

Оригинальная статья

Возможности эпигенетической терапии острых миелоидных лейкозов у детей

Г.З. Серегин¹, А.В. Лифшиц², Г.А. Алескерова¹, Т.Т. Валиев^{✉1}¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия;²ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия[✉]timurvaliev@mail.ru**Аннотация**

Результаты лечения острых миелоидных лейкозов (ОМЛ) у детей при использовании современных программ терапии позволяют достичь многолетней общей выживаемости лишь у 65–70% больных, показатели бессобытийной выживаемости ниже и составляют около 55%. Существенным прогрессом в лечении ОМЛ у детей стала разработка протоколов программного высокоинтенсивного лечения, в основе которого лежит «блоковый» принцип с последующей длительной поддерживающей терапией. По мере совершенствования сопроводительного лечения стало возможным увеличение доз химиопрепаратов, что способствовало росту эффективности проводимого лечения. Но к настоящему времени дозы и режимы введения используемых препаратов в лечении ОМЛ приблизились к максимально переносимым, что диктует необходимость поиска новых терапевтических воздействий на опухолевую клетку. Успехи фундаментальной онкологии позволили определить ключевые маркеры ОМЛ и синтезировать ряд таргетных препаратов, обладающих направленным действием. Изучение эпигенетических процессов, лежащих в основе лейкозогенеза, позволило выделить ключевые события, которые стали мишенью для таргетного воздействия – метилирование ДНК и деацетилирование гистонов. В настоящей работе представлены результаты использования эпигенетических препаратов в лечении ОМЛ у детей, приведены возможности включения эпигенетических агентов в стандартные протоколы полихимиотерапии.

Ключевые слова: эпигенетические препараты, метилирование, деацетилирование, острые миелоидные лейкозы, лечение, дети.

Для цитирования: Серегин Г.З., Лифшиц А.В., Алескерова Г.А., Валиев Т.Т. Возможности эпигенетической терапии острых миелоидных лейкозов у детей. Современная Онкология. 2019; 21 (4): DOI: 10.26442/18151434.2019.4.190712

Оригинальная статья

Possibilities of epigenetic therapy of acute myeloid leukemias in children

Georgii Z. Seregin¹, Anna V. Lifshits², Gunel A. Aleskerova¹, Timur T. Valiev^{✉1}¹Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia;²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia[✉]timurvaliev@mail.ru**Abstract**

The results of the treatment of acute myeloid leukemia (AML) in pediatric patients remain poor. The modern programs of treatment allow achieving long-term survival in only 65–70% of patients and the event-free survival rates are lower and make up approximately 55%. The development of protocols for high-intensity therapy, which are based on the «block» principle, followed by long-term maintenance therapy has led to the significant progress in the treatment of AML. As supportive care has improved, it became possible to escalate the doses of chemotherapy, which contributed to the increase of the treatment effectiveness. So far, doses and drugs administration regimens have approached the tolerated level, which necessitates the research into new therapeutic targets. An investigation of the epigenetic processes underlying leukemogenesis made it possible to identify those targets – DNA methylation and histone deacetylation. This review presents the results of the use of epigenetic drugs in the treatment of AML in children. The possibilities of including epigenetic agents in standard polychemotherapy protocols are presented.

Key words: epigenetic drugs, methylation, deacetylation, acute myeloid leukemia, treatment, children.

For citation: Seregin G.Z., Lifshits A.V., Aleskerova G.A., Valiev T.T. Possibilities of epigenetic therapy of acute myeloid leukemias in children. Journal of Modern Oncology. 2019; 21 (4): DOI: 10.26442/18151434.2019.4.190712

Острые миелоидные лейкозы (ОМЛ) являются гетерогенной группой заболеваний, связанных с опухолевой клональной экспансией клеток-предшественниц миелоидного ряда. Бесконтрольная пролиферация опухолевых клонов инициируется генетическими и в том числе эпигенетическими нарушениями [1]. Международным консорциумом по изучению генома опухолевых клеток идентифицированы гены, главным образом мутированные при ОМЛ, многие из которых ассоциированы с эпигенетической регуляцией [2–5].

Эпигенетическая регуляция генома представляет собой совокупность механизмов, реализующих контроль экспрессии генов через изменение метилирования ДНК и модификацию гистоновых белков без непосредственного воздействия на полинуклеотидную последовательность ДНК. Эпигенетические модификации необходимы для нормального процесса клеточной дифференцировки, однако обнаружен ряд связанных с патогенезом лейкозов драйверных мутаций, вовлекающих гены *DNMT3A*, *IDH1/2*, *TET2*, выполняющих эпигенетические функции, такие как метилирование

ДНК [6]. В ряде исследований показано прогностическое значение мутаций генов *DNMT3A*, *IDH1/2*, *TET2* при ОМЛ у взрослых больных.

Одной из перспективных привлекательных терапевтических опций при ОМЛ является воздействие на профиль метилирования ДНК путем гипометилирования через ингибирование ДНК-метилтрансфераз (DNMT) [7–9]. *DNMT3A* – один из наиболее часто мутированных генов при ОМЛ у взрослых пациентов. Мутации *DNMT3A* реже встречаются при ОМЛ в детском возрасте (1–2% по сравнению с 20–22% у взрослых) [1]. Работы *in vivo* демонстрируют усиление потенциала самообновления, ослабление дифференцировки клеток-предшественниц с мутантным *DNMT3A* [10]. Кроме того, мутации в *DNMT3A* способствуют приобретению резистентности к химиопрепаратам в опухолевых клетках [11–13].

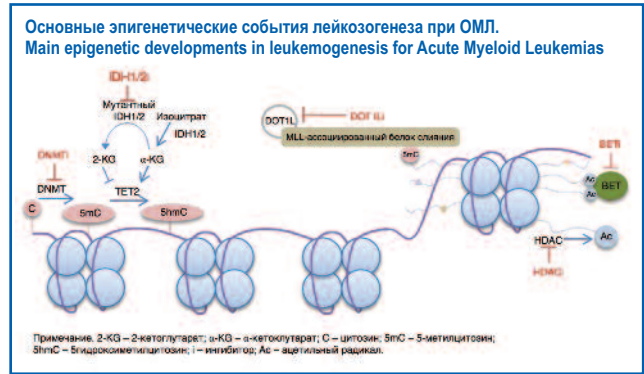
Другим примером вовлеченности aberrантного метилирования в патогенез ОМЛ являются мутации *TET2* (Ten-eleven translocation 2). *TET2* окисляет 5-метилцитозин до 5-гидроксицитозина, приводя к деметилированию ДНК [13]. Аналогично *DNMT3A* мутации *TET2* чаще регистрируются при ОМЛ у взрослых (8–23%) [5, 14, 15] и редки в педиатрических случаях (1,7%). В соответствии с проведенными фундаментальными исследованиями, на примере мышиных моделей, «потеря» *TET2* приводила к гиперметилированию активных генов-энхансеров, что, в свою очередь, ассоциировалось со снижением регуляции генов-онкосупрессоров (таких как *Mtss1*, *Las2*, *Lxn*, *Ctsp1* и *Grap2*) и повышением активности онкогенов, в том числе *Noi3* и *Igf1r*, результатом чего становилась индукция лейкогенеза в гемопоэтических клетках [16].

Изоцитратдегидрогеназы 1/2 (*IDH1/2*) катализируют конверсию изоцитрата в α -кетоглутарат, являющийся кофактором для выполнения деметилирующей функции *TET2* [17, 18]. Мутации *IDH1/2* также часто встречаемы во взрослой группе больных ОМЛ (5–33%), реже обнаруживаются у детей (1–4%) [19, 20–22]. Следует отметить, что мутации *TET2* и *IDH1/2* взаимоисключающи [5, 23]. Клетка, приобретающая мутации *IDH1/2*, становится неспособна к синтезу α -кетоглутарата, и образуется онкометаболит 2-гидрокси-глутарат, повышение уровня которого связано с гиперметилированием ДНК. Таким образом, нивелируется зависящая от α -кетоглутарата каталитическая функция *TET2* [24].

Еще один эпигенетический путь лейкогенеза реализуется за счет гистоновых деацетилаз (HDACs), ингибирование которых является одной из мишеней для эпигенетической терапии ОМЛ. Биологические эффекты деацетилирования хроматина приводят к компактизации хроматина и снижению доступности ДНК для транскрипционных факторов, что способствует угнетению экспрессии генов в клетке. Мутации HDACs при ОМЛ встречаются редко, как у взрослых, так и у детей [5, 25], но они могут быть вовлечены в такие характерные для ОМЛ aberrации, как PML-RARA, EVI1, AML/ETO [26–29].

Особого интереса заслуживают MLL-ассоциированные транслокации при ОМЛ. Известно, что образующиеся в результате этих мутаций белки слияния активизируют гистоновую метилтрансферазу DOT1, приводя к aberrантному метилированию гистона H3K79 [30]. MLL-транслокации значительно чаще встречаются в педиатрической онкогематологии (30–50% против более 10% у взрослых) [31–34], являясь в том числе основными у детей первого года жизни [35], что обосновывает необходимость разработки терапевтического ингибитора DOT1-комплекса и его ферментных кофакторов.

Одним из участников лейкогенеза является бромодоменсодержащий белок 4 (BRD4), член семейства белков BET (bromodomain and extra terminal) – хроматинсвязывающий протеин, кодируемый геном *BRD4*, связывается с ацетилированными остатками лизина на гистонах, инициируя процесс хроматиноопосредованной передачи молекулярного сигнала. [36, 37]. При ОМЛ BRD4 усиливает aberrантную экспрессию онкогенов (*cMyc*, *BCL2*) [38, 39]. Предполагается, что ингибирование BET, в свою очередь, блокирует элонгацию транскрипции данных онкогенов, препятствуя программе самообновления лейкоэмической клетки- предше-



ственницы и способствуя дифференцировке [39]. Ингибиторы BET продемонстрировали выраженный антипролиферативный эффект в *in vitro* и *in vivo* моделях на широком диапазоне мышиных клеточных линий ОМЛ [38, 39].

В эпигенетических событиях при ОМЛ участвует белок ASXL1/2 – часть поликомб репрессивного комплекса (PRC2), обеспечивающего триметилирование позиции лизина 27 в гистоне H3 (H3K27me3). ASXL1/2 мутирован при ОМЛ у взрослых в 3–15% случаев и детей в 1–9% [1]. На сегодняшний день доказана достоверная взаимосвязь между мутациями ASXL1/2 и t(8;21) в педиатрической когорте пациентов (20%), что подчеркивает необходимость в дополнении генетических критериев стратификации группы риска эпигенетическими и молекулярно-биологическими [40].

Основные эпигенетические события лейкогенеза при ОМЛ представлены на рисунке.

Несмотря на меньшую частоту возникновения мутаций, вовлекающих гены эпигенетической регуляции в педиатрической когорте пациентов, ряд эпигенетических характеристик разделяют общие черты ОМЛ детей и взрослых. Опубликованы данные об aberrантном метилировании ДНК при ОМЛ у детей. Примером служат в том числе гиперметилирование гена-онкосупрессора *GATA4* (GATA binding protein 4), метилирование промотора *p15* при первичных ОМЛ в детском возрасте. Следовательно, эпигенетическая терапия может иметь мишени терапевтического воздействия при ОМЛ в педиатрической практике [41, 42].

5-Азациитидин и децитабин – гипометилирующие агенты, апробированные для лечения миелоидных опухолей, в том числе ОМЛ. Механизм действия этих препаратов основан на ингибировании DNMT, и их противоопухолевая активность основана главным образом на «растормаживании» генов-онкосупрессоров, угнетении их гиперметилирования. В ряде исследований показана клиническая эффективность использования 5-азациитидина у взрослых пациентов, в лечении которых оказалось невозможным применение интенсивных режимов полихимиотерапии [43, 44]. В мультицентровое клиническое исследование III фазы были включены 488 больных ОМЛ старше 65 лет с уровнем бластов в костном мозге выше 30%. Пациенты были рандомизированы в 2 группы: в 1-ю вошли больные, получившие стандартную химиотерапию, включавшую цитарабин, во 2-й проводилось лечение 5-азациитидином. Полной морфологической и цитогенетической ремиссий в обеих группах достигло 67% и 62% пациентов соответственно, частичной ремиссии – 3 и 3%. Выживаемость в течение первого года после лечения в 1-й группе составила 34,2%, во 2-й – 46,5%. Медиана общей выживаемости (ОВ) в группе с применением 5-азациитидина составила 10,4 мес против 6,5 мес в группе с использованием конвенционального лечения. Следовательно, несмотря на практически одинаковую частоту достижения полной ремиссии, выживаемость в течение 1 года оказалась на 12% выше в группе больных, в лечение которых входил 5-азациитидин [43].

В ретроспективном исследовании С. Phillips и соавт. в лечении 8 детей с рецидивами/рефрактерными вариантами течения ОМЛ использовался децитабин (в дозе 20 мг/м² внутривенно в течение 1 ч в дни 1–10, каждые 4 нед) после неудачного применения стандартных режимов химиотера-

пии с использованием цитарабина, клофарабина. У 3 из них удалось достичь полной ремиссии с приемлемым профилем токсичности. Авторы также сообщают о хорошем ответе у пациентов, впоследствии получивших трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) – у 2 из 4 пациентов, получавших децитабин, сохраняется полная ремиссия без доказанного рецидива заболевания в течение 2 лет после ТГСК. Сделан вывод о влиянии гипометилирующей терапии на ослабление эпигенетического «выключения» опухолевых антигенов, что является одним из возможных механизмов реализации эффекта «трансплантат против лейкемии» [45].

Рандомизированное клиническое исследование I фазы, оценивающее использование децитабина перед индукционным курсом лечения ОМЛ у пациентов в возрасте 1–16 лет, позволило сделать вывод о хорошей переносимости препарата, однако не отмечено статистически значимых различий в частоте достижения полных ремиссий [46].

В настоящее время завершена I фаза клинического исследования 5-азациитидина в комбинации с флударабином/цитарабином у детей с рецидивом или рефрактерными формами ОМЛ. Наряду с хорошей переносимостью терапии достижение полной ремиссии отмечено у 7 (58,3%) из 12 пациентов, при этом 8 (66,6%) из 12 включенных в исследование детей ранее были рефрактерны к 2 и более линиям полихимиотерапии [47].

Рецидивы после ТГСК остаются одной из преобладающих причин смертности при ОМЛ в детском возрасте. Так, продемонстрировано, что при выявлении минимальной остаточной болезни после ТГСК неминуемо развивается рецидив ОМЛ в дальнейшем (оценка статуса минимальной остаточной болезни производилась путем определения CD34+ донорского химеризма у пациентов с ранее детектированными CD34+ опухолевыми бластами). Тем не менее использование 5-азациитидина позволяет замедлить развитие рецидива на срок до 6–12 мес и в ряде случаев провести повторную аллогенную ТГСК [48].

Новые препараты-ингибиторы IDH проходят I–II фазы клинических исследований при ОМЛ у взрослых больных, демонстрируя обнадеживающие результаты. Применение ингибитора мутантной IDH1 продемонстрировало достижение ответов на терапию в 41% случаев у пациентов старше 18 лет с рецидивами ОМЛ [49]. Исследование I–II фазы эназидемиба (AG-221), селективного ингибитора мутантной IDH2, проведено у 176 пациентов с рецидивами/рефрактерными формами ОМЛ. У 43% удалось получить гематологический ответ, включая полную ремиссию в 19,3%, при этом 11% больных впоследствии проводилась алло-ТГСК [50].

В детской популяции больных при отсутствии цитогенетических аберраций при ОМЛ в 10,8% случаев удается обнаружить мутации *IDH1/2*, что делает патогенетически обоснованным применение ингибиторов *IDH1/2*. Кроме того, высокая встречаемость сосуществования *MLL*-транслокаций и мутаций *IDH1/2* в детском возрасте открывает возможность комбинированного применения ингибиторов IDH и DOT1. Известно также об ассоциации между мутациями *IDH2* и *FLT3* при ОМЛ как у взрослых, так и у детей. Клетки, несущие данные мутации, могут быть чувствительны к симульганному применению *IDH*- и *FLT3*-ингибиторов [51, 52].

Дополнительные молекулярно-генетические исследования при ОМЛ позволили констатировать факт активации *BCL2* при наличии мутаций *IDH1/2* в опухолевых клетках. Представляется возможным применение ингибитора *BCL2* венетоклакса в случаях ОМЛ с активацией *BCL2* [25, 53].

Аналогично ингибиторам DNMT ингибиторы HDACs – (вальпроевая кислота, вориностат, панобиноостат) могут активировать гены-онкосупрессоры, обеспечивая уничтожение опухолевых клеток. В дополнение к воздействию на процесс ацетилирования гистонов HDAC-ингибиторы позволяют реацетилировать другие белки, выполняющие ключевые роли в патогенезе ОМЛ (такие как p53), внося вклад в антилейкемический эффект независимо от функций гистонов [54].

Потенциально многообещающим оказалось применение вориностата в комбинации с цитотоксическими агентами в соответствии с данными клинических исследований у взрослых с ОМЛ и миелодиспластическими синдромами в случае подтвержденного гиперметилированного профиля генов перед началом лечения. G. Garcia-Manero и соавт. сообщили о достижении общего ответа у 85% пациентов с ОМЛ и миелодиспластическими синдромами (медиана возраста 52 года), получивших комбинацию из вориностата, идарубицина и цитарабина, при этом полная ремиссия достигнута у 76% пациентов [55].

Важно подчеркнуть, что педиатрические ОМЛ значимо более чувствительны к ингибиторам HDAC по сравнению со взрослыми случаями. Ассоциированные с лейкозами белки слияния, такие как AML-ETO, блокируют экспрессию генов, вовлеченных в клеточную дифференцировку, через рекрутирование гистоновых деацетилаз, причем данные транскрипты в основном ассоциированы с детскими случаями ОМЛ [34, 56–60].

Возможность эпигенетических воздействий на реаранжировки *MLL*-гена является многообещающим направлением в терапии ОМЛ у детей, принимая во внимание, что транслокации с вовлечением *MLL* значительно чаще формируются при ОМЛ в детском возрасте (30–50% против более 10% у взрослых) [31–34]. Кроме того, наличие *MLL*-транслокаций связывается с повышенной вероятностью рецидива и плохим прогнозом [например, при транслокации t(6;11)(q27;q23)] общая 5-летняя выживаемость составляет 22%, что подчеркивает необходимость в модификации терапии в группе пациентов высокого риска [61, 62]. Исследование I фазы ингибитора гистоновой метилтрансферазы DOT1L (пинометостат) инициировано у детей с рецидивом/рефрактерными формами ОМЛ с наличием реаранжировок гена *MLL*, однако сообщалось лишь о редукции лейкемических blastов у части пациентов (7 из 18) [63]. Несмотря на недостаточную эффективность пинометостата в монорежиме, перспективной остается оценка DOT1L ингибитора в комбинации со стандартными цитотоксическими режимами, используемыми при рецидивах и рефрактерных формах ОМЛ. В доклинических исследованиях показано повышение чувствительности лейкемических клеток к реаранжировкам *MLL*-гена к химиотерапевтическим агентам при ингибировании DOT1L [64].

Таким образом, изучение ключевых эпигенетических событий лейкогенеза при ОМЛ расширяет терапевтические возможности лечения. В связи с тем, что стандартные протоколы лечения ОМЛ позволяют достичь многолетней ОВ лишь у 65–70% больных, по-прежнему ведется активный поиск новых препаратов, направленных на повышение эффективности терапии, сохраняется острая необходимость в поиске новых терапевтических опций, улучшающих показатели ОВ и бессобытийной выживаемости. Эпигенетическая терапия продемонстрировала эффективность у взрослых пациентов с ОМЛ. Невзирая на большую частоту нарушений эпигенома у взрослых, нет причин для отказа от применения эпигенетической терапии у детей при наличии исследованных и доказанных «точек приложения» в каждом конкретном случае болезни. По причине клональной гетерогенности ОМЛ применение эпигенетических (а также таргетных и пр.) препаратов в качестве монотерапии не оправдывает эффективности, что, по-видимому, связано с селекцией резистентных клонов опухолевых клеток. Однако комбинированное воздействие с применением конвенционального лечения, эпигенетической терапии, таргетных опций позволит добиться лучшей эрадикации лейкемических blastов. Необходимы дальнейшие клинические исследования, направленные на поиск наиболее эффективных схем лечения ОМЛ у детей.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература/References

1. Ashley A, Newcombe. Harnessing the potential of epigenetic therapies for childhood acute myeloid leukemia. *Exper Hematol* 2018; 63: 1–11.
2. Genovese G et al. Clonal Hematopoiesis and Blood-Cancer Risk Inferred from Blood DNA Sequence. *New Engl J Med* 2014; 371 (26): 2477–87.
3. Jaiswal S et al. Age-Related Clonal Hematopoiesis Associated with Adverse Outcomes. *New Engl J Med* 2014; 371 (26): 2488–98.
4. Xie M et al. Age-related mutations associated with clonal hematopoietic expansion and malignancies. *Nature Med* 2014; 20 (12): 1472–8.
5. The Cancer Genome Atlas Research Network 2013a.
6. Bewersdorff JP. Epigenetic therapy combinations in acute myeloid leukemia: what are the options? *Ther Adv Hematol* 2019; 10: 2040620718816698. DOI: 10.1177/2040620718816698
7. Ley TJ, Ding L, Walter MJ et al. DNMT3A mutations in acute myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2010; 363: 2424–33.
8. Delbomneau F, Dupont S, Della Valle V et al. Mutation in TET2 in myeloid cancers. *N Engl J Med* 2009; 360: 2289–301.
9. Paschka P, Schlenk RF, Gaidzik VI et al. IDH1 and IDH2 mutations are frequent genetic alterations in acute myeloid leukemia and confer adverse prognosis in cytogenetically normal acute myeloid leukemia with NPM1 mutation without FLT3 internal tandem duplication. *J Clin Oncol* 2010; 28: 3636–43.
10. Challen GA et al. DNMT3A is essential for hematopoietic stem cell differentiation. *Nature Genet* 2011; 44 (1): 23–31.
11. Guryanova OA et al. DNMT3A mutations promote anti-bracycline resistance in acute myeloid leukemia via impaired nucleosome remodeling. *Nature Med* 2016; 22 (12): 1488–95.
12. Shlush LI et al. Identification of pre-leukaemic haematopoietic stem cells in acute leukaemia. *Nature* 2014; 1–14.
13. Li Z et al. Deletion of Tet2 in mice leads to dysregulated hematopoietic stem cells and subsequent development of myeloid malignancies. *Blood* 2011; 118 (17): 4509–18.
14. Patel JP et al. Prognostic Relevance of Integrated Genetic Profiling in Acute Myeloid Leukemia. *New Engl J Med* 2012; 366 (12): 1079–89.
15. Abdel-Wahab O et al. Genetic characterization of TET1, TET2, and TET3 alterations in myeloid malignancies. *Blood* 2009; 114 (1): 144–7.
16. Rasmussen KD et al. Loss of TET2 in hematopoietic cells leads to DNA hypermethylation of active enhancers and induction of leukemogenesis. *Genes Development* 2015; 29 (9): 910–22.
17. Ward PS et al. The Common Feature of Leukemia-Associated IDH1 and IDH2 Mutations Is a Neomorphic Enzyme Activity Converting α -Ketoglutarate to 2-Hydroxyglutarate. *Cancer Cell* 2010; 17 (3): 225–34.
18. Dang L et al. Cancer-associated IDH1 mutations produce 2-hydroxyglutarate. *Nature* 2009; 462 (7274): 739–44.
19. Valerio DG et al. Mapping epigenetic regulator gene mutations in cytogenetically normal pediatric acute myeloid leukemia. *Haematologica* 2014; 99 (8): e130–e132.
20. Liang DC et al. Cooperating gene mutations in childhood acute myeloid leukemia with special reference on mutations of ASXL1, TET2, IDH1, IDH2, and DNMT3A. *Blood* 2013; 121 (15): 2988–95.
21. Damm F, Tzol F, Hollink I et al. Prevalence and prognostic value of IDH1 and IDH2 mutations in childhood AML: a study of the AML-BFM and DCOG study groups. *Leukemia*. 2011; 25 (11): 1704–10. DOI: 10.1038/leu.2011.142
22. Eibrink MM, Zwaan CM, de Haas V et al. Prevalence and prognostic value of IDH1 and IDH2 mutations in childhood AML: a study of the AML-BFM and DCOG study groups. *Leukemia* 2011a; 25 (11): 1704–10.
23. Marcucci G et al. IDH1 and IDH2 Gene Mutations Identify Novel Molecular Subsets Within De Novo Cytogenetically Normal Acute Myeloid Leukemia: A Cancer and Leukemia Group B Study. *JCO* 2010; 28 (14): 2348–55.
24. Gaidzik VI et al. TET2 Mutations in Acute Myeloid Leukemia (AML): Results From a Comprehensive Genetic and Clinical Analysis of the AML Study Group. *J Clin Oncol* 2012; 30 (12): 1350–7.
25. Bas J, Wouters, Ruud Delwel, Epigenetics and approaches to targeted epigenetic therapy in acute myeloid leukemia. *Blood* 2016; 127 (1): 42–52
26. Grignani F et al. Fusion proteins of the retinoic acid receptor- α recruit histone deacetylase in promyelocytic leukaemia. *Nature* 1998; 391 (6669): 815–8.
27. Izutsu K et al. The corepressor CtBP interacts with Evi-1 to repress transforming growth factor beta signaling. *Blood* 2001; 97 (9): 2815–22.
28. Fazi F et al. Heterochromatic gene repression of the retinoic acid pathway in acute myeloid leukemia. *Blood* 2007; 109 (10): 4432–40.
29. Fong CY, Morison J, Dawson MA. Epigenetics in the hematologic malignancies. *Haematologica* 2014; 99 (12): 1772–83.
30. Slany RK. The molecular biology of mixed lineage leukemia. *Haematologica* 2009; 94 (7): 984–93.
31. Cbaudbury SS et al. Insights into cell ontogeny, age, and acute myeloid leukemia. *Exper Hematol* 2015; 43 (9): 745–55.
32. Krivtsov AV, Armstrong SA. MLL translocations, histone modifications and leukaemia stem-cell development. *Nature Rev Cancer* 2007; 7 (11): 823–33.
33. Schoch C. AML with 11q23/MLL abnormalities as defined by the WHO classification: incidence, partner chromosomes, FAB subtype, age distribution, and prognostic impact in an unselected series of 1897 cytogenetically analyzed AML cases. *Blood* 2003; 102 (7): 2395–402.
34. Grimwade D et al. The Importance of Diagnostic Cytogenetics on Outcome in AML: Analysis of 1,612 Patients Entered Into the MRC AML 10 Trial. *Blood* 1998; 92 (7): 2322.
35. Harrison CJ et al. Cytogenetics of Childhood Acute Myeloid Leukemia: United Kingdom Medical Research Council Treatment Trials AML 10 and 12. *JCO* 2010; 28 (16): 2674–81.
36. Filippakopoulos P, Knapp S. Targeting bromodomains: epigenetic readers of lysine acetylation. *Nat Rev Drug Discov* 2014; 13: 337–35.
37. Filippakopoulos P et al. Histone Recognition and Large-Scale Structural Analysis of the Human Bromodomain Family. *Cell* 2012; 149 (1): 214–31.
38. Dawson MA et al. Inhibition of BET recruitment to chromatin as an effective treatment for MLL-fusion leukaemia. *Nature* 2011; 478 (7370): 529–33.
39. Zuber J et al. RNAi screen identifies Brd4 as a therapeutic target in acute myeloid leukaemia. *Nature* 2011; p. 1–7.
40. Sbiba N et al. Whole-exome sequencing reveals the spectrum of gene mutations and the clonal evolution patterns in paediatric acute myeloid leukaemia. *Br J Haematol* 2016; 175 (3): 476–89.
41. Tao Y-F. Hypermethylation of the GATA binding protein 4 (GATA4) promoter in Chinese pediatric acute myeloid leukemia. *BMC Cancer* 2015; p. 1–13.
42. Wong IHN et al. Aberrant $p15^{\text{INK4}}$ promoter methylation in adult and childhood acute leukemias of nearly all morphologic subtypes: potential prognostic implications. *Blood* 2000; 95 (6): 1942.
43. Dombret H et al. International phase 3 study of azacitidine vs conventional care regimens in older patients with newly diagnosed AML with $>30\%$ blasts. *Blood* 2015; 126 (3): 291–9.
44. Fenaux P et al. Efficacy of azacitidine compared with that of conventional care regimens in the treatment of higher-risk myelodysplastic syndromes: a randomised, open-label, phase III study. *Lancet Oncol* 2009; 10 (3): 223–32.
45. Phillips CL et al. Low dose decitabine in very high risk relapsed or refractory acute myeloid leukaemia in children and young adults. *Br J Haematol* 2013; 161 (3): 406–10.
46. Gore L et al. A multicenter, randomized study of decitabine as epigenetic priming with induction chemotherapy in children with AML. *Clin Epigenet* 2017; 9: 108.
47. Sun W et al. A phase 1 study of azacitidine combined with chemotherapy in childhood leukemia: a report from TACL consortium. *Blood* 2018; 131 (10): 1145–8.
48. Platzbecker U et al. Azacitidine for treatment of imminent relapse in MDS or AML patients after allogeneic HSCT: results of the RELAZA trial. *Leukemia* 2011; 26 (3): 381–9.
49. Stein EM, Tallman MS. Emerging therapeutic drugs for AML. *Blood* 2016; 127 (1): 71–8.
50. Stein EM et al. Enasidenib in mutant IDH2 relapsed or refractory acute myeloid leukemia. *Blood* 2017; 130 (6): 722–31.
51. Andersson AK et al. IDH1 and IDH2 mutations in pediatric acute leukemia. *Leukemia* 2011; 25 (10): 1570–7.
52. Papaemmanuil E et al. Genomic Classification and Prognosis in Acute Myeloid Leukemia. *New Engl J Med* 2016; 374 (23): 2209–21.
53. Chan SM et al. Isocitrate dehydrogenase 1 and 2 mutations induce BCL-2 dependence in acute myeloid leukemia. *Nature Med* 2015; 21 (2): 178–84.

54. Qi J et al. HDAC8 Inhibition Specifically Targets Inv (16) Acute Myeloid Leukemic Stem Cells by Restoring p53 Acetylation. *Cell Stem Cell* 2015; 17 (5): 597–610.
55. Garcia-Manero G 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.
56. Wang J et al. Inhibitors of Histone Deacetylase Relieve ETO-mediated Repression and Induce Differentiation of AML1-ETO Leukemia Cells. *Cancer Res* 1999; 59 (12): 2766.
57. Kuendgen A 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): 112–9.
58. Gelmetti V et al. Aberrant Recruitment of the Nuclear Receptor Corepressor-Histone Deacetylase Complex by the Acute Myeloid Leukemia Fusion Partner ETO. *Mol Cell Biol* 1998; 18 (12): 7185–91.
59. Byrd JC. Pretreatment cytogenetic abnormalities are predictive of induction success, cumulative incidence of relapse, and overall survival in adult patients with de novo acute myeloid leukemia: results from Cancer and Leukemia Group B (CALGB 8461). *Blood* 2002; 100 (13): 4325–36.
60. Rubnitz JE et al. Characteristics and outcome of t (8;21)-positive childhood acute myeloid leukemia: a single institution's experience. *Leukemia* 2002; 16 (10): 2072–7.
61. Balgobind BV et al. The heterogeneity of pediatric MLL-rearranged acute myeloid leukemia. *Leukemia* 2011; 25 (8): 1239–48.
62. Karol SE et al. Prognostic factors in children with acute myeloid leukaemia and excellent response to remission induction therapy. *Br J Haematol* 2014; 168 (1): 94–101.
63. Shukla N et al. Final Report of Phase 1 Study of the DOT1L Inhibitor, Pinometostat (EPZ-5676), in Children with Relapsed or Refractory MLL-r Acute Leukemia. *Blood* 2016; 128 (22): 2780.
64. Liu W et al. DOT1L Inhibition Sensitizes MLL-Rearranged AML to Chemotherapy. *PLoS One* 2014; 9 (5): e98270–11.

Информация об авторах / Information about the authors

СерEGIN ГеОРГИЙ ЗуРАБОВИЧ – врач отделения химиотерапии гемобластозов НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». E-mail: jorggg@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3880-4402>

Лифшиц Анна Всеволодовна – студентка 6-го курса педиатрического факультета ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9095-1771>

Алескерова Гюнель Аликовна – аспирант отделения химиотерапии гемобластозов НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». E-mail: aleskerova.gunel83@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7514-5413>

Валиев Тимур Теймуразович – д-р мед. наук, зав. отделением химиотерапии гемобластозов НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». E-mail: timurvaliev@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1469-2365>

Georgii Z. Seregin – Doctor, Blokhin National Medical Research Center of Oncology. E-mail: jorggg@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3880-4402>

Anna V. Lifshits – Student, Pirogov Russian National Research Medical University. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9095-1771>

Gunel A. Aleskerova – Graduate Student, Blokhin National Medical Research Center of Oncology. E-mail: aleskerova.gunel83@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7514-5413>

Timur T. Valiev – D. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology. E-mail: timurvaliev@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1469-2365>

Статья поступила в редакцию / The article received:

Статья принята к печати / The article approved for publication: