

<https://doi.org/10.35754/0234-5730-2021-66-2-263-279>



РОЛЬ ЭПИГЕНЕТИЧЕСКИХ МОДИФИКАЦИЙ ДНК И ГИСТОНОВ В ЛЕЧЕНИИ ОНКОГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Карпенко Д. В.*, Петинати Н. А., Дризе Н. И., Бигильдеев А. Е.

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 125167, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Введение. Современные знания о биологии опухолевого процесса демонстрируют важность не только генетических нарушений, но и эпигенетических аномалий в опухолевых клетках. Исследование эпигенетики опухолей позволило получить представления о ключевых путях, связанных с онкогенезом и разработать новые эпигенетические методы лечения.

Цель обзора — продемонстрировать важность эпигенетических изменений при гематологических заболеваниях и рассмотреть терапевтические подходы, направленные на эти механизмы.

Основные сведения. Описываются наиболее изученные виды эпигенетических изменений в опухолевых клетках: метилирование цитозина в ДНК, метилирование и ацетилирование белков-гистонов. Рассматриваются ферменты, осуществляющие эти модификации, и обсуждается их роль в онкогенезе. Приводится описание лекарственных средств, направленных на изменение эпигенетического профиля клеток, в том числе гипометилирующих ДНК агентов, ингибиторов гистоновых деацетилаз и метилаз. Особое внимание уделено веществам, которые в настоящее время применяются для лечения гематологических заболеваний или находятся на разных стадиях клинических испытаний и в ближайшем будущем могут оказаться доступны для применения в клинической практике.

Ключевые слова: эпигенетика, метилирование ДНК, метилирование и ацетилирование белков-гистонов, гематология, лейкозы, лимфомы, миелома

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: исследование не имело спонсорской поддержки.

Благодарности: авторы выражают благодарность И.Н. Шипуновой за плодотворное обсуждение.

Для цитирования: Карпенко Д.В., Петинати Н.А., Дризе Н.И., Бигильдеев А.Е. Роль эпигенетических модификаций ДНК и гистонов в лечении онкогематологических заболеваний. Гематология и трансфузиология. 2021; 66(2): 263–279. <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2021-66-2-263-279>

THE ROLE OF EPIGENETIC MODIFICATIONS OF DNA AND HISTONES IN THE TREATMENT OF ONCOHEMATOLOGICAL DISEASES

Karpenko D. V.*, Petinati N. A., Drize N. J., Bigildeev A. E.

National Research Center for Hematology, 125167, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Introduction. Current knowledge of tumour biology attests a dual genetic and epigenetic nature of cancer cell abnormalities. Tumour epigenetics research provided insights into the key pathways mediating oncogenesis and facilitated novel epigenetic therapies.

Aim — an overview of intricate involvement of epigenetic change in haematological morbidity and current therapeutic approaches to target the related mechanisms.

Main findings. We review the best known epigenetic marks in tumour cells, e.g. DNA cytosine methylation, methylation and acetylation of histone proteins, the underlying enzymatic machinery and its role in oncogenesis. The epigenetic profile-changing drugs are described, including DNA hypomethylating agents, histone deacetylase and methylase inhibitors. A particular focus is made on substances currently approved in haematological therapy or undergoing clinical trial phases for future clinical availability.

Keywords: epigenetics, DNA methylation, methylation and acetylation of histone proteins, hematology, leukemia, lymphomas, myeloma

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

Financial disclosure: the study had no sponsorship.

Acknowledgements: the authors are thankful to I.N. Shipunova for fruitful discussions.

For citation: Karpenko D.V., Petinati N.A., Drize N.J., Bigildeev A.E. The Role of epigenetic modifications of DNA and histones in the treatment of oncohematological diseases. Russian Journal of Hematology and Transfusiology (*Gematologiya i transfuziologiya*). 2021; 66(2): 263–279 (in Russian). <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2021-66-2-263-279>

Введение

Расшифровка последовательности ДНК человека произвела революцию в исследованиях физиологии, она позволила определить причины многих заболеваний. Тем не менее, знание о генетическом коде и изменениях в нем, ассоциированных с болезнями, пока не дало исчерпывающего представления об этиологии и патогенезе гематологических заболеваний. Стало очевидно, что кроме последовательности нуклеотидов ДНК свойства клеток связаны и с другими внутренними факторами. Особенности каждой отдельной клетки определяются тем набором генов, который активен в ней. Какие гены активны, а какие «молчат», зависит от эпигенетических меток. К ним относятся модификации нуклеотидов, например, метилирование цитозина в составе ДНК (рис. 1А), и модификации белков-гистонов, включая (де)метилирование и (де)ацетилирование (рис. 1Б, В). Например, метилирование регуляторных областей ДНК ассоцииро-

вано с неактивным состоянием гена. Деметилирование дает возможность гену активироваться.

Совокупность таких меток называется эпигеномом. Эти метки могут меняться в зависимости от внешних и внутренних обстоятельств клетки, что приводит к переходам участков активного хроматина в неактивные и обратно, а следовательно, к вариации активности отдельных генов. Изменение эпигенетических меток называют эпигенетическими модификациями. Они накладываются в зависимости от локального молекулярного контекста — наличия других эпигенетических меток и активности вспомогательных белков. Общее свойство эпигенетических модификаций заключается в том, что они не изменяют последовательности нуклеотидов в ДНК и не являются источником мутаций. Такие модификации играют решающую роль в некоторых процессах, например, в инак-

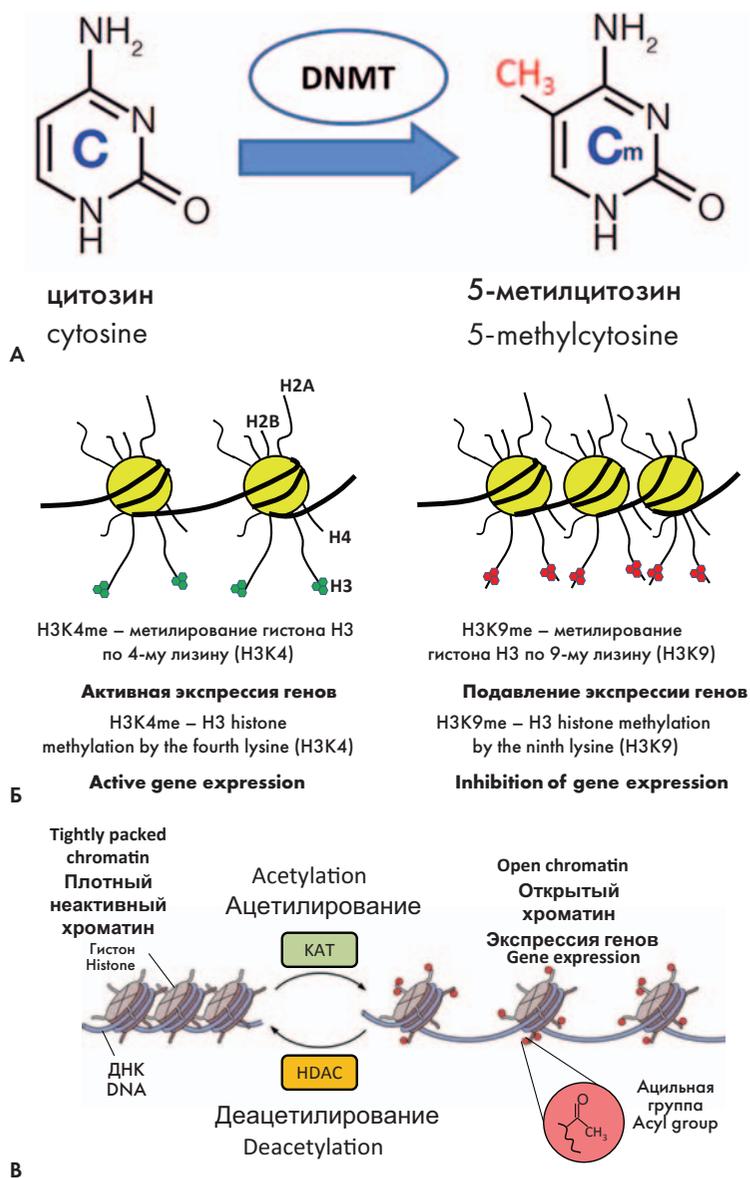


Рисунок 1. А. Цитозин (C) в неметилированном состоянии и в метилированном. DNMT – ДНК метилтрансфераза. CH₃ – метильная группа. Б. Ацетилирование и деацетилирование белков-гистонов. KAT – гистоновая лизин-метилтрансфераза, HDAC – гистоновая деацетилаза, CH₃CO – ацильная группа. Рисунок адаптирован из [1]. В. Метилирование белков-гистонов. H2A, H2B, H3 и H4 – белки-гистоны

Figure 1. A. Unmethylated and methylated cytosine (C). DNMT – DNA methyltransferase, CH₃ – methyl group. Б. Acetylation and deacetylation of histones. KAT – histone lysine methyltransferase, HDAC – histone deacetylase, CH₃CO – acyl group. Figure adapted from [1]. В. Histone methylation. H2A, H2B, H3 and H4 – histone proteins

вации X-хромосомы, при оплодотворении, при гонадогенезе и дифференцировке соматических клеток. Эпигенетические изменения клеток постоянны только в редких случаях (например, при метилировании ДНК или инактивации X-хромосомы), что позволяет обеспечить пластичность и адаптацию эпигенома в ответ на изменения в окружающей среде.

Цель обзора – показать важность эпигенетических изменений при гематологических заболеваниях и рассмотреть терапевтические подходы, направленные на эти механизмы.

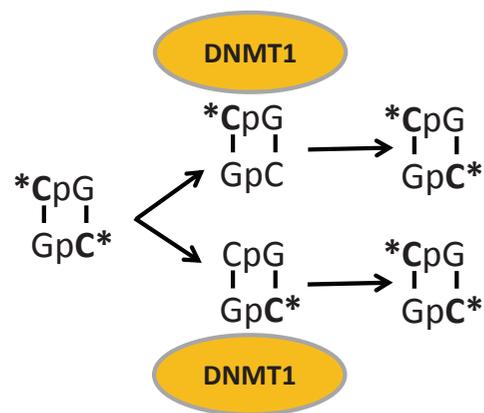


Рисунок 2. Репликация ДНК с образованием дочерних цепей с несимметричным метилированием CpG. CpG обозначает пару нуклеотидов C и G, стоящих рядом в цепи ДНК. DNMT1 – ДНК метилтрансфераза 1

Figure 2. DNA replication with asymmetric CpG methylation in daughter strands. CpG – in-strand C-G base pairs, DNMT1 – DNA methyltransferase 1

Основные виды эпигенетических модификаций в онкогенезе

Метилирование цитозина в ДНК

Метилирование цитозина – один из наиболее изученных механизмов эпигенетических модификаций ДНК. Перенос метильной группы на цитозины осуществляют ферменты ДНК-метилтрансферазы (DNA methyltransferase – DNMT). Можно выделить три ключевых фермента – DNMT1, DNMT3A и DNMT3B. DNMT1 отвечает за метилирование цитозина при репликации ДНК. В результате удвоения ДНК перед делением клетки образуются гибридные молекулы ДНК, в которых материнская цепь включает метилированные основания, а дочерная цепь не содержит метильных групп (рис. 2).

DNMT1 в комплексе со вспомогательными белками распознает участки ДНК с асимметричным метилированием и добавляет метильные группы в дочернюю цепь ДНК так, чтобы метилирование было симметрично по обеим цепям [2]. Таким образом, DNMT1 отвечает за наследование паттерна метилирования. Функцию метилирования *de novo* выполняют DNMT3A и DNMT3B. *De novo* метилирование происходит на ранних этапах эмбриогенеза, при развитии гамет из первичных половых клеток и в процессе образования стволовых клеток взрослого организма. Наряду с метилированием ДНК существует и обратный процесс удаления метильных групп – деметилирование ДНК. Оно выполняется семейством TET (Ten-Eleven-Translocation) диоксигеназ, которые окисляют метилцитозин, что является ключевым шагом на пути восстановления цитозина [3]. При возникновении клонального кроветворения и развитии различных гематологических заболеваний в генах DNMT3A и TET2 часто обнаруживают мутации [4]. Интерес к регуляции метилирования ДНК возрос, когда было обнару-

жено, что частота встречаемости CpG динуклеотидов (CpG обозначает нуклеотиды С и G, расположенные рядом в цепи ДНК) значительно выше в промоторах генов (областях, регулирующих экспрессию генов), чем в остальных областях генома [5]. Установлено, что у млекопитающих подавляющее большинство цитозинов в геноме метилировано, но цитозины в составе CpG динуклеотидов в промоторах генов часто бывают деметилированы. Более того, уровень экспрессии генов связан со статусом метилирования CpG в соответствующих промоторах. Чем ниже уровень метилирования промотора гена, тем активнее этот ген экспрессирован [6].

Модификации гистонов

Гистоны — специализированные белки, которые в каждой клетке организма находятся в комплексе с ДНК и составляют вместе с ней основное вещество

хроматина. Выделяют несколько типов гистонов: H1, H2A, H2B, H3 и H4. Гистоны H2A, H2B, H3 и H4 входят в состав нуклеосом — белковых комплексов, на которые «накручена» ДНК (рис. 3).

Гистоны могут подвергаться различным эпигенетическим модификациям, т. е. присоединениям различных химических групп к разным аминокислотам, входящим в состав этого белка. Эти модификации образуются после сборки белков-гистонов. Чаще всего происходит ацетилирование (добавление группы $\text{CH}_3\text{CO}-$), фосфорилирование (добавление группы OPO_3H_2), метилирование (добавление группы CH_3) и убиквитинирование (добавление белка убиквитина). У каждого гистона существуют несколько позиций аминокислотных остатков, доступных для этих модификаций (рис. 4).

Это непостоянные модификации, которые могут появляться или исчезать. Выделяют активирующие

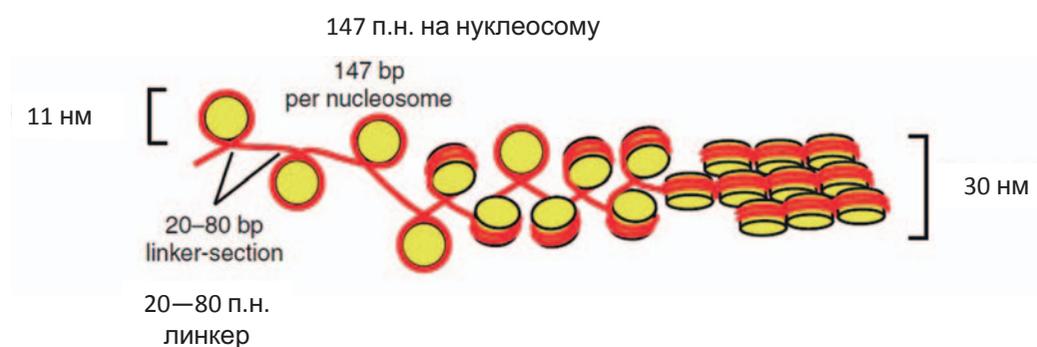


Рисунок 3. Схематическое изображение первичного уровня упаковки хроматина. Желтым цветом обозначены нуклеосомы, красным — ДНК [7]
Figure 3. Schematic of primary level chromatin packing. Nucleosomes in yellow, DNA in red [7]

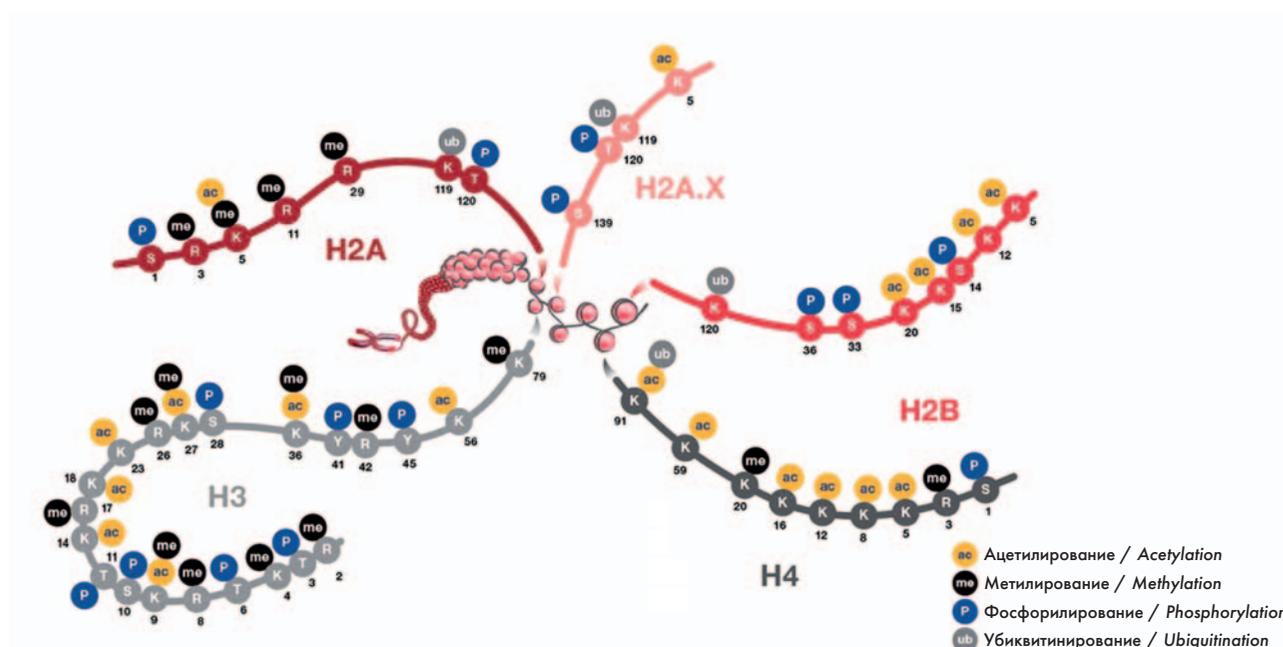


Рисунок 4. Схематическое изображение возможных эпигенетических модификаций гистонов [8]. H2A, H2A.X, H2b, H3 и H4 — гистоны. Числа обозначают порядковый номер аминокислотного остатка в соответствующем белке-гистоне. Буквы обозначают аминокислотные остатки: К — лизин, S — серин, R — аргинин, Т — треонин, Y — тирозин
Figure 4. Schematic of putative histone epigenetic modifications [8]. H2A, H2A.X, H2b, H3 and H4 — histones, numbered are amino acid residue positions. Codes: K — lysine, S — serine, R — arginine, T — threonine, Y — tyrosine

и репрессировавшие транскрипцию гена метки [9]. Их совокупность определяет активен или пассивен ген. Наиболее изучены в патогенезе гематологических заболеваний ацетилирование и метилирование гистонов. Эти модификации выполняются соответствующими белками-ферментами. Помимо активного центра, необходимого для осуществления каталитической функции, т. е. переноса ацильной или метильной группы, эти ферменты часто содержат домены, распознающие эпигенетические метки.

Ацетилирование гистонов

Ацетилирование остатков лизина — основная модификация гистонов, влияющая на транскрипцию, структуру хроматина и репарацию ДНК. Ацетилирование нейтрализует положительный заряд лизина и, следовательно, ослабляет электростатическое взаимодействие между гистонами и отрицательно заряженной ДНК. В этом случае связь между гистоном и ДНК ослабляется. По этой причине ацетилирование гистонов часто связано с более «открытой» конформацией хроматина и, соответственно, образованием областей активных генов [10]. Ацетилирование — высоко динамичный процесс. Он регулируется конкурирующей активностью двух семейств ферментов: гистоновых лизинацетилтрансфераз (*Lysine acetyltransferases* — КАТ), присоединяющих ацильную группу и таким способом открывающих доступ факторам транскрипции к генам; и гистоновых деацетилаз (*Histone deacetylases* — HDAC), отсоединяющих ее и, соответственно, закрывающих доступ к генам [11].

Многие КАТ принимают участие в неопластической трансформации клеток. Существует много примеров хромосомных транслокаций. Например, транслокация *MLL-CBP* при миелоидных лейкозах приводит к образованию сливного белка, активирующего гистоновые ацетилтрансферазы, способствуя ацетилированию гистонов в геномных областях, связанных с геном *MLL*. В результате происходит изменение регуляции транскрипции и опухолевая трансформация [12–14]. При транслокациях (например, *MOZ-TIF2* при остром миелоидном лейкозе (ОМЛ) [15]) или мутациях (например, в гене *p500/CBP* при неходжкинских В-клеточных лимфомах [16]) изменяется ацетилазная активность белков КАТ, что инициирует опухолевый процесс [17]. В целом, при онкологических заболеваниях нарушается глобальный профиль ацетилирования гистонов [18]. Более того, не только гистоны, но и другие белки, отвечающие за важные клеточные процессы, онкогены и онкосупрессоры, такие как p53, РТЕН и МУС, также подвержены динамическому ацетилированию [19]. Деацетилирование белка LMO2, связанного с фактором транскрипции TAL1, играет важную роль в патогенезе Т-клеточного острого лимфобластного лейкоза (Т-ОЛЛ) [20]. Большое количество

мишеней и отсутствие специфичности затрудняют эффективную разработку лекарственных средств на основе ингибиторов КАТ (КАТ-1).

Деацетилирование гистонов

HDAC осуществляют обратный процесс — отщепляют ацильную группу от остатков лизина, восстанавливая тем самым его положительный заряд. На сегодняшний день известно 18 таких ферментов [21]. Раньше считалось, что гистоны — основные мишени HDAC. Однако филогенетический анализ показал, что эволюция HDAC предшествовала эволюции гистонов [22]. Следовательно, исходными мишенями HDAC могли быть не гистоны, а другие белки. Сегодня известны более 50 таких негистоновых мишеней HDAC. Они включают белки, играющие роль в пролиферации, миграции и клеточной гибели [21]. Поскольку ацетилирование/деацетилирование гистонов — эпигенетическая модификация, влияющая на экспрессию широкого круга генов, а также ввиду важной роли негистоновых мишеней HDAC, роль HDAC в развитии онкологических заболеваний установлена давно. Показано, что химерные белки, которые образуются при хромосомных транслокациях и наблюдаются при некоторых лейкозах, такие как PML-RAR α , PLZF-RAR α и RUNX1-RUNX1T1 (AML1-ETO), могут взаимодействовать с HDAC и выполнять aberrантное подавление экспрессии генов, способствуя лейкозогенезу [23]. Сливной белок RUNX1-RUNX1T1, образующийся у больных ОМЛ за счет транслокации (8;21)(q22;q22), взаимодействует с HDAC1, HDAC2 и HDAC3, подавляя экспрессию генов-мишеней RUNX1, что приводит к блоку дифференцировки и опухолевой трансформации [24]. HDAC также могут взаимодействовать с нативными протоонкогенами (например, BCL6) и онкосупрессорами (например, P53), активность которых контролируется динамическим ацетилированием [25]. Применение при *FLT3-ITD*⁺ ОМЛ ингибиторов FLT3 активирует HDAC8, которая деацетилирует и блокирует P53, что приводит к сохранению лейкозных клеток и лекарственной устойчивости. Ингибирование HDAC8 реактивирует p53, препятствует прогрессии заболевания и приводит к значительному уменьшению количества *FLT3-ITD*⁺ клеток ОМЛ [26].

Метилирование лизина в гистонах

Метилирование гистонов представляет собой еще одну важную эпигенетическую модификацию. Гистоны H2A, H3 и H4 могут подвергаться метилированию по остаткам аргининов и лизинов (рис. 4). Посттрансляционное метилирование лизинов обнаруживается в вариантах моно-, ди- и триметилированных (me1, me2, me3) остатков в зависимости от активностей метилтрансфераз (KMTs) и деметилтрансфераз (KDMs) [27]. Известно более 50 KMTs [28], обладающих различной специфичностью. Метилирование

гистоновых лизинов ассоциируется как с активацией, так и с подавлением экспрессии генов, в зависимости от гистона и положения модифицированного аминокислотного остатка в нем [29]. Примерами метилтрансфераз, участвующих в патогенезе онкогематологических заболеваний, могут служить EZH2 и MLL.

Лизинная метилтрансфераза EZH2 — каталитический компонент PRC2 комплекса. EZH2 диметилирует и триметилирует лизин 27 в гистоне H3 (H3K27), вызывая репрессию транскрипции. Этот фермент способствует развитию, дифференцировке и поддержанию самообновления стволовых клеток [30]. Для многих типов опухолей показано последовательное увеличение экспрессии EZH2 при трансформации доброкачественного в злокачественное метастазирующее заболевание. Применение секвенирования следующего поколения позволило выявить мутации в гене EZH2 в 20–30 % В-клеток герминативного центра при диффузной В-крупноклеточной лимфоме (ДВККЛ) и фолликулярной лимфоме (ФЛ) [31]. Эти мутации приводят к усилению или изменению функциональной активности фермента EZH2. В то время как EZH2 дикого типа в основном взаимодействует с неметилированными и монометилированными аминокислотами, его мутированные варианты проявляют наибольшую активность с диметилированным субстратом [32]. В результате в клетках, содержащих мутантные формы EZH2, повышается уровень метилирования H3K27. Неясно, почему эти мутации преимущественно выявляются в В-клетках герминативного центра при ДВККЛ и ФЛ. Это может быть обусловлено тем, что правильная регуляция активности EZH2 имеет решающее значение для развития нормальных В-клеток [33]. Кроме того, экспрессии мутантного EZH2 достаточно для стимуляции избыточного роста В-клеток и гиперплазии герминативного центра лимфатического узла, что позволяет предположить, что это генетическое изменение может быть движущей силой в EZH2-мутантных лимфомах [34].

MLL — лизин-специфическая метилтрансфераза, переносящая метильную группу на гистон H3 [35]. Ген *MLL* часто участвует в транслокациях при ОМЛ и острых лимфоидных лейкозах. Лейкозы с транслокациями, в которых участвует *MLL*, часто связаны с неблагоприятным прогнозом. В результате транслокаций образуются сливные белки, которых описано более 100. Сливные с *MLL* белки обладают метилтрансферазной активностью и, кроме того, могут прямо или косвенно взаимодействовать с метилтрансферазой DOT1L [36]. Нативная DOT1L активируется сливными белками *MLL* и модифицирует гистоны вокруг образованного сливного с *MLL* гена, ассоциированного с активной транскрипцией, как это описано для *MLL-AF9* [37]. Изменение уровня метилирования лизина в гистоне H3 приводит к гиперэкспрессии генов, участвующих

в лейкозогенезе (например, *HOXA9*, *MEIS1*) [38]. В экспериментальной модели на животных показано, что в случае инактивации фермента DOT1L можно полностью заблокировать инициацию и поддержание лейкоза, вызванного *MLL-AF9* [39]. Образование сливных белков в результате транслокации *MLL* при ОМЛ индуцирует экспрессию гистоновых метилтрансфераз в опухолевых клетках и глобально меняет их свойства. Ингибирование гистоновых метилтрансфераз семейства MLL/SET1 может стать потенциальной мишенью терапии ОМЛ [40].

Деметилирование лизина в гистонах

Обнаружены корепрессорные комплексы, состоящие из многих белков, которые модифицируют структуру хроматина и поддерживают некоторые гены в неактивном (молчащем) состоянии [41]. Один из белков этих комплексов — LSD1, ядерный гомолог аминоксидаз, функционирует как гистон-деметилаза и транскрипционный корепрессор. LSD1 специфически деметирует гистон H3 по 4 лизину, что приводит к подавлению активности генов. Ингибирование белка LSD1 вызывало увеличение метилирования H3K4 и сопутствующую активацию генов-мишеней, подтверждая, что LSD1 подавляет транскрипцию через деметилирование гистонов. Таким образом, идентифицирована консервативная гистоновая деметилаза и выявлена динамическая регуляция метилирования гистонов как метилазами гистонов, так и деметилазами. LSD1 связывается со сливным белком *MLL-AF9* и предотвращает дифференцировку и апоптоз в бластных клетках больных ОМЛ [42].

Метилирование аргинина в гистонах

Кроме метилирования лизинов важную роль играет метилирование другой аминокислоты, входящей в состав гистонов, — аргинина [43]. В зависимости от положения и количества метильных групп на остатках аргинина регулируется экспрессия генов [44]. Существует несколько аргининовых метилтрансфераз (Protein arginine methyltransferases — PRMT). PRMT5 гиперэкспрессируется во многих опухолях человека, в том числе в опухолевой ткани при лимфомах [45]. Метилированный аргинин может находиться в трех возможных состояниях (рис. 5).

PRMT регулируют состояние хроматина и транскрипционную активность посредством метилирования нескольких остатков аргинина в гистонах, включая H2AR3, H4R3, H3R8 и H3R2 (рис. 4) [46, 47]. В целом, ADMA гистонов связан с активной транскрипцией, тогда как SDMA гистонов сопровождает репрессию транскрипции [48]. Наиболее изученные изменения эпигенетических регуляторов, участвующие в патогенезе гематологических заболеваний, приведены в таблице 1 [49].

Препараты, влияющие на эпигенетические модификации

На основании исследованных механизмов эпигенетических модификаций ведется поиск препаратов, нацеленных на специфические звенья этой регуляции. Разрабатываемые препараты направлены на эпигенетические модификации как ДНК, так и гистонов. Из тысяч подходящих веществ только десятки доходят до испытаний на животных и только единицы — до клинических исследований. Основные используемые и дошедшие до клинических исследований препараты представлены в таблице 2.

Деметилирование ДНК

В клинической практике наиболее известны и используются два гипометилирующих ДНК препарата — децитабин и 5-азациитидин.

Децитабин (5-аза-2'-деоксицитидин) — гипометилирующий препарат, аналог дезоксинуклеозида, в малых дозах приводит к деметилированию ДНК. При репликации ДНК это вещество включается в синтезируемые цепи и необратимо связывается с ферментом DNMT1, препятствуя его дальнейшей активности. Это вызывает неспецифическое деметилирование ДНК, в том числе CpG в промоторах генов-онкосупрессоров, что, в свою очередь, приводит к активации их экспрессии. Образование комплекса DNMT1 с децитабином может индуцировать апоптоз или дифференцировку клеток. Децитабин одобрен для лечения больных мие-

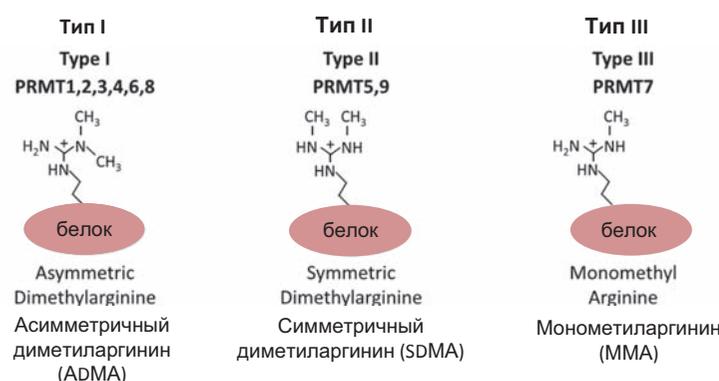


Рисунок 5. Типы аргинин-метилтрансфераз (PRMT) и виды метилирования аргинина: асимметрично диметилированный аргинин (ADMA), симметрично диметилированный аргинин (SDMA) и монометилированный аргинин (MMA) [32]

Figure 5. Arginine methyltransferase (PRMT) and methylation types: asymmetrically dimethylated arginine (ADMA), symmetrically dimethylated arginine (SDMA) and monomethylated arginine (MMA) [32]

лодиспластическим синдромом (МДС). Метаанализ 9 клинических исследований по применению децитабина в качестве монотерапии при ОМЛ у пожилых больных показал его эффективность и хорошую переносимость. Полная ремиссия была достигнута у 27 % больных, частота общего ответа составила 37 %. Среднее значение медианы общей выживаемости составило 8,09 месяца. Самым частым осложнением была тромбоцитопения 3–4-й степени [66].

Азациитидин, также как и децитабин, ингибирует DNMT, но имеет более широкий спектр применения. Показана эффективность препарата при лечении МДС, ОМЛ и хронического миеломоноцитарного лейкоза

Таблица 1. Наиболее важные эпигенетические регуляторы, чьи мутантные и сливные формы обнаруживаются при гематологических заболеваниях
Table 1. Key epigenetic regulators with mutant and fusion forms linked to haematological diseases

Название Name	Эпигенетический процесс Epigenetic mark	Функция Function	Заболевание Disease
DNMT3A	Метилирование ДНК DNA methylation	Добавление группы Writer	МДС, ОМЛ MDS, AML
TET2	Метилирование ДНК DNA methylation	Удаление группы Eraser	МДС, ОМЛ, В- и Т-клеточные лимфомы MDS, AML, B- and T-cell lymphomas
p300	Ацетилирование гистонов Histone acetylation	Добавление группы Writer	В-клеточные лимфомы B-cell lymphomas
CBP (CREBPP)	Ацетилирование гистонов Histone acetylation	Добавление группы Writer	МДС, ОМЛ, В-клеточные лимфомы MDS, AML, B-cell lymphomas
MLL1B (KMT2B)	Метилирование гистона (H3K4) Histone methylation	Добавление группы Writer	ОМЛ, ОЛЛ, острый недифференцированный лейкоз AML, ALL, acute undifferentiated leukemia
MLL2/4 (KMT2D)	Метилирование гистона (H3K4) Histone methylation	Добавление группы Writer	Фоликулярная лимфома Follicular lymphoma
EZH2	Метилирование гистона (H3K27) Histone methylation	Добавление группы Writer	МДС, В-клеточные лимфомы MDS, B-cell lymphomas
UTX (KDM6A)	Метилирование гистона (H3K27) Histone methylation	Удаление группы Eraser	ОЛЛ, множественная миелома ALL, multiple myeloma
MMSET	Метилирование гистона (H3K36) Histone methylation	Добавление группы Writer	Множественная миелома Multiple myeloma
LSD1	Метилирование гистона (H3K4) Histone methylation	Удаление группы Eraser	ОМЛ AML

Примечания: МДС — миелодиспластический синдром, ОМЛ — острый миелоидный лейкоз, ОЛЛ — острый лимфобластный лейкоз.

Note. MDS — myelodysplastic syndrome, AML — acute myeloid leucaemia, ALL — acute lymphoblastic leucaemia.

Таблица 2. Эпигенетические препараты для лечения гематологических заболеваний
Table 2. Epigenetic drugs used in haematological therapies

Биологический эффект препарата <i>Biological effect of the drug</i>	Препарат <i>Drug</i>	Заболевания <i>Diseases</i>	Источники <i>References</i>
Деметилирование ДНК <i>DNA demethylation</i>	5-азациитидин (AZA) <i>Azacitidine (AZA)</i>	МДС, ОМЛ, ХММЛ <i>MDS, AML, CML</i>	[50]
	Децитабин <i>Decitabine</i>	МДС, ОМЛ, ХММЛ <i>MDS, AML, CML</i>	[51]
	Гуадецитабин <i>Guadecitabine</i>	МДС, ОМЛ <i>MDS, AML</i>	[52]
	Цедазуридин <i>Cedazuridine/ASTX727</i>	МДС <i>MDS</i>	[53]
	Певонедистат <i>Pevonedistat</i>	ОМЛ, МДС, ХММЛ <i>AML, MDS, CML</i>	[54]
Ингибирование деацетилирования лизинов в белках-гистонах <i>Inhibition of deacetylation of histone lysines</i>	Панобиностат <i>Panobinostat</i>	ОМЛ, МДС, ХММЛ <i>AML, MDS, CML</i>	[55, 56]
	Вальпроевая кислота <i>Valproic acid</i>	ОМЛ, МДС <i>AML, MDS</i>	[56–58]
	Вориностат <i>Vorinostat</i>	Т-клеточная лимфома, ОМЛ, МДС, ХММЛ (бластный криз), ОЛЛ <i>T-cell lymphoma, AML, MDS, CML (blast crisis), ALL</i>	[56, 59, 60]
	Белиностат <i>Belinostat</i>	Т-клеточная лимфома, ОМЛ <i>T-cell lymphoma, AML</i>	[61]
Ингибирование деметилирования лизинов в белках-гистонах <i>Inhibition of demethylation of histone lysines</i>	GSK126	ДВККЛ, трансформированная ФЛ, ММ <i>DLCL, transformed FL, MM</i>	NCT02082977
	Таземетостат <i>Tazemetostat</i>	В-клеточная лимфома, ДВККЛ, первичная медиастинальная В-крупноклеточная лимфома, ФЛ, тФЛ <i>B-cell lymphoma, DLCL, primary mediastinal B-large cell lymphoma, FL, tFL</i>	[62]
	CPI-1205	В-клеточная лимфома <i>B-cell lymphoma</i>	NCT02395601
	DS-3201b	Неходжкинские лимфомы <i>Non-Hodgkins lymphomas</i>	NCT02732275/JapicC-TI-163173
	Пинометостат <i>Pinometostat</i>	ОМЛ и ОЛЛ с перестройками гена MLL <i>AML and ALL with MLL gene rearrangement</i>	[63]
	Ингибирование метилирования аргининов в белках-гистонах <i>Inhibition of demethylation of histone arginines</i>	GSK3326595	Неходжкинские лимфомы, ОМЛ, МДС <i>Non-Hodgkins lymphomas, AML, MDS</i>
PRT811		Миелофиброз <i>Myelofibrosis</i>	NCT04089449
JNJ-64619178		Неходжкинские лимфомы, МДС <i>Non-Hodgkins lymphomas, MDS</i>	NCT03573310
Ингибирование деметилирования гистонов <i>Inhibition of demethylation of histones</i>	Транилципромин <i>Tranilcypromine</i>	ОМЛ, МДС, ХММЛ <i>AML, MDS, CMML</i>	[64]
	ORY-1001	ОМЛ, МДС, ХММЛ <i>AML, MDS, CML</i>	[64]
	IMG7289	ОМЛ, МДС, эссенциальный тромбоцитоз, миелофиброз <i>AML, MDS, essential thrombocytosis, myelofibrosis</i>	[64]
	INCB059872	ОМЛ, МДС, миелофиброз <i>AML, MDS, myelofibrosis</i>	[64]

Продолжение табл. 2
Table 2 (continued)

Биологический эффект препарата <i>Biological effect of the drug</i>	Препарат <i>Drug</i>	Заболевания <i>Diseases</i>	Источники <i>References</i>
Сочетанное эпигенетическое воздействие <i>Complex epigenetic effect</i>			
Деметилирование ДНК + ингибирование деацетилирования лизинов в гистонах <i>DNA demethylation + inhibition of deacetylation of histone lysines</i>	Працинонат + AZA <i>Pracinostat + AZA</i>	МДС <i>MDS</i>	[65] NCT02907359
Деметилирование ДНК + ингибирование NAE (NEDD8 активирующий фермент) <i>DNA demethylation + inhibition of NAE (NEDD8 activating enzyme)</i>	Певонедистат + AZA <i>Pevonedistat + AZA</i>	ОМЛ <i>AML</i>	[54] NCT02610777

Примечание: МДС — миелодиспластический синдром, ОМЛ — острый миелоидный лейкоз, ФЛ — фолликулярная лимфома, ХММЛ — хронический миеломоноцитарный лейкоз, ОЛЛ — острый лимфобластный лейкоз, ММ — множественная миелома, AZA — азациитидин, ДВККЛ — диффузная В-крупноклеточная лимфома.

Note. MDS — myelodysplastic syndrome, AML — acute myeloid leukemia, FL — follicular lymphoma, CMML — chronic myelomonocytic leukemia, ALL — acute lymphoblastic leukaemia, MM — multiple myeloma, AZA — azacitidine, DLBCL — diffuse large B-cell lymphoma.

(ХММЛ) [66, 67]. При лечении МДС азациитидин продемонстрировал сравнимую с децитабином эффективность [50]. Основное ограничение применения пероральных форм азациитидина и децитабина связано с тем, что эти вещества быстро выводятся цитидин-деаминазой, присутствующей в кишечнике и печени, что ограничивает биодоступность этих препаратов.

В последнее время появился спектр новых гипометилирующих ДНК препаратов с пролонгированным действием, которые проходят I/II фазы клинических испытаний [68]. К ним относятся:

1. Гуадецитабин (SGI-110) — новый динуклеотид децитабина и дезоксигуанозина, связанный фосфодиэфирной связью. Постепенное расщепление фосфодиэфирной связи приводит к замедлению высвобождения активного децитабинового фрагмента, что продлевает клеточное воздействие препарата [69].

2. ASTX727 — препарат, сочетающий децитабин с пероральным ингибитором цитидин-деаминазы E7727 (Цедазуридин). Клиническое исследование показало, что эффективность перорального комбинированного препарата соответствует действию внутривенного децитабина [53].

3. Певонедистат — низкомолекулярный ингибитор фермента NEDD8 в сочетании с азациитидином в предварительных исследованиях при ОМЛ показал увеличение частоты и длительности клинического ответа [54].

Ацетилирование и деацетилирование гистонов

Ингибиторы деацетилаз

В связи с участием гистоновых ацетилаз в онкогенезе ведется поиск ингибиторов HDAC (HDAC-i). Известно около двадцати HDAC-i, проходящих клинические испытания [56]. Для лечения ОМЛ применяются

три препарата: воринонат (Vorinostat), панобинонат (Panobinostat) и вальпроевая кислота (valproic acid — VPA). Первые два вещества относятся к классу гидроксиматов. Гидроксиматы — хелаторы металлов, способны связываться с атомами цинка в активном центре HDAC и тем самым их ингибировать. Гидроксиматы были первыми из открытых HDAC-i и поэтому наиболее подробно изучены. Они включают в себя неспецифические ингибиторы HDAC I и II классов [70].

Воринонат (Vorinostat) одобрен для клинического применения у больных Т-клеточной лимфомой кожи [59]. Этот препарат вызывал апоптоз и ингибировал пролиферацию, а также усиливал дифференцировку атипичных промиелоцитов, индуцированную в клетках острого промиелоцитарного лейкоза (ОПЛ) ретиноевой кислотой *in vitro* и улучшал выживаемость животных в экспериментальной модели ОПЛ на мышах [71]. Исследования продемонстрировали синергетический эффект вориноната с такими препаратами, как ингибитор Аврора-киназы МК-0457, ингибитор протеосом NPI-0052, цитарабин, этопозид, ВНЗ-миметик GF-070, ингибитор Wee1 AZD1775, ингибитор FLT3-киназы BPR1J-340 [56]. Проведены клинические исследования по применению вориноната в комбинированной терапии [56, 60]. Клинические исследования I и II фазы показали, что добавление вориноната к идарубицину и цитарабину увеличивало частоту ответов без увеличения токсичности [72], однако исследование III фазы не подтвердило эффективности данной комбинации [73]. Предварительно показана эффективность комбинации вориноната с гемтузумабом и азациитидином у пожилых больных рефрактерным ОМЛ или с рецидивом ОМЛ [74]. Комбинация вориноната только с азациитидином оказалась неэффективной [75]. Еще одно исследова-

ние показало преимущество одновременного введения вориностата и децитабина по сравнению с их последовательным назначением у больных ОМЛ [76]. Исследование I стадии показало эффективность применения комбинации вориностата с сорафенибом, ингибитором FLT3/RAF, при ОМЛ у больных из группы высокого риска. Добавление к этой комбинации бортезомиба улучшало клинические результаты. В обоих исследованиях наблюдали повышение экспрессии генов-онкосупрессоров [60].

Белинонат (Belinostat) и панобинонат (LBH589) ингибируют HDAC I, II и IV классов, обладая особенно выраженным эффектом на HDAC-1, -2, -3 и -6. Белинонат одобрен для применения при периферической Т-клеточной лимфоме [61]. Доклинические испытания выявили эффективность белиноната в сочетании с бортезомибом и певонидистатом при ОМЛ [56].

Панобинонат повышает уровень CDKN1A (p21) и индуцирует гиперацетилирование гистонов H3 и H4 и других белков, что влечет за собой блок клеточного цикла и апоптоз [77]. Этот препарат был одобрен для лечения множественной миеломы [55]. Установлен лишь незначительный эффект монотерапии панобинонатом при лечении ОМЛ [78]. Поэтому проведен ряд исследований по поиску комбинаций панобиноната с другими препаратами [56], в которых получены противоречивые результаты [79, 80]. Проводятся испытания I/II фазы прациноната (Pracinostat), энтиноната (Eentinostat) и ромидепсина (Romidepsin) [81]. Предварительные данные свидетельствуют о безопасности и активности этих препаратов, однако предварительные результаты не всегда подтверждаются в дальнейших исследованиях.

VPA — это представитель семейства алифатических кислот, включающего в себя жирные кислоты с короткой боковой цепью. VPA ингибирует HDAC I и IIa классов, оказывая противоопухолевый эффект [82]. Этот препарат вызывает *in vitro* и *in vivo* гиперацетилирование H3 и H4 гистонов за счет связывания с активным центром HDAC и блокировки доступа к субстрату. Доклинические испытания показали, что VPA индуцирует дифференцировку и апоптоз, и ингибирует пролиферацию бластных клеток при ОМЛ [83]. Однако исследования эффективности VPA в качестве монотерапии при ОМЛ не выявили клинической эффективности препарата [58, 84]. Для лечения ОМЛ были изучены сочетания VPA с третиноином, децитабином, гемтузумабом, азациитидином, ингибиторами протеасом NPI-0052 и PR-171, гидроксимочевинной, 6-меркаптопурином, дазатинибом, бортезомибом [56]. Наиболее эффективным у больных ОМЛ оказалось сочетание VPA с азациитидином и третиноином [57]. Описан отечественный опыт применения VPA в сочетании с децитабином и третиноином при лечении детей, больных ОМЛ [85].

Ингибиторы гистоновых лизин-метилтрансфераз

До клинических испытаний дошли препараты, направленные на два белка группы KMT — EZH2 и DOT1L [86].

Ингибиторы EZH2. Безопасность и эффективность ингибирования EZH2 исследовали у больных различными онкологическими заболеваниями, в том числе ДВККЛ, первичной медиастинальной В-крупноклеточной лимфомой и ФЛ [87]. Согласно данным сайта *ClinicalTrials.gov*, в настоящее время испытываются три ингибитора EZH2:

1. GSK2816126, также известный как GSK126, ингибирует клеточные линии лимфом и множественной миеломы *in vitro* и в ксеногенной модели на мышах [88]. Исследование остановлено из-за токсичности препарата.

2. EPZ-6438, также известный как E7438 или таземетостат, был одобрен Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США для лечения эпителиоидной саркомы. В исследовании препарата для лечения рефрактерной В-клеточной неходжкинской лимфомы завершена I фаза и начата II фаза, так как таземетостат проявил слабую токсичность и значительную противоопухолевую активность [62].

3. CPI-1205 на модели клеточной линии ДВККЛ показал противоопухолевую активность [89].

Кроме того, еще один препарат — DS-3201b — находится на I этапе испытаний в Японии. В январе 2020 г. фирма Epizyme сообщила о нескольких частичных и полных ответах у больных ДВККЛ и ФЛ. Достаточны ли этот уровень и продолжительность целевого воздействия для демонстрации клинически значимой эффективности, должно стать ясно в течение следующих нескольких лет [87].

Ингибиторы DOT1L

Лизиновая метилтрансфераза DOT1L, ингибирование функции которой на мышинной модели лейкоза приводило к полной элиминации лейкозных клеток с транслокацией *MLL-AF9*, представляется многообещающей мишенью для лечения *MLL*-лейкозов.

Пинометостат (EPZ-5676) — ингибитор DOT1L, индуцирует дозозависимое и времязависимое снижение метилирования H3K79. В результате происходит снижение экспрессии генов, участвующих в лейкогенезе, а также апоптоз и/или подавление пролиферации клеток, в которых произошла транслокация с участием *MLL* [90]. Сходные эффекты также наблюдались *in vivo* у мышей, которым подкожно была пересажена клеточная линия MV4-11, полученная из клеток острого лейкоза смешанной линейности с транслокацией t(4;11)(q21;q23)/*MLL-AFF1 (MLL-AF4)*. Пинометостат селективно ингибировал метилтрансферазу DOT1L в культурах клеток с перестройками 11q23/*MLL*, и при непрерывной инфузии индуцировал полную регрессию опухоли у крыс [90]. Результаты I фазы исследования пинометостата у де-

тей с рефрактерным течением ОМЛ с перестройками 11q23/*MLL* и рецидивами ОМЛ показали, что непрерывной инфузии препарата было достаточно, чтобы заметно уменьшить метилирование H3K79me2 в генах *HOXA9* и *MEIS1*. У некоторых больных наблюдалось уменьшение количества бластных клеток в периферической крови и костном мозге [87]. Исследование I фазы у взрослых больных с перестройками гена *MLL* показало безопасность, но небольшую эффективность препарата при монотерапии [63]. В настоящее время идет набор больных в два клинических исследования по изучению эффективности пинометостата в комбинации с другими препаратами. Одно из них (NCT03701295) направлено на исследование безопасности, переносимости и эффективности комбинации пинометостата с азациитидином у больных с рецидивирующим/рефрактерным ОМЛ, или первичным ОМЛ с транслокацией t(9;11)(p21.3;q23.3). Другое исследование (NCT03724084) направлено на изучение пинометостата в сочетании со стандартной химиотерапией у больных ОМЛ с перестройками 11q23/*MLL*.

Ингибиторы гистоновых аргинин-метилтрансфераз

Для инактивации аргининовых метилтрансфераз в опухолевых клетках разработан ряд сильнодействующих и селективных ингибиторов PRMT5, включая SMP5 и PJ-68. На клеточных линиях и клетках первичных опухолей было показано, что SMP5 подавляет активность PRMT5 в В-клеточных лимфомах, где SMP5 блокирует опосредованную вирусом Эпштейна — Барр трансформацию и выживание опухолевых клеток, не влияя на нормальные В-клетки [91]. При хроническом миелоидном лейкозе (ХМЛ) экспрессия PRMT5 регулируется белком BCR-ABL1. Вещество PJ-68 уменьшает выживаемость лейкозных стволовых клеток и ингибирует рост опухоли в экспериментальной модели ХМЛ на мышах [92]. Компании GlaxoSmithKline и Epizyme разработали несколько селективных ингибиторов PRMT5 [93]. До I фазы клинических испытаний дошли несколько молекул: GSK3326595 у больных неходжкинскими лимфомами и солидными опухолями (исследование NCT02783300), а также в сочетании с другими препаратами (азациитидин) при МДС и ОМЛ (исследование NCT03614728); PRT811 для больных миелофиброзом, у которых исчерпаны другие терапевтические опции (исследование NCT04089449); JNJ-64619178 у больных рефрактерными/рецидивирующими неходжкинскими лимфомами и у больных МДС группы низкого риска (исследование NCT03573310). Результаты этих исследований пока не известны.

Деметилирование гистонов. Ингибиторы HDMs

Посредством деметилирования H3K4me1/2 фермент LSD1 обеспечивает репрессию транскрипции и функционирует как критический регулятор дифференцировки клеток [94, 95]. На модели трансгенных мышей *MLL-AF9*, у которых развивается ОМЛ с соответствующей транслокацией t(9;11)(p22;q23)/*MLL-MLLT3*, применение ингибитора LSD1 показало значительный противоопухолевый эффект, но сопровождалось анемией и тромбоцитопенией [64]. В настоящее время идет несколько клинических исследований I/II фазы ингибиторов LSD1 [87].

Транилципромин (Tranycypromine) необратимо ингибирует LSD1. Применение транилципромина в комбинации с третиноином показало многообещающие результаты в индукции дифференцировки и апоптоза в клеточных линиях ОМЛ. Этот препарат проходит клинические испытания I и II фазы в комбинированной терапии ОМЛ, МДС и ХММЛ.

Проводятся исследования ORY 1001 (ORY) — селективного и необратимого ингибитора LSD1, в лечении больных резистентными/рецидивными острыми лейкозами.

Вещество IMG-7289 (IMG) пробуют применять для лечения эссенциального тромбоцитоза и миелофиброза.

Препарат INCB059872 (INCB) проходит I/II фазы испытаний для лечения ОМЛ, МДС и миелофиброза. Этот препарат отличается тем, что одинаково активен как при пероральном, так и внутривенном введении [64].

Таким образом, современная клиническая гематология тесно связана с фундаментальными исследованиями в области молекулярной биологии и эпигенетики. Такая связь диктуется, с одной стороны, все более подробным изучением молекулярных механизмов, лежащих в основе тех или иных онкогематологических заболеваний, а с другой стороны, новой ступенью в понимании регуляции экспрессии генов посредством эпигенетических модификаций ДНК и белков-гистонов. В результате тесного взаимодействия и усилий научного сообщества, фармакологических компаний, онкологов и гематологов появились лекарственные препараты, эффективно применяемые для лечения онкологических заболеваний. На стадии клинических испытаний находится значительное количество новых препаратов, направленных на управление эпигенетическим профилем клеток. В ближайшие годы некоторые из них войдут в арсенал гематологов и повысят эффективность лечения заболеваний системы крови.

Литература

1. Jeffers V., Yang C., Huang S., et al. Bromodomains in protozoan parasites: Evolution, function, and opportunities for drug development. *Microbiol Mol Biol Rev.* 2017; 81(1). DOI: 10.1128/mmb.00047-16.
2. Sharif J., Muto M., Takebayashi S., et al. The SRA protein Np95 mediates epigenetic inheritance by recruiting Dnmt1 to methylated DNA. *Nature.* 2007; 450(7171): 908–12. DOI: 10.1038/nature06397.
3. Cortellino S., Xu J., Sannai M., et al. Thymine DNA glycosylase is essential for active DNA demethylation by linked deamination-base excision repair. *Cell.* 2011; 146(1): 67–79. DOI: 10.1016/j.cell.2011.06.020.
4. Genovese G., Köhler A.K., Handsaker R.E., et al. Clonal hematopoiesis and blood-cancer risk inferred from blood DNA sequence. *N Engl J Med.* 2014; 371(26): 2477–87. DOI: 10.1056/NEJMoa1409405.
5. Deaton A.M., Bird A. CpG islands and the regulation of transcription. *Genes Dev.* 2011; 25(10): 1010–22. DOI: 10.1101/gad.2037511.
6. Hashimoto K., Oreffo R.O.C., Gibson M.B., et al. DNA demethylation at specific CpG sites in the *IL1B* promoter in response to inflammatory cytokines in human articular chondrocytes. *Arthritis Rheum.* 2009; 60(11): 3303–13. DOI: 10.1002/art.24882.
7. Kinner A., Wu W., Staudt C., et al. Gamma-H2AX in recognition and signaling of DNA double-strand breaks in the context of chromatin. *Nucleic Acids Res.* 2008; 36(17): 5678–94. DOI: 10.1093/nar/gkn550.
8. https://www.thermofisher.com/ru/ru/home/life-science/antibodies/antibodies-learning-center/antibodies-resource-library/antibody-methods/epigenetics/_jcr_content/MainParsys/image_353a/backgroundimg.img.jpg/1595366270303.jpg
9. Harikumar A., Meshorer E. Chromatin remodeling and bivalent histone modifications in embryonic stem cells. *EMBO Rep.* 2015; 16(12): 1609–19. DOI: 10.15252/embr.201541011.
10. Heintzman N.D., Stuart R.K., Hon G., et al. Distinct and predictive chromatin signatures of transcriptional promoters and enhancers in the human genome. *Nat Genet.* 2007; 39(3): 311–8. DOI: 10.1038/ng1966.
11. Kleff S., Andrusis E.D., Anderson C.W., et al. Identification of a gene encoding a yeast histone H4 acetyltransferase. *J Biol Chem.* 1995; 270(42): 24674–7. DOI: 10.1074/jbc.270.42.24674.
12. Sobulo O.M., Borrow J., Tomek R., et al. MLL is fused to CBP, a histone acetyltransferase, in therapy-related acute myeloid leukemia with a t(11;16)(q23;p13.3). *Proc Natl Acad Sci USA.* 1997; 94(16): 8732–7. DOI: 10.1073/pnas.94.16.8732.
13. Li B.E., Ernst P. Two decades of leukemia oncoprotein epistasis: The MLL1 paradigm for epigenetic deregulation in leukemia. *Exp Hematol.* 2014; 42(12): 995–1012. DOI: 10.1016/j.exphem.2014.09.006.
14. Wang J., Iwasaki H., Krivtsov A., et al. Conditional MLL-CBP targets GMP and models therapy-related myeloproliferative disease. *EMBO J.* 2005; 24(2): 368–81. DOI: 10.1038/sj.emboj.7600521.
15. Shima H., Yamagata K., Aikawa Y., et al. Bromodomain-PHD finger protein 1 is critical for leukemogenesis associated with MOZ-TIF2 fusion. *Int J Hematol.* 2014; 99(1): 21–31. DOI: 10.1007/s12185-013-1466-x.
16. Pasqualucci L., Dominguez-Sola D., Chiarenza A., et al. Inactivating mutations of acetyltransferase genes in B-cell lymphoma. *Nature.* 2011; 471(7337): 189–95. DOI: 10.1038/nature09730.
17. Deguchi K., Ayton P.M., Carapeti M., et al. MOZ-TIF2-induced acute myeloid leukemia requires the MOZ nucleosome binding motif and TIF2-mediated recruitment of CBP. *Cancer Cell.* 2003; 3(3): 259–71. DOI: 10.1016/S1535-6108(03)00051-5.
18. Samec M., Liskova A., Koklesova L., et al. Fluctuations of histone chemical modifications in breast, prostate, and colorectal cancer: An implication of phyto-

References

1. Jeffers V., Yang C., Huang S., et al. Bromodomains in protozoan parasites: Evolution, function, and opportunities for drug development. *Microbiol Mol Biol Rev.* 2017; 81(1). DOI: 10.1128/mmb.00047-16.
2. Sharif J., Muto M., Takebayashi S., et al. The SRA protein Np95 mediates epigenetic inheritance by recruiting Dnmt1 to methylated DNA. *Nature.* 2007; 450(7171): 908–12. DOI: 10.1038/nature06397.
3. Cortellino S., Xu J., Sannai M., et al. Thymine DNA glycosylase is essential for active DNA demethylation by linked deamination-base excision repair. *Cell.* 2011; 146(1): 67–79. DOI: 10.1016/j.cell.2011.06.020.
4. Genovese G., Köhler A.K., Handsaker R.E., et al. Clonal hematopoiesis and blood-cancer risk inferred from blood DNA sequence. *N Engl J Med.* 2014; 371(26): 2477–87. DOI: 10.1056/NEJMoa1409405.
5. Deaton A.M., Bird A. CpG islands and the regulation of transcription. *Genes Dev.* 2011; 25(10): 1010–22. DOI: 10.1101/gad.2037511.
6. Hashimoto K., Oreffo R.O.C., Gibson M.B., et al. DNA demethylation at specific CpG sites in the *IL1B* promoter in response to inflammatory cytokines in human articular chondrocytes. *Arthritis Rheum.* 2009; 60(11): 3303–13. DOI: 10.1002/art.24882.
7. Kinner A., Wu W., Staudt C., et al. Gamma-H2AX in recognition and signaling of DNA double-strand breaks in the context of chromatin. *Nucleic Acids Res.* 2008; 36(17): 5678–94. DOI: 10.1093/nar/gkn550.
8. https://www.thermofisher.com/ru/ru/home/life-science/antibodies/antibodies-learning-center/antibodies-resource-library/antibody-methods/epigenetics/_jcr_content/MainParsys/image_353a/backgroundimg.img.jpg/1595366270303.jpg
9. Harikumar A., Meshorer E. Chromatin remodeling and bivalent histone modifications in embryonic stem cells. *EMBO Rep.* 2015; 16(12): 1609–19. DOI: 10.15252/embr.201541011.
10. Heintzman N.D., Stuart R.K., Hon G., et al. Distinct and predictive chromatin signatures of transcriptional promoters and enhancers in the human genome. *Nat Genet.* 2007; 39(3): 311–8. DOI: 10.1038/ng1966.
11. Kleff S., Andrusis E.D., Anderson C.W., et al. Identification of a gene encoding a yeast histone H4 acetyltransferase. *J Biol Chem.* 1995; 270(42): 24674–7. DOI: 10.1074/jbc.270.42.24674.
12. Sobulo O.M., Borrow J., Tomek R., et al. MLL is fused to CBP, a histone acetyltransferase, in therapy-related acute myeloid leukemia with a t(11;16)(q23;p13.3). *Proc Natl Acad Sci USA.* 1997; 94(16): 8732–7. DOI: 10.1073/pnas.94.16.8732.
13. Li B.E., Ernst P. Two decades of leukemia oncoprotein epistasis: The MLL1 paradigm for epigenetic deregulation in leukemia. *Exp Hematol.* 2014; 42(12): 995–1012. DOI: 10.1016/j.exphem.2014.09.006.
14. Wang J., Iwasaki H., Krivtsov A., et al. Conditional MLL-CBP targets GMP and models therapy-related myeloproliferative disease. *EMBO J.* 2005; 24(2): 368–81. DOI: 10.1038/sj.emboj.7600521.
15. Shima H., Yamagata K., Aikawa Y., et al. Bromodomain-PHD finger protein 1 is critical for leukemogenesis associated with MOZ-TIF2 fusion. *Int J Hematol.* 2014; 99(1): 21–31. DOI: 10.1007/s12185-013-1466-x.
16. Pasqualucci L., Dominguez-Sola D., Chiarenza A., et al. Inactivating mutations of acetyltransferase genes in B-cell lymphoma. *Nature.* 2011; 471(7337): 189–95. DOI: 10.1038/nature09730.
17. Deguchi K., Ayton P.M., Carapeti M., et al. MOZ-TIF2-induced acute myeloid leukemia requires the MOZ nucleosome binding motif and TIF2-mediated recruitment of CBP. *Cancer Cell.* 2003; 3(3): 259–71. DOI: 10.1016/S1535-6108(03)00051-5.
18. Samec M., Liskova A., Koklesova L., et al. Fluctuations of histone chemical modifications in breast, prostate, and colorectal cancer: An implication of phyto-

- chemicals as defenders of chromatin equilibrium. *Biomolecules*. 2019; 9(12): 829. DOI: 10.3390/biom9120829.
19. Choudhary C., Kumar C., Gnad F., et al. Lysine acetylation targets protein complexes and co-regulates major cellular functions. *Science*. 2009; 325(5942): 834–40. DOI: 10.1126/science.1175371.
20. Morishima T., Krahl A.C., Nasri M., et al. LMO2 activation by deacetylation is indispensable for hematopoiesis and T-ALL leukemogenesis. *Blood*. 2019; 134(14): 1159–75. DOI: 10.1182/blood.2019000095.
21. Zucchetti B., Shimada A.K., Katz A., et al. The role of histone deacetylase inhibitors in metastatic breast cancer. *Breast*. 2019; 43: 130–4. DOI: 10.1016/j.breast.2018.12.001.
22. Gregoretti I.V., Lee Y.-M., Goodson H.V. Molecular evolution of the histone deacetylase family: Functional implications of phylogenetic analysis. *J Mol Biol*. 2004; 338(1): 17–31. DOI: 10.1016/j.jmb.2004.02.006.
23. Johnstone R.W., Licht J.D. Histone deacetylase inhibitors in cancer therapy: Is transcription the primary target? *Cancer Cell*. 2003; 4(1): 13–8. DOI: 10.1016/s1535-6108(03)00165-x.
24. Licht J.D. AML1 and the AML1-ETO fusion protein in the pathogenesis of t(8;21) AML. *Oncogene*. 2001; 20(40): 5660–79. DOI: 10.1038/sj.onc.1204593.
25. Yu K.R., Espinoza D.A., Wu C., et al. The impact of aging on primate hematopoiesis as interrogated by clonal tracking. *Blood*. 2018; 131(11): 1195–1205. DOI: 10.1182/blood-2017-08-802033.
26. Long J., Jia M.-Y., Fang W.-Y., et al. FLT3 inhibition upregulates HDAC8 via FOXO to inactivate p53 and promote maintenance of FLT3-ITD+ acute myeloid leukemia. *Blood*. 2020; 135(17): 1472–83. DOI: 10.1182/blood.2019003538.
27. Shi Y., Whetstone J.R. Dynamic regulation of histone lysine methylation by demethylases. *Mol Cell*. 2007; 25(1): 1–14. DOI: 10.1016/j.molcel.2006.12.010.
28. Arrowsmith C.H., Bountra C., Fish P.V., et al. Epigenetic protein families: A new frontier for drug discovery. *Nat Rev Drug Discov*. 2012; 11(5): 384–400. DOI: 10.1038/nrd3674.
29. Guenther M.G., Levine S.S., Boyer L.A., et al. A chromatin landmark and transcription initiation at most promoters in human cells. *Cell*. 2007; 130(1): 77–88. DOI: 10.1016/j.cell.2007.05.042.
30. McCabe M.T., Creasy C.L. EZH2 as a potential target in cancer therapy. *Epigenomics*. 2014; 6(3): 341–51. DOI: 10.2217/epi.14.23.
31. Bödör C., Grossmann V., Popov N., et al. EZH2 mutations are frequent and represent an early event in follicular lymphoma. *Blood*. 2013; 122(18): 3165–8. DOI: 10.1182/blood-2013-04-496893.
32. McCabe M.T., Graves A.P., Ganji G., et al. Mutation of A677 in histone methyltransferase EZH2 in human B-cell lymphoma promotes hypertrimethylation of histone H3 on lysine 27 (H3K27). *Proc Natl Acad Sci USA*. 2012; 109(8): 2989–94. DOI: 10.1073/pnas.1116418109.
33. van Galen J.C., Dukers D.F., Giroth C., et al. Distinct expression patterns of polycomb oncoproteins and their binding partners during the germinal center reaction. *Eur J Immunol*. 2004; 34(7): 1870–81. DOI: 10.1002/eji.200424985.
34. Béguelin W., Popovic R., Teater M., et al. EZH2 is required for germinal center formation and somatic EZH2 mutations promote lymphoid transformation. *Cancer Cell*. 2013; 23(5): 677–92. DOI: 10.1016/j.ccr.2013.04.011.
35. Milne T.A., Briggs S.D., Brock H.W., et al. MLL targets SET domain methyltransferase activity to Hox gene promoters. *Mol Cell*. 2002; 10(5): 1107–17. DOI: 10.1016/S1097-2765(02)00741-4.
36. Wang X., Chen C.-W., Armstrong S.A. The role of DOT1L in the maintenance of leukemia gene expression. *Curr Opin Genet Dev*. 2016; 36: 68–72. DOI: 10.1016/j.gde.2016.03.015.
37. Kuntimaddi A., Achille N.J., Thorpe J., et al. Degree of recruitment of DOT1L to MLL-AF9 defines level of H3K79 Di- and tri-methylation on target genes and
- chemicals as defenders of chromatin equilibrium. *Biomolecules*. 2019; 9(12): 829. DOI: 10.3390/biom9120829.
19. Choudhary C., Kumar C., Gnad F., et al. Lysine acetylation targets protein complexes and co-regulates major cellular functions. *Science*. 2009; 325(5942): 834–40. DOI: 10.1126/science.1175371.
20. Morishima T., Krahl A.C., Nasri M., et al. LMO2 activation by deacetylation is indispensable for hematopoiesis and T-ALL leukemogenesis. *Blood*. 2019; 134(14): 1159–75. DOI: 10.1182/blood.2019000095.
21. Zucchetti B., Shimada A.K., Katz A., et al. The role of histone deacetylase inhibitors in metastatic breast cancer. *Breast*. 2019; 43: 130–4. DOI: 10.1016/j.breast.2018.12.001.
22. Gregoretti I.V., Lee Y.-M., Goodson H.V. Molecular evolution of the histone deacetylase family: Functional implications of phylogenetic analysis. *J Mol Biol*. 2004; 338(1): 17–31. DOI: 10.1016/j.jmb.2004.02.006.
23. Johnstone R.W., Licht J.D. Histone deacetylase inhibitors in cancer therapy: Is transcription the primary target? *Cancer Cell*. 2003; 4(1): 13–8. DOI: 10.1016/s1535-6108(03)00165-x.
24. Licht J.D. AML1 and the AML1-ETO fusion protein in the pathogenesis of t(8;21) AML. *Oncogene*. 2001; 20(40): 5660–79. DOI: 10.1038/sj.onc.1204593.
25. Yu K.R., Espinoza D.A., Wu C., et al. The impact of aging on primate hematopoiesis as interrogated by clonal tracking. *Blood*. 2018; 131(11): 1195–1205. DOI: 10.1182/blood-2017-08-802033.
26. Long J., Jia M.-Y., Fang W.-Y., et al. FLT3 inhibition upregulates HDAC8 via FOXO to inactivate p53 and promote maintenance of FLT3-ITD+ acute myeloid leukemia. *Blood*. 2020; 135(17): 1472–83. DOI: 10.1182/blood.2019003538.
27. Shi Y., Whetstone J.R. Dynamic regulation of histone lysine methylation by demethylases. *Mol Cell*. 2007; 25(1): 1–14. DOI: 10.1016/j.molcel.2006.12.010.
28. Arrowsmith C.H., Bountra C., Fish P.V., et al. Epigenetic protein families: A new frontier for drug discovery. *Nat Rev Drug Discov*. 2012; 11(5): 384–400. DOI: 10.1038/nrd3674.
29. Guenther M.G., Levine S.S., Boyer L.A., et al. A chromatin landmark and transcription initiation at most promoters in human cells. *Cell*. 2007; 130(1): 77–88. DOI: 10.1016/j.cell.2007.05.042.
30. McCabe M.T., Creasy C.L. EZH2 as a potential target in cancer therapy. *Epigenomics*. 2014; 6(3): 341–51. DOI: 10.2217/epi.14.23.
31. Bödör C., Grossmann V., Popov N., et al. EZH2 mutations are frequent and represent an early event in follicular lymphoma. *Blood*. 2013; 122(18): 3165–8. DOI: 10.1182/blood-2013-04-496893.
32. McCabe M.T., Graves A.P., Ganji G., et al. Mutation of A677 in histone methyltransferase EZH2 in human B-cell lymphoma promotes hypertrimethylation of histone H3 on lysine 27 (H3K27). *Proc Natl Acad Sci USA*. 2012; 109(8): 2989–94. DOI: 10.1073/pnas.1116418109.
33. van Galen J.C., Dukers D.F., Giroth C., et al. Distinct expression patterns of polycomb oncoproteins and their binding partners during the germinal center reaction. *Eur J Immunol*. 2004; 34(7): 1870–81. DOI: 10.1002/eji.200424985.
34. Béguelin W., Popovic R., Teater M., et al. EZH2 is required for germinal center formation and somatic EZH2 mutations promote lymphoid transformation. *Cancer Cell*. 2013; 23(5): 677–92. DOI: 10.1016/j.ccr.2013.04.011.
35. Milne T.A., Briggs S.D., Brock H.W., et al. MLL targets SET domain methyltransferase activity to Hox gene promoters. *Mol Cell*. 2002; 10(5): 1107–17. DOI: 10.1016/S1097-2765(02)00741-4.
36. Wang X., Chen C.-W., Armstrong S.A. The role of DOT1L in the maintenance of leukemia gene expression. *Curr Opin Genet Dev*. 2016; 36: 68–72. DOI: 10.1016/j.gde.2016.03.015.
37. Kuntimaddi A., Achille N.J., Thorpe J., et al. Degree of recruitment of DOT1L to MLL-AF9 defines level of H3K79 Di- and tri-methylation on target genes and

- transformation potential. *Cell Rep.* 2015; 11(5): 808–20. DOI: 10.1016/j.celrep.2015.04.004.
38. Krivtsov A.V, Feng Z., Lemieux M.E., et al. H3K79 methylation profiles define murine and human MLL-AF4 leukemias. *Cancer Cell.* 2008; 14(5): 355–68. DOI: 10.1016/j.ccr.2008.10.001.
39. Nguyen A.T., Taranova O., He J., et al. DOT1L, the H3K79 methyltransferase, is required for MLL-AF9-mediated leukemogenesis. *Blood.* 2011; 117(25): 6912–22. DOI: 10.1182/blood-2011-02-334359.
40. Sha L., Ayoub A., Cho U.-S., et al. Insights on the regulation of the MLL/SET1 family histone methyltransferases. *Biochim Biophys Acta Gene Regul Mech.* 2020; 1863(7): 194561. DOI: 10.1016/j.bbagr.2020.194561.
41. Hakimi M.-A., Dong Y., Lane W.S., et al. A candidate X-linked mental retardation gene is a component of a new family of histone deacetylase-containing complexes. *J Biol Chem.* 2003; 278(9): 7234–9. DOI: 10.1074/jbc.M208992200.
42. Harris W.J., Huang X., Lynch J.T., et al. The histone demethylase KDM1A sustains the oncogenic potential of MLL-AF9 leukemia stem cells. *Cancer Cell.* 2012; 21(4): 473–87. DOI: 10.1016/j.ccr.2012.03.014.
43. Blanc R.S., Richard S. Arginine methylation: The coming of age. *Mol Cell.* 2017; 65(1): 8–24. DOI: 10.1016/j.molcel.2016.11.003.
44. Swigut T., Wysocka J. H3K27 demethylases, at long last. *Cell.* 2007; 131(1): 29–32. DOI: 10.1016/j.cell.2007.09.026.
45. Zhao Q., Rank G., Tan Y.T., et al. PRMT5-mediated methylation of histone H4R3 recruits DNMT3A, coupling histone and DNA methylation in gene silencing. *Nat Struct Mol Biol.* 2009; 16(3): 304–11. DOI: 10.1038/nsmb.1568.
46. Bedford M.T., Richard S. Arginine methylation: An emerging regulator of protein function. *Mol Cell.* 2005; 18(3): 263–72. DOI: 10.1016/j.molcel.2005.04.003.
47. Yang Y., Bedford M.T. Protein arginine methyltransferases and cancer. *Nat Rev Cancer.* 2013; 13: 37–50. DOI: 10.1038/nrc3409.
48. Cui K., Zang C., Roh T.-Y., et al. Chromatin signatures in multipotent human hematopoietic stem cells indicate the fate of bivalent genes during differentiation. *Cell Stem Cell.* 2009; 4(1): 80–93. DOI: 10.1016/j.stem.2008.11.011.
49. Dimopoulos K., Grønbaek K. Epigenetic therapy in hematological cancers. *APMIS.* 2019; 127(5): 316–28. DOI: 10.1111/apm.12906.
50. Xie M., Jiang Q., Xie Y. Comparison between decitabine and azacitidine for the treatment of myelodysplastic syndrome: A meta-analysis with 1392 participants. *Clin Lymphoma, Myeloma Leuk.* 2015; 15(1): 22–8. DOI: 10.1016/j.clml.2014.04.010.
51. He P.F., Zhou J.D., Yao D.M., et al. Efficacy and safety of decitabine in treatment of elderly patients with acute myeloid leukemia: A systematic review and metaanalysis. *Oncotarget.* 2017; 8(25): 41498–507. DOI: 10.18632/oncotarget.17241.
52. Garcia-Manero G., Roboz G., Walsh K., et al. Guadecitabine (SGI-110) in patients with intermediate or high-risk myelodysplastic syndromes: Phase 2 results from a multicentre, open-label, randomised, phase 1/2 trial. *Lancet Haematol.* 2019; 6(6): e317–27. DOI: 10.1016/S2352-3026(19)30029-8.
53. Savona M.R., Odenike O., Amrein P.C., et al. An oral fixed-dose combination of decitabine and cedazuridine in myelodysplastic syndromes: A multicentre, open-label, dose-escalation, phase 1 study. *Lancet Haematol.* 2019; 6(4): e194–203. DOI: 10.1016/S2352-3026(19)30030-4.
54. Swords R.T., Coutre S., Maris M.B., et al. Pevonedistat, a first-in-class NEDD8-activating enzyme inhibitor, combined with azacitidine in patients with AML. *Blood.* 2018; 131(13): 1415–24. DOI: 10.1182/blood-2017-09-805895.
55. Suraweera A., O’Byrne K.J., Richard D.J. Combination therapy with histone deacetylase inhibitors (HDACi) for the treatment of cancer: Achieving the full therapeutic potential of HDACi. *Front Oncol.* 2018; 8: 92. DOI: 10.3389/fonc.2018.00092.
- transformation potential. *Cell Rep.* 2015; 11(5): 808–20. DOI: 10.1016/j.celrep.2015.04.004.
38. Krivtsov A.V, Feng Z., Lemieux M.E., et al. H3K79 methylation profiles define murine and human MLL-AF4 leukemias. *Cancer Cell.* 2008; 14(5): 355–68. DOI: 10.1016/j.ccr.2008.10.001.
39. Nguyen A.T., Taranova O., He J., et al. DOT1L, the H3K79 methyltransferase, is required for MLL-AF9-mediated leukemogenesis. *Blood.* 2011; 117(25): 6912–22. DOI: 10.1182/blood-2011-02-334359.
40. Sha L., Ayoub A., Cho U.-S., et al. Insights on the regulation of the MLL/SET1 family histone methyltransferases. *Biochim Biophys Acta Gene Regul Mech.* 2020; 1863(7): 194561. DOI: 10.1016/j.bbagr.2020.194561.
41. Hakimi M.-A., Dong Y., Lane W.S., et al. A candidate X-linked mental retardation gene is a component of a new family of histone deacetylase-containing complexes. *J Biol Chem.* 2003; 278(9): 7234–9. DOI: 10.1074/jbc.M208992200.
42. Harris W.J., Huang X., Lynch J.T., et al. The histone demethylase KDM1A sustains the oncogenic potential of MLL-AF9 leukemia stem cells. *Cancer Cell.* 2012; 21(4): 473–87. DOI: 10.1016/j.ccr.2012.03.014.
43. Blanc R.S., Richard S. Arginine methylation: The coming of age. *Mol Cell.* 2017; 65(1): 8–24. DOI: 10.1016/j.molcel.2016.11.003.
44. Swigut T., Wysocka J. H3K27 demethylases, at long last. *Cell.* 2007; 131(1): 29–32. DOI: 10.1016/j.cell.2007.09.026.
45. Zhao Q., Rank G., Tan Y.T., et al. PRMT5-mediated methylation of histone H4R3 recruits DNMT3A, coupling histone and DNA methylation in gene silencing. *Nat Struct Mol Biol.* 2009; 16(3): 304–11. DOI: 10.1038/nsmb.1568.
46. Bedford M.T., Richard S. Arginine methylation: An emerging regulator of protein function. *Mol Cell.* 2005; 18(3): 263–72. DOI: 10.1016/j.molcel.2005.04.003.
47. Yang Y., Bedford M.T. Protein arginine methyltransferases and cancer. *Nat Rev Cancer.* 2013; 13: 37–50. DOI: 10.1038/nrc3409.
48. Cui K., Zang C., Roh T.-Y., et al. Chromatin signatures in multipotent human hematopoietic stem cells indicate the fate of bivalent genes during differentiation. *Cell Stem Cell.* 2009; 4(1): 80–93. DOI: 10.1016/j.stem.2008.11.011.
49. Dimopoulos K., Grønbaek K. Epigenetic therapy in hematological cancers. *APMIS.* 2019; 127(5): 316–28. DOI: 10.1111/apm.12906.
50. Xie M., Jiang Q., Xie Y. Comparison between decitabine and azacitidine for the treatment of myelodysplastic syndrome: A meta-analysis with 1392 participants. *Clin Lymphoma, Myeloma Leuk.* 2015; 15(1): 22–8. DOI: 10.1016/j.clml.2014.04.010.
51. He P.F., Zhou J.D., Yao D.M., et al. Efficacy and safety of decitabine in treatment of elderly patients with acute myeloid leukemia: A systematic review and metaanalysis. *Oncotarget.* 2017; 8(25): 41498–507. DOI: 10.18632/oncotarget.17241.
52. Garcia-Manero G., Roboz G., Walsh K., et al. Guadecitabine (SGI-110) in patients with intermediate or high-risk myelodysplastic syndromes: Phase 2 results from a multicentre, open-label, randomised, phase 1/2 trial. *Lancet Haematol.* 2019; 6(6): e317–27. DOI: 10.1016/S2352-3026(19)30029-8.
53. Savona M.R., Odenike O., Amrein P.C., et al. An oral fixed-dose combination of decitabine and cedazuridine in myelodysplastic syndromes: A multicentre, open-label, dose-escalation, phase 1 study. *Lancet Haematol.* 2019; 6(4): e194–203. DOI: 10.1016/S2352-3026(19)30030-4.
54. Swords R.T., Coutre S., Maris M.B., et al. Pevonedistat, a first-in-class NEDD8-activating enzyme inhibitor, combined with azacitidine in patients with AML. *Blood.* 2018; 131(13): 1415–24. DOI: 10.1182/blood-2017-09-805895.
55. Suraweera A., O’Byrne K.J., Richard D.J. Combination therapy with histone deacetylase inhibitors (HDACi) for the treatment of cancer: Achieving the full therapeutic potential of HDACi. *Front Oncol.* 2018; 8: 92. DOI: 10.3389/fonc.2018.00092.

56. San José-Enériz E., Gimenez-Camino N., Agirre X., et al. HDAC Inhibitors in acute myeloid leukemia. *Cancers (Basel)*. 2019; 11(11): 1794. DOI: 10.3390/cancers11111794.
57. Soriano A.O., Yang H., Faderl S., et al. Safety and clinical activity of the combination of 5-azacytidine, valproic acid, and all-trans retinoic acid in acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome. *Blood*. 2007; 110(7): 2302–8. DOI: 10.1182/blood-2007-03-078576.
58. Fredly H., Gjertsen B.T., Bruserud O. Histone deacetylase inhibition in the treatment of acute myeloid leukemia: The effects of valproic acid on leukemic cells, and the clinical and experimental evidence for combining valproic acid with other anti-leukemic agents. *Clin Epigenetics*. 2013; 5(1): 12. DOI: 10.1186/1868-7083-5-12.
59. Marks P.A., Breslow R. Dimethyl sulfoxide to vorinostat: Development of this histone deacetylase inhibitor as an anticancer drug. *Nat Biotechnol*. 2007; 25(1): 84–90. DOI: 10.1038/nbt1272.
60. Sayar H., Cripe L.D., Saliba A.N., et al. Combination of sorafenib, vorinostat and bortezomib for the treatment of poor-risk AML: Report of two consecutive clinical trials. *Leuk Res*. 2019; 77: 30–3. DOI: 10.1016/j.leukres.2018.12.011.
61. Poole R.M. Belinostat: First global approval. *Drugs*. 2014; 74: 1543–54. DOI: 10.1007/s40265-014-0275-8.
62. Italiano A., Soria J.C., Toulmonde M., et al. Tazemetostat, an EZH2 inhibitor, in relapsed or refractory B-cell non-Hodgkin lymphoma and advanced solid tumours: A first-in-human, open-label, phase 1 study. *Lancet Oncol*. 2018; 19(5): 649–59. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30145-1.
63. Stein E.M., Garcia-Manero G., Rizzieri D.A., et al. The DOT1L inhibitor pinometostat reduces H3K79 methylation and has modest clinical activity in adult acute leukemia. *Blood*. 2018; 131(24): 2662–9. DOI: 10.1182/blood-2017-12-818948.
64. Pandey M.R., Wang E.S. What potential is there for LSD1 inhibitors to reach approval for AML? *Expert Opin Emerg Drugs*. 2019; 24(4): 205–12. DOI: 10.1080/14728214.2019.1694001.
65. Garcia-Manero G., Montalban-Bravo G., Berdeja J.G., et al. Phase 2, randomized, double-blind study of pracinostat in combination with azacitidine in patients with untreated, higher-risk myelodysplastic syndromes. *Cancer*. 2017; 123(6): 994–1002. DOI: 10.1002/cncr.30533.
66. He P.-F., Zhou J.-D., Yao D.-M., et al. Efficacy and safety of decitabine in treatment of elderly patients with acute myeloid leukemia: A systematic review and meta-analysis. *Oncotarget*. 2017; 8(25): 41498–507. DOI: 10.18632/oncotarget.17241.
67. Curran M.P. Decitabine: A review of its use in older patients with acute myeloid leukaemia. *Drugs Aging*. 2013; 30(6): 447–58. DOI: 10.1007/s40266-013-0084-x.
68. Odenike O. Incorporating novel approaches in the management of MDS beyond conventional hypomethylating agents. *Hematology*. 2017; 2017(1): 460–9. DOI: 10.1182/asheducation-2017.1.460.
69. Roboz G.J., Kantarjian H.M., Yee K.W.L., et al. Dose, schedule, safety, and efficacy of guadecitabine in relapsed or refractory acute myeloid leukemia. *Cancer*. 2018; 124(2): 325–34. DOI: 10.1002/cncr.31138.
70. Guo S.-Q., Zhang Y.-Z. Histone deacetylase inhibition: An important mechanism in the treatment of lymphoma. *Cancer Biol Med*. 2012; 9(2): 85–9. DOI: 10.3969/j.issn.2095-3941.2012.02.001.
71. He L.Z., Tolentino T., Grayson P., et al. Histone deacetylase inhibitors induce remission in transgenic models of therapy-resistant acute promyelocytic leukemia. *J Clin Invest*. 2001; 108(9): 1321–30. DOI: 10.1172/JCI11537.
72. Garcia-Manero G., Tambaro F.P., Bekele N.B., et al. Phase II trial of vorinostat with idarubicin and cytarabine for patients with newly diagnosed acute myelogenous leukemia or myelodysplastic syndrome. *J Clin Oncol*. 2012; 30(18): 2204–10. DOI: 10.1200/JCO.2011.38.3265.
56. San José-Enériz E., Gimenez-Camino N., Agirre X., et al. HDAC Inhibitors in acute myeloid leukemia. *Cancers (Basel)*. 2019; 11(11): 1794. DOI: 10.3390/cancers11111794.
57. Soriano A.O., Yang H., Faderl S., et al. Safety and clinical activity of the combination of 5-azacytidine, valproic acid, and all-trans retinoic acid in acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome. *Blood*. 2007; 110(7): 2302–8. DOI: 10.1182/blood-2007-03-078576.
58. Fredly H., Gjertsen B.T., Bruserud O. Histone deacetylase inhibition in the treatment of acute myeloid leukemia: The effects of valproic acid on leukemic cells, and the clinical and experimental evidence for combining valproic acid with other anti-leukemic agents. *Clin Epigenetics*. 2013; 5(1): 12. DOI: 10.1186/1868-7083-5-12.
59. Marks P.A., Breslow R. Dimethyl sulfoxide to vorinostat: Development of this histone deacetylase inhibitor as an anticancer drug. *Nat Biotechnol*. 2007; 25(1): 84–90. DOI: 10.1038/nbt1272.
60. Sayar H., Cripe L.D., Saliba A.N., et al. Combination of sorafenib, vorinostat and bortezomib for the treatment of poor-risk AML: Report of two consecutive clinical trials. *Leuk Res*. 2019; 77: 30–3. DOI: 10.1016/j.leukres.2018.12.011.
61. Poole R.M. Belinostat: First global approval. *Drugs*. 2014; 74: 1543–54. DOI: 10.1007/s40265-014-0275-8.
62. Italiano A., Soria J.C., Toulmonde M., et al. Tazemetostat, an EZH2 inhibitor, in relapsed or refractory B-cell non-Hodgkin lymphoma and advanced solid tumours: A first-in-human, open-label, phase 1 study. *Lancet Oncol*. 2018; 19(5): 649–59. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30145-1.
63. Stein E.M., Garcia-Manero G., Rizzieri D.A., et al. The DOT1L inhibitor pinometostat reduces H3K79 methylation and has modest clinical activity in adult acute leukemia. *Blood*. 2018; 131(24): 2662–9. DOI: 10.1182/blood-2017-12-818948.
64. Pandey M.R., Wang E.S. What potential is there for LSD1 inhibitors to reach approval for AML? *Expert Opin Emerg Drugs*. 2019; 24(4): 205–12. DOI: 10.1080/14728214.2019.1694001.
65. Garcia-Manero G., Montalban-Bravo G., Berdeja J.G., et al. Phase 2, randomized, double-blind study of pracinostat in combination with azacitidine in patients with untreated, higher-risk myelodysplastic syndromes. *Cancer*. 2017; 123(6): 994–1002. DOI: 10.1002/cncr.30533.
66. He P.-F., Zhou J.-D., Yao D.-M., et al. Efficacy and safety of decitabine in treatment of elderly patients with acute myeloid leukemia: A systematic review and meta-analysis. *Oncotarget*. 2017; 8(25): 41498–507. DOI: 10.18632/oncotarget.17241.
67. Curran M.P. Decitabine: A review of its use in older patients with acute myeloid leukaemia. *Drugs Aging*. 2013; 30(6): 447–58. DOI: 10.1007/s40266-013-0084-x.
68. Odenike O. Incorporating novel approaches in the management of MDS beyond conventional hypomethylating agents. *Hematology*. 2017; 2017(1): 460–9. DOI: 10.1182/asheducation-2017.1.460.
69. Roboz G.J., Kantarjian H.M., Yee K.W.L., et al. Dose, schedule, safety, and efficacy of guadecitabine in relapsed or refractory acute myeloid leukemia. *Cancer*. 2018; 124(2): 325–34. DOI: 10.1002/cncr.31138.
70. Guo S.-Q., Zhang Y.-Z. Histone deacetylase inhibition: An important mechanism in the treatment of lymphoma. *Cancer Biol Med*. 2012; 9(2): 85–9. DOI: 10.3969/j.issn.2095-3941.2012.02.001.
71. He L.Z., Tolentino T., Grayson P., et al. Histone deacetylase inhibitors induce remission in transgenic models of therapy-resistant acute promyelocytic leukemia. *J Clin Invest*. 2001; 108(9): 1321–30. DOI: 10.1172/JCI11537.
72. Garcia-Manero G., Tambaro F.P., Bekele N.B., et al. Phase II trial of vorinostat with idarubicin and cytarabine for patients with newly diagnosed acute myelogenous leukemia or myelodysplastic syndrome. *J Clin Oncol*. 2012; 30(18): 2204–10. DOI: 10.1200/JCO.2011.38.3265.

73. Garcia-Manero G., Othus M., Pagel J.M., et al. SWOG S1203: A randomized phase III study of standard cytarabine plus daunorubicin (7+3) therapy versus idarubicin with high dose cytarabine (IA) with or without Vorinostat (IA+V) in younger patients with previously untreated acute myeloid leukemia (AML). *Blood*. 2016; 128(22): 901. DOI: 10.1182/blood.v128.22.901.901.
74. Walter R.B., Medeiros B.C., Gardner K.M., et al. Gemtuzumab ozogamicin in combination with vorinostat and azacitidine in older patients with relapsed or refractory acute myeloid leukemia: A phase I/II study. *Haematologica*. 2014; 99(1): 54–9. DOI: 10.3324/haematol.2013.096545.
75. Craddock C.F., Houlton A.E., Quek L.S., et al. Outcome of azacitidine therapy in acute myeloid leukemia is not improved by concurrent vorinostat therapy but is predicted by a diagnostic molecular signature. *Clin Cancer Res*. 2017; 23(21): 6430–40. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-17-1423.
76. How J., Minden M.D., Brian L., et al. A phase I trial of two sequence-specific schedules of decitabine and vorinostat in patients with acute myeloid leukemia. *Leuk Lymphoma*. 2015; 56(10): 2793–802. DOI: 10.3109/10428194.2015.1018248.
77. Van Veggel M., Westerman E., Hamberg P. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of panobinostat. *Clin Pharmacokinet*. 2018; 57(1): 21–9. DOI: 10.1007/s40262-017-0565-x.
78. Schlenk R.F., Krauter J., Raffoux E., et al. Panobinostat monotherapy and combination therapy in patients with acute myeloid leukemia: Results from two clinical trials. *Haematologica*. 2018; 103(1): e25–8. DOI: 10.3324/haematol.2017.172411.
79. Tan P., Wei A., Mithraprabhu S., et al. Dual epigenetic targeting with panobinostat and azacitidine in acute myeloid leukemia and high-risk myelodysplastic syndrome. *Blood Cancer J*. 2014; 4(1): e170. DOI: 10.1038/bcj.2013.68.
80. Bewersdorf J.P., Shallis R., Stahl M., et al. Epigenetic therapy combinations in acute myeloid leukemia: What are the options? *Ther Adv Hematol*. 2019; 10: 204062071881669. DOI: 10.1177/2040620718816698.
81. Pan D., Rampal R., Mascarenhas J. Clinical developments in epigenetic-directed therapies in acute myeloid leukemia. *Blood Adv*. 2020; 4(5): 970–82. DOI: 10.1182/bloodadvances.2019001245.
82. Eckschlagler T., Plch J., Stiborova M., et al. Histone deacetylase inhibitors as anticancer drugs. *Int J Mol Sci*. 2017; 18(7): 1414. DOI: 10.3390/ijms18071414.
83. Cheng Y.-C., Lin H., Huang M.-J., et al. Downregulation of c-Myc is critical for valproic acid-induced growth arrest and myeloid differentiation of acute myeloid leukemia. *Leuk Res*. 2007; 31(10): 1403–11. DOI: 10.1016/j.leukres.2007.03.012.
84. Kuendgen A., Schmid M., Schlenk R., et al. The histone deacetylase (HDAC) inhibitor valproic acid as monotherapy or in combination with all-trans retinoic acid in patients with acute myeloid leukemia. *Cancer*. 2006; 106(1): 112–119. DOI: 10.1002/cncr.21552.
85. Пoпa A.B., Нeмирoвчeнкo B.C., Флeйшмaн E.B. и др. Ингибитoры гистoндeацeтилaзы и ДНК-мeтилтрaнсфeрaзы в лeчeнии дeтeй, бoльнoх oстрoм миeлoиднoм лeйкoзoм, их эффeктивнoсть и мeстo в тeрaпии. *Рoссийский журнал дeтскoй гeмaтoлoгии и oнкoлoгии*. 2016; 3(4): 48–54.
86. Brown P.J., Müller S. Open access chemical probes for epigenetic targets. *Future Med Chem*. 2015; 7(14): 1901–17. DOI: 10.4155/fmc.15.127.
87. McCabe M.T., Mohammad H.P., Barbash O., et al. Targeting histone methylation in cancer. *Cancer J (United States)*. 2017; 23(5): 292–301. DOI: 10.1097/PPO.0000000000000283.
88. Li B., Chng W.J. EZH2 abnormalities in lymphoid malignancies: Underlying mechanisms and therapeutic implications. *J Hematol Oncol*. 2019; 12: 118. DOI: 10.1186/s13045-019-0814-6.
89. Vaswani R.G., Gehling V.S., Dakin L.A., et al. Identification of (R)-N-((4-Methoxy-6-methyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-2-methyl-1-(1-(1-(2,2,2-
73. Garcia-Manero G., Othus M., Pagel J.M., et al. SWOG S1203: A randomized phase III study of standard cytarabine plus daunorubicin (7+3) therapy versus idarubicin with high dose cytarabine (IA) with or without Vorinostat (IA+V) in younger patients with previously untreated acute myeloid leukemia (AML). *Blood*. 2016; 128(22): 901. DOI: 10.1182/blood.v128.22.901.901.
74. Walter R.B., Medeiros B.C., Gardner K.M., et al. Gemtuzumab ozogamicin in combination with vorinostat and azacitidine in older patients with relapsed or refractory acute myeloid leukemia: A phase I/II study. *Haematologica*. 2014; 99(1): 54–9. DOI: 10.3324/haematol.2013.096545.
75. Craddock C.F., Houlton A.E., Quek L.S., et al. Outcome of azacitidine therapy in acute myeloid leukemia is not improved by concurrent vorinostat therapy but is predicted by a diagnostic molecular signature. *Clin Cancer Res*. 2017; 23(21): 6430–40. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-17-1423.
76. How J., Minden M.D., Brian L., et al. A phase I trial of two sequence-specific schedules of decitabine and vorinostat in patients with acute myeloid leukemia. *Leuk Lymphoma*. 2015; 56(10): 2793–802. DOI: 10.3109/10428194.2015.1018248.
77. Van Veggel M., Westerman E., Hamberg P. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of panobinostat. *Clin Pharmacokinet*. 2018; 57(1): 21–9. DOI: 10.1007/s40262-017-0565-x.
78. Schlenk R.F., Krauter J., Raffoux E., et al. Panobinostat monotherapy and combination therapy in patients with acute myeloid leukemia: Results from two clinical trials. *Haematologica*. 2018; 103(1): e25–8. DOI: 10.3324/haematol.2017.172411.
79. Tan P., Wei A., Mithraprabhu S., et al. Dual epigenetic targeting with panobinostat and azacitidine in acute myeloid leukemia and high-risk myelodysplastic syndrome. *Blood Cancer J*. 2014; 4(1): e170. DOI: 10.1038/bcj.2013.68.
80. Bewersdorf J.P., Shallis R., Stahl M., et al. Epigenetic therapy combinations in acute myeloid leukemia: What are the options? *Ther Adv Hematol*. 2019; 10: 204062071881669. DOI: 10.1177/2040620718816698.
81. Pan D., Rampal R., Mascarenhas J. Clinical developments in epigenetic-directed therapies in acute myeloid leukemia. *Blood Adv*. 2020; 4(5): 970–82. DOI: 10.1182/bloodadvances.2019001245.
82. Eckschlagler T., Plch J., Stiborova M., et al. Histone deacetylase inhibitors as anticancer drugs. *Int J Mol Sci*. 2017; 18(7): 1414. DOI: 10.3390/ijms18071414.
83. Cheng Y.-C., Lin H., Huang M.-J., et al. Downregulation of c-Myc is critical for valproic acid-induced growth arrest and myeloid differentiation of acute myeloid leukemia. *Leuk Res*. 2007; 31(10): 1403–11. DOI: 10.1016/j.leukres.2007.03.012.
84. Kuendgen A., Schmid M., Schlenk R., et al. The histone deacetylase (HDAC) inhibitor valproic acid as monotherapy or in combination with all-trans retinoic acid in patients with acute myeloid leukemia. *Cancer*. 2006; 106(1): 112–119. DOI: 10.1002/cncr.21552.
85. Pоpа A.V., Nеmиrоvсhеnkо V.S., Fлeйшmаn E.V., et al. Inhibitors of histon deacetylase (HDAC) and DNA methyltransferase in treatment children with acute myeloid leukemia, effectiveness and place. *Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology*. 2016; 3(4): 48–54. DOI: 10.17650/2311-1267-2016-3-4-48-54 (In Russian).
86. Brown P.J., Müller S. Open access chemical probes for epigenetic targets. *Future Med Chem*. 2015; 7(14): 1901–17. DOI: 10.4155/fmc.15.127.
87. McCabe M.T., Mohammad H.P., Barbash O., et al. Targeting histone methylation in cancer. *Cancer J (United States)*. 2017; 23(5): 292–301. DOI: 10.1097/PPO.0000000000000283.
88. Li B., Chng W.J. EZH2 abnormalities in lymphoid malignancies: Underlying mechanisms and therapeutic implications. *J Hematol Oncol*. 2019; 12: 118. DOI: 10.1186/s13045-019-0814-6.
89. Vaswani R.G., Gehling V.S., Dakin L.A., et al. Identification of (R)-N-((4-Methoxy-6-methyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-2-methyl-1-(1-(1-(2,2,2-

trifluoroethyl)piperidin-4-yl)ethyl)-1H-indole-3-carboxamide (CPI-1205), a potent and selective inhibitor of histone methyltransferase EZH2, suitable for phase I clinical trials for B-cell lymphomas. *J Med Chem.* 2016; 59(21): 9928–41. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.6b01315.

90. Daigle S.R., Olhava E.J., Therkelsen C.A., et al. Potent inhibition of DOT1L as treatment of MLL-fusion leukemia. *Blood.* 2013; 122(6): 1017–25. DOI: 10.1182/blood-2013-04-497644.

91. Alinari L., Mahasenan K.V., Yan F., et al. Selective inhibition of protein arginine methyltransferase 5 blocks initiation and maintenance of B-cell transformation. *Blood.* 2015; 125(16): 2530–43. DOI: 10.1182/blood-2014-12-619783.

92. Jin Y., Zhou J., Xu F., et al. Targeting methyltransferase PRMT5 eliminates leukemia stem cells in chronic myelogenous leukemia. *J Clin Invest.* 2016; 126(10): 3961–80. DOI: 10.1172/JCI85239.

93. Chan-Penebre E., Kuplast K.G., Majer C.R., et al. A selective inhibitor of PRMT5 with *in vivo* and *in vitro* potency in MCL models. *Nat Chem Biol.* 2015; 11(6): 432–7. DOI: 10.1038/nchembio.1810.

94. Adamo A., Sesé B., Boue S., et al. LSD1 regulates the balance between self-renewal and differentiation in human embryonic stem cells. *Nat Cell Biol.* 2011; 13(6): 652–9. DOI: 10.1038/ncb2246.

95. Whyte W.A., Bilodeau S., Orlando D.A., et al. Enhancer decommissioning by LSD1 during embryonic stem cell differentiation. *Nature.* 2012; 482(7384): 221–5. DOI: 10.1038/nature10805.

trifluoroethyl)piperidin-4-yl)ethyl)-1H-indole-3-carboxamide (CPI-1205), a potent and selective inhibitor of histone methyltransferase EZH2, suitable for phase I clinical trials for B-cell lymphomas. *J Med Chem.* 2016; 59(21): 9928–41. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.6b01315.

90. Daigle S.R., Olhava E.J., Therkelsen C.A., et al. Potent inhibition of DOT1L as treatment of MLL-fusion leukemia. *Blood.* 2013; 122(6): 1017–25. DOI: 10.1182/blood-2013-04-497644.

91. Alinari L., Mahasenan K.V., Yan F., et al. Selective inhibition of protein arginine methyltransferase 5 blocks initiation and maintenance of B-cell transformation. *Blood.* 2015; 125(16): 2530–43. DOI: 10.1182/blood-2014-12-619783.

92. Jin Y., Zhou J., Xu F., et al. Targeting methyltransferase PRMT5 eliminates leukemia stem cells in chronic myelogenous leukemia. *J Clin Invest.* 2016; 126(10): 3961–80. DOI: 10.1172/JCI85239.

93. Chan-Penebre E., Kuplast K.G., Majer C.R., et al. A selective inhibitor of PRMT5 with *in vivo* and *in vitro* potency in MCL models. *Nat Chem Biol.* 2015; 11(6): 432–7. DOI: 10.1038/nchembio.1810.

94. Adamo A., Sesé B., Boue S., et al. LSD1 regulates the balance between self-renewal and differentiation in human embryonic stem cells. *Nat Cell Biol.* 2011; 13(6): 652–9. DOI: 10.1038/ncb2246.

95. Whyte W.A., Bilodeau S., Orlando D.A., et al. Enhancer decommissioning by LSD1 during embryonic stem cell differentiation. *Nature.* 2012; 482(7384): 221–5. DOI: 10.1038/nature10805.

Информация об авторах

Карпенко Дмитрий Владимирович*, научный сотрудник лаборатории физиологии кроветворения ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: d_@list.ru,
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0691-4079>

Петинати Наталия Арнольдовна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории физиологии кроветворения ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: loel@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6591-3183>

Дризе Нина Иосифовна, доктор биологических наук, профессор, заведующий лабораторией физиологии кроветворения ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: ndrize@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7150-0403>

Бигильдеев Алексей Евгеньевич, доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории физиологии кроветворения ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: bigildeev.ae@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0215-9085>

* Автор, ответственный за переписку

Поступила: 28.04.2020

Принята в печать: 15.06.2021

Information about the authors

Dmitriy V. Karpenko, Researcher, Laboratory of Hematopoietic Physiology, National Research Center for Hematology,
e-mail: d_@list.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0691-4079>

Natalia A. Petinati, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Laboratory of Hematopoietic Physiology, National Research Center for Hematology,
e-mail: loel@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6591-3183>

Nina J. Drize, Dr. Sci. (Biol.), Professor, Head of the Laboratory of Hematopoietic Physiology, National Research Center for Hematology,
e-mail: ndrize@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7150-0403>

Aleksei E. Bigildeev, Dr. Sci. (Biol.), Leading Researcher, Laboratory of Hematopoietic Physiology, National Research Center for Hematology,
e-mail: bigildeev.ae@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0215-9085>

* Corresponding author

Received 28.04.2020

Accepted 15.06.2021