

表观遗传学药物 FK228 抗肿瘤作用的研究进展

刘巍然 综述,尹化斌 审校
(复旦大学附属上海市第五人民医院,上海 200240)

摘要:组蛋白去乙酰化酶抑制剂具有众多生物学功能,如抗肿瘤、抗真菌、抗病毒、抗炎症等作用,其对肿瘤细胞表现出强大的功能。FK228 作为一种新型组蛋白去乙酰化酶抑制剂,因其特殊的缩酯环肽结构,可有效透过细胞膜,通过抑制组蛋白去乙酰化酶而显示良好的抗肿瘤活性,同时仅引起轻微的不良反应,已经被美国 FDA 批准用于治疗外周及皮肤 T-细胞淋巴瘤。全文就 FK228 在抗肿瘤方面取得的研究进展作一综述。

关键词:FK228;组蛋白去乙酰化酶抑制剂

中图分类号:R730.5 文献标识码:A 文章编号:1004-0242(2017)06-0471-05
doi:10.11735/j.issn.1004-0242.2017.06.A011

Research Progress in Anti-tumor Effect of Histone Deacetylase Inhibitor FK228

LIU Wei-ran, YIN Hua-bin

(Shanghai Fifth People's Hospital, Fudan University, Shanghai 200240, China)

Abstract: Histone deacetylase inhibitors possess many biological properties, such as anti-tumor, antifungal, antiviral and anti-inflammatory functions. In particular, the potent effects of histone deacetylase inhibitors on tumor cells have led to researchers focusing on it. As a novel histone deacetylase inhibitor, FK228 has a special cyclic depsipeptide structure, and can pass through cytomembrane to exert an anti-tumor effect; meanwhile it may cause mild adverse reactions. FK228 has been approved by the US Food and Drug Administration (FDA) for treating peripheral and cutaneous T-cell lymphoma. This paper reviews the research progress of FK228 in cancer therapy.

Key words: FK228; histone deacetylase inhibitor

在肿瘤的发生与发展中,除了基因突变,表观遗传学的改变也发挥了重要的作用^[1]。在表观遗传中,虽然 DNA 序列没有发生变化,但基因表达却发生了可遗传的改变^[2]。表观遗传学中的组蛋白修饰与基因的表达调控密切相关。常见的组蛋白修饰包括乙酰化、磷酸化、甲基化修饰等,其中乙酰化修饰是最重要的方式。组蛋白的乙酰化修饰主要由组蛋白乙酰转移酶(histone acetyltransferases, HATs)和组蛋白去乙酰化酶(histone deacetylases, HDACs)催化。HDACs 既是表观遗传的调节剂,调控着组蛋白尾巴、染色质构象、染色质与 DNA 之间的交互作用和

转录;也是转录后的修饰剂,调节涉及病理生理机制的组蛋白的乙酰化^[3]。组蛋白乙酰化和去乙酰化之间的动态平衡,确保了细胞的正常生长和分化;然而,在许多肿瘤的发生过程中均发现了 HDACs 的异常活动^[4]。除组蛋白外, HATs 和 HDACs 还可调节非组蛋白乙酰化,如 p53、Hsp90、细胞骨架蛋白等,而这些非组蛋白在细胞的增殖和凋亡过程中均发挥着重要的作用。研究发现, HDACs 的异常调节可使肿瘤的非组蛋白处于低乙酰化状态^[5]。

与基因突变不同的是,表观遗传改变如组蛋白乙酰化状态是可逆的并且可以成为某些药物的靶点。组蛋白去乙酰化酶抑制剂(histone deacetylase inhibitor, HDACi)可以阻碍 HDACs 移除乙酰基,从

收稿日期:2016-07-08;修回日期:2016-09-05
基金项目:上海市闵行区卫生局自然科学研究课题(2016MHZ331)
通讯作者:尹化斌, E-mail:hbysin1961@126.com

而维持 DNA 的转录活跃状态和非组蛋白的乙酰化水平。此外,HDACi 有助于恢复乙酰化和去乙酰化之间的平衡,并且还可以通过抑制血管生成、促进凋亡和分化从而抑制肿瘤的进展^[6]。目前已知的HDACi 成员有 4 个大类,18 个亚型,每一类的化学结构、特征及效能均不同。FK228 是一类由紫色色素杆菌产生、主要分布在细胞核内、结构独特、高效、低毒、作用广谱的双环 I 类 HDACi。在对人癌细胞系的体外实验和对人瘤嫁接物及鼠瘤的体内实验中,FK228 均显示了良好的抗肿瘤活性^[7]。使用 FK228 治疗皮肤及外周 T-细胞淋巴瘤(cutaneous/peripheral T-cell lymphoma,CTCL/PTCL)的 II 期大型临床试验结果均显示 FK228 具有显著的活性和良好的持续性,因此 FK228 已经被美国 FDA 批准用于治疗外周及皮肤 T-细胞淋巴瘤^[8]。

1 FK228 的抗肿瘤作用机制

目前 HDACi 发挥抗肿瘤的确切作用机制仍不是很清楚,人们普遍认为 HDACi 通过抑制 HDACs 的活性,可以引起染色质重塑和基因表达的改变,从而发挥不同的生物学效应,如阻滞细胞周期、促进凋亡、诱导细胞分化、抑制血管生成、促进自体吞噬等,进一步达到抗肿瘤的目的^[6]。FK228 作为新型的 HDACs 抑制剂,能有效通过肿瘤细胞膜进入细胞质,并与 HDACs 的活性位点结合,通过抑制 HDACs 的活性,从而阻碍肿瘤细胞的生长。

1.1 促进细胞凋亡

HDACi 发挥抗肿瘤作用的一个重要机制就是引起肿瘤细胞的凋亡,肿瘤细胞中组蛋白高度乙酰化会上调促凋亡基因的表达和下调抗凋亡基因的表达^[3]。研究表明,FK228 可以引起多种肿瘤细胞的凋亡,特别是与其他抗肿瘤药物联合用药时。通过特异性的参与 TNF 受体途径、激活 casepase 8 和 casepase 3,FK228 表现出以剂量依赖的方式增加 casepase 诱导的细胞凋亡^[9]。Valdez 等^[10]将 FK228 与氟达拉滨、氯法拉滨、白消安联合作用于淋巴瘤患者的 PEER 和 SUPT1 细胞时,发现与其他任何单药、两药或三药联合相比,包含 FK228 的四药联合可通过引起组蛋白修饰、DNA 损伤、降低谷胱甘肽的水平、增加活性氧产物的水平、下调药物的转运蛋白 MRP1 的表

达及抑制多种生存信号途径从而对恶性的 T 细胞表现出更加明显的促进凋亡和抑制生长作用。

1.2 阻滞细胞周期

组蛋白的乙酰化是转录活化的一个重要过程,已有研究表明 HDACi 可以选择性地引起一些特殊基因如 *p21^{WAF1/CIP1}* 细胞周期依赖性激酶抑制剂的表达而阻滞细胞周期^[6]。FK228 通过激活几种细胞周期调控因子如细胞周期蛋白(cyclin)、细胞周期蛋白依赖性激酶(cyclindependent kinase,CDK)、细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂(CDK inhibitor,CDKi)、视网膜母细胞瘤蛋白(retinoblastoma protein,pRb)和 pRb 相关蛋白如 pRb/p107、pRb/p130 等,可引起转录因子 E2F 家族的活化,诱导细胞周期停滞于 G₁ 和 G₂M 期,从而影响细胞的生长、增殖和凋亡^[11]。

1.3 抑制新生血管的形成

肿瘤的生长与进展离不开新生血管的形成。越来越多的研究表明,HDACi 可以通过降低血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor,VEGF)的表达和提高宿主免疫功能而抑制肿瘤的血管生成,但目前仍不能确定这些生物学效应对 HDACi 抗肿瘤是否起到关键的作用^[9]。血管生成因子的表达,如 VEGF 和碱性成纤维生长因子(basic fibroblast growth factor,bFGF),对肿瘤的新血管形成和生长极其重要。在乏氧的状态下,VEGF 的表达主要由乏氧诱导因子-1(hypoxia-inducible factor-1,HIF-1)调节,而 HIF-1 的活动主要由乏氧引起的 HIF-1 α 决定^[12]。Sasakawa 等^[13]发现 FK228 能够抑制 PC-3 前列腺癌移植瘤鼠体内的血管生成因子如 VEGF 和 bFGF 的表达,并且认为 FK228 可以直接引起 VEGF 启动子 P2 区(HIF-1 的结合位点)H3、H4 的高度乙酰化而抑制 VEGF 的基因表达,此过程中并没有发现 HIF-1 α 基因表达的改变。

2 FK228 在基础研究方面的进展

FK228 体外抗肿瘤能力极强(IC₅₀在 ng 水平),对多种肿瘤细胞如肺癌、肝癌、肾细胞癌、前列腺癌、乳腺癌、结肠癌等作用效果良好。此外,FK228 在治疗某些人瘤嫁接物及鼠瘤的体内实验中也表现出了良好的效果。

早在 1994 年,Ueda 等^[14]通过实验证明 FK228

可以延长种植有鼠类腹水肿瘤如 P338、L1210 白血病、B16 黑色素瘤小鼠的寿命。此外,他们也发现通过静脉注射 FK228,可以抑制某些移植在正常小鼠和裸鼠上实体肿瘤的生长,包括鼠类的实体肿瘤如结肠癌-26、网状细胞癌 M5076、纤维肉瘤 Meth A 和人的实体肿瘤如肺癌 Lu-65 和 LC-6、胃腺癌 SC-6。随后的大量实验进一步探索了 FK228 的抗肿瘤作用机制,并且发现 FK228 对多种肿瘤都存在显著的抗肿瘤活性。彭晓丹等^[15]将 FK228 和雷帕霉素联合应用于体外人乳腺癌细胞,发现两药单独使用时均抑制肿瘤细胞生长,抑制率与时间、剂量呈正相关;联合用药后,凋亡蛋白表达较单药使用组明显升高;同时,p-Akt 蛋白表达下降,活化的 caspase-3 表达上调;另外,细胞周期调控蛋白表达较单药使用组明显下降,乳腺癌细胞出现更加显著的 G₂/M 期阻滞。因此认为 FK228 和雷帕霉素联合给药能协同促进人乳腺癌细胞凋亡和细胞周期阻滞,具有良好的抗肿瘤前景。Choudhary 等^[16]在对 FK228 是否可以增强顺铂诱导膀胱癌细胞死亡和降低其耐药性能力的研究中发现,FK228 和顺铂在引起人的膀胱癌细胞死亡和降低克隆性生长方面具有协同作用,并且它们的这种协同作用同样出现在结肠癌细胞系,因此得出 FK228 联合顺铂的化疗方案可以用于控制膀胱癌和其他肿瘤的进展和复发的结论。FK228 与蛋白酶抑制剂——硼替佐米联合用药可以协同诱导 caspase 依赖的胃癌细胞的凋亡和依赖丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase,MAPK)和活性氧(reactive oxygen species,ROS)调节的胃癌细胞的自体吞噬^[17]。FK228 还可以抑制骨髓瘤细胞表面黏附分子 CD49d 在 mRNA 水平的表达,有效逆转肿瘤细胞对传统的抗骨髓瘤药物产生的细胞粘附介导耐药,从而为可能治愈多发性骨髓瘤提供了新的治疗方案^[18]。

3 FK228 在临床试验研究方面的进展

由于 FK228 在体内、外的基础实验中均表现出了良好的抗肿瘤活性,所以研究者们开始对其进行了 I 期临床研究。FK228 的 I 期临床试验由美国癌症研究所医学分部实施,试验招募了 4 例 T-细胞淋巴瘤的患者,每例患者以 12.7mg/m² 或 17.8mg/m² 的

给药量在第 1d 和第 5d 持续静脉滴注给药 4h,21d 为 1 个给药周期。结果显示 3 例皮肤 T-细胞淋巴瘤患者表现为部分缓解,而另一例外周 T-细胞淋巴瘤患者表现为完全缓解^[19]。由于 FK228 治疗 T-细胞淋巴瘤的首次 I 期临床试验的成功,研究人员随后又进行了一系列的 I 期临床试验,来进一步确定 FK228 的最大耐受剂量、不良反应,并探索其抗肿瘤的证^[20,21]。

基于 I 期临床试验的研究成果,学者们又对 FK228 进行了大量的 II 期临床试验。Piekarz 等^[22]对 FK228 进行的多中心 II 期临床研究结果显示,71 例 CTCL 患者,有 4 例完全缓解,20 例部分缓解,总体有效率达 34%,平均持续缓解期是 13.7 个月。说明 FK228 对 CTCL 患者具有显著的活性和良好的持续性。FK228 的另一个国际的单组非盲的 II 期临床试验结果证实 FK228 对 CTCL 患者有重要的且持续的单药作用和可以接受的安全范围,并认为对难治的 CTCL 患者,FK228 可以成为一种重要的治疗手段^[23]。FK228 除了在治疗 CTCL 的临床试验中表现出良好的效果外,对于难治性的 PTCL 同样表现出显著的疗效。FK228 治疗难治性的 PTCL 患者的 II 期临床试验结果显示在可以接受的毒性范围内,有效率可达 40%^[24]。并且研究者对这些参加 II 期临床试验的患者随访中发现平均持续有效期为 28 个月,最长达 48 个月^[25]。进一步证明了 FK228 治疗 PTCL 的有效性。正是由于 FK228 的 II 期临床试验取得了理想的成果,所以 FK228 分别在 2009 年和 2011 年被美国 FDA 批准用于治疗 CTCL 和 PTCL。

由于 FK228 治疗淋巴瘤的临床试验取得了显著的效果,所以不少学者将 FK228 应用于治疗其他恶性肿瘤的临床试验中。FK228 与其他药物联合应用治疗多发性骨髓瘤的一项 II 期临床试验中,患者的总体有效率达 72%,其中 2 例受试者完全缓解,13 例部分缓解。结果表明 FK228 联合其他药物对治疗多发性骨髓瘤有一定的疗效,值得进一步的研究^[26]。而 Niesvizky 等^[27]对 FK228 治疗多发性骨髓瘤的临床试验结果表明,FK228 单独用药对治疗多发性骨髓瘤并没有明确的效果。在 35 例受试者参加,采用 FK228 治疗去势耐受的前列腺癌(castration-resistant prostate cancer,CRPC)的 II 期临床试验中,有 33 例有效病例,其中 11 例受试者病情稳定,22 例病情出

现了进展,疾病进展时间为 49.5d。临床研究结果表明 FK228 治疗 CRPC 仅表现出微弱的疗效,尽管可能会进一步探索其他可供选择的剂量、剂型和疗程包括与其他抗癌药物的联合方案,但并不赞成对 FK228 单药治疗非选择性 CRPC 进行进一步的研究^[28]。尽管 FK228 的大量基础实验已经证明其对多种实体肿瘤细胞均存在显著的抗肿瘤效应,但临床试验并没有达到预期的效果^[27,29-31]。

4 FK228 的不良反 应

在 FK228 的临床试验中,观察到安全剂量范围内,FK228 的不良反 应主要包括血液系统的不良反 应、非血液系统的不良反 应及心脏毒性。在 37 例难治性肿瘤患者的 I 期临床试验中,随着 FK228 的剂量增加,部分患者出现了剂量限制性毒性,其中 3 例出现了 3 级疲劳,1 例出现了 4 级恶心、呕吐,2 例出现了 4 级血小板减少,还有 1 例出现了 4 级心率失常^[20]。在 PTCL 的 II 期临床试验中,最常见的 ≥ 3 级的不良反 应有血小板减少(24%)、嗜中性粒细胞减少(20%)和感染(所有类型,19%)^[24]。在 CTCL 的 II 期临床试验中,最常见的药物相关性不良反 应是 1~2 级的胃肠道功能紊乱和身体虚弱,并不会导致试验的中止^[22]。FK228 治疗放射性碘耐受的甲状腺癌的 II 期临床试验中,20 例受试者有 1 例发生了 4 级的不良反 应(肺栓塞),还有 1 例发生了 5 级的不良反 应(突然死亡)。死亡的原因仍不清楚,可能与治疗相关,而死者在此之前还没有出现过 ≥ 2 级的不良反 应;另外还有 4 例出现了 3 级非血液系统的药物相关不良反 应,分别是疲劳、吞咽困难、呼吸困难的 QT 间期的延长^[29]。在许多临床试验中患者均出现了心电图改变,包括 ST 段、T 波的改变及 QT 间期延长,但临床上并没有发现心肌酶的异常和心功能的减低^[8]。

5 结 语

目前使用 FK228 治疗 T-细胞淋巴瘤已经得到了普遍的认可,但是其 在其他肿瘤方面的应用由于基础实验研究的不够透彻且缺乏相应临床试验数据的支持,仍需要深入的探索、研究。除了在抗肿瘤方

面表现出的优越性,FK228 还可通过抑制缺氧引起的血管内皮生长因子的表达而有望成为治疗血管增生性视网膜病变的一种有效方法^[32]。最新的研究发现 FK228 可以促进 HIV 病毒的转录,使机体的免疫系统能够杀死所有潜伏感染的细胞,从而为治愈 HIV 感染提供了新的方向^[33]。尽管 FK228 的生物学作用如此之多,但其确切的作用机制仍然不明确,对某些疾病是否有效仍存在争议,所以限制了其在临床上的应用。要发挥 FK228 的生物学功能,仍需要进一步的探索。

参 考 文 献:

- [1] Mummaneni P,Shord SS. Epigenetics and oncology [J]. Pharmacotherapy,2014,34(5):495-505.
- [2] Slingerland M,Guchelaar HJ,Gelderblom H. Histone deacetylase inhibitors:an overview of the clinical studies in solid tumors[J]. Anticancer Drugs,2014,25(2):140-149.
- [3] Olzscha H,Bekheet ME,Sheikh S,et al. HDAC Inhibitors [J]. Methods Mol Biol,2016,1436:281-303.
- [4] Wang L,Li H,Ren Y,et al. Targeting HDAC with a novel inhibitor effectively reverses paclitaxel resistance in non-small cell lung cancer via multiple mechanisms [J]. Cell Death Dis,2016,7:e2063.
- [5] Chun P. Histone deacetylase inhibitors in hematological malignancies and solid tumors[J]. Arch Pharm Res,2015,38(6):933-949.
- [6] Valdez BC,Brammer JE,Li Y,et al. Romidepsin targets multiple survival signaling pathways in malignant T cells [J]. Blood Cancer J,2015,5:e357.
- [7] Yao Y,Tu Z,Liao C,et al. Discovery of novel class I histone deacetylase inhibitors with promising in vitro and in vivo antitumor activities[J]. J Med Chem,2015,58(19):7672-7680.
- [8] Barbarotta L,Hurley K. Romidepsin for the treatment of peripheral T-cell lymphoma[J]. J Adv Pract Oncol,2015,6(1):22-36.
- [9] Harrison SJ,Bishton M,Bates SE,et al. A focus on the preclinical development and clinical status of the histone deacetylase inhibitor,romidepsin (depsipeptide,Istodax ((R))) [J]. Epigenomics,2012,4(5):571-589.
- [10] Valdez BC,Brammer JE,Li Y,et al. Romidepsin enhances the cytotoxicity of fludarabine,clofarabine and busulfan combination in malignant T-cells [J]. Leuk Res,2016,47:100-108.
- [11] Radhakrishnan V,Song Y,Thiruvengadam D. Romidepsin

- (depsipeptide) induced cell cycle arrest, apoptosis and histone hyperacetylation in lung carcinoma cells (A549) are associated with increase in p21 and hypophosphorylated retinoblastoma proteins expression [J]. *Biomed Pharmacother*, 2008, 62(2):85-93.
- [12] Hutt DM, Roth DM, Vignaud H, et al. The histone deacetylase inhibitor, Vorinostat, represses hypoxia inducible factor 1 alpha expression through translational inhibition[J]. *PLoS One*, 2014, 9(8):e106224.
- [13] 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.
- [14] Ueda H, Manda T, Matsumoto S, et al. FR901228, a novel antitumor bicyclic depsipeptide produced by *Chromobacterium violaceum* No. 968. III. Antitumor activities on experimental tumors in mice[J]. *J Antibiot (Tokyo)*, 1994, 47(3):315-323.
- [15] Peng XD, Zhu ML, Gao LF, et al. Combination therapy of FK228 with rapamycin synergistically promotes human breast cancer cell apoptosis by DNA damage and cell cycle arrest [J]. *Chinese Journal of Pathophysiology*, 2015, 18(4):577-584. [彭晓丹, 诸梦露, 高绿芬, 等. FK228 和雷帕霉素协同促进人乳腺癌细胞凋亡和细胞周期阻滞[J]. *中国病理生理杂志*, 2015, 18(4):577-584.]
- [16] Choudhary S, Sood S, Wang HC. Synergistic induction of cancer cell death and reduction of clonogenic resistance by cisplatin and FK228 [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2013, 436(2):325-330.
- [17] Hui KF, Yeung PL, Chiang AK. Induction of MAPK- and ROS-dependent autophagy and apoptosis in gastric carcinoma by combination of romidepsin and bortezomib [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(4):4454-4467.
- [18] Sripayap P, Nagai T, Hatano K, et al. Romidepsin overcomes cell adhesion-mediated drug resistance in multiple myeloma cells[J]. *Acta Haematol*, 2014, 132(1):1-4.
- [19] 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(9):2865-2868.
- [20] 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.
- [21] Byrd JC, Marcucci G, Parthun MR, et al. A phase I and pharmacodynamic study of depsipeptide(FK228) in chronic lymphocytic leukemia and acute myeloid leukemia [J]. *Blood*, 2005, 105(3):959-967.
- [22] Piekarz RL, Frye R, Turner M, et al. Phase II multi-institutional trial of the histone deacetylase inhibitor romidepsin as monotherapy for patients with cutaneous T-cell lymphoma[J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(32):5410-5417.
- [23] Whittaker SJ, Demierre MF, Kim EJ, et al. Final results from a multicenter, international, pivotal study of romidepsin in refractory cutaneous T-cell lymphoma [J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(29):4485-4491.
- [24] Coiffier B, Pro B, Prince HM, et al. Results from a pivotal, open-label, phase II study of romidepsin in relapsed or refractory peripheral T-cell lymphoma after prior systemic therapy[J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(6):631-636.
- [25] Coiffier B, Pro B, Prince HM, et al. Romidepsin for the treatment of relapsed/refractory peripheral T-cell lymphoma: pivotal study update demonstrates durable responses [J]. *J Hematol Oncol*, 2014, 7:11.
- [26] Harrison SJ, Quach H, Link E, et al. A high rate of durable responses with romidepsin, bortezomib, and dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma[J]. *Blood*, 2011, 118(24):6274-6283.
- [27] Niesvizky R, Ely S, Mark T, et al. Phase 2 trial of the histone deacetylase inhibitor romidepsin for the treatment of refractory multiple myeloma[J]. *Cancer*, 2011, 117(2):336-342.
- [28] Molife LR, Attard G, Fong PC, et al. Phase II, two-stage, single-arm trial of the histone deacetylase inhibitor (HDACi) romidepsin in metastatic castration-resistant prostate cancer (CRPC)[J]. *Ann Oncol*, 2010, 21(1):109-113.
- [29] Sherman EJ, Su YB, Lyall A, et al. Evaluation of romidepsin for clinical activity and radioactive iodine reuptake in radioactive iodine-refractory thyroid carcinoma[J]. *Thyroid*, 2013, 23(5):593-599.
- [30] Otterson GA, Hodgson L, Pang H, et al. Phase II study of the histone deacetylase inhibitor Romidepsin in relapsed small cell lung cancer (Cancer and Leukemia Group B 30304)[J]. *J Thorac Oncol*, 2010, 5(10):1644-1648.
- [31] Haigentz MJ, Kim M, Sarta C, et al. Phase II trial of the histone deacetylase inhibitor romidepsin in patients with recurrent/metastatic head and neck cancer[J]. *Oral Oncol*, 2012, 48(12):1281-1288.
- [32] Manabe H, Nasu Y, Komiyama T, et al. Inhibition of histone deacetylase down-regulates the expression of hypoxia-induced vascular endothelial growth factor by rheumatoid synovial fibroblasts[J]. *Inflamm Res*, 2008, 57(1):4-10.
- [33] Harper KN. Romidepsin reverses HIV-1 latency in vivo[J]. *AIDS*, 2016, 30(5):N3.