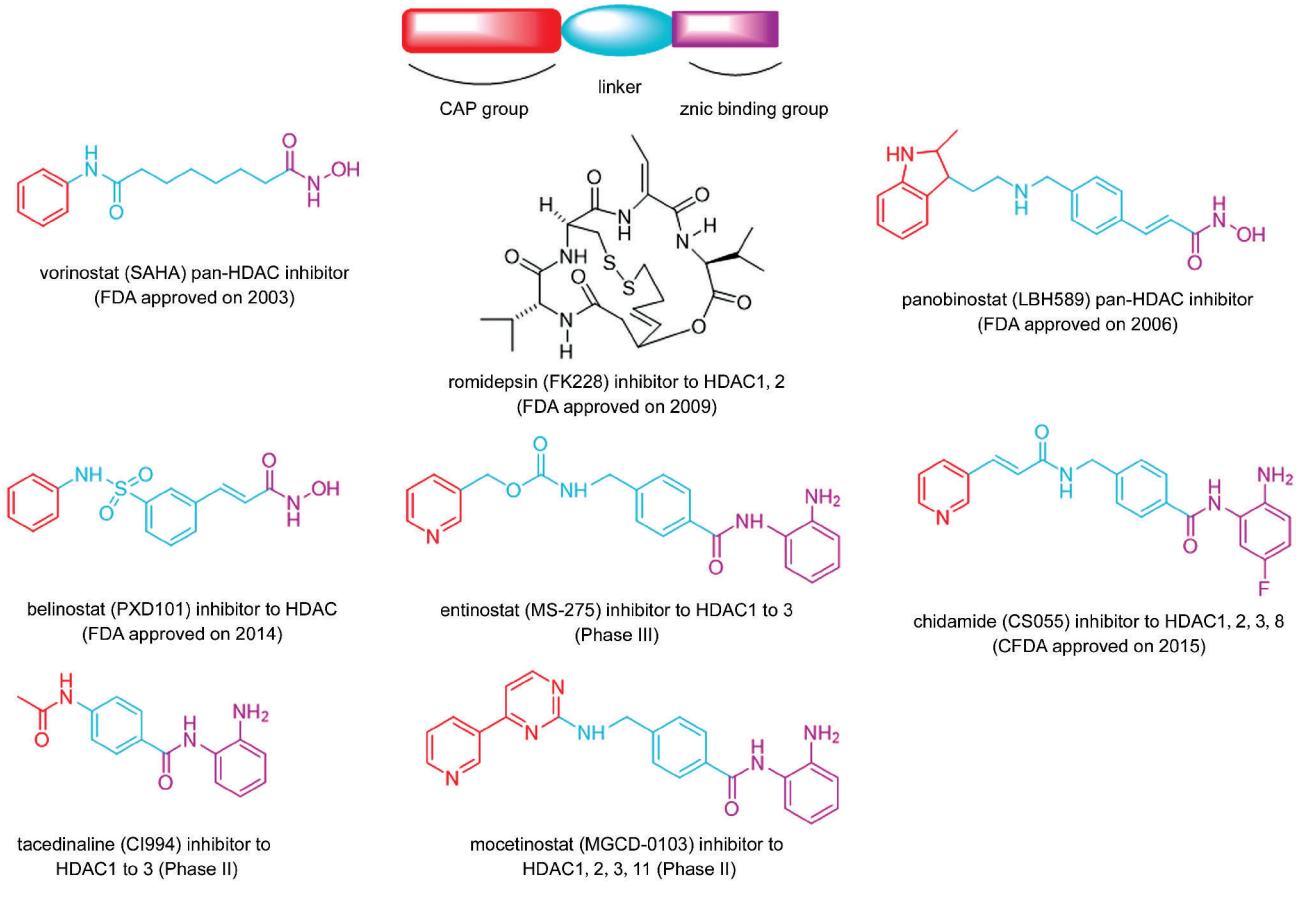


图 1 HDAC 抑制剂的化学结构

2 多靶点 HDAC 抑制剂的设计

HDAC 抑制剂的药效结构由 3 个部分组成，分别为：① 具有螯合 HDAC 口袋底部锌离子作用的锌离子结合区（zinc binding group，ZBG）。② 作用于 HDAC 活性口袋入口边缘的表面识别区（cap group，或称帽子基团）。③ 作用于活性位点疏水性通道并连接 Cap 和 ZBG 的连接区（linker）[12]。由于 Cap 部分可以接受更为广泛的结构变化，因此设计 HDAC 多靶点分子时，多是从这一结构入手，通过引入具有其他活性的分子片段与 ZBG 基团（多为异羟肟酸和苯甲酰胺类基）拼合或融合，构建多靶点 HDAC 抑制剂（见图 2）。

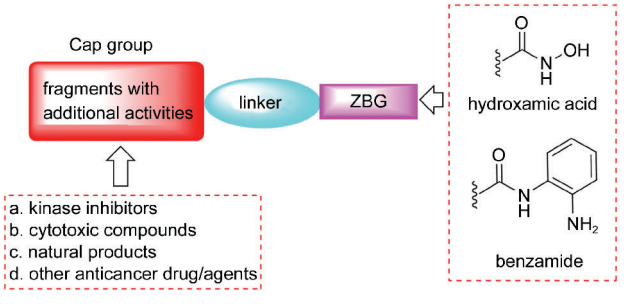


图 2 多靶点抑制剂的设计策略

3 多靶点 HDAC 抑制剂

3.1 具有 P53-鼠双微粒体基因 2（murine double minute 2，MDM2）和 HDAC 抑制的多靶点抑制剂

P53 是一种抑癌基因，在预防肿瘤中起关键作用。MDM2 是 *p53* 抑制因子，抑制 MDM2 可以重新激活 *p53* 的活性，已成为重要的抗癌靶点[13]。研究表明 HDAC 抑制剂能够协同提高 MDM2 抑制剂的抗肿瘤效果，基于此，He 等[14]设想构建能同时抑制 HDAC 和 MDM2 的小分子抑制剂可能是一个有效治疗癌症的策略。Nutlin-3a（**1**，见图 3）是 MDM2 的有效抑制剂，Nutlin-3a 结构中的 2 个氯苯基和异丙基分别与 MDM2 蛋白中的氨基酸相互结合，形成稳定的疏水作用，而酰基哌嗪酮基团暴露在溶剂中，可作为修饰结构。因此，He 等在 Nutlin-3a 的酰基哌嗪酮的末端引入 HDACi 的 ZBG，设计合成了 p53-MDM2/HDAC 双靶点抑制剂。ZBG 为异羟肟酸的化合物 **2** 对 HDAC1（IC_{50} = 0.82 μmol·L^{-1}）和 MDM2（K_i = 0.11 μmol·L^{-1}）表现出最优的抑制活性，且对 HDAC6（IC_{50} = 17.5 nmol·L^{-1}）有显著的选择性。进一步研究显示，化合物 **2** 可激活 A549 细胞中的 *p53* 的活性，提高组蛋白 H3 和 α-tublin（α-微管蛋白）的乙酰化水平，并且阻滞细胞于 G_0/G_1 期，体内活性显示，化合物 **2** 可显著性抑制 A549 异种移植裸鼠的肿瘤生长。

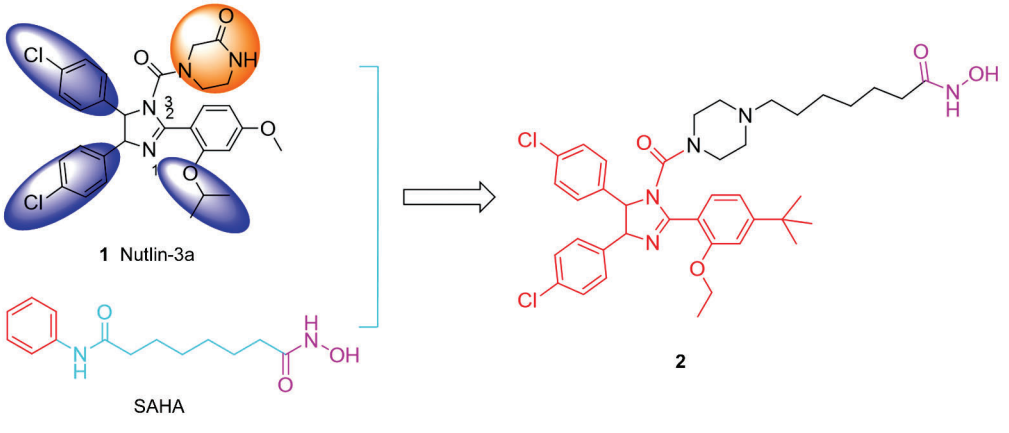


图 3 p53-MDM2/HDAC 多靶点抑制剂

3.2 具有 Janus 激酶（Janus kinase，JAKs）和 HDAC 抑制的多靶点抑制剂

JAKs 包括 JAK1，JAK2，JAK3 和 TYK2，广泛参与细胞增殖、分化、凋亡以及炎症等过程，JAK 抑制剂主要用于治疗类风湿关节炎、肿瘤及银屑病等[15]。基于 JAK 和 HDAC 抑制剂都表现出相似疾病的临床活性，JAK/HDAC 双靶点抑制剂对肿瘤可能具有更好的疗效。pacritinib（**3**，见图 4）是一种选择性的 JAK2 抑制剂，临床用于治疗骨髓纤维化和急性骨髓性白血病[16]。Yang 等[17]将 pacritinib 的大环结构作为 HDACi 的 Cap 基团，将暴露在溶剂中的吡咯烷基团替换为 SAHA 的异羟肟酸基团，设计合成了一系列 JAK2/HDAC 双靶点抑制剂。其中具有六碳链长的化合物 **4** 对 HDAC6（IC_{50} = 2.1 nmol·L^{-1}）有较高的选择性和抑制活性，且能有效的抑制 JAK 的活性（IC_{50} = 1.4 nmol·L^{-1}）。

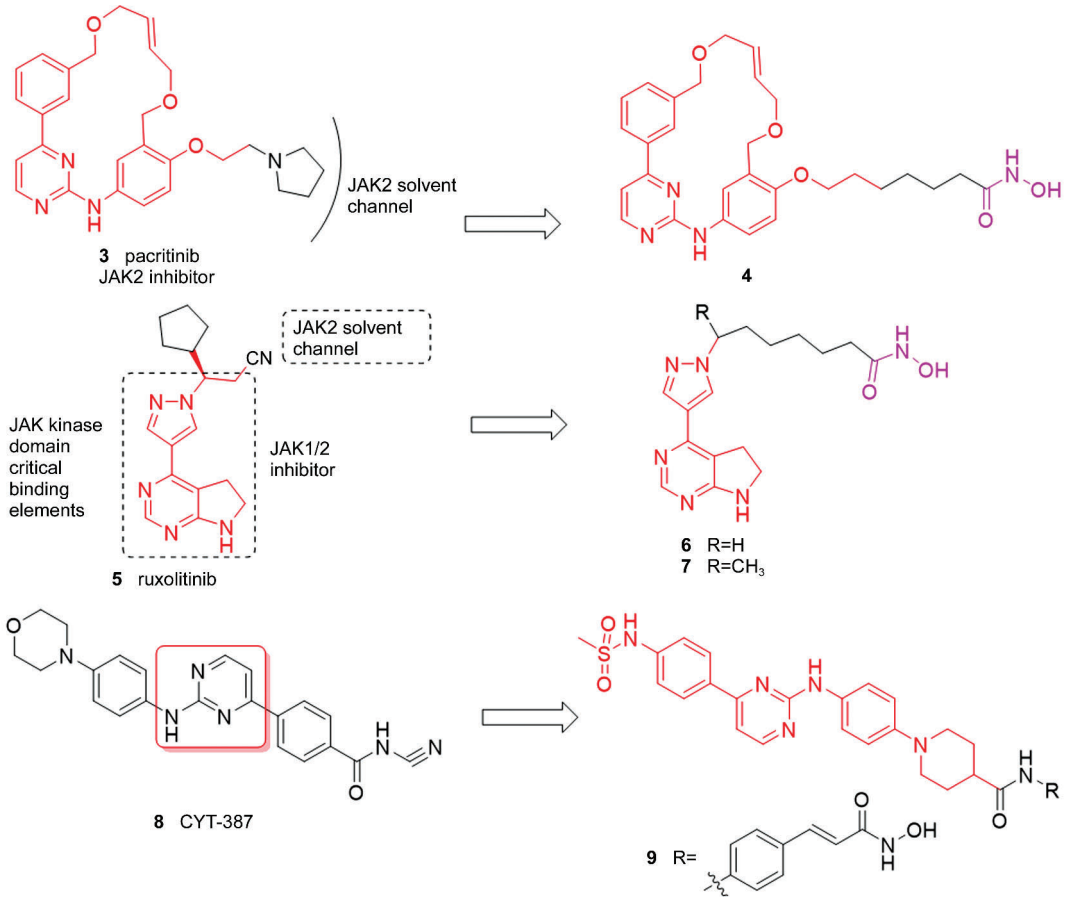


图 4 JAK/HDAC 多靶点抑制剂

ruxolitinib 是一种 JAK1/2 抑制剂，具有抗恶性肿瘤细胞增殖作用。Yao 等[18]通过保留其药效团吡咯并嘧啶结构，将 SAHA 的 ZBG 基团用不同长度的烷基链连接到 ruxolitinib 的吡唑上，构成新型的 JAK/HDAC 多靶点分子。体外研究表明，链长对双酶的抑制活性均有一定影响，当链长为六碳原子时，所得化合物 **6** 对 2 种酶有较好的抑制活性（HDAC1：IC_{50} = 6.9 nmol·L^{-1}，HDAC6：IC_{50} = 1.4 nmol·L^{-1}，JAK2：IC_{50} = 75 nmol·L^{-1}）。替换化合物 **6** 中的 R 取代 H 为 CH_3，所得化合物 **7** 进一步提高了对酶的抑制作用（HDAC1：IC_{50} = 6 nmol·L^{-1}，HDAC6：IC_{50} = 1 nmol·L^{-1}，JAK2：IC_{50} = 65 nmol·L^{-1}）。

Huang 等[19]以 JAK2 抑制剂 CYT-387（**8**，见图 4）为结构基础，保留了对 JAK2 起重要抑制作用的氨基嘧啶结构，引入了 HDACi 的 ZBG 基团，设计合成了 JAK2/HDAC 双靶点抑制剂。其中最优化合物 **9** 能选择性抑制 JAK2（IC_{50} = 8 nmol·L^{-1}）和 HDAC6（IC_{50} = 46 nmol·L^{-1}）的活性，并对人红白细胞白血病 HEL 细胞表现出最优的抑制效果（IC_{50} = 0.34 μmol·L^{-1}）。进一步研究显示，化合物 **9** 能通过增加组蛋白 H3 和 H4 的乙酰化水平诱导细胞凋亡，体内研究表明，在几种急性髓细胞性白血病小鼠模型中，能有效地抑制肿瘤生长，并能与氟康唑协同治疗耐药性的白色念珠菌感染。

3.3 具有周期蛋白依赖性激酶 4/9（cyclin-dependent kinase 4/9，CDK4/9）和 HDAC 抑制的多靶点抑制剂 CDK4/9 是一类丝/苏氨酸激酶，在很多肿瘤细胞中都发现了 CDK4-cyclinD-Rb 通路异常和 CDK4 的过度表达。通过抑制 CDK4 能阻滞细胞周期于 G_1 期，因此成为控制肿瘤生长一个有效方法。基于 HDAC 抑制剂能够协同 CDK 抑制剂治疗神经母细胞瘤和黑色素瘤[20]，Li 等[21]设想 CDK/HDAC1 的双靶点抑制剂可能会提高肿瘤治疗效果。通过分子对接，Li 等[21]发现 2-氨基嘧啶基团为抑制 CDK4 的核心基团，因此，他们在 CDK 抑制剂 ribociclib（**10**，见图 5）的 2-氨基末端引入 SAHA 的药效基团，获得了有效抑制 CDK4，CDK9 和 HDAC1 的 3 个靶点化

合物 **11**。抗肿瘤机制研究表明,化合物 **11** 通过抑制 CDK4/9 和 HDAC1 的活性和增加 p53 的磷酸化水平诱导肿瘤细胞凋亡,对多种癌细胞系显示出有效的抑制效果。将化合物 **11** 以不同剂量经腹腔注射到 4T1 异种移植 BALB/c 雌性小鼠,肿瘤明显得到抑制,同时也未发现明显的毒性和小鼠体重减轻的情况。

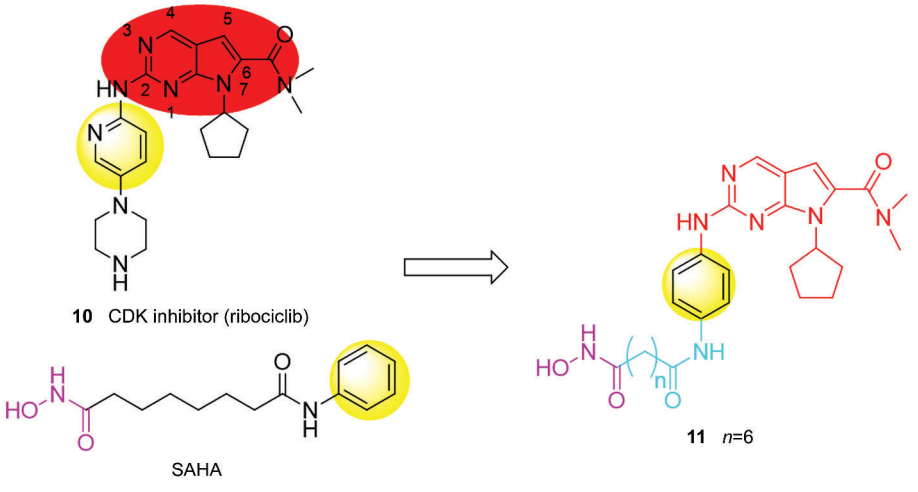


图 5 CDK4/9/HDAC 多靶点抑制剂

3.4 具有哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin,mTOR)和 HDAC 抑制的多靶点抑制剂 mTOR 是参与生命活动的多条信号通路的下游因子,对细胞生长、分化、转移等起重要作用,已成为恶性肿瘤治疗的一个重要靶标[22]。研究表明,mTOR 与 HDAC 抑制剂的联合使用可增强抗肿瘤效果,基于此,Chen 等[23]以 mTOR 抑制剂 **12** 的核心结构吡唑并嘧啶骨架作为 HDACi 的 Cap 基团,异羟肟酸为 ZBG 基团,设计合成了 mTOR/HDAC 双靶点抑制剂(见图 6)。研究显示,具有六碳链长的化合物 **13** 表现出了对癌细胞 HCT-116 和 Ramos 的较好抑制活性。因此,研究者以 **13** 为先导化合物,进一步优化,得到了最优化合物 **14**。活性显示,**14** 对 HDAC1(IC_{50} = 0.19 nmol·L^{-1})的抑制活性高于 SAHA,对 mTOR(IC_{50} = 1.2 nmol·L^{-1})也有较高的抑制作用。除此之外,**14** 对人 Burkitt's 淋巴瘤细胞(IC_{50} = 1.9 nmol·L^{-1})表现出了最优的抑制效果,并能通过提高组蛋白 H3,α-tubulin 的乙酰化水平和下调 mTOR 相关的下游因子的磷酸化诱导肿瘤细胞凋亡。体内研究结果显示,化合物 **14** 以 20 mg·kg^{-1} 的剂量静脉注射给予 MM1S 异种移植小鼠,其肿瘤生长抑制率(tumor growth inhibitor,TGI)为 72.5%,表现出了良好的抗肿瘤效果。

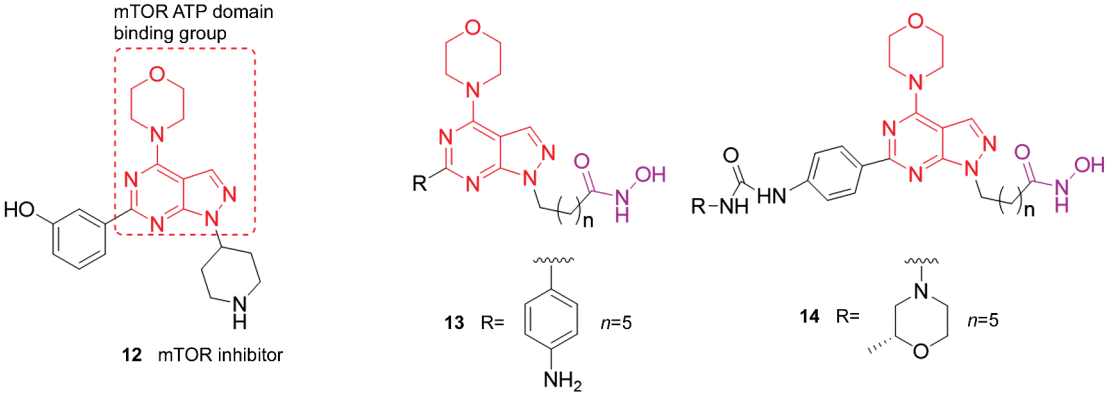


图 6 mTOR/HDAC 多靶点抑制

3.5　具有磷脂酰肌醇 3-激酶(PI3K)和 HDAC 抑制的多靶点抑制剂　PI3Ks 是 PI3K/AKT/mTOR 信号通路的上游分子,参与细胞分裂、分化和增殖等生理过程,与人类多种肿瘤的发生密切相关[24]。目前有几种 PI3K 抑制剂包括 apitolisib 和 pictilisib(**15** 和 **16**)在临床上单独用药或与其他药物联合应用治疗癌症[25],但单独使用 PI3K 抑制剂会导致其他细胞生存和生长通路的激活,使抗肿瘤效果不佳。研究表明,HDACi 和 PI3K 抑制剂联合应用可产生协同的抗肿瘤作用[26]。因此,Qian 等[27]保留了 PI3K 抑制剂 apitolisib 的关键活性基团吗啉-嘧啶并噻吩结构,通过引入 HDAC 抑制剂的 ZBG 基团(异羟肟酸),合成了 PI3K/HDAC 双靶点抑制剂(见图 7)。对比 SAHA,CUDC-907(**17**)对 HDAC1(IC_{50} = 1.7 nmol·L^{-1}),HDAC3(IC_{50} = 1.8 nmol·L^{-1})和Ⅰ类 PI3K 激酶(PI3Kα:IC_{50} = 19 nmol·L^{-1})均有较高的抑制效果。体外研究表明,CUDC-907 在 HCT-116 细胞中通过激活 caspase-3 和-7 诱导细胞凋亡,能阻滞细胞周期于 G_2/M 期。在人大细胞肺癌 H460 细胞中,CUDC-907 可提高组蛋白的乙酰化水平,抑制 PI3K/AKT/mTOR 通路。在 Daudi 非霍奇金淋巴瘤细胞移植动物模型中,口服 CUDC-907 可有效抑制肿瘤生长且无明显毒性。目前该化合物在淋巴瘤和晚期甲状腺癌患者中进行Ⅱ期临床试验。

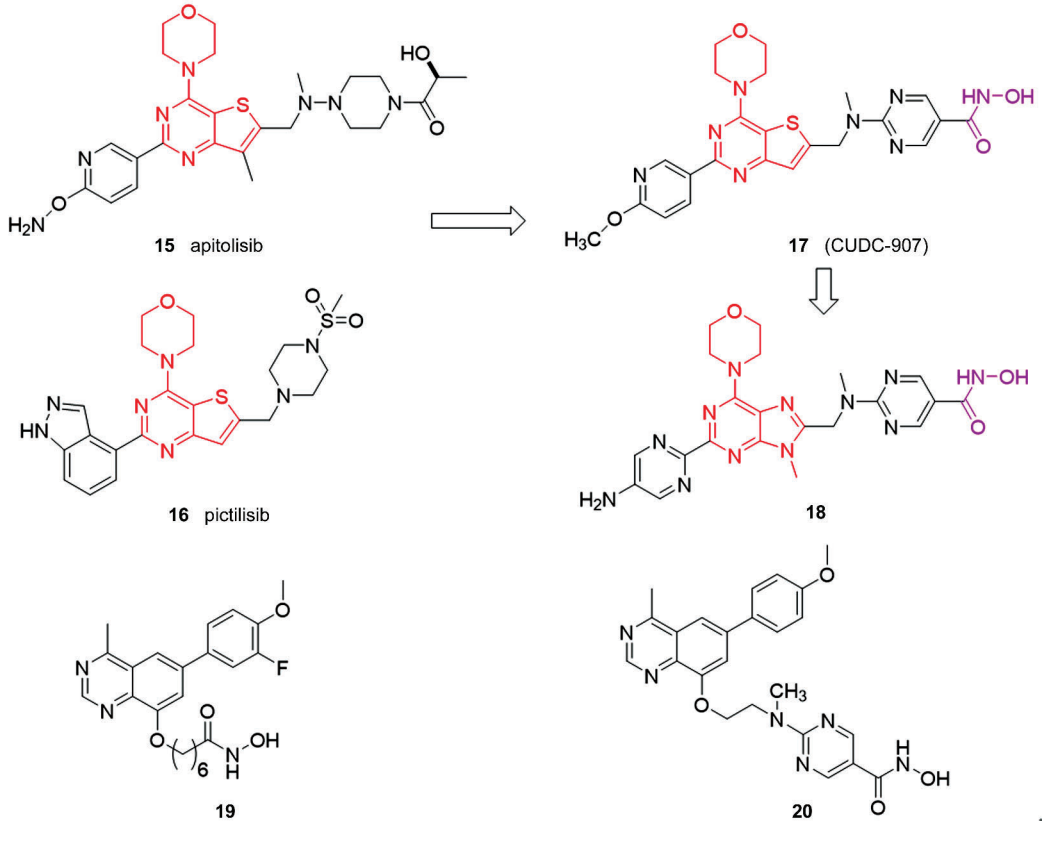


图 7　PI3K/HDAC 多靶点抑制剂

Chen 等[28]在化合物 **17** 结构基础上,用吗啉嘌呤基团代替了化合物 **17** 中的吗啉嘧啶基团,获得了吗啉嘌呤基团的 C-2 位为嘧啶基的 PI3K/HDAC 双靶点抑制剂 **18**。对比化合物 **17**,化合物 **18** 增强了对 HDAC1(IC_{50} = 1.04 nmol·L^{-1})和 PI3Kα(IC_{50} = 1.33 nmol·L^{-1})的抑制活性。体内活性显示,将 **18** 以 10 mg·kg^{-1}的剂量静脉注射给予 MV4-11 异种移植小鼠,其 TGI 达到 45.1%,表现出了良好的抗肿瘤活性。

Zhang 等[29]设计合成了 4-甲基喹唑啉衍生物作为 PI3K/HDAC 双靶点抑制剂。其中化合物 **19** 和 **20** 可以有效抑制 class Ⅰ HDAC 和 HDAC6(IC_{50} 为 3.0 ~ 18 nmol·L^{-1}),对比 SAHA,它们对多种人癌细胞系有更好的抑制作用。进一步研究发现,化合物 **19** 和 **20** 能阻滞 HCT-116 细胞于 G_1 期,诱导细胞凋亡,同时还能提高组蛋白 H3 及非组蛋白 p53

的乙酰化水平,明显抑制 PI3K 下游因子的磷酸化。在多种肿瘤小鼠模型中,化合物 **19** 以 150 mg·kg^{-1}的剂量口服或以 30 mg·kg^{-1}的剂量经腹腔注射给予肿瘤小鼠,其肿瘤能明显得到抑制。

3.6 具有烟酰胺磷酸核糖转移酶(nicotinamide phosphoribosyl transferase,NAMPT)和 HDAC 抑制的多靶点抑制剂 NAMPT 参与多种疾病的调控,与肿瘤的发生密切相关,已成为抗肿瘤药物研究的重要靶点,研究证明 NAMPT 抑制剂可以协同性增强 HDACi 的抑制效应[30],因此同时抑制 NAMPT 和 HDAC 可能具有更好的抗肿瘤效果。基于此,Dong 等[31]将 NAMPT 抑制剂 MS0(**21**)的核心基团吡啶基甲基硫脲结构代替 CI-994 的 Cap 基团设计合成了多靶点抑制剂 **22**(图 8),化合物 **22** 对 HDAC1(IC_{50} = 1.6 μmol·L^{-1})和 NAMPT(IC_{50} = 116 nmol·L^{-1})均表现出了较好的抑制效果,且能有效抑制癌细胞增殖。为了进一步提高化合物的抑制活性,研究者在化合物 **22** 的结构基础上,设计合成了一系列 NAMPT/HDAC 双靶点抑制剂。其中,linker 链中引入 1,2,3-三唑基团的化合物 **23** 对 NAMPT(IC_{50} = 31 nmol·L^{-1})和 HDAC1(IC_{50} = 55 nmol·L^{-1})表现出较好的抑制效果,且能有效抑制 HCT-116 细胞增殖(IC_{50} = 2.4 μmol·L^{-1})。除此之外,化合物 **23** 能明显地抑制结肠癌小鼠的肿瘤生长,其 TGI 达到 69%,优于 SAHA,但对比 NAMPT 和 HDAC 抑制剂联合用药的效果,化合物 **23** 的结构仍需要进一步的优化。

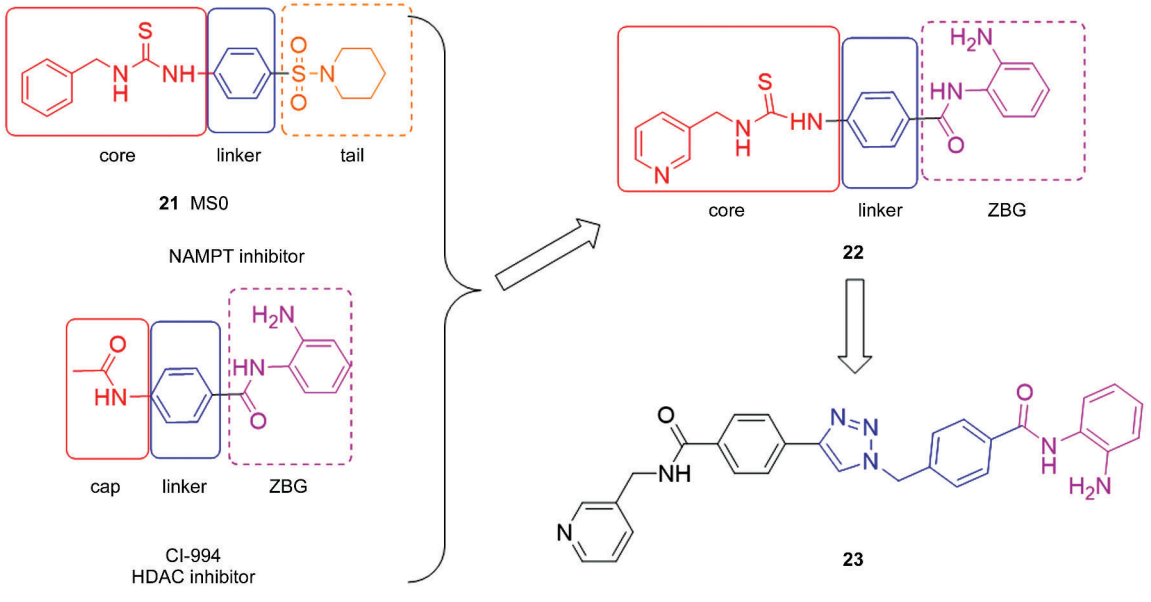


图 8 NAMPT/HDAC 多靶点抑制剂

3.7 具有血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor,VEGF)和 HDAC 抑制的多靶点抑制剂 VEGFR 在调节血管生成中起重要作用,而新血管的形成为肿瘤生长提供营养。因此,VEGF 成为抗肿瘤研究的靶点之一。凡德他尼(vandetanib,**24**)是一个有效的 VEGF-2 抑制剂,已被批准用于治疗甲状腺髓样癌[32]。Peng 等[33]保留了 VEGFR 抑制剂 vandetanib 的 4-取代苯胺喹唑啉药效团,在 C-6 位引入 SAHA 的 ZBG 基团,合成了 *N*-苯基喹唑啉-4-胺衍生物作为 VEGFR-2/HDAC 的多靶点抑制剂(图 9)。结果显示,化合物的碳链长度明显影响 HDAC 的抑制活性,随着碳链的增加,对 HDAC 的抑制活性也相应增加。所有化合物对 VEGFR 表现出了中等的抑制活性,其中具有 6 个碳链长的化合物 **25** 对 HDAC 和 VEGFR 的 IC_{50}分别为 2.8 和 84 nmol·L^{-1},且对 MCF-7 细胞(IC_{50} = 1.2 μmol·L^{-1})显示较好的抗增殖活性。

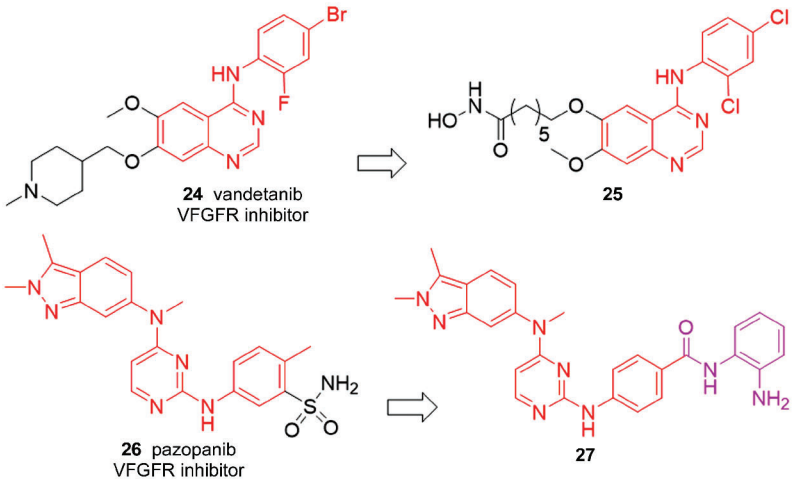


图 9 VEGFR/HDAC 多靶点抑制剂

VEGFR 抑制剂帕唑帕尼(pazopanib,**26**)已被 FDA 批准用于治疗晚期肾癌和晚期软组织肉瘤。研究者为了克服 pazopanib 的耐药性,增强其抗肿瘤功效,将它和多种 HDACi 联合用药进行临床前的研究,取得了较好的效果[34]。Zang 等[35]设计合成了一系列帕唑帕尼衍生物作为 VEGFR/HDAC 双重抑制剂。其中 ZBG 为邻苯二胺的化合物 **27** 对 HDAC1/2/3 表现出显著抑制活性,对 VEGFR-1 和 VEGFR-3 也显示出有效的抑制作用。对比 MS275,化合物 **27** 对癌细胞 HT-29(IC_{50} = 1.07 μmol·L^{-1})有更好的抑制效果,同时,可显著提高组蛋白 H4 的乙酰化,在 SD 大鼠的口服生物利用度为 72%,在小鼠体内能有效抑制肿瘤生长。

3.8 其他 HDAC 多靶点抑制剂 关于 HDAC 多靶点的抑制剂报道还有很多,这些化合物均是由 HDAC 抑制剂和其他靶点抑制剂的药效团拼合而成。例如 Duan 等[36]设计合成了 LSD1/HDACs 双靶点抑制剂,化合物 **28**(图 10)对 HDAC1/2 和 LSD1 的 IC_{50} 值分别为 15,23 和 1.2 μmol·L^{-1},并且在多种癌细胞上的抗增殖活性(IC_{50} 为 0.81 ~ 4.28 μmol·L^{-1})强于 SAHA;具有六碳链长的 β-构型 Topo Ⅱ/HDAC 双靶点抑制剂化合物 **29** 表现出对 HDAC1(IC_{50} = 0.73 μmol·L^{-1})和 HDAC6(IC_{50} = 0.051 μmol·L^{-1})有效的抑制活性,对多种癌细胞系(MCF-7,HCT-116 和 DU145)显示出了良好的抗增殖活性(IC_{50} 为 3.24 ~ 3.98 μmol·L^{-1})[37];化合物 **30** 和 **31** 对 tubulin(IC_{50} = 1.6,2.1 μmol·L^{-1})和 HDAC8(IC_{50} = 340,60 nmol·L^{-1})2 个靶点均有抑制作用,**30** 对人结肠癌 HT-29 细胞(GI_{50} = 2.04 nmol·L^{-1})表现出强效的抑制活性[38];Lu 等[39]合成了多靶点化合物 **31**,它能同时抑制 c-Met 激酶(IC_{50} = 0.71 nmol·L^{-1})和 HDAC1(IC_{50} = 38 nmol·L^{-1}),且对人肺癌鳞癌细胞 EBC-1(IC_{50} = 0.058 μmol·L^{-1})和结肠癌细胞 HCT-116(IC_{50} = 1.3 μmol·L^{-1})也表现出有效的抗增殖作用。

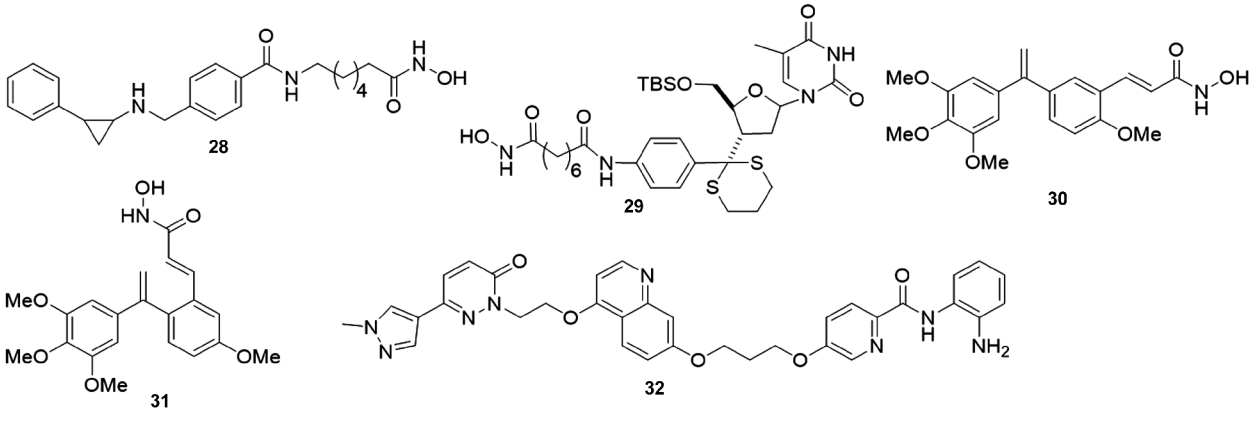


图 10 其他多靶点抑制剂

4 结语与展望

肿瘤的发生是一个复杂的病理过程,HDACs 与肿瘤的发生密切相关,是治疗肿瘤的关键靶点之一。从以上研究可以看出,以 HDAC 抑制为基础设计兼具其他活性的多靶点药物是治疗肿瘤的有效途径,这些分子不仅能克服单一用药的耐药性,同时也能有效避免药物联合应用所带来的问题,并能拓展 HDAC 抑制剂在实体瘤治疗中的应用。在设计这些多靶点分子时,多是基于 HDAC 结构,通过结构拼合或融合替换其药效团中的帽子基团从而得到多靶点 HDAC 抑制剂,这些帽子基团多来源于激酶抑制剂和其他抗肿瘤药物的核心片段。目前已有多个 HDAC 多靶点抑制剂处于临床试验阶段[40-42],显示出它们具有良好的新药开发潜力,相信未来随着肿瘤细胞信号通路的突破和诠释,将会有更多高效且低毒的多靶点 HDAC 抗肿瘤药物被研发。

[参 考 文 献]

[1] WEICHERT W. HDAC expression and clinical prognosis in human malignancies[J]. *Cancer Lett*, 2009,280(2): 168-176.

[2] SIMON F. The trouble with making combination drugs[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2006, 5(11): 881-882.

[3] CAI X, ZHAI H, 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.

[4] 郭政, 张庆伟, 张子学,等. 苯甲酰胺类 EGFR/HDAC 双靶点抑制剂的合成及抗肿瘤活性(英文)[J]. 中国医药工业杂志, 2019(6):609-617.

[5] GRUNSTEIN M. Histone acetylation in chromatin structure and transcription[J]. *Nature*, 1997, 389(6649): 349-352.

[6] MARMORSTEIN R, ROTH SY. Histone acetyltransferases: function, structure, and catalysis[J]. *Curr Opin Genet Dev*, 2001, 11(2): 155-161.

[7] GLOZAK MA, SENGUPTA N, ZHANG XH, *et al*. Acetylation and deacetylation of non-histone proteins[J]. *Gene*, 2005, 363: 15-23.

[8] MINAMIYA Y, ONO T, SAITO H, *et al*. Expression of histone deacetylase 1 correlates with a poor prognosis in patients with adenocarcinoma of the lung[J]. *Lung Cancer*,2011,74(2): 300-304.

[9] SAKUMA T, UZAWA K, ONDA T, *et al*. Aberrant expression of histone deacetylase 6 in oral squamous cell carcinoma[J]. *Int J Oncol*, 2006, 29(1): 117-124.

[10] STENZEL K, HAMACHER A, HANSEN FK, *et al*. Alkoxyurea-based histone deacetylase inhibitors increase cisplatin potency in chemoresistant cancer cell lines[J]. *J Med Chem*, 2017, 60(13): 5334-5348.

[11] LU X, NING Z, LI Z, *et al*. Development of chidamide for peripheral T-cell lymphoma, the first orphan drug approved in China[J]. *Intractable Rare Dis Res*, 2016, 5(3): 185-191.

[12] MARSON CM. Histone deacetylase inhibitors: design, structure-activity relationships and therapeutic implications for cancer[J]. *Anticancer Agents Med Chem*, 2009, 9(6): 661-692.

[13] MCCORMACK E, HAALAND I, VENÅS G, *et al*. Synergistic induction of p53 mediated apoptosis by valproic acid and nutlin-3 in acute myeloid leukemia[J]. *Leukemia*, 2012, 26(5): 910-917.

[14] 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.

[15] MA VT, BOONSTRA PS, MENGHRAJANI K, *et al*. Treatment with JAK inhibitors in myelofibrosis patients nullifies the prognostic impact of unfavorable cytogenetics[J]. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 2018, 18(5): e201-e210.

[16] HART S, GOH KC, 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(11): 1751-1759.

[17] YANG EG, MUSTAFA N, TAN EC, *et al*. Design and synthesis of *Janus kinase* 2 (JAK2) and histone deacetlyase (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.

[18] YAO LB, MUSTAFA N, TAN EC, *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.

[19] HUANG Y, DONG G, LI H, *et al*. Discovery of *Janus kinase* 2 (JAK2) and histone deacetylase (HDAC) dual inhibitors as a novel strategy for the combinational treatment of leukemia and invasive fungal infections[J]. *J Med Chem*,2018,61(14):6056-6074.

[20] HUANG JM, SHEARD MA, JI L, *et al*. Combination of vorinostat and flavopiridol is selectively cytotoxic to multidrug-resistant neuroblastoma cell lines with mutant TP53[J]. *Mol Cancer Ther*, 2010, 9(12): 3289-3301.

[21] LI YT, LUO XH, GUO QX, *et al*. Discovery of N1-(4-((7-Cyclopentyl-6-(dimethylcarbamoyl)-7 H-pyrrolo[2, 3-d]pyrimidin-2-yl) amino) phenyl)-N8-hydroxyoctanediamide as a Novel Inhibitor Targeting Cyclin-dependent Kinase 4/9 ($CDK_{4/9}$) and Histone Deacetlyase1 (HDAC1) against Malignant Cancer[J]. *J Med Chem*, 2018, 61(7): 3166-3192.

[22] SURAWEERA A, O'BYRNE KJ, RICHARD DJ. Combination therapy with histone deacetylase inhibitors (HDACi) for the treatment of cancer: achieving the full therapeutic potential of HDACi[J]. *Front Oncol*, 2018, 8: 92.

[23] CHEN Y, YUAN X, ZHANG W, *et al*. Discovery of novel dual histone deacetylase and mammalian target of rapamycin target inhibitors as a promising strategy for cancer therapy[J]. *J Med Chem*, 2019, 62(3): 1577-1592.

[24] HEAVEY S, CUFFE S, FINN S, *et al*. In pursuit of synergy: an investigation of the PI3K/mTOR/MEK co-targeted inhibition strategy in NSCLC[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(48): 79526-79543.

[25] LEONG S, MOSS RA, BOWLES DW, *et al*. A phase I dose-escalation study of the safety and pharmacokinetics of pictilisib in combination with erlotinib in patients with advanced solid tumors[J]. *Oncologist*, 2017, 22(12): 1491-1499.

[26] YOSHIOKA T, YOGOSAWA S, YAMADA T, *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.

[27] QIAN C, LAI CJ, 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.

[28] CHEN Y, WANG XY, 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.

[29] ZHANG K, LAI F, LIN S, *et al*. Design, synthesis, and biological evaluation of 4-methyl quinazoline derivatives as anticancer agents simultaneously targeting phosphoinositide 3-kinases and histone deacetylases[J]. *J Med Chem*, 2019, 62(15): 6992 – 7014.

[30] CEA M, SONCINI D, FRUSCIONE F, *et al*. Synergistic interactions between HDAC and sirtuin inhibitors in human leukemia cells[J]. *PLoS One*, 2011, 6(7): e22739.

[31] DONG G, CHEN W, WANG X, *et al*. Small molecule inhibitors simultaneously targeting cancer metabolism and epigenetics: discovery of novel nicotinamide phosphoribosyltransferase (NAMPT) and histone deacetylase (HDAC) dual inhibitors[J]. *J Med Chem*, 2017, 60(19): 7965 – 7983.

[32] COMMANDER H, WHITESIDE G, PERRY C. Vandetanib: first global approval[J]. *Drugs*, 2011, 71(10): 1355 – 1365.

[33] PENG FW, XUAN J, WU TT, *et al*. Design, synthesis and biological evaluation of N-phenylquinazolin-4-amine hybrids as dual inhibitors of VEGFR-2 and HDAC[J]. *Eur J Med Chem*, 2016, 109: 1 – 12.

[34] TAVALLAI S, HAMED HA, GRANT S, *et al*. Pazopanib and HDAC inhibitors interact to kill sarcoma cells[J]. *Cancer Biol Ther*, 2014, 15(5): 578 – 585.

[35] ZANG J, LIANG XW, HUANG YX, *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.

[36] DUAN YC, MA YC, QIN WP, *et al*. Design and synthesis of tranylcypromine derivatives as novel LSD1/HDACs dual inhibitors for cancer treatment[J]. *Eur J Med Chem*, 2017, 140: 392 – 402.

[37] YAMASHITA M, TAHARA T, HAYAKAWA S, *et al*. Synthesis and biological evaluation of histone deacetylase and DNA topoisomerase II-Targeted inhibitors[J]. *Bioorg Med Chem*, 2018, 26(8): 1920 – 1928.

[38] LAMAA D, LIN HP, ZIG L, *et al*. Design and synthesis of tubulin and histone deacetylase inhibitor based on Iso-combretastatin A-4[J]. *J Med Chem*, 2018, 61(15): 6574 – 6591.

[39] 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 Med Chem Lett*, 2017, 8(8): 830 – 834.

[40] SHIMIZU T, LORUSSO PM, PAPADOPOULOS KP, *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.

[41] 朱玉垚, 王瑜, 马俊杰. 组蛋白去乙酰化酶抑制剂中锌离子结合基团的研究进展[J]. 中国新药杂志, 2020, 29(10): 1122 – 1130.

[42] LEONG S, MOSS RA, BOWLES DW, *et al*. A phase I dose-escalation study of the safety and pharmacokinetics of pictilisib in combination with erlotinib in patients with advanced solid tumors [J]. *Oncologist*, 2017, 22(12): 1491 – 1499.

编辑:杨青/接受日期:2020 – 04 – 25