

[DOI]10.12016/j.issn.2096-1456.202440341

· 基础研究 ·

HDAC5在口腔鳞状细胞癌中的表达及意义

何奋军¹, 林芬¹, 陈雪英²

1. 中山市口腔医院口腔颌面外科, 广东 中山(528400); 2. 中山大学附属第六医院口腔科, 广东 广州(510000)

【摘要】 目的 探讨组蛋白去乙酰化酶5(histone deacetylase 5, HDAC5)在口腔鳞状细胞癌(oral squamous cell carcinoma, OSCC)中的表达情况及临床意义,为OSCC靶向治疗提供研究基础。方法 在癌症基因组图谱(the cancer genome atlas, TCGA)数据库中筛选OSCC患者的样本资料,采用受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线分析来评估HDAC5在OSCC中的预后价值。同时使用Kaplan-Meier分析HDAC5与OSCC患者预后的相关性。通过基因本体论(gene ontology, GO)、京都基因及基因组百科全书(kyoto encyclopedia of genes and genomes, KEGG)探究HDAC5在OSCC中发挥的潜在作用。获得单位伦理委员会批准,收集49例OSCC患者癌组织及癌旁组织的石蜡标本及临床信息,应用免疫组织化学(immunohistochemical, IHC)检测HDAC5在OSCC中的表达水平,同时分析HDAC5与OSCC患者临床病理特征之间的关系。结果 HDAC5的表达可以用来评估OSCC患者的预后(AUC=0.743)。HDAC5高表达与OSCC患者总生存率低显著相关($P < 0.05$),同时病理学分级G3/G4中HDAC5表达高的OSCC患者($P=0.022$)、T3/T4期中HDAC5表达高的OSCC患者($P=0.028$)及有淋巴结转移的HDAC5表达高的OSCC患者($P=0.019$)具有更低的生存率。GO及KEGG富集分析显示与HDAC5差异表达的基因主要富集在轴突生成、神经胞体的形成、胶原纤维的合成、神经活性配体-受体相互作用、门控通道活动及细胞外基质-受体相互作用途径上($P < 0.05$)。IHC结果显示HDAC5在OSCC中高表达($P < 0.05$),HDAC5高表达组具有更高的T分期($P=0.041$)及淋巴结转移率($P=0.010$)。结论 HDAC5在OSCC中高表达,并能评估OSCC的预后,具有作为OSCC治疗靶点的潜力。

【关键词】 口腔鳞状细胞癌; 组蛋白去乙酰化转移酶; 组蛋白去乙酰化转移酶5; 基因富集分析; 肿瘤预后; 肿瘤分子标记物; 生物信息学分析; 免疫组织化学

【中图分类号】 R78 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 2096-1456(2024)12-0925-08

【引用著录格式】 何奋军, 林芬, 陈雪英. HDAC5在口腔鳞状细胞癌中的表达及意义[J]. 口腔疾病防治, 2024, 32(12): 925-932. doi:10.12016/j.issn.2096-1456.202440341.

Expression and significance of HDAC5 in oral squamous cell carcinoma HE Fenjun¹, LIN Fen¹, CHEN Xueying².

1. Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Zhongshan Stomatological Hospital, Zhongshan City, Zhongshan 528400, China; 2. Department of Stomatology, Sixth Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou 510000, China

Corresponding author: LIN Fen, Email: linfenyx126@126.com, Tel: 86-760-86880927

【Abstract】 Objective To explore the expression and clinical significance of histone deacetylase 5 (HDAC5) in oral squamous cell carcinoma (OSCC) and provide a research basis for targeted therapy of HDAC5. **Methods** Screening sample data of OSCC patients in TCGA database, and receiver operating characteristic (ROC) curve analysis was used to evaluate the prognostic value of HDAC5 in OSCC. Kaplan-Meier analysis was also used to analyze the correlation between HDAC5 and the prognosis of OSCC patients. Further, Gene Ontology (GO) and Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) analyses were used to explore the potential role of HDAC5 in OSCC. Finally, the study was approved by the ethics committee and the expression level of HDAC5 in OSCC was detected by immunohistochemistry (IHC), while the relationship between HDAC5 and the clinical pathological characteristics of OSCC patients was ana-



微信公众号

【收稿日期】2024-09-03; **【修回日期】**2024-11-18

【基金项目】广东省自然科学基金项目(2019A1515011334)

【作者简介】何奋军, 主治医师, 硕士, Email: hefenjun1984@163.com

【通信作者】林芬, 医师, 硕士, Email: linfenyx126@126.com, Tel: 86-760-86880927

lyzed. **Results** The expression of HDAC5 can be used to assess the prognosis of OSCC patients (AUC=0.743). High expression of HDAC5 was significantly correlated with low survival probability in OSCC patients ($P < 0.05$). OSCC patients with high HDAC5 expression in G3/G4 pathological grading ($P=0.022$), OSCC patients with high HDAC5 expression in the T3/T4 stage ($P=0.028$), and OSCC patients with high HDAC5 expression in lymph node metastasis ($P=0.019$) had lower survival probability. GO and KEGG enrichment analyses showed that genes differentially expressed with HDAC5 were mainly enriched in axon generation, neuronal cell body formation, collagen fiber synthesis, neuroactive ligand receptor interactions, gated channel activity, and extracellular matrix (ECM)-receptor interaction pathways ($P < 0.05$). The IHC results showed that HDAC5 was highly expressed in OSCC ($P < 0.05$). The high expression group of HDAC5 had higher T staging ($P=0.041$) and lymph node metastasis ($P=0.010$). **Conclusion** HDAC5 is highly expressed in OSCC and can predict the prognosis of OSCC, and HDAC5 could serve as a therapeutic target for OSCC.

[Key words] oral squamous cell carcinoma; histone deacetylases; histone deacetylase 5; gene enrichment analysis; tumor prognosis; tumor molecular markers; bioinformatics analysis; immunohistochemical staining

J Prev Treat Stomatol Dis, 2024, 32(12): 925-932.

[Competing interests] The authors declare no competing interests.

This study was supported by the Natural Science Foundation of Guangdong Province (No. 2019A1515011334).

口腔鳞状细胞癌(oral squamous cell carcinoma, OSCC)起源于口腔黏膜上皮细胞,是最多见的一类口腔癌,多好发于舌、口底、唇及颊等部位^[1],目前的治疗方式多采用综合序列治疗,主要为手术治疗,但近年来患者的五年生存率仍维持在50%~60%,没有明显改善^[2-3]。因此,探求一种有效预测OSCC患者预后的标记物,同时为患者的治疗提供精准方案,是近年来OSCC的研究热点和趋势。组蛋白去乙酰化转移酶(histone deacetylases, HDACs)可以实现组蛋白去乙酰化,在染色体和基因表达调控的结构修饰中起着重要作用^[4-5]。HDACs是具有广泛生物学功能的一个酶家族,在表观遗传学中具有调节基因表达并影响细胞增殖、分化、凋亡及周期进展的作用^[6-7]。大量研究表明,HDACs在透明细胞肾癌^[8]、卵巢癌^[9]、胃癌^[10]及肺癌^[11]等多种癌症中高表达,并与其不良预后相关。HDAC5是HDACs家族中的重要成员之一。目前HDAC5在OSCC中的作用报道较少。本研究利用癌症基因组图谱(the cancer genome atlas, TCGA)数据库,分析HDAC5在OSCC预后评估中的价值及潜在的作用机制,并检测临床OSCC标本中HDAC5的表达,分析其与临床病理特征的关系,为进一步探讨HDAC5能否作为OSCC新的预后标志物和治疗靶点提供证据。

1 资料和方法

1.1 数据来源及预后分析

在TCGA数据库中筛选OSCC患者的样本资料,采用受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线分析来评估诊断潜力,以曲线下面积(area under the curve, AUC)表示分子的预测效能,判断标

准为:AUC为0.5~0.7提示准确性较低;0.7~0.9提示准确性较好;0.9以上则提示准确性非常好。为评估HDAC5在OSCC中的生存意义,通过选择目标基因HDAC5,采用Log-Rank检验方式,运用Kaplan-Meier生存曲线来描述HDAC5对OSCC患者总生存率(overall survival, OS)的影响。亚组生存分析用于预测与HDAC5表达及临床信息相关的OSCC患者的总生存率。

1.2 基因富集分析

为了更深入了解HDAC5在OSCC中可能扮演的生物学角色和参与的信号传导途径。使用TCGA数据库对口腔癌中与HDAC5相关的差异表达基因进行Pearson相关分析,以 $|\text{Log}_2(\text{FC})| > 2$ 和 $P < 0.05$ 作为临界标准。使用clusterprofile包分析,对HDAC5表达相关的基因与基因本体论(gene ontology, GO)数据库、京都基因以及基因组百科全书(kyoto encyclopedia of genes and genomes, KEGG)数据库中的一系列相关功能分子相比较,预测HDAC5可能涉及的生物学功能及相关信号通路。使用基因集富集分析(gene set enrichment analysis, GSEA)并应用clusterprofile R包分析来探索HDAC5高表达组和HDAC5低表达组的潜在通路,同时也对HDAC5基因进行功能富集分析,设定 $P < 0.05$ 为显著性节点。

1.3 临床样本的采集

经中山市口腔医院伦理委员会批准(批号:20240025),收集就诊于中山市口腔医院49例OSCC患者的病理组织及15例癌旁组织的石蜡标本,同时收集患者的临床信息。所有样本均获得患者的知情同意,所有患者之前均未接受过手术、放疗或化疗。

所有的样本均由2位不同的病理学家进行评估以明确病理诊断。

1.4 免疫组化分析

使用二甲苯溶液和乙醇进行脱蜡,之后使用柠檬酸缓冲液和内源性过氧化物酶进行抗原热修复和阻断。

完成以上步骤后再加入一抗兔抗人HDAC5抗体(ER64245, Huabio, 中国)4℃孵育过夜,继续加入二抗山羊抗兔 IgG 抗体(V-900, 中杉金桥, 中国)室温下孵育20 min,接着使用DAB(ZLI-9018, 中杉金桥, 中国)显色3 min,之后使用苏木精染核40 s,最后梯度脱水进行封片镜检。

各组织切片根据染色强度及阳性细胞所占比例进行评分^[10]。免疫组织化学染色评分工作由2位有病理经验的研究人员进行盲测,在显微镜下从每一张组织切片中选取至少5个不重复的视野,若结论不一致,则由第3名研究人员重新进行判定,最终取平均数作为最终评分。

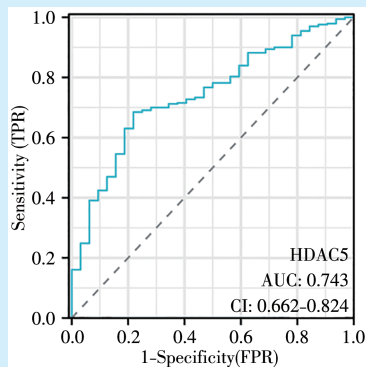
1.5 统计学分析

受试者工作曲线分析使用pROC包,采用Wilcoxon秩和检验分析HDAC5的临床意义,采用Kaplan-Meier生存分析进行预后分析,采用GraphPad Prism 9.0软件对实验结果进行了分析。临床病理相关性采用卡方检验分析。本实验采用R语言包对所得数据进行统计分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 HDAC5在OSCC中的预后价值

本研究从TCGA数据库下载OSCC数据进行ROC曲线分析,以评估HDAC5表达在OSCC中的预后价值。分析发现AUC为0.743(95%CI: 0.662~0.824)(图1),



ROC curve for HDAC5 expression in TCGA OSCC. OSCC: oral squamous cell carcinoma. HDAC5: histone deacetylase 5

Figure 1 The prognostic value of HDAC5 in OSCC

图1 HDAC5在OSCC中的预后价值

提示HDAC5可以用于评估OSCC的预后。

2.2 HDAC5的表达与OSCC患者的不良预后相关

搜索TCGA数据库中OSCC患者样本资料, Kaplan-Meier生存曲线描述HDAC5对患者生存率的影响,以评估HDAC5在OSCC中的预后意义。结果显示,HDAC5的上调与OSCC患者总生存率低显著相关($P=0.034$)(图2a)。亚组分析结果显示HDAC5表达与不同特征的OSCC患者生存率的相关性:病理学分级G3/G4中HDAC5表达高的OSCC患者较HDAC5表达低的患者生存率低($P=0.022$)(图2b)、T3/T4期中HDAC5表达高的OSCC患者较HDAC5表达低的患者生存率低($P=0.028$)(图2c)及有淋巴结转移的HDAC5表达高的OSCC患者较HDAC5表达低的患者生存率低($P=0.019$)(图2d)。

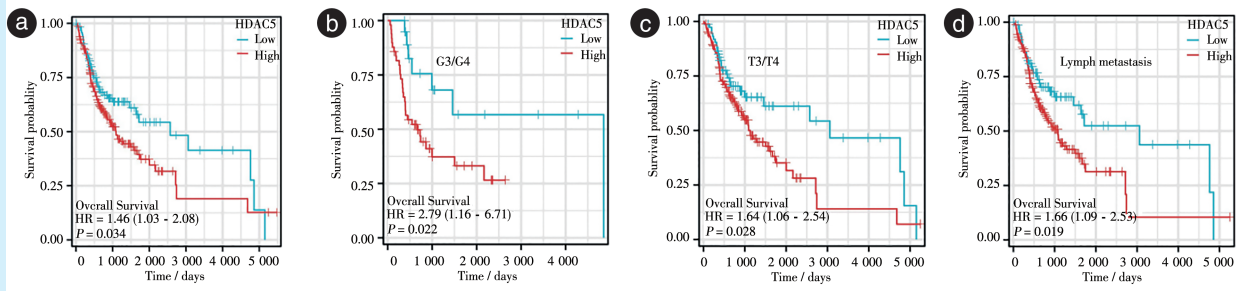
2.3 基因富集分析

为进一步探讨HDAC5在OSCC中的潜在作用和机制,本研究从TCGA数据库中共鉴定了204个差异表达基因($\log_2|FC| > 2$ 和 $P < 0.05$)(图3a),其中有10个基因与HDAC5表达相关最显著(图3b)。GO分析结果显示,HDAC5调控相关的基因主要富集在生物学进程(biological process, BP)如轴突形成及神经元胞体的形成(图3c)、细胞成分(cellular component, CC)如胶原纤维的合成(图3d)和分子功能(molecular function, MF)如门控通道活动(图3e)方面($P < 0.05$)。KEGG分析结果提示与HDAC5调控相关的信号通路显著富集在神经活性配体-受体相互作用、钙离子信号通路及细胞外基质(extracellular matrix, ECM)-受体相互作用中($P < 0.05$)(图3f)。此外,本研究进行了GSEA分析以探索与HDAC5相关的潜在途径。结果表明,与HDAC5相关的重要富集途径包括细胞因子与炎症反应(图3g)、FGFR2信号的负调节(图3h)、MAPK信号通路(图3i)及干扰素介导信号通路概述(图3j)($P < 0.05$)等。

2.4 临床病例及标本的验证

基于生物信息学分析的结果,为进一步验证HDAC5在OSCC组织中的表达。本研究随后对收集的49例OSCC组织及癌旁组织进行了进一步验证,IHC结果显示,与癌旁组织相比,HDAC5在口腔鳞状细胞组织中高表达(图4),且差异有统计学意义($P < 0.05$)(表1)。

基于临床收集OSCC组织中得出的HDAC5相对表达量和患者的临床病理资料,然后设定以性



a: Kaplan-Meier curve showing the survival probability of patients in groups with high and low HDAC5 expression. b: subgroup analysis results showing that the survival probability was between the expression of HDAC5 and the pathological grading of G3/G4. c: subgroup analysis results showing that the survival probability was between the expression of HDAC5 and T3/T4 staging. d: subgroup analysis results showing that the survival probability was between the expression of HDAC5 and lymph metastasis. OSCC: oral squamous cell carcinoma. HDAC5: histone deacetylase 5

Figure 2 Correlation between HDAC5 expression and OSCC prognosis

图2 OSCC中HDAC5表达与预后相关性



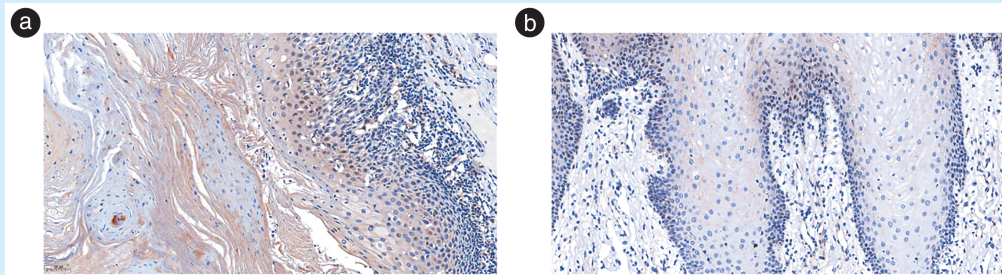
PDIA2: protein disulfide isomerase family A member 2; ABCA3: ATP-binding cassette subfamily A member 3; MGAT3: mannosyl glycoprotein beta-1, 4-N-acetylglucosaminyltransferase; FGFR2: fibroblast growth factor receptor 2; MAPK: mitogen-activated protein kinase. HDAC5: histone deacetylase 5

Figure 3 Analysis of DEGs and functional clustering analysis related to HDAC5 in OSCC

图3 在OSCC中与HDAC5相关的差异表达基因分析和功能聚类分析

别、年龄、T临床分期、淋巴结转移及发生部位为具体特征进行分析。结果显示,HDAC5高表达组具有更高的T分期($P=0.041$)及淋巴结转移率($P=0.010$)(表2),这提示HDAC5的高表达可能在OS-

CC中贯穿肿瘤演进及淋巴结转移的全过程。HDAC5在OSCC中的表达与患者的性别、年龄、发生部位无明显相关性。提示HDAC5可以作为OSCC预后评估的生物学标志物。



a: high expression level of HDAC5 protein in oral squamous cell carcinoma. b: negative expression of HDAC5 protein in paracancerous tissues. Original magnification: $\times 200$. OSCC: oral squamous cell carcinoma. HDAC5: histone deacetylase 5

Figure 4 Immunohistochemical staining for detecting HDAC5 expression in OSCC and paracancerous tissues

图4 OSCC及癌旁正常组织中HDAC5表达的免疫组织化学染色

表1 OSCC组织中HDAC5蛋白过度表达

Table 1 Overexpression of HDAC5 protein in oral squamous cell carcinoma tissue

Specimen tissue	HDAC5 expression (n, %)		χ^2	P
	Low	High		
OSCC tissue	17 (34.69)	32 (65.31)	6.967	0.008
Paracancerous tissue	11 (73.33)	4 (26.67)		

OSCC: oral squamous cell carcinoma. HDAC5: histone deacetylase 5

表2 HDAC5的表达与OSCC患者的临床病理特征相关性

Table 2 Information on OSCC patients and association with HDAC5 expression

Characteristics		High (n=32)	Low (n=17)	P	χ^2
Gender	Male	27	13	0.377	0.463
	Female	5	4		
Age	≤ 60	17	8	0.458	0.163
	> 60	15	9		
T Stage	T1-T2	9	15	0.041	4.081
	T3-T4	23	2		
N Stage	N0	15	13	0.010	6.747
	N1-N3	17	4		
Location	Lips	1	0	0.864	1.889
	Gingiva	3	2		
	Tongue	18	10		
	Buccal	7	4		
	Oropharynx	2	0		
	Mouth floor	1	1		

OSCC: oral squamous cell carcinoma. HDAC5: histone deacetylase 5

3 讨论

HDAC5是表观遗传学过程中重要调节器^[12-13],在人类疾病的进展,包括神经元再生及调

亡^[14]、葡萄糖代谢^[15]和肿瘤^[16]发生等在内的过程中发挥重要作用。HDAC5在肝细胞癌、乳腺癌、肺癌及胰腺癌等中高表达。在肝细胞癌中,HDAC5

通过抑制 TAp63-maspin 途径促进肝癌细胞的生长^[17]。在乳腺癌中,HDAC5 通过对 SOX9 脱乙酰化降低了他莫昔芬治疗的乳腺癌患者的存活率^[18]。在肺癌中,HDAC5 通过上调 HK2 表达和糖酵解水平促进上皮间充质转化,从而促进肺癌细胞的转移^[19]。在胰腺癌中,HDAC5 通过招募巨噬细胞到肿瘤微环境中从而促进胰腺癌的进展^[20]。但 HDAC5 在 OSCC 中的表达模式及预后价值目前尚不明确。本实验通过 ROC 曲线分析显示,HDAC5 的 AUC 大于 0.7,提示 HDAC5 可在 OSCC 预后评估中发挥作用。Kaplan-Meier 分析显示 HDAC5 高表达的 OSCC 患者的生存率低,预示着患者的不良预后。预后分析结果也提示较高的 T 分期及有淋巴结转移的 HDAC5 表达高的 OSCC 患者具有较低的生存率,提示 HDAC5 的高表达可能通过促进肿瘤的增殖及转移导致 OSCC 患者低的生存率。

GO 和 KEGG 富集分析结果提示,HDAC5 的表达与外周神经、离子通道和 ECM 中的高表达基因,如轴突生成、神经胞体、神经活性配体-受体相互作用、门控通道活动、ECM-受体相互作用及胶原纤维形成显著相关。研究显示,在 OSCC 病例中,与神经分布较少者相比,神经分布密集者转移性增加,其预后更差^[21]。肿瘤微环境中 ECM 结构成分的改变促进了 OSCC 的转移和不良预后^[22]。在 OSCC 中,总的胶原蛋白沉积减少,弹性纤维形态改变,可促进癌症的转移和进展^[23-24]。此外,在 OSCC 中,Orai3 钙通道通过促进 ID1 的表达,进而促进癌症干细胞的表达,在 OSCC 进展中发挥作用^[25]。这些结果提示,HDAC5 可能通过促进神经的支配、ECM 的形成、减少胶原蛋白的沉积来促进 OSCC 的发生和发展。GSEA 分析结果表明 HDAC5 主要富集途径包括细胞因子与炎症反应、FGFR2 信号的负调节、MAPK 信号通路及干扰素介导信号通路概述等。研究报道,HDAC5 通过抑制细胞因子信号转导抑制因子 3/趋化因子 2 (suppressor of cytokine signaling 3/chemokine (C-C motif) ligand 2, SOCS3/CCL2) 轴将巨噬细胞招募到肿瘤微环境中,并通过 TGF- β 依赖性分泌信号促进胰腺癌的进展^[20]。FGFR 抑制剂和 HDAC 抑制剂协同抑制了膀胱癌细胞的生长,并明显诱导膀胱癌细胞凋亡^[26]。HDAC 抑制剂和 MAPK 抑制剂

协调作用以促进结直肠癌细胞凋亡^[27]。HDAC5 的过表达可以促进干扰素 NF- κ B 的分泌^[28],抑制 NF- κ B 的分泌可以促进癌细胞凋亡^[29]。这些结果提示 HDAC5 可能通过参与外围神经调控过程及影响肿瘤微环境发挥促癌作用。

HDAC5 在多种肿瘤中被报道。在胰腺神经内分泌肿瘤中,HDAC5 高表达患者的总体生存率显著降低,提示 HDAC5 可以作为胰腺神经内分泌肿瘤患者的不良预后标记物^[30]。在胃癌中,HDAC5 的高表达与较高的 T 分期及淋巴结转移显著相关^[31]。本研究通过临床样本进行免疫组化实验也发现了在 OSCC 组织中 HDAC5 高表达。同时通过整理患者的临床病理信息,本研究结果显示,与较低的 T 分期患者相比,HDAC5 在较高的 T 分期 OSCC 患者中高表达;与无淋巴结转移的患者相比,HDAC5 在有淋巴结转移的 OSCC 患者中高表达,说明 HDAC5 在 OSCC 进展过程中可能发挥促癌作用。

综上,本研究分析结果表明,HDAC5 在 OSCC 中高表达,并与不良预后有关。HDAC5 可能成为 OSCC 患者预后的潜在生物标志物,具有作为 OSCC 治疗靶点的潜力。

【Author contributions】 He FJ designed the study, performed experiments, analyzed the data and drafted the manuscript. Lin F designed the study and performed the experiments. Chen XY designed the study and revised the article. All authors read and approved the final manuscript as submitted.

参考文献

- [1] 周童,贾颜鸿,毕也,等. 3382 例口腔颌面部恶性肿瘤的临床病理分析[J]. 中华口腔医学杂志, 2018, 53(7): 480-483. doi: 10.3760/cma.j.issn.1002-0098.2018.07.010.
Zhou T, Jia YH, Bi Y, et al. A retrospective clinical study of 3382 cases of malignant oral maxillofacial tumors[J]. Chin J Stomatol, 2018, 53(7): 480 - 483. doi: 10.3760 / cma. j. issn. 1002 - 0098.2018.07.010.
- [2] Jagadeesan D, Sathasivam KV, Fuloria NK, et al. Comprehensive insights into oral squamous cell carcinoma: diagnosis, pathogenesis, and therapeutic advances[J]. Pathol Res Pract, 2024, 261: 155489. doi: 10.1016/j.prp.2024.155489.
- [3] 周文凯,王佳璇,王媛凤,等. 长链非编码 RNA DUXAP9 促进头颈鳞癌细胞增殖和转移[J]. 口腔疾病防治, 2022, 30(6): 381-389. doi: 10.12016/j.issn.2096-1456.2022.06.001.
Zhou WK, Wang JX, Wang YF, et al. Long non - coding RNA

- DUXAP9 promotes the proliferation and metastasis of head and neck squamous cell carcinoma[J]. *J Prev Treat Stomatol Dis*, 2022, 30(6): 381-389. doi: 10.12016/j.issn.2096-1456.2022.06.001.
- [4] Singh T, Kaur P, Singh P, et al. Differential molecular mechanistic behavior of HDACs in cancer progression[J]. *Med Oncol*, 2022, 39(11):171. doi: 10.1007/s12032-022-01770-4.
- [5] Halasa M, Adamczuk K, Adamczuk G, et al. Deacetylation of transcription factors in carcinogenesis[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(21): 11810. doi: 10.3390/ijms222111810.
- [6] 罗煜川, 李飞飞, 余钊源, 等. 组蛋白乙酰化/甲基化在口腔疾病中的研究进展[J]. *口腔疾病防治*, 2024, 32(6): 463-469. doi: 10.12016/j.issn.2096-1456.2024.06.009.
- Luo YC, Li FF, Yu FY, et al. Research progress on histone acetylation/methylation in oral diseases[J]. *J Prev Treat Stomatol Dis*, 2024, 32(6): 463 - 469. doi: 10.12016 / j. issn. 2096 - 1456.2024.06.009.
- [7] Yang T, Wang P, Yin X, et al. The histone deacetylase inhibitor PCI-24781 impairs calcium influx and inhibits proliferation and metastasis in breast cancer[J]. *Theranostics*, 2021, 11(5): 2058 - 2076. doi: 10.7150/thno.48314.
- [8] Yang L, Wei Q, Chen X, et al. Identification of HDAC10 as a candidate oncogene in clear cell renal carcinoma that facilitates tumor proliferation and metastasis[J]. *Diagn Pathol*, 2024, 19(1): 120. doi: 10.1186/s13000-024-01493-2.
- [9] Feng Q, Hao S, Liu X, et al. HDAC7 promotes ovarian cancer malignancy *via* AKT/mTOR signalling pathway[J]. *J Cell Mol Med*, 2024, 28(20): e70120. doi: 10.1111/jcmm.70120.
- [10] Zang WJ, Hu YL, Qian CY, et al. HDAC4 promotes the growth and metastasis of gastric cancer *via* autophagic degradation of MEK3[J]. *Br J Cancer*, 2022, 127(2): 237-248. doi: 10.1038/s41416-022-01805-7.
- [11] Chuang HH, Hsu JF, Chang HL, et al. Pin1 coordinates HDAC6 upregulation with cell migration in lung cancer cells[J]. *Int J Med Sci*, 2020, 17(17):2635-2643. doi: 10.7150/ijms.50097.
- [12] Yang J, Gong C, Ke Q, et al. Insights into the function and clinical application of HDAC5 in cancer management[J]. *Front Oncol*, 2021, 11:661620. doi: 10.3389/fonc.2021.661620.
- [13] Sasaki S, Nian C, Xu EE, et al. Type 2 diabetes susceptibility gene GRK5 regulates physiological pancreatic β -cell proliferation *via* phosphorylation of HDAC5[J]. *iScience*, 2023, 26(8): 107311. doi: 10.1016/j.isci.2023.107311.
- [14] Au NPB, Wu T, Chen X, et al. Genome-wide study reveals novel roles for formin-2 in axon regeneration as a microtubule dynamics regulator and therapeutic target for nerve repair[J]. *Neuron*, 2023, 111(24): 3970-3987.e8. doi: 10.1016/j.neuron.2023.11.011.
- [15] Klymenko O, Brecklinghaus T, Dille M, et al. Histone deacetylase 5 regulates interleukin 6 secretion and insulin action in skeletal muscle[J]. *Mol Metab*, 2020, 42: 101062. doi: 10.1016 / j. mol-met.2020.101062.
- [16] Sharma S, Tyagi W, Tamang R, et al. HDAC5 modulates SATB1 transcriptional activity to promote lung adenocarcinoma[J]. *Br J Cancer*, 2023, 129(4): 586 - 600. doi: 10.1038 / s41416 - 023 - 02341-8.
- [17] Gu H, Fang Z, Cai X, et al. Highly expressed histone deacetylase 5 promotes the growth of hepatocellular carcinoma cells by inhibiting the TAp63-maspin pathway[J]. *Am J Cancer Res*, 2018, 8(3): 462-475.
- [18] Xue Y, Lian W, Zhi J, et al. HDAC5-mediated deacetylation and nuclear localisation of SOX9 is critical for tamoxifen resistance in breast cancer[J]. *Br J Cancer*, 2019, 121(12): 1039 - 1049. doi: 10.1038/s41416-019-0625-0.
- [19] Feng S, Zhang L, Liu X, et al. Low levels of AMPK promote epithelial-mesenchymal transition in lung cancer primarily through HDAC4- and HDAC5-mediated metabolic reprogramming[J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24(14): 7789 - 7801. doi: 10.1111 / jcmm.15410.
- [20] Hou P, Kapoor A, Zhang Q, et al. Tumor microenvironment remodeling enables bypass of oncogenic KRAS dependency in pancreatic cancer[J]. *Cancer Discov*, 2020, 10(7): 1058-1077. doi: 10.1158/2159-8290.CD-19-0597.
- [21] Dong L, Xue L, Cheng W, et al. Comprehensive survival analysis of oral squamous cell carcinoma patients undergoing initial radical surgery[J]. *BMC Oral Health*, 2024, 24(1): 919. doi: 10.1186 / s12903-024-04690-z.
- [22] Wen Z, Zhang Y, Wang X, et al. THBS1-mediated degradation of collagen *via* the p13K/AKT pathway facilitates the metastasis and poor prognosis of OSCC[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(17):13312. doi: 10.3390/ijms241713312.
- [23] Estephan LE, Kumar G, Stewart M, et al. Altered extracellular matrix correlates with an immunosuppressive tumor microenvironment and disease progression in younger adults with oral cavity squamous cell carcinoma[J]. *Front Oncol*, 2024, 14: 1412212. doi: 10.3389/fonc.2024.1412212.
- [24] Martinez FEO, Bezerra TMM, Alves APNN, et al. Assessment of the association of myofibroblasts and structural components of the extracellular matrix with histopathological parameters of actinic cheilitis and lower lip squamous cell carcinoma[J]. *J Oral Pathol Med*, 2024, 53(5): 321-330. doi: 10.1111/jop.13541.
- [25] Nguyen A, Sung Y, Lee SH, et al. Orai3 calcium channel contributes to oral/oropharyngeal cancer stemness through the elevation of ID1 expression[J]. *Cells*, 2023, 12(18): 2225. doi: 10.3390 / cells12182225.
- [26] Takamura T, Horinaka M, Yasuda S, et al. FGFR inhibitor BCGJ398 and HDAC inhibitor OBP-801 synergistically inhibit cell growth and induce apoptosis in bladder cancer cells[J]. *Oncol Rep*, 2018, 39(2): 627-632. doi: 10.3892/or.2017.6127.

- [27] Jenkins LJ, Luk IY, Fairlie WD, et al. Genotype-tailored ERK/MAPK pathway and HDAC inhibition rewires the apoptotic rheostat to trigger colorectal cancer cell death[J]. *Mol Cancer Ther*, 2023, 22(1): 52-62. doi: 10.1158/1535-7163.MCT-22-0101.
- [28] Poralla L, Stroh T, Erben U, et al. Histone deacetylase 5 regulates the inflammatory response of macrophages[J]. *J Cell Mol Med*, 2015, 19(9): 2162-2171. doi: 10.1111/jcmm.12595.
- [29] Liu YC, Huang BH, Chung JG, et al. Lenvatinib inhibits AKT/NF- κ B signaling and induces apoptosis through extrinsic / intrinsic pathways in non-small cell lung cancer[J]. *Anticancer Res*, 2021, 41(1):123-130. doi:10.21873/anticancer.14757.
- [30] Klieser E, Urbas R, Stättner S, et al. Comprehensive immunohistochemical analysis of histone deacetylases in pancreatic neuroendocrine tumors: HDAC5 as a predictor of poor clinical outcome[J]. *Hum Pathol*, 2017, 65:41-52. doi: 10.1016/j.humpath.2017.02.009.
- [31] Yuan L, Hu C, Yu P, et al. High HDAC5 expression correlates

with a poor prognosis and the tumor immune microenvironment in gastric cancer[J]. *Ann Transl Med*, 2022, 10(18): 990. doi: 10.21037/atm-22-4325.

(编辑 张琳,曾曙光)



Open Access

This article is licensed under a Creative Commons

Attribution 4.0 International License.

Copyright © 2024 by Editorial Department of Journal of
Prevention and Treatment for Stomatological Diseases



官网