

DOI:10.3724/SP.J.1008.2009.00080

• 综 述 •

组蛋白去乙酰化酶抑制剂的免疫抑制功能研究进展

康印东,王立明*

第二军医大学长征医院肾移植科,上海 200003

[摘要] 组蛋白去乙酰化酶抑制剂(histone deacetylases inhibitors, HDACIs)是一类在转录水平调控基因表达的化合物,通过诱导蛋白过乙酰化引起染色体重建、细胞周期停滞、诱导细胞分化和凋亡以及调节转录因子活化和抑制等一系列生物学效应。HDACIs在多种血液系统肿瘤和实体瘤中显示了明确而强大的抗肿瘤活性,目前已进入临床研究阶段。其在炎症免疫疾病动物模型及基础研究中显示出的免疫抑制活性,为探索从基因水平治疗炎症免疫性疾病及移植术后排斥反应带来了新思路。本文从炎症免疫性疾病、T淋巴细胞、促炎细胞因子及树突状细胞(dendritic cells, DCs)功能等几方面,对 HDACIs 参与的免疫调节功能研究进展作一综述。

[关键词] 组蛋白脱乙酰基酶类;抑制剂;T淋巴细胞;免疫应答;移植排斥

[中图分类号] R 345.53 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2009)01-0080-04

Immunosuppressive function of histone deacetylases inhibitors: recent progress

KANG Yin-dong, WANG Li-ming*

Department of Kidney Transplantation, Changzheng Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200003, China

[ABSTRACT] Histone deacetylases inhibitors (HDACIs) are a group of compound regulating gene expression at transcriptional level. HDACIs can induce protein hyperacetylation and subsequently lead to chromatin remodeling, cell-cycle arrest, cell differentiation and apoptosis, and transcriptional activation and repression. HDACIs demonstrate promising antitumor activity and are presently tested in clinical studies for solid and hematologic malignancies. Cumulating evidence in animal models of immune disorders also suggests immunosuppressive properties of HDACIs, which provides us with new ideas for treating immune disorders and rejection after transplantation. This paper reviews the recent progress of immunosuppressive function induced by HDACIs from the following aspects: immune diseases, T lymphocytes, inflammatory cytokines and dendritic cells.

[KEY WORDS] histone deacetylases; inhibitors; T lymphocyte; immunoresponse; transplant rejection

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2009, 30(1):80-83]

染色质结构改变在真核细胞的基因表达调控中是一个重要机制,核小体 DNA 序列的组装和染色质的高度有序与转录调控相关。其典型调控形式之一为,核小体的组蛋白乙酰化水平可影响某些转录因子接近其所在部位的基因序列,影响特定基因的转录。组蛋白的乙酰化水平由相互拮抗的组蛋白乙酰化酶(histone acetyl transferases, HATs)和组蛋白去乙酰化酶(histone deacetylases, HDACs)调节^[1-4]。组蛋白去乙酰化酶抑制剂(histone deacetylases inhibitors, HDACIs)则通过抑制 HDACs 而改变染色质结构,在转录水平进行基因表达调控。

由于 HDACIs 具有诱导细胞凋亡、分化和抑制增殖的活性,目前其研究涉及众多肿瘤领域,包括血液系统肿瘤、成神经细胞瘤、黑色素瘤、乳腺癌、前列腺癌、肺癌、卵巢癌和结肠癌等。HDACIs 对多种血液系统肿瘤和实体瘤具有明显的抑

制作用,并对肿瘤细胞具有高选择性和低毒的优点^[3],因此具有非常广阔的应用前景。组蛋白去乙酰化酶抑制剂——suberoylanilide hydroxamic acid(SAHA)已被批准用于临床治疗皮肤 T 细胞淋巴瘤,FK228(或 FR901228)对难治性皮肤 T 细胞淋巴瘤具有独特的疗效,被 FDA 指定用于单一疗法治疗的难治性或复发的皮肤 T 细胞淋巴瘤^[4],此外尚有多种 HDACIs 处于临床试验阶段。除了明确的抗肿瘤活性,HDACIs 还显示出免疫调节活性,体外实验表明 HDACIs 可抑制 T 淋巴细胞的活化、增殖及分泌细胞因子,利用自身免疫性疾病动物模型进行的研究也证实了其免疫抑制活性,但其潜在的机制有待进一步探索。

1 HDACIs 的类型及其作用机制

1.1 HDACIs 的分类 根据化学结构的不同,HDACIs 可

[收稿日期] 2008-08-26 **[接受日期]** 2008-10-20

[基金项目] 国家自然科学基金(30671973). Supported by National Natural Science Foundation of China (30671973).

[作者简介] 康印东,硕士. E-mail: kang810725@gmail.com

* 通讯作者(Corresponding author). Tel: 021-63610109-73548, E-mail: wt2530@yahoo.com.cn

以分为6类^[1]: (1)短链脂肪酸类,如4-丁酸苯酯和丙戊酸; (2)氧肟酸类,如SAHA、Trichostatin (TSA)、SBHA、CBHA、Pyroxamide、Oxamflatin等; (3)环状四肽类,如Trapoxin A (TPX)、FR901228 (或FK228)、Apicidin; (4)苯酰胺类,如MS-275; (5)环氧酮类,如Trapoxin B; (6)杂化分子,如CHAP31 (cyclic-hydroxamic-acid-containing peptide)、CHAP50。

1.2 HDACs的作用机制 细胞的生长和分化有赖于一系列基因的有序激活,组蛋白的甲基化、磷酸化、乙酰化等修饰过程均可导致染色质结构发生改变,抑制部分基因表达,促进某些基因活化,从而影响真核细胞的基因表达调控,其中乙酰化修饰尤为重要。HATs将乙酰辅酶A上的乙酰基转移到组蛋白N端赖氨酸残基上,DNA易于解聚舒展,利于转录因子与DNA模板相结合而激活转录。相反,HDACs使组蛋白去乙酰化,与DNA作用增强,DNA卷曲呈阻抑结构,转录被抑制。在正常生理状态下,这两类酶对组蛋白乙酰化作用的调控处于平衡状态。而细胞在发生转化的状态下,HDAC的活性明显增强,使得原有的基因表达平衡状态被打破,导致一些影响细胞增殖和调控细胞周期的分子表达失衡,进而导致细胞恶变。HDACs则通过诱导组蛋白过乙酰化,引起包括染色质重组、转录活化和抑制、细胞周期停滞、细胞分化及细胞凋亡等一系列生物学效应^[2]。

2 HDACs对免疫功能的影响

2.1 HDACs对炎症免疫性疾病的影响 HDACs可以改善小鼠移植抗宿主病(GVHD)、系统性红斑狼疮(SLE)、刀豆蛋白A诱导的肝炎、类风湿性关节炎(RA)和结肠炎等自身免疫性疾病模型的症状。RA是以受累关节渐进性损害为标志的一类自身免疫性疾病,这种病理学改变取决于遗传易感性和自身免疫现象,导致组织炎症和滑膜增生,以及软骨和骨组织不可逆的破坏。现有的治疗方法可以抑制免疫反应或改善炎症,但不能阻止破坏的进程。Chung等^[5]发现,应用TSA不但可以诱导滑膜细胞p21(Cip1)和p16(INK4)表达,还能抑制佐剂性关节炎(RA的一种动物模型)受累组织中TNF- α 的表达,减轻关节肿胀,减少内膜下单核细胞渗透,抑制滑膜增生和血管翳形成,而软骨或骨组织未见损害,提示HDACs可以抑制类风湿性关节炎的进程。在实验性结肠炎模型中^[6],口服给予VPA和SAHA能够抑制硫酸葡聚糖诱导的结肠炎,改善其病理,并显著地抑制结肠促炎细胞因子的分泌。HDACs正是通过诱导凋亡和抑制促炎细胞因子分泌,显示了强大的保护作用。另一项研究^[7]显示,在骨髓移植术后第3至7日应用SAHA明显减少急性GVHD患者血清中促炎细胞因子的水平,并能够减轻肠道组织病理和致死率。结果提示组蛋白去乙酰化作用通过抑制促炎症反应在GVHD中发挥了重要作用。

在大鼠异位心脏移植模型中,Matsuoka等^[8]将雄性ACI大鼠的心脏异位移植到雌性Lewis大鼠的颈部,移植术后当天开始每天口服或皮下注射给予9种HDACs化合物,持续14d,结果显示所有9种HDACs化合物均延长了大鼠移植存活时间,证实HDACs在大鼠异位心脏移植中的免

疫抑制作用,而其中的机制仍需进一步探索。

2.2 HDACs对T淋巴细胞的影响 T淋巴细胞是构成机体细胞免疫反应的中心环节,在炎症免疫性疾病及器官移植排斥反应中发挥着重要作用。而HDACs对T淋巴细胞的活化、增殖、表面标记物、细胞因子分泌及Th分型均有调节作用。调节性T细胞获得最佳的功能需要Foxp3叉状结构区的数个赖氨酸乙酰化,Foxp3乙酰化后增强与IL-2启动子的结合,从而抑制内源性IL-2表达。Tao等^[9]发现体内给予HDACs干预可增强Foxp3基因表达,促进调节性T细胞增殖并增强其抑制功能,而HDAC9对调节依赖于Foxp3的抑制功能尤为重要。体内实验显示HDACs能够增强调节性T细胞介导的对T细胞稳态增殖的抑制,并减少炎症性肠病的发生。另一项研究^[10]也表明,SAHA可以抑制猕猴T细胞的增殖,这种抗增殖的作用是效应性T细胞被抑制而调节性T细胞表达增强的结果。

HDACs影响T淋巴细胞表面标记物的表达。CD4抗原是激活T辅助细胞的关键复合受体,Kozłowska等^[11]应用荧光定量PCR和流式细胞术检测了TSA对激活以及未激活的外周T细胞CD4转录水平和表面CD4抗原密度表达的影响。结果显示,经TSA处理后的活化T细胞,其CD4 mRNA水平和表面抗原密度成剂量依赖性的下降,未活化的T细胞则没有观察到显著的变化。结果说明TSA可能诱导合成某些负性调节CD4表达的生物因子,这项研究也支持TSA对初始T细胞具有免疫抑制的作用。此外,Januchowski等^[12]通过荧光定量PCR和Western印迹法观察到TSA能够下调Jurkat白血病T细胞的ZAP-70、LAT和SLP-76转录物和蛋白表达;同时,TSA还将ZAP-70、LAT和SLP-76 mRNAs的半衰期由4.8、3.5、4.8 h分别降至约2.3、1.9、1.7 h,证实了TSA的免疫抑制作用以及用于治疗自身免疫疾病的可能性。

传统上将T辅助细胞分为Th1和Th2亚型,新近发现的一类分泌IL-17的细胞亚群(Th17)被证实是在发育途径和功能上与Th1和Th2有所不同,因而被认为是一种新型的T辅助细胞。Th17在诱导自身免疫组织损伤、炎症和感染起到了至关重要的作用。Koenen等^[13]研究发现组蛋白去乙酰化酶抑制剂TSA对分泌IL-17细胞的分化具有非常重要的负性调节作用,提示从调节性T细胞分化为Th17细胞依赖于组蛋白去乙酰化活性。另一项研究^[14]表明,LAQ824作为一种小分子HDACI,能够改变依赖于Toll样受体活化并发挥功能的巨噬细胞和DC细胞,抑制LPS诱导的Th1活化信号的表达,包括共刺激分子CD40和SLAM,极化细胞因子IL-12、IL-15、EBI3和Th1诱集炎症趋化因子ITAC、MIG和IP10。与之相反,无论在转录还是蛋白产量水平,LPS诱导的Th2活化信号的表达如CD86、Jagged 1、MDC和I-309等没有改变,提示LAQ824能抑制DC控制的Th1效应细胞的活化和迁移,而对Th2效应细胞则无此作用,提示LAQ824能够改变Th1/Th2平衡。

2.3 HDACs对促炎细胞因子分泌的影响 促炎细胞因子的释放是许多疾病发病和发展的原因。Leoni等^[15]发现无论在体外还是体内,SAHA均能够减少致炎细胞因子的产

量。口服给予 SAHA 可减少小鼠循环当中经 LPS 诱导产生的 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 和 IFN- γ 。静脉注射 ConA 后给予 SAHA 同样能减少肝细胞损伤。SAHA 能抑制 TNF- α 和 IFN- γ 联合刺激的小鼠巨噬细胞释放 NO, 减少经 LPS 刺激的人类外周血单核细胞释放的 TNF- α 、IL-1 β 、IL-12 和 IFN- γ 。IL-18 和 IL-12 刺激的 IFN- γ 的产量也能够被 SAHA 所抑制。Reilly 等^[16]取 10 周龄 MRL/lpr 小鼠的系膜细胞, 用 LPS/IFN- γ 刺激并与 SAHA 孵育, 结果也显示 TNF- α 、IL-6、NO 和诱生一氧化氮合酶的表达均被 SAHA 所抑制。对 10~20 周龄 MRL/lpr 小鼠每日注射 SAHA 使得小鼠脾脏变小, 并伴随 CD4(+)CD8(-) T 细胞减少, 蛋白尿和肾脏病理学改变程度受到明显抑制。

另一项研究^[17]表明, 低剂量的 SAHA 能够减少细胞因子的产生并改善由抗-CD3 介导的细胞因子风暴综合征。此外, 抗-CD3 和 SAHA 处理后的供者 CD8 T 细胞介导的移植抗自身免疫活性(GVA)能够逆转狼疮性肾小球肾炎而不引起移植抗宿主病。骨髓移植术后应用 SAHA 能够明显减少急性 GVHD 患者血清中促炎细胞因子的水平^[17]。SAHA 降低 GVHD 发生率的机制可能包括以下两个方面^[18]: (1)SAHA 抑制了与 GVHD 密切相关的 STAT3 磷酸化; (2) SAHA 阻碍了在 GVHD 初始阶段促炎细胞因子的表达, 在体外抑制了 LPS 和异型抗原诱导的细胞因子/趋化因子的产量, 在体内明显降低了 IFN- γ 和 TNF- α 的水平。

IL-2 作为 T 细胞增殖稳态必不可少的细胞因子, 其下调对于阻止器官移植急性排斥和自身免疫疾病的发展的重要性已经被临床上广泛应用的 CsA 和 FK506 所证实。最近一项研究^[19]表明, 蛋白去乙酰化酶抑制剂 FR235222 显示了抑制 IL-2 基因表达及体内的免疫抑制活性。在强烈抑制 IL-2 基因启动的浓度, FR235222 能够选择性地抑制 NF- κ B 的活性而不会影响 NF-AT 或 AP-1。这些结果显示 FR235222 抑制 IL-2 基因表达的机制不同于 CSA 和 FK506, 而 FR235222 抑制 IL-2 基因表达可能在某种程度上与抑制 NF- κ B 的活性相关。

2.4 HDACIs 对 DCs 的影响 传统观点认为, 淋巴细胞是免疫抑制药物作用的主要靶点^[20], 但是越来越多的证据表明 DCs 才是免疫反应的主要调节者^[21]。DCs 主要通过 Toll 样受体启动固有免疫反应, 通过调节 T 细胞反应形成适应性免疫^[22]。作为最有力的抗原提呈细胞, DCs 在初始免疫反应中起到了重要的作用, DC 活化后, 在化学趋化物、CC 类趋化因子和 CCL19/巨噬细胞炎症蛋白-3 β 的作用下迁移到淋巴样组织中, 并在此刺激抗原特异性的 T 淋巴细胞增殖^[23]。因此, DC 的免疫原性被认为是控制免疫反应结果的主要因素之一。

HDACIs 对 DCs 的影响广泛。首先, HDACIs 影响单核细胞分化为 DCs。Koski 等^[24]发现在 HDAC 抑制剂 VPA 和 MS-275 作用下, 单核细胞分化而来的 DCs 表面 CD14 表达明显下调, DCs 的生长过程中 CD1 α 表达缺失, 而后者是 DCs 和朗格汉斯细胞的标志。VPA 和 MS-275 还能降低 DCs 共刺激分子 CD80 (B7.1) 和活化标志物 CD83 的表达水平。其次, HDACIs 阻碍 DCs 的协同刺激能力和分泌细胞因

子。Nencioni 等^[25]研究证实, HDAC 抑制剂能够减少 DCs 表面 CD40 的表达和 IL-12 的分泌, 并抑制 DCs 的分化和功能。这些化合物对 CD1 α (DC 标志)、CD80(关键共刺激信号)以及表达于成熟 DCs 的 CD83 均有明显的抑制作用。经 MS-275 处理, 分化的 DCs 刺激同种异体淋巴细胞增殖的能力受到抑制, DCs 分泌的细胞因子也受到抑制, 经聚肌胞诱导的 DCs 释放的 TNF- α 、IL-6 和 IL-12 均显著减少, DCs 的免疫刺激和迁移能力也受到抑制。

此外, HDACIs 还影响转录因子的活化。转录因子 NF- κ B 控制众多炎症介质的表达, 如 NO 合酶、IL-6、IL-8、IL-10 和 IL-12。RelB 是核转录因子 NF- κ B 的亚单位之一, 对 DCs 传代和发挥功能具有重要作用^[24], 而组蛋白去乙酰化酶抑制剂 VPA 能够降低 DCs 中 RelB 的水平, 并阻断其在细胞核中的再定位^[25]。IRF-3 和 IRF-8 参与 DCs 的分化、IL-12 的表达和 DC 迁移^[26], VPA 通过降低其核水平发挥抑制作用, 这种作用在聚肌胞活化的 DCs 中更为明显^[25]。

3 HDACIs 应用于免疫疾病及器官移植的展望

染色质结构的渐成说认为染色质结构的调控与每一个重要的细胞功能相伴随, 例如胚胎发育, 细胞生长、分化和凋亡, DNA 修补以及细胞间相互作用等^[27]。HDACIs 通过在转录后修饰组蛋白来调节基因转录和染色质装配, 因而成为了某些疾病治疗的新靶点。虽然 HDACIs 介导免疫反应的潜在分子机制有待于进一步探索, 但是其强有力的免疫调节活性为治疗炎症免疫性疾病甚至应用于器官移植带来了希望。目前针对自身免疫性疾病及器官移植术后排斥反应的治疗缺乏行之有效的方法, 从基因水平进行干预和治疗为治疗炎症免疫性疾病提供了一种新的思路。同种异体器官移植在诱导免疫耐受未取得突破的情况下, 免疫抑制剂是治疗移植排斥反应的主要手段, 但传统的临床免疫抑制如 CsA 和 FK506 肝肾毒性大, 部分患者因不能耐受而被迫停药或减量, 导致移植排斥反应的发生, 而 HDACIs 在临床试验中没有剂量相关性毒性反应发生, 或不良反应发生率极低, 主要不良反应包括食欲缺乏、贫血和血小板减少^[28]。其次, CsA、FK506 虽然能有效抑制幼稚 T 淋巴细胞的活化, 但它们对已形成的效应性免疫反应抑制不足, 而在自身免疫性疾病动物模型研究中, HDACIs 所表现出的对自身免疫性疾病的治疗作用显示出其对效应性免疫反应的抑制活性。此外, 器官移植患者术后长期应用免疫抑制剂, 其肿瘤的发生率明显高于正常人群, 而 HDACIs 的免疫抑制作用一旦被充分证实, 其免疫抑制和抗肿瘤的双重作用能够为移植术后肿瘤患者提供更理想的免疫抑制选择方案。

[参考文献]

- [1] Monneret C. Histone deacetylase inhibitors [J]. Eur J Med Chem, 2005, 40: 1-13.
- [2] Remiszewski S W. Recent advances in the discovery of small molecule histone deacetylase inhibitors [J]. Curr Opin Drug Discov Devel, 2002, 5: 487-499.
- [3] Drummond D C, Noble C O, Kirpotin D B, Guo Z, Scott G K,

- Benz C C. Clinical development of histone deacetylase inhibitors as anticancer agents[J]. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 2005, 45:495-528.
- [4] Masuoka Y, Shindoh N, Inamura N. Histone deacetylase inhibitors from microorganisms: the Astellas experience[J]. *Prog Drug Res*, 2008, 66:335, 337-359.
- [5] Chung Y L, Lee M Y, Wang A J, Yao L F. A therapeutic strategy uses histone deacetylase inhibitors to modulate the expression of genes involved in the pathogenesis of rheumatoid arthritis[J]. *Mol Ther*, 2003, 8:707-717.
- [6] Glauben R, Batra A, Fedke I, Zeitz M, Lehr H A, Leoni F, et al. Histone hyperacetylation is associated with amelioration of experimental colitis in mice[J]. *J Immunol*, 2006, 176: 5015-5022.
- [7] Reddy P, Maeda Y, Hotary K, Liu C, Reznikov L L, Dinarello C A, et al. Histone deacetylase inhibitor suberoylanilide hydroxamic acid reduces acute graft-versus-host disease and preserves graft-versus-leukemia effect [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2004, 101:3921-3926.
- [8] Matsuoka H, Fujimura T, Unami A, Yamada T, Noto T, Takata Y, et al. Novel method for selecting immunosuppressive histone deacetylase (HDAC) inhibitors with minimal thrombocytopenia[J]. *Biol Pharm Bull*, 2008, 31:305-308.
- [9] Tao R, de Zoeten E F, Ozkaynak E, Chen C, Wang L, Porrett P M, et al. Deacetylase inhibition promotes the generation and function of regulatory T cells[J]. *Nat Med*, 2007, 13: 1299-1307.
- [10] Johnson J, Pahuja A, Graham M, Hering B, Hancock W W, Bansal-Pakala P. Effects of histone deacetylase inhibitor SAHA on effector and FOXP3+ regulatory T cells in rhesus macaques [J]. *Transplant Proc*, 2008, 40: 459- 461.
- [11] Kozłowska A, Jagodziński P P. Effect of Trichostatin A on CD4 surface density in peripheral blood T cells[J]. *Folia Histochem Cytobiol*, 2006, 44: 259-262.
- [12] Januchowski R, Jagodziński P P. Trichostatin A down-regulates ZAP-70, LAT and SLP-76 content in Jurkat T cells[J]. *Int Immunopharmacol*, 2007, 7:198-204.
- [13] Koenen H J, Smeets R L, Vink P M, van Rijssen E, Boots A M, Joosten I. Human CD25 (high) Foxp3 (pos) regulatory T cells differentiate into IL-17-producing cells[J]. *Blood*, 2008, 112: 2340-2352.
- [14] Brogdon J L, Xu Y, Szabo S J, An S, Buxton F, Cohen D, et al. Histone deacetylase activities are required for innate immune cell control of Th1 but not Th2 effector cell function[J]. *Blood*, 2007, 109:1123-1130.
- [15] Leoni F, Zaliani A, Bertolini G, Porro G, Pagani P, Pozzi P, et al. The antitumor histone deacetylase inhibitor suberoylanilide hydroxamic acid exhibits antiinflammatory properties via suppression of cytokines[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2002, 99: 2995-3000.
- [16] Reilly C M, Mishra N, Miller J M, Joshi D, Ruiz P, Richon V M, et al. Modulation of renal disease in MRL/lpr mice by suberoylanilide hydroxamic acid[J]. *J Immunol*, 2004, 173: 4171-4178.
- [17] Li N, Zhao D, Kirschbaum M, Zhang C, Lin C L, Todorov I, et al. HDAC inhibitor reduces cytokine storm and facilitates induction of chimerism that reverses lupus in anti-CD3 conditioning regimen[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2008, 105: 4796-4801.
- [18] Leng C, Gries M, Ziegler J, Lokshin A, Mascagni P, Lentzsch S, et al. Reduction of graft-versus-host disease by histone deacetylase inhibitor suberoylanilide hydroxamic acid is associated with modulation of inflammatory cytokine milieu and involves inhibition of STAT1[J]. *Exp Hematol*, 2006, 34: 776-787.
- [19] Matsuoka H, Fujimura T, Mori H, Aramori I, Mutoh S. Mechanism of HDAC inhibitor FR235222-mediated IL-2 transcriptional repression in Jurkat cells [J]. *Int Immunopharmacol*, 2007, 7:1422-1432.
- [20] Waldmann H, Cobbold S. Exploiting tolerance processes in transplantation[J]. *Science*, 2004, 305:209-212.
- [21] Mellman I, Steinman R M. Dendritic cells: specialized and regulated antigen processing machines[J]. *Cell*, 2001, 106:255-258.
- [22] Medzhitov R, Janeway C A Jr. Decoding the patterns of self and nonself by the innate immune system[J]. *Science*, 2002, 296: 298-300.
- [23] Banchereau J, Briere F, Caux C, Davoust J, Lebecque S, Liu Y J, et al. Immunobiology of dendritic cells[J]. *Annu Rev Immunol*, 2000, 18:767-811.
- [24] Koski G K, Lyakh L A, Cohen P A, Rice N R. CD14⁺ monocytes as dendritic cell precursors: diverse maturation-inducing pathways lead to common activation of NF-kappaB/RelB[J]. *Crit Rev Immunol*, 2001, 21(1-3):179-189.
- [25] Nencioni A, Beck J, Werth D, Grünebach F, Patrone F, Ballestrero A, et al. Histone deacetylase inhibitors affect dendritic cell differentiation and immunogenicity[J]. *Clin Cancer Res*, 2007, 13:3933-3941.
- [26] Gautier G, Humbert M, Deauevieu F, Scuiller M, Hiscott J, Bates E E, et al. A type I interferon autocrine-paracrine loop is involved in Toll-like receptor-induced interleukin-12p70 secretion by dendritic cells[J]. *J Exp Med*, 2005, 201:1435-1446.
- [27] Jaenisch R, Bird A. Epigenetic regulation of gene expression; how the genome integrates intrinsic and environmental signals [J]. *Nat Genet*, 2003, 33(Suppl):245-254.
- [28] Garcia-Manero G, Issa J P. Histone deacetylase inhibitors: a review of their clinical status as antineoplastic agents[J]. *Cancer Invest*, 2005, 23:635-642.