Journal of
Arak University of Medical Sciences

August & September 2021. Vol 24. Issue 3

Research Paper

The Effect of Quisinostat as the HDAC Inhibitor on Migration

*Marjan Hajimoradi Javarsiani[1], Javad Sajedianfard[1], Shagayegh Haghjooy Javanmard[2]

1. Department of Basic Sciences, School of Veterinary Medicine, Shiraz University, Shiraz, Iran.
2. Applied Physiology Research Center, Cardiovascular Research Institute, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.

Use your device to scan and read the article online

Citation: Hajimoradi Javarsiani M, Sajedianfard J, Haghjooy Javanmard Sh. [The Effect of Quisinostat as the HDAC Inhibitor on Migration (Persian)]. Journal of Arak University of Medical Sciences (JAMS). 2021; 24(3):450-457. https://doi.org/10.32598/JAMS.24.3.6425.1

https://doi.org/10.32598/JAMS.24.3.6425.1

CC BY NC

Article Info:
Received: 17 Jan 2021
Accepted: 24 Apr 2021
Available Online: 01 Aug 2021

Key words:
HDAC, Quisinostat, Cancer cells, Migration

ABSTRACT

Background and Aim Cancer cannot be explained only by genetic alterations but involves epigenetic processes. Modifying histones by acetylation plays a key role in epigenetic regulation of gene expression and is controlled by the balance between Histone Deacetylases (HDAC) and Histone Acetyltransferases (HAT). The HDACs expression and activity could be involved in several tumorigenesis mechanisms, so their inhibition induces cancer cell cycle arrest and migration.

Methods & Materials Quisinostat is a novel promising second-generation HDAC inhibitor class of hydroxamic acid with high cellular potency towards classes I and II HDACs. Therefore, its low IC50 (<0.5nM) and bioavailability have been chosen to carry out our studies. Cancer cells were treated with Quiznos at nM200, and cell migration was measured by fluorescent microscopy.

Ethical Considerations This study was the result of a preliminary study of Shiraz University (Code: 96GCU3M1293).

Results The data showed that treatment of cancer cells with Quiznos significantly (P<0.05) reduced cell migration. DMSO did not affect reducing cell migration.

Conclusion In this project try to explore the possible therapeutic application of this HDAC inhibitor against colon cancer. This study showed Quisinostat exerts broad-spectrum antiproliferative activity and migration.

Extended Abstract

1. Introduction

Background and Purpose

Colorectal cancer is the third deadliest cancer in the world [1]. Cancer cells under different environmental conditions have different survival and proliferative power, resulting from successive mutations in the cancer cell [2]. Tumor formation is related to epigenetic changes in addition to genetic differences. One of the epigenetic pathways is histone acetylation. Acetylation opens the chromatin and allows the operator to access the transcription mechanism [3, 4].

Histone deacetylases are a group of enzymes responsible for removing acetyl groups from the amino acid lysine. Alterations of the histone deacetylase enzyme have been observed in many cancers, so drugs that inhibit this enzyme may play a role in inhibiting cancer [5]. Quisinostat as a new drug has high potential in the treatment of tumors [6]. It has anti-neoplastic properties in nanomolar doses by inhibiting the distillation of histones [7]. It has been suggested that epigenetic changes may be a sign of cancer diagnosis. These changes after transmission may play an essential role

* *Corresponding Author:*
Marjan Hajimoradi Javarsiani, PhD.
Address: Department of Basic Sciences, School of Veterinary Medicine, Shiraz University, Shiraz, Iran.
Tel: +98 (313) 4256229
E-mail: marhaji@yahoo.com

in cancer progression through gene transcription modulation, chromatin regeneration, and nuclear architecture. Alterations in acetylation or expression of HDAC have been associated with several solid tumor cancers [8].

2. Materials and Methods

Quizinostat was dissolved in DMSO, which is a natural analgesic and anti-inflammatory. To dissolve the drug, a safe amount was calculated. Three groups were considered for the experiment, respectively. The first group was untreated cells, the second group was cells treated with quizinostat with a concentration of 200 nM, and the third group was cells treated with DMSO.

The cell suspension was cultured in the upper wells of the Boyden chamber assay, where 1000 cells with 50 µL of culture medium were placed in each well.

Cells migrate along the membrane. Since quisinostat is dissolved in DMSO, and due to the toxicity of DMSO for cells, it was calculated that the concentration of DMSO in the well

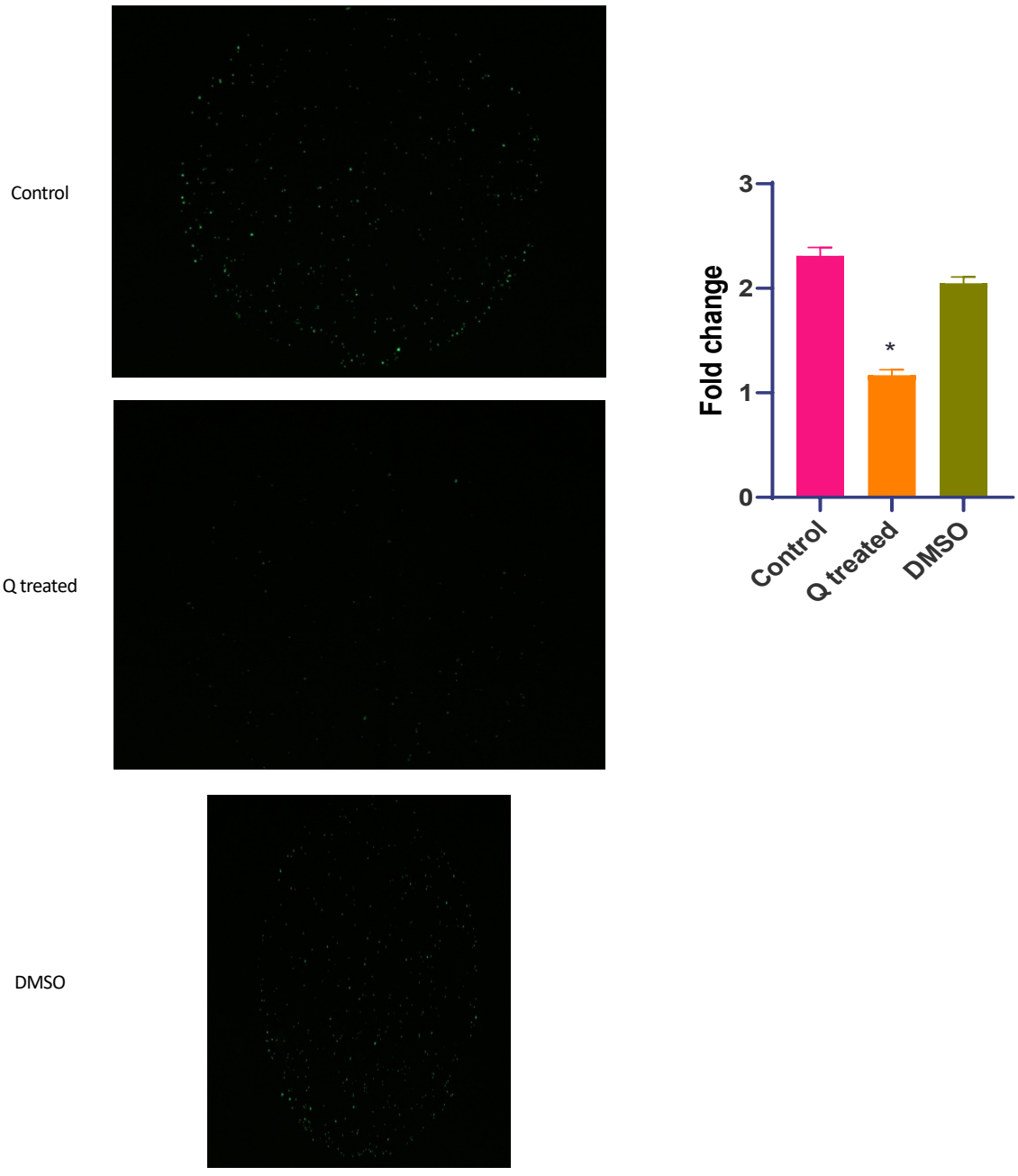


Figure 1. Cancer cells were cultured in a special plate for cell migration test

should not exceed 0.25%. To investigate the migration of treated cells to the lower wells, 225 µL of culture medium was poured into each well. This experiment was measured 24 hours after treatment and repeated 3 times. To count the migration rate 24 hours after treatment, the lower part was stained with a fluorescent dye, and the number of cells in the lower well was measured with a special microscope.

2. Results

Before adding the cell suspension to the upper part of the cell membrane, they were kept in a culture medium without FBS for 24 hours until they reached starvation. 24 hours later, the number of cells migrating to the lower abdomen was counted. It should be noted that according to the cell size, the size of 12 µM well filter holes was selected [10]. The results showed that quisinostat is a beneficial and effective drug to prevent the migration of cancer cells and prevent metastasis and spread of cancer in the long run. The figure shows that treatment of cells with quisinostat nM200 reduced cell migration by 50% (Figure 1).

Treatment was assessed 24 hours after cell culture and 24 hours after treatment by cell fluorescence microscopy. All experiments were repeated at least 3 times. Data were analyzed using a one-way ANOVA test. In this test, a value of 0.05 or less was considered significant.

4. Discussion and Conclusion

In this paper, treatment with HDACi on colorectal cell lines was investigated. The results showed that DMSO alone did not significantly affect cell migration, but treatment with quisinostat reduced the migration rate by up to 50%. It can be concluded that quisinostat by histone distillation has caused chromatin compression and subsequent suppression of genes effective in the expression of proteins necessary for cell migration [8]. Previous research has also evaluated the effect of HDACi on proliferative cell pathways in cancer and found, for example, that HDACi can activate P53 [5] or increase the susceptibility of cancer cells to apoptosis [4]. Oral administration of quisinostat causes persistent H3 acetylation and inhibits tumor progression in colorectal tumors [3].

The histone deacetylase enzyme affects chromatin by deacetylating lysine residues; it restricts histones available at transcription sites. The adverse activity of this enzyme has been observed in a variety of cancers. This activity transforms cancer cells into CSCs and increases metastasis and cell migration because it prevents the expression of genes that lead to defective cells leading to apoptosis [9, 11]. Members of the distilling enzyme family have played a vital role in the development and progression of cancer. In recent years, by examining the expression of the gene that produces these enzymes in various types of cancer and the effect of inhibitory drugs, it has been possible to create therapeutic goals, especially new medicines in the treatment of cancers [4].

Investigation and repair of histone acetylation can play an essential role in the homeostasis and function of chromatin proteins; these molecules inhibit its function by binding zinc ions in the active site of the deacetylating enzyme [8]. Also, during the use of HDACi, this drug has an influential role in killing cancer cells due to the greater sensitivity of cancer cells to apoptosis than normal cells [8, 12]. This study showed that quisinostat, as a histone acetylation inhibitor, could inhibit cell migration and prevent cancer metastasis.

Ethical Considerations

Compliance with ethical guidelines

This study was the result of a preliminary study of Shiraz University (Code: 96GCU3M1293).

Funding

This research did not receive any grant from funding agencies in the public, commercial, or non-profit sectors.

Authors' contributions

All authors met the standard writing standards based on the recommendations of the International Committee of Medical Journal Publishers.

Conflicts of interest

The authors declared no conflict of interest.

Acknowledgements

The authors would like to thank the Rome Health Research Center of Italy and the esteemed colleagues in the Biobank Center for their help in implementing this project.

مقاله پژوهشی

بررسی اثر کویزینوستات به منزله یک مهارکننده داستیلاسیون بر مهاجرت سلولی

*مرجان حاجی مرادی جاورسیانی[۱]، جواد ساجدیان فرد[۱]، شقایق حق جوی جوانمرد[۲]

۱. گروه علوم پایه، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه شیراز، شیراز، ایران.
۲. مرکز تحقیقات فیزیولوژی کاربردی، پژوهشکده قلب و عروق، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.

اطلاعات مقاله:
تاریخ دریافت: ۲۸ دی ۱۳۹۹
تاریخ پذیرش: ۰۴ اردیبهشت ۱۴۰۰
تاریخ انتشار: ۱۰ مرداد ۱۴۰۰

چکیده

زمینه و هدف سرطان را نمی‌توان تنها با تغییرات ژنتیکی توضیح داد، بلکه شامل فرایندهای اپی ژنتیکی نیز می‌شود. ترمیم هیستون‌ها با استیلاسیون نقش کلیدی در تنظیم اپی ژنتیک بیان ژن دارد و توسط تعادل بین هیستون داستیلاسیون‌ها (HDAC) و هیستون استیل ترانسفرازها (HAT) کنترل می‌شود. بیان و فعالیت هیستون داستیلازها به وسیله چندین مکانیسم باعث تومورزایی می‌شود و مهارکننده‌های HDAC سبب بیان ژن‌های آپوپتوزی شده، بنابراین مهار آن‌ها موجب توقف تکثیر سلول‌های سرطانی و مهاجرت می‌شود.

مواد و روش‌ها کویزینوستات (Quisinostat) یک داروی مهارکننده نسل دوم از هیدروکسامیک اسید است که می‌تواند بر گروه یک و دو آنزیم‌های داستیلاز تأثیر بگذارد. این دارو به دلیل کارایی بالا در IC ۵۰ پایین برای این تحقیق انتخاب شد. سلول‌های سرطانی با کوئیزینوستات ۲۰۰ nM تیمار و میزان مهاجرت سلولی به کمک میکروسکوپ فلوروسنت اندازه‌گیری شد.

ملاحظات اخلاقی این مطالعه حاصل طرح تحقیق با شماره ۹۶GCU۲M۱۲۹۳ از دانشگاه شیراز است.

یافته‌ها داده‌ها نشان داد که تیمار سلول‌های سرطانی با کویزینوستات موجب کاهش معنی‌دار ($P<0/05$) مهاجرت سلولی می‌شود. DMSO تأثیری بر کاهش مهاجرت سلولی نداشته است.

نتیجه‌گیری در این مطالعه سعی شده است تا اثر مهارکننده‌های HDACs بر کنترل مهاجرت سلول‌های سرطانی کولون بررسی شود. این مطالعه نشان داد کویزینوستات مهاجرت سلولی را به طور معناداری کاهش می‌دهد.

کلیدواژه‌ها:
انزیم هیستون داستیلاز، سلول‌های سرطان، کویزینوستات، مهاجرت سلولی

مقدمه

سرطان کلورکتال سومین سرطان کشنده در جهان است. این سرطان پایین‌ترین قسمت دستگاه گوارش (کولون و رکتال) را درگیر می‌کند [۱]. سلول‌های سرطانی در شرایط متنوع محیطی، قدرت بقا و تکثیر متفاوتی دارند که نتیجه جهش‌های پی‌درپی ایجادشده در سلول سرطانی است [۲]. شکل‌گیری تومور علاوه بر تغییرات ژنتیک به تغییرات اپی ژنتیک هم مربوط می‌شود. یکی از مسیرهای اپی ژنتیک، استیلاسیون هیستون‌ها هستند. سطح استیلاسیون بر فعالیت رونویسی تأثیر می‌گذارد. استیلاسیون موجب باز شدن کروماتین می‌شود و اجازه دسترسی مکانیسم رونویسی به اپراتور را می‌دهد. استیلاسیون کروماتین موجب فعال شدن رونویسی می‌شود [۳، ۴].

هیستون داستیلازها شامل گروهی از آنزیم‌ها هستند که مسئول حذف گروه‌های استیل از اسیدآمینه لیزین‌اند. تغییرات آنزیم هیستون داستیلاز در بسیاری از سرطان‌ها از جمله سرطان کولورکتال دیده شده است، بنابراین داروهای مهارکننده این آنزیم می‌تواند در مهار سرطان نقش داشته باشد. یافتن دارویی با تجویز آسان و IC ۵۰ پایین برای کاهش عوارض جانبی، بسیار مفید و ضروری است. از آنجایی که مهارکننده‌های داستیلاسیون قبلی اثر کوتاه‌مدتی بر سلول‌های سرطانی داشتند، تحقیقات جدید به بررسی داروهایی می‌پردازد که اثر فارماکودینامیک طولانی‌تری بر روی سلول‌های سرطانی بگذارند [۵]. داروی کویزینوستات به منزله یک داروی جدید در درمان سرطان کولورکتال و سایر سرطان‌ها از جمله ریه، کولون، پستان، پروستات و تخمدان مطرح است و پتانسیل زیادی در درمان تومورها دارد [۶]. این دارو در دوزهای نانومولار با مهار داستیله شدن هیستون‌ها خاصیت انتی نئوپلازی دارد. اکثر داروهای مهارکننده عمومی هیستون داستیلازها همزمان روی چند هیستون داستیلاز تأثیر مهاری داشته و بنابراین عوارض جانبی بیشتری دارند و شاید تأثیر

* نویسنده مسئول:
مرجان حاجی مرادی جاورسیانی
نشانی: شیراز، دانشگاه شیراز، دانشکده دامپزشکی، گروه علوم پایه.
تلفن: ۴۲۵۶۲۲۹ (۳۱۳) ۹۸+
پست الکترونیکی: marhaji@yahoo.com

انتخابی که در ارگان هدف مدنظر است را به طور مطلوب نداشته باشند [۷]. مشخص شده است که تغییرات اپی ژنتیکی ممکن است یکی از نشانه‌های تشخیص سرطان باشد، زیرا این تغییرات پس از انتقال ممکن است نقش مهمی در پیشرفت سرطان به وسیله مدولاسیون رونویسی ژن، بازسازی کروماتین و معماری هسته داشته باشد. جای تعجب نیست که تغییر در استیلاسیون یا بیان HDAC (خصوصاً کلاس I, II و IV) با تعدادی از سرطان‌های تومورهای جامد مرتبط است [۸]. به همین دلیل استفاده از داروهای مهارکننده استیلاسیون روش مؤثری در جلوگیری از پیشرفت سرطان است. کوئیزینوستات یک داروی خوراکی با قدرت مهارکنندگی داستیلاسیون هیستونی است که برای جلوگیری از فعالیت آنزیم HDAC1 در تومورهای جامد کاربرد درمانی دارد. در حال حاضر تحقیقات زیادی روی اثر درمانی این دارو به منزله مهارکننده پروتئوزوم برای درمان سارکوم‌های سینوویال (syno-vial) و مرتبط با جابه‌جایی کروموزومی در حال انجام است. از آنجایی که کوئیزینوستات به منزله مهارکننده HADC می‌تواند با IC ۵۰ کم بالاترین قدرت را در مهار سلول‌های سرطانی داشته باشد، در این پژوهش تأثیر داروی کوئیزینوستات را، که یکی از این مهارکننده‌های اپی ژنیک بر مهاجرت سلول‌های سرطان کولورکتال است، بررسی می‌کنیم.

مواد و روش‌ها

سلول‌های اولیه جداشده از بافت سرطانی کولون از بیوبانک مرکز کنترل سلامت رم به صورت هدیه دریافت شد. سلول‌ها در ابتدا کشت داده شد. از آنجایی که داروی کوئیزینوستات در DMSO حل می‌شود، برای حل شدن دارو، مقدار بی‌خطر محاسبه و در آن حل شد. DMSO یک ترکیب گوگردی است که مسکن طبیعی و ضدالتهاب بوده و علاوه بر اینکه به شکل حلال کاربرد دارد، به طور خاص برای خواص درمانی نیز استفاده می‌شود. به همین دلیل در گروه‌بندی آزمایش یک گروه به بررسی تأثیرات DMSO بر میزان مهاجرت سلولی اختصاص داده شد.

برای بررسی ترکیبات موجود در نیچ که می‌تواند بر مهاجرت و متاستاز سلول اثر بگذارد، از تست مهاجرت سلولی[1] استفاده شد. برای انجام آزمایش سه گروه به ترتیب گروه اول سلول تیمارنشده، گروه دوم سلول تیمارشده با کوئیزینوستات و گروه سوم سلول تیمارشده با DMSO در نظر گرفته شد. سلول‌ها در محیط کشت DMEM/F ۱۲ همراه با ۱۰ درصد سرم جنین گاوی (FBS) و ۱ درصد پنی‌سیلین / استرپتومایسین در شرایط دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد و CO2 ۵ درصد کشت داده شدند. پس از رشد اسفروئیدها به کمک جداسازی مکانیکی و یا در صورت لزوم استفاده از تریپسین ۰/۲۵ درصد (اینوتیروژن، آمریکا) به صورت سوسپانسیون سلولی درآورده و شمارش شدند. سلول‌ها در پلیت ۹۶ خانه مخصوص تست مهاجرت[2] کشت داده شدند. در این روش چاهک به دو بخش تقسیم می‌شود. سوسپانسیون سلولی به بخش بالایی اضافه شده و سلول‌ها در طول غشا مهاجرت می‌کنند. مهاجرت سلولی با شمارش سلول‌ها در قسمت پایین غشا انجام می‌شود. سلول‌های قسمت پایینی با رنگ فلورسانت رنگ‌آمیزی و با میکروسکوپ مخصوص شمارش می‌شوند. سلول‌ها پس از جداسازی و شمارش، در چاهک‌های بالایی پلیت مخصوص بررسی مهاجرت کشت داده شدند، به طوری که در هر چاهک تعداد ۱۰۰۰ سلول به همراه ۵۰ محیط کشت، قرار داده شد. برای گروه تیمار از دارو با غلظت nM200 و گروه سوم فقط از DMSO استفاده شد. از آنجایی که داروی کوئیزینوستات در DMSO حل می‌شود و با توجه به سمیت DMSO برای سلول‌ها، محاسبه شد که غلظت DMSO در چاهک بیشتر از ۰/۲۵ درصد نشود. برای بررسی مهاجرت سلول‌های تیمارشده به چاهک‌های پایینی، در هر چاهک ۲۲۵ از محیط کشت ریخته شد. این آزمایش در فاصله زمانی ۲۴ ساعت پس از تیمار اندازه‌گیری و سه بار تکرار شد. برای شمارش میزان مهاجرت ۲۴ ساعت پس از تیمار، به کمک میکروسکوپ فلورسانس میزان سلول‌ها در چاهک پایینی شمارش شدند.

یافته‌ها

قبل از اضافه کردن سوسپانسیون سلولی به قسمت بالایی غشای سلول‌ها به مدت ۲۴ ساعت در محیط کشت بدون FBS نگهداری شدند تا به مرحله گرسنگی برسند. ۲۴ ساعت بعد میزان سلول‌های مهاجرت کرده به چاهک پایینی شمارش شد. لازم به ذکر است که اندازه سوراخ‌های فیلتر چاهک µM ۱۲ با توجه به اندازه سلول انتخاب شدند [۹]. نتایج به‌دست‌آمده به‌خوبی نشان داد که کوئیزینوستات داروی بسیار مفید و مؤثری برای جلوگیری از مهاجرت سلول‌های سرطانی است و در درازمدت باعث جلوگیری از متاستاز و گسترش سرطان خواهد شد. همان طور که در تصویر شماره ۱ دیده می‌شود، تیمار سلول‌های با کوئیزینوستات nM200 میزان مهاجرت سلولی را ۵۰ درصد کاهش داده است (تصویر شماره ۱).

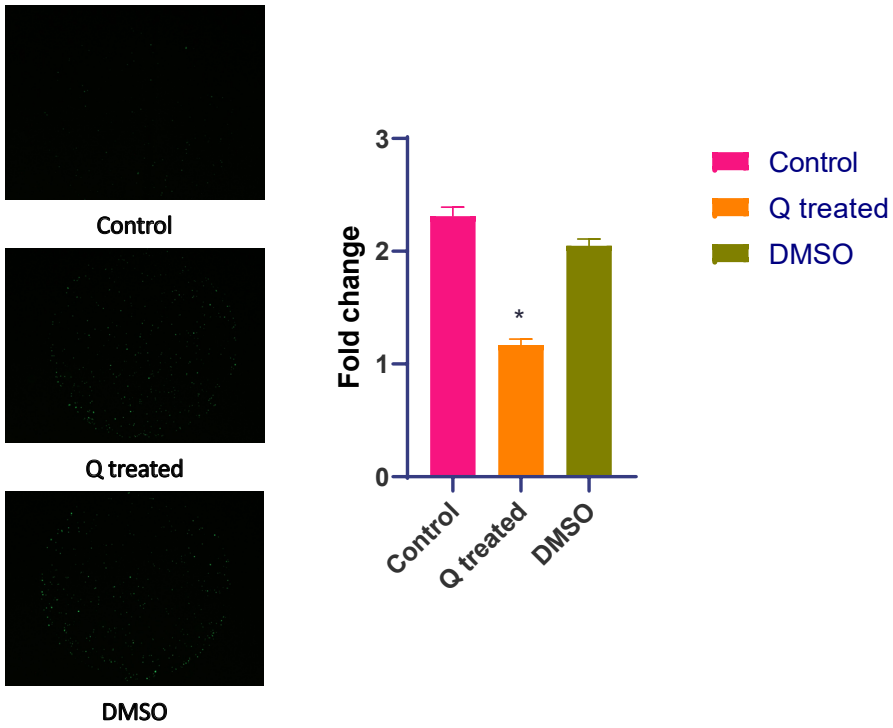
تمام آزمایش‌ها حداقل سه بار تکرار شد. داده‌ها به کمک آزمون one-way ANOVA تجزیه و تحلیل شدند. در این آزمون مقدار ۰/۰۵ یا کمتر معنی‌دار در نظر گرفته شد.

بحث

در این مقاله به بررسی تیمار با HDACi روی رده سلول‌های کولورکتال پرداخته شد. نتایج به‌دست‌آمده نشان داد که DMSO به‌تنهایی اثر معنی‌داری بر مهاجرت سلول‌ها ندارد. از آنجایی که تیمار با کئوزینوستات میزان مهاجرت را تا ۵۰ درصد کاهش داده

1. Migration assay

2. Boyden chamber assay



تصویر ۱. سلول‌های سرطانی کاشته شده در پلیت مخصوص آزمایش مهاجرت سلولی

۲۴ ساعت پس از کشت، سلول‌ها تیمار و ۲۴ ساعت پس از تیمار مهاجرت سلولی به کمک میکروسکوپ فلوروسنت ارزیابی شد.

است، می‌توان نتیجه گرفت کئوزینوستات به وسیله داستیلاسیون هیستون سبب فشردگی کروماتین و متعاقباً سرکوبی ژن‌های مؤثر در بیان پروتئین‌های لازم برای مهاجرت سلولی شده است [۸]. تحقیقات قبلی نیز اثر HDACi بر مسیرهای سلولی تکثیر در سرطان را ارزیابی کرده و مثلاً مشخص کرده بود که HDACi می‌تواند P53 را فعال کند [۵]. همچنین برخی تحقیقات نشان داده است که در حضور HDACi حساسیت سلول‌های سرطانی به آپوپتوز زیاد می‌شود [۴]. تجویز خوراکی کئوزینوستات باعث استیلاسیون مداوم H3 و مهار پیشرفت تومور در تومورهای روده بزرگ می‌شود [۳].

انزیم هیستون داستیلاز می‌تواند بر میزان تراکم کروماتین تأثیر بگذارد و از طریق دی استیل کردن باقی‌مانده‌های لیزین، هیستون‌هایی محدودکننده دسترسی به سایت‌های رونویسی، بیان ژن را تنظیم کند. فعالیت نامطلوب این آنزیم در انواع سرطان‌ها دیده شده است. این فعالیت موجب تغییر سلول‌های سرطانی به CSCs شده و زمینه افزایش متاستاز و مهاجرت سلولی را فراهم می‌آورد، چراکه موجب بیان نشدن ژن‌هایی می‌شود که سلول‌های معیوب را به سمت آپوپتوز می‌برد [۹، ۱۱]. اعضای خانواده آنزیم‌های داستیله‌کننده نقشی اساسی در ایجاد و پیشرفت سرطان دارا هستند. در سال‌های اخیر با بررسی میزان بروز ژن مولد این آنزیم‌ها در انواع سرطان و اثر داروهای مهارکننده، امکان ایجاد اهداف درمانی و بالاخص دارویی جدید در درمان سرطان‌ها فراهم شده است [۴].

بررسی و ترمیم استیلاسیون هیستون‌ها به وسیله مولکول‌هایی که مانع از فعالیت نابه‌جای هیستون‌داستیلازها می‌شود، می‌تواند نقش مهمی در هومئوستازی و عملکرد پروتئین‌های کروماتین بازی کند. این ترمیم ممکن است شروع و پیشرفت سرطان را معکوس کند. این مولکول‌ها با یاند کردن یون روی در محل فعال آنزیم داستیله‌کننده موجب مهار عملکرد آن می‌شود [۸]. همچنین در طی مصرف HDACi، به علت حساسیت بیشتر سلول‌های سرطانی به آپوپتوز نسبت به سلول‌های طبیعی، مشخص شده که این دارو در از بین بردن سلول‌های سرطانی نقش مؤثری دارد [۸، ۱۲]. نتایج به‌دست‌آمده از این تحقیق نشان داد که کئوزینوستات به منزله یک داروی مهارکننده استیلاسیون هیستون توانسته به‌خوبی مانع مهاجرت سلولی شده و از متاستاز سرطان جلوگیری کند.

نتیجه‌گیری

HDAC نقش بزرگی در پیشرفت سرطان دارند و آشنایی با داروهای مهارکننده این آنزیم کمک فراوانی به درمان سرطان خواهد کرد. این مطالعه نشان داد کویزینوستات نقش مهمی در مهار این آنزیم دارد.

ملاحظات اخلاقی

پیروی از اصول اخلاق پژوهش

این مطالعه حاصل طرح تحقیق با شماره ۹۶GCU۳M۱۲۹۳ از دانشگاه شیراز است که مورد تایید کمیته اخلاق دانشگاه قرار گرفته است.

حامی مالی

این تحقیق هیچ گونه کمک مالی از سازمان‌های تأمین مالی در بخش‌های عمومی ، تجاری یا غیرانتفاعی دریافت نکرد.

مشارکت نویسندگان

تمام نویسندگان در طراحی، اجرا و نگارش همه بخش‌های پژوهش حاضر مشارکت داشته‌اند.

تعارض منافع

بنابر اظهار نویسندگان این مقاله تعارض منافع ندارد.

تشکر و قدردانی

نویسندگان بر خود لازم می‌دانند از مرکز تحقیقات سلامت رم ایتالیا و همکاران محترم در مرکز بیوبانک برای کمک در اجرای این پروژه تشکر و قدردانی کنند.

References

[1] Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. CA: Global cancer statistics. Am Cancer Soc J. 2012; 65(2):87-108. [DOI:10.3322/caac.21262]

[2] Fiori ME, Villanova L, De Maria R. Cancer stem cells: At the forefront of personalized medicine and immunotherapy. Curr Opin Pharmacol. 2017; 35:1-11. [DOI:10.1016/j.coph.2017.04.006]

[3] Carol H, Gorlick R, Kolb EA, Morton CL, Moradi Manesh D, Keir ST, et al. Initial testing (stage 1) of the histone deacetylase inhibitor, quisinostat (JNJ-26481585), by the Pediatric Preclinical Testing Program. Pediatr Blood Cancer. 2014; 61(2):245-52. [DOI:10.1002/pbc.24724]

[4] Arts J, King P, Mariën A, Floren W, Beliën A, Janssen L, et al. JNJ-26481585, a novel "second-generation" oral histone deacetylase inhibitor, shows broad-spectrum preclinical antitumoral activity. Clin Cancer Res. 2009; 15(22):6841-51. [DOI:10.1158/1078-0432.CCR-09-0547]

[5] Bose P, Dai Y, Grant S. Histone deacetylase inhibitor (HDACI) mechanisms of action: Emerging insights. Pharmacol Ther. 2014; 143(3):323-36. [DOI:10.1016/j.pharmthera.2014.04.004]

[6] Venugopal B, Baird R, Kristeleit RS, Plummer R, Cowan R, Stewart A, et al. A phase I study of quisinostat (JNJ-26481585), an oral hydroxamate histone deacetylase inhibitor with evidence of target modulation and antitumor activity, in patients with advanced solid tumors. Clin Cancer Res. 2013; 19(15):4262-72. [DOI:10.1158/1078-0432.CCR-13-0312]

[7] de Nadal E, Zapater M, Alepuz PM, Sumoy L, Mas G, Posas F. The MAPK Hog1 recruits Rpd3 histone deacetylase to activate osmoresponsive genes. Nature. 2004; 427:370-4. [DOI:10.1038/nature02258]

[8] Li Y, Seto E. HDACs and HDAC inhibitors in cancer development and therapy. Cold Spring Harb Perspect Med. 2016; 6:a026831. [DOI:10.1101/cshperspect.a026831]

[9] Hulkower KI, Herber RL. Cell migration and invasion assays as tools for drug discovery. Pharm. 2011; 3(1):107-24.[DOI:10.3390/pharmaceutics3010107]

[10] Wainwright EN, Scaffidi P. Epigenetics and cancer stem cells: Unleashing, hijacking, and restricting cellular plasticity. Trends Cancer. 2017; 3(5):372-86. [DOI:10.1016/j.trecan.2017.04.004]

[11] Heijkants R, Willekens K, Schoonderwoerd M, Teunisse A, Nieveen M, Radaelli E, et al. Combined inhibition of CDK and HDAC as a promising therapeutic strategy for both cutaneous and uveal metastatic melanoma. Oncotarget. 2018; 9:6174-87. [DOI:10.18632/oncotarget.23485]

[12] Guenther MG, Barak OR, Lazar MA. The SMRT and N-CoR corepressors are activating cofactors for histone deacetylase 3. Mol Cell Biol. 2001; 21(18):6091-101. [DOI:10.1128/MCB.21.18.6091-6101.2001]