

组蛋白去乙酰化酶抑制剂在心血管疾病中的治疗潜力

龙殿飞¹ 李娜^{2,3} 薛世珊³ 苏国海^{2,3} 禹文茜^{2,3}

(1. 潍坊医学院, 山东 潍坊 261053; 2. 山东第一医科大学附属中心医院, 山东 济南 250013; 3. 山东大学附属济南市中心医院, 山东 济南 250013)

【摘要】 赖氨酸乙酰化是一种保守、可逆的翻译后蛋白修饰, 受赖氨酸乙酰转移酶和组蛋白去乙酰化酶调控, 参与多种细胞信号转导途径和疾病的发生。在动物模型中的研究揭示了可逆赖氨酸乙酰化在高血压、血管疾病、心肌梗死与缺血再灌注损伤、心肌肥厚、心力衰竭和心律失常中的调节作用。这些研究的证据表明, 组蛋白去乙酰化酶抑制剂在心血管疾病中具有治疗作用。现主要描述组蛋白去乙酰化酶在心血管疾病中的不同作用, 这些观察结果对组蛋白去乙酰化酶抑制剂作为心血管疾病治疗药物的临床应用具有重要意义。

【关键词】 组蛋白去乙酰化酶; 组蛋白去乙酰化酶抑制剂; 心血管疾病

【DOI】 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2021.10.017

Therapeutic Potential of Histone Deacetylase Inhibitors in Cardiovascular Disease

LONG Dianfei¹, LI Na^{2,3}, XUE Shishan³, SU Guohai^{2,3}, YU Wenqian^{2,3}

(1. Weifang Medical College, Weifang 261053, Shandong, China; 2. Central Hospital Affiliated to Shandong First Medical University, Jinan 250013, Shandong, China; 3. Jinan Central Hospital Affiliated to Shandong University, Jinan 250013, Shandong, China)

【Abstract】 Lysine acetylation is a conserved, reversible, post-translational protein modification regulated by lysine acetyltransferases and histone deacetylases (HDACs) that is involved in many cellular signalling pathways and diseases. Studies in animal models have revealed a regulatory role of reversible lysine acetylation in hypertension, vascular diseases, myocardial infarction and ischemia reperfusion injury, myocardial hypertrophy, heart failure and arrhythmia. Evidence from these studies indicates a therapeutic role of HDAC inhibitors in cardiovascular diseases. In this review, we describe the diverse roles of HDACs in cardiovascular disease. These observations have important implications for the clinical utility of HDAC inhibitors as therapeutic agents for cardiovascular diseases.

【Key words】 Histone deacetylases; Histone deacetylase inhibitors; Cardiovascular diseases

据 WHO 公布的数据显示, 每年全球死于心血管疾病的人数为 1 500 万人, 病死率居各疾病首位, 因此, 寻找新的治疗靶点, 开发新的治疗药物变得尤为重要。基因表观遗传修饰是在没有细胞核 DNA 序列的改变下, 基因功能可逆的、可遗传的改变, 通过化学信号的空间和时间分布来调控染色质的压缩和 DNA 的可及性, 确保在不同的发育阶段和组织类型中适当的基因组反应^[1]。基因的表观遗传修饰是癌症和心血管疾病发生的关键机制, 修饰机制主要包括 DNA 的甲基化、组蛋白的修饰和非编码 RNA 分子的调节等。

组蛋白去乙酰化酶抑制剂 (histone deacetylase

inhibitor, HDACi) 是一类抑制组蛋白去乙酰化的有机化合物, 通过改变组蛋白乙酰化程度调控基因表达。临床研究发现, HDACi 可参与心肌肥厚、心力衰竭、心肌缺血再灌注损伤、动脉粥样硬化和高血压等一系列心血管系统疾病的病理生理过程。现就组蛋白去乙酰化酶 (histone deacetylases, HDACs) 在心血管疾病中的研究进展做一综述, 并讨论 HDACi 对心血管疾病的治疗潜力。

1 HDACs 和 HDACi

HDACs 通过去除赖氨酸的乙酰化残基, 重新致密染色质结构, 抑制靶基因的转录。HDACs 根据其不同

基金项目: 国家科技重大专项 (2020ZX09201025); 国家自然科学基金青年项目 (82002987); 山东省自然科学基金 (ZR2018MH003); 济南市临床科技创新计划 (201805004)

通信作者: 禹文茜, E-mail: yuwenqian1988@163.com; 苏国海, E-mail: guohaisu0531@126.com

的细胞定位,主要分为四类(表1):I类、II类、III类(Sirtuin 家族)和IV类。III类因为特定的保守催化核心结构域需要 NAD^+ / $NADH$ 的结合,而其他基团则需要锌分子作为激活剂^[2]。除III类之外的I、II和IV类HDACs被称为经典HDACs。到目前为止,已有6种HDACi(伏立诺他、贝利司他、帕比司他、罗米地辛、丙戊酸和丁酸钠)在美国获得监管批准,用于治疗皮肤T细胞淋巴瘤、外周T细胞淋巴瘤、多发性骨髓瘤或神经系统疾病^[1]。根据其化学结构的不同,HDACi也可分为四类:短链脂肪酸、异羟肟酸、氨基苯甲酰胺和环肽(表2)。

表1 HDACs 分类

| HDACs | 分类 |
|----------------------------------|---|
| Class I HDACs | HDAC1、HDAC2、HDAC3、HDAC8 |
| Class II a HDACs | HDAC4、HDAC5、HDAC7、HDAC9 |
| Class II b HDACs | HDAC6、HDAC10 |
| Class III HDACs (or Sirtuins) | SIRT1、SIRT2、SIRT3、SIRT4、SIRT5、SIRT6、 SIRT7 |
| Class IV HDACs | HDAC11 |

表2 常见的HDACi列表

| HDACi | 作用的HDAC分类 |
|--------------|---------------|
| 伏立诺他 | Class I、II、IV |
| 帕比司他 | Class I、II、IV |
| 罗米地辛 | Class I |
| 丙戊酸 | Class I、II a |
| 西达本胺 | Class I、II b |
| 曲古菌素 A | Class I、II、IV |
| 吉维司他 | Class I、II、IV |
| 恩提诺特 | Class I |
| Mocetinostat | Class I、IV |
| Tubastatin A | HDAC6 |

2 HDACi 与心血管系统疾病

2.1 高血压

高血压是以体循环动脉压升高为主要临床表现的心血管综合征,是各种心血管疾病进展的主要危险因素。在血管紧张素II诱导的高血压模型中,抑制HDAC5的表达可以改善血管狭窄、血管收缩和氧化应激^[3]。胱硫醚- γ -裂解酶是一种可产生硫化氢的酶,最近研究表明,用HDAC6选择性抑制剂Tubastatin A可通过抑制血管紧张素II对胱硫醚- γ -裂解酶的泛素化和降解,预防和治疗血管紧张素II诱导的高血压^[4]。

肥胖是一种世界性的流行病,是高血压的主要危险因素之一。美国食品药品监督管理局批准的

HDACi 丙戊酸可通过抑制HDAC1,使血管紧张素原和血管紧张素II受体的表达降低^[5],可预防高脂饮食所致高血压,为高脂饮食所致高血压的治疗提供了新的选择。

另外研究发现,特异性敲除小鼠血管内皮细胞的HDAC III Sirtuins6基因,实验小鼠的血压会显著升高,加重内皮功能障碍和心肾损伤^[6]。这表明HDACs家族的不同成员在高血压发病过程中的作用不尽相同,为高血压高危因素的预防,临床降压和减轻高血压并发症提供了全新思路。

2.2 动脉粥样硬化

动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)是一种大、中动脉的慢性炎症性、增生性疾病,是冠心病最常见的基础病理变化。HDAC9可引起巨噬细胞和内皮细胞的炎症反应,用TMP195选择性抑制HDAC9,减少巨噬细胞的内皮激活和白细胞募集,抑制炎症反应来减轻AS的形成^[7]。随着对Sirtuins家族的不断认识,Sirtuins可通过抑制炎症反应、氧化应激和降低低密度脂蛋白胆固醇来预防和改善AS,SIRT1和SIRT6可抑制核因子 κ B信号通路的p65,从而抑制炎症反应;SIRT3通过激活还原型谷胱甘肽来抑制血管内皮细胞氧化应激反应;SIRT2通过抑制前蛋白转化酶枯草溶菌素,增加肝细胞表面的低密度脂蛋白胆固醇受体来调节低密度脂蛋白胆固醇。结合Sirtuins在内皮细胞中的这些作用,表明Sirtuins是抗AS的,并可能彻底改变AS的治疗标准^[8]。

据报道,HDAC非特异性抑制剂曲古菌素A可通过诱导p21的表达,引起细胞周期阻滞,从而抑制血管平滑肌细胞的增殖;并可增加过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 和下游胆固醇转运蛋白的表达,减轻炎症细胞因子肿瘤坏死因子- α 和白介素-1的产生进而减轻AS^[9]。在另一项研究中,应用伏立诺他治疗载脂蛋白E(ApoE)敲除小鼠4周后,AS病变程度、主动脉还原型辅酶II氧化酶亚型表达、还原型辅酶II刺激的活性氧生成、氧化应激和促炎标志物的表达均显著降低^[10]。这些实验研究表明,以HDAC为导向的药理学干预可能是AS的一种有效的治疗策略。

2.3 心肌梗死与缺血再灌注损伤

心肌缺血一段时间后血流的恢复会对心肌细胞造成额外的损伤,称之为缺血再灌注损伤。在遭受缺血再灌注损伤的小鼠心脏中,左心室HDAC4活性几乎增加一倍,而组蛋白乙酰转移酶活性未见显著变化。在一项动物实验中,肌质网钙泵类的泛素化修饰可促进HDAC4的降解,进而减少活性氧的产生^[11]。HDAC6选择性抑制剂ACY1215可通过调节缺氧诱导

因子 1α 的表达来减少心脏缺血再灌注损伤大鼠的梗死面积^[12]。

特异性抑制 HDAC4 的表达可促进心肌干细胞分化增生,促进心肌和心脏功能的恢复。在一项研究中,心肌梗死模型的大鼠在不同时间给予丙戊酸,其实验结果表明丙戊酸治疗可显著减轻心肌梗死后的心脏损害,其心脏保护作用可能是通过叉头框蛋白 M1 介导的^[13]。血管内皮生长因子是血管生成的关键介质,同时赖氨酸乙酰化和去乙酰化在血管内皮生长因子信号通路调控中起关键作用。以上实验研究表明 HDACi 既可以减轻心肌梗死后缺血再灌注损伤,改善心肌梗死后心脏功能,又可以抑制心肌梗死后心肌重构。

2.4 心肌肥厚

心肌肥厚的特征是心室壁增厚和心室增大,这是对生物学压力增加的代偿反应。在高血压诱导的心肌肥厚模型中,HDAC2 通过激活 Akt/GSK-3 β 信号通路促进心脏的病理性生长导致心肌肥厚^[14]。HDAC6 激活环氧化酶 2/前列腺素 E2 在心肌肥厚的发展中起重要作用^[15]。同时,在一项动物实验中,异丙肾上腺素诱导的小鼠心肌肥厚模型中 HDAC8 过表达,而 HDAC8 特异性敲低小鼠并未出现显著的心肌肥厚^[16]。药物实验中,车前子苷是从中药车前草中提取的活性成分,研究结果表明车前子苷对异丙肾上腺素诱导的心脏肥大具有显著的心脏保护作用,这种保护作用是通过抑制 HDAC2 和 Akt/GSK-3 β 信号通路介导的^[14]。使用 HDAC8 选择性抑制剂 PCI34051 治疗可减轻异丙肾上腺素诱导小鼠的心脏肥大,其机制为 PCI34051 和 HDAC8 敲低可降低异丙肾上腺素诱导的 p38 分裂原激活的蛋白激酶激活^[16]。这些发现表明 HDACi 可能为心肌肥厚的预防和治疗提供全新的选择。

2.5 心力衰竭

慢性心力衰竭是各种心血管疾病的终末阶段,在全球范围内有较高的死亡率。研究表明,慢性心力衰竭患者的 HDAC9 mRNA 的表达与调节性 T 细胞数量和左室射血分数呈负相关,而与左心室舒张末期维度和 B 型利钠肽呈正相关^[17]。因此 HDAC9 可能成为评估慢性心力衰竭的新指标,并且可能为慢性心力衰竭的研究提供新方向。在模拟心肌梗死后心力衰竭的动物实验中,显示 HDAC1、HDAC2 和 HDAC6 在慢性心力衰竭心脏中的表达活性增强^[18]。

心肌纤维化是一种修复机制,但过度产生的细胞外基质会导致心肌细胞收缩舒张障碍。I 类 HDACi Mocetinostat 可降低慢性心力衰竭小鼠心肌细胞中

HDAC1 和 HDAC2 的表达,并可通过白介素-6/信号传导及转录激活蛋白 3 信号通路,诱导细胞外基质的产生,进而减轻心肌纤维化^[19]。使用 HDAC1 和 HDAC3 特异性抑制剂 ITF2357 治疗舒张功能障碍性心力衰竭小鼠,有效阻止了细胞外基质的产生和左心室的纤维化,其机制为抑制心脏成纤维细胞的激活^[20]。HDACi 在预防心脏纤维化方面的作用已在临床前动物模型中进行了评估,为心力衰竭的预防和治疗提供全新的选择。

2.6 心律失常

心房颤动是临床上最常见的持续性快速性心律失常,与心肌细胞功能障碍、心房颤动易感性和相关的基因转录改变有关。HDAC3 的过表达对心肌细胞有不良影响,HDAC6 过表达会导致心脏电生理离子通道病理性重构,而 HDAC5 则对心动过速所致的心肌细胞重构有保护作用^[21]。在心房颤动/心力衰竭患者中 HDAC2 表达明显下调,HDAC2 被抑制后 Ca^{2+} 激活的 K^{+} 通道蛋白基因 3 的表达水平也降低^[22]。在心律失常中,HDAC2 调节 Ca^{2+} 激活 K^{+} 通道蛋白基因 3 的表达进而抗心律失常是心脏电生理学中一种以前未被认识的途径。

在心房颤动的发生过程中,选择性 HDACi 比泛 HDACi 更安全。HDAC3 的特异性抑制剂 RGFP966,可以预防心房颤动的心肌细胞收缩功能障碍^[23]。应用 Tubastain A 特异性抑制 HDAC6 可防止心肌电离子通道的病理性重构,从而降低动物模型心房颤动的发生率^[24]。

3 现状与展望

心血管疾病的发生与发展是一个连续的病理化过程,与组蛋白的去乙酰化程度密切相关,上述临床前结果为 HDACi 对心血管疾病患者的临床治疗提供了可能。然而,考虑到这种方法的安全性,还需要进行更深入的研究。对于潜在的毒性和副作用而言,泛 HDACi 通常对癌症的治疗耐受性好,其毒副作用常为恶心和疲劳,此外还可产生短暂的血小板减少甚至骨髓抑制。然而,对于心血管疾病,HDACi 的有效剂量可能会显著低于癌症治疗所需的剂量,可能具有良好的耐受性。

目前临床上使用 HDACi 的经验有限,但是已有实验证明,选择性 HDAC 亚型抑制剂将比泛 HDACi 更安全。因此,未来仍需要更广泛的研究来寻找在心脏损伤过程中发挥重要作用的 HDAC 亚型,并阐明它们在心脏损伤过程中的作用机制。更重要的是,开发出副作用更小、更精准的 HDAC 亚型抑制剂,为心血管疾病的预防和药物靶向治疗提供新的思路。

参 考 文 献

- [1] Li P, Ge J, Li H. Lysine acetyltransferases and lysine deacetylases as targets for cardiovascular disease[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2020, 17(2):96-115.
- [2] Man K, Brunet MY, Fernandez-Rhodes M, et al. Epigenetic reprogramming enhances the therapeutic efficacy of osteoblast-derived extracellular vesicles to promote human bone marrow stem cell osteogenic differentiation[J]. *J Extracell Vesicles*, 2021, 10(9):e12118.
- [3] Bai L, Kee HJ, Choi SY, et al. HDAC5 inhibition reduces angiotensin II-induced vascular contraction, hypertrophy, and oxidative stress in a mouse model[J]. *Biomed Pharmacother*, 2021, 134:111162.
- [4] Chi Z, Byeon HE, Seo E, et al. Histone deacetylase 6 inhibitor tubastatin A attenuates angiotensin II-induced hypertension by preventing cystathionine γ -lyase protein degradation[J]. *Pharmacol Res*, 2019, 146:104281.
- [5] Choi J, Park S, Kwon T, et al. Role of the histone deacetylase inhibitor valproic acid in high-fat diet-induced hypertension via inhibition of HDAC1/angiotensin II axis[J]. *Int J Obes (Lond)*, 2017, 41(11):1702-1709.
- [6] Guo J, Wang Z, Wu J, et al. Endothelial SIRT6 is vital to prevent hypertension and associated cardiorenal injury through targeting Nkx3. 2-GATA5 signaling[J]. *Circ Res*, 2019, 124(10):1448-1461.
- [7] Asare Y, Campbell-James TA, Bokov Y, et al. Histone deacetylase 9 activates IKK to regulate atherosclerotic plaque vulnerability[J]. *Circ Res*, 2020, 127(6):811-823.
- [8] Toullassi IA, Al Saedi UA, Gutlapalli SD, et al. A paradigm shift in the management of atherosclerosis: protective role of sirtuins in atherosclerosis[J]. *Cureus*, 2021, 13(1):e12735.
- [9] Gao Q, Wei A, Chen F, et al. Enhancing PPAR γ by HDAC inhibition reduces foam cell formation and atherosclerosis in ApoE deficient mice[J]. *Pharmacol Res*, 2020, 160:105059.
- [10] Manea SA, Vlad ML, Fenyo IM, et al. Pharmacological inhibition of histone deacetylase reduces NADPH oxidase expression, oxidative stress and the progression of atherosclerotic lesions in hypercholesterolemic apolipoprotein E-deficient mice; potential implications for human atherosclerosis[J]. *Redox Biol*, 2020, 28:101338.
- [11] Chen J, Luo Y, Wang S, et al. Roles and mechanisms of SUMOylation on key proteins in myocardial ischemia/reperfusion injury[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2019, 134:154-164.
- [12] Lin CF, Hsu KC, HuangFu WC, et al. Investigating the potential effects of selective histone deacetylase 6 inhibitor ACY1215 on infarct size in rats with cardiac ischemia-reperfusion injury[J]. *BMC Pharmacol Toxicol*, 2020, 21(1):21.
- [13] Tian S, Lei I, Gao W, et al. HDAC inhibitor valproic acid protects heart function through Foxm1 pathway after acute myocardial infarction[J]. *EBioMedicine*, 2019, 39:83-94.
- [14] Shang L, Pin L, Zhu S, et al. Plantamajoside attenuates isoproterenol-induced cardiac hypertrophy associated with the HDAC2 and AKT/GSK-3 β signaling pathway[J]. *Chem Biol Interact*, 2019, 307:21-28.
- [15] Zhang L, Deng M, Lu A, et al. Sodium butyrate attenuates angiotensin II-induced cardiac hypertrophy by inhibiting COX2/PGE2 pathway via a HDAC5/HDAC6-dependent mechanism[J]. *J Cell Mol Med*, 2019, 23(12):8139-8150.
- [16] Zhao T, Kee HJ, Bai L, et al. Selective HDAC8 inhibition attenuates isoproterenol-induced cardiac hypertrophy and fibrosis via p38 MAPK pathway[J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12:677757.
- [17] Liao PP, Liu LH, Wang B, et al. Correlation between histone deacetylase 9 and regulatory T cell in patients with chronic heart failure[J]. *Curr Med Sci*, 2018, 38(2):199-203.
- [18] Nagata S, Marunouchi T, Tanonaka KJB, et al. Histone deacetylase inhibitor SAHA treatment prevents the development of heart failure after myocardial infarction via an induction of heat-shock proteins in rats[J]. *Biol Pharm Bull*, 2019, 42(3):453-461.
- [19] Nural-Guvener H, Zakharova L, Feehery L, et al. Anti-fibrotic effects of class I HDAC inhibitor, mocetinostat is associated with IL-6/stat3 signaling in ischemic heart failure[J]. *Int J Mol Sci*, 2015, 16(5):11482-11499.
- [20] Travers JG, Wennersten SA, Peña B, et al. HDAC inhibition reverses preexisting diastolic dysfunction and blocks covert extracellular matrix remodeling[J]. *Circulation*, 2021, 143(19):1874-1890.
- [21] Zhang D, Hu X, Li J, et al. Converse role of class I and class II HDACs in the progression of atrial fibrillation[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2018, 125:39-49.
- [22] Rahm AK, Wieder T, Gramlich D, et al. HDAC2-dependent remodeling of K_{Ca}2.2(KCNN2) and K_{Ca}2.3(KCNN3) K⁺ channels in atrial fibrillation with concomitant heart failure[J]. *Life Sci*, 2021, 266:118892.
- [23] van Marion DM, Lanter EA, Wiersma M, et al. Diagnosis and therapy of atrial fibrillation; the past, the present and the future[J]. *J Atr Fibrillation*, 2015, 8(2):1216.
- [24] Zhang D, Wu CT, Qi X, et al. Activation of histone deacetylase-6 induces contractile dysfunction through derailment of α -tubulin proteostasis in experimental and human atrial fibrillation[J]. *Circulation*, 2014, 129(3):346-358.

收稿日期:2021-06-06