

# КЛИНИЧЕСКОЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ИНГИБИТОРОВ ГИСТОН ДИЭТИЛАЗЫ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

*Колганов А.В.*

**РЕЗЮМЕ:** В многочисленных исследованиях за последние 5 лет было показано, что эпигенетические модификации играют важную роль в генезе опухолей. Таким образом, воздействие на эпигенетические изменения может предоставить многообещающую стратегию для противоопухолевой терапии. Ключевым хроматином, изменяющим ферменты, которые влияют на генное выражение, является гистон диэтилаза (HDAC). HDAC привлекательна из-за воздействия на развитие опухоли и прогрессию. Увеличенное содержание HDAC было найдено в нескольких типах опухолей, с отмеченной гипоацетиляцией хроматина, которая может быть строго коррелирована с низким выражением ингибитора развития опухолевых клеток или проапоптотических генов. HDAC представляет новый и многообещающий класс антиопухолевых цитостатиков, которые влияют на генное выражение, увеличивая ацетиляцию гистонов в определенных областях хроматина. HDAC, как показали многочисленные исследования, проявили мощные противоопухолевые эффекты, вызывающие нарушение клеточного цикла и апоптоз. Особенно высокая эффективность этих цитостатиков была выборочно показана в опухолевых, а не в нормальных клетках. Кроме того, терапевтический потенциал этих агентов также поддержан свидетельством, что HDAC снижает регуляцию генов, вовлеченных в опухолевую прогрессию, инвазию и ангиогенез. Несколько HDAC в настоящее время находятся на стадии клинических исследований, включая ромидепсин (depsipeptide, FK-228), LAQ824/LBH589 и белинонат (PXD101). Однако некоторые из них, такие как воринонат (SAHA), уже активно используются в клинической практике.

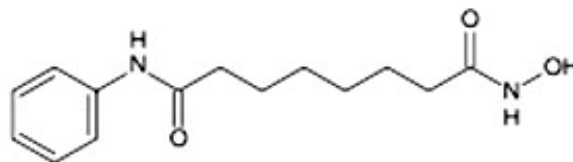
Недавние исследования дали дополнительную информацию о механизме генной экспрессии и сигнального регулирования белка в опухолевых клетках. Гистон диэтилаза (HDACs) снижает активность генов-ингибиторов опухоли, является промоутером фенотипа опухолевой клетки, такой как функция белка шока высокой температуры (HSP)-90. Опухолевые клетки дают высокую экспрессию HDACs, а продукты абберантных генов задействуют HDACs, чтобы супрессировать дифференцирование в других генах. Несколько химических классов ингибиторов молекулы HDAC были синтезированы – низкомолекулярные цепи жирных кислот, бензамиды, гидроксаминные кислоты и гибридные молекулы. Все классы препаратов показали свою активность на стадии преклинических исследований *in vitro* или *in vivo* при использовании в наномолярных концентрациях. Ингибиторы HDAC показали многообещающий потенциал при

гемобластозах, как в режиме монотерапии, так и в комбинации с другими противоопухолевыми и демитилирующими агентами. Ингибиторы HDAC также, кажется, увеличивают воздействие радиации на опухолевые ткани, потенциально уменьшая токсичность к нормальным тканям [1].

Несколько HDACIs в настоящее время находятся на стадии клинических исследований, включая ромидепсин (depsipeptide, FK-228), LAQ824/LBH589 и белинонат (PXD101) [2]. Но в настоящий момент только один препарат используется в клинической практике – воринонат, одобренный FDA для терапии Т-клеточных лимфом кожи.

Воринонат, или субероиланилид гидроксамовой кислоты (SAHA), – наиболее известный и часто используемый препарат из класса ингибиторов HDACs. Химическое название по классификации IUPAC – N-hydroxy-N'-phenyl-octanediamide. Эмпирическая формула – C<sub>14</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>. Молекулярная масса 264.32.

Структурная формула:



Воринонат ингибирует ферментативную деятельность гистонов диацетилазы HDAC1, HDAC2 и HDAC3 (Класс I) и HDAC6 (Класс II) при наномолярных концентрациях (IC<sub>50</sub> <86 нМ). Эти ферменты катализируют удаление групп ацетила из остатков лизина белков, включая факторы транскрипции и гистоны. В некоторых опухолевых клетках отмечается высокое содержание HDACs или абберантные перестановки HDACs к онкогенным факторам транскрипции, вызывающим за счет гистонов гипоацетиляцию ядра. Гипоацетиляция гистонов связана со сжатием структуры хроматина и репрессией генной транскрипции. Запрещение деятельности HDAC учитывает накопление групп ацетила на остатках лизина гистона, приводящих к прекращению клеточного цикла и транскрипционной активации. *In vitro* воринонат вызывает накопление ацетилированных гистонов и вызывает блокаду клеточного цикла и/или апоптоз некоторых неопластически трансформированных клеток. Однако полностью механизм противоопухолевой активности вориноната не изучен [3].

В организме воринонат на 71% связывается с белками плазмы с диапазоном концентрации от 0.5 до 50 пг/мл. Основные пути метаболизма вориноната вовлекают глюкоринизацию и гидролиз, сопровождаемый В-окислением. Были измерены уровни обоих метаболитов в сыворотке – О-глюкоронида вориноната и 4-анилино-4-оксобутаноилной кислоты. Оба метаболита являются фармакологически неактивными. *In vitro* исследования с использованием человеческих микросом печени показали незначительную биотрансформацию

цитохрома Р450 (СYP). Менее 1% дозы препарата в неизменном виде экскретируется с мочой, выделение с мочой метаболитов составляет  $16 \pm 5.8\%$  для О-глюкоронида и  $36 \pm 8.6\%$  для 4-анилино-4-оксобутаноилной кислоты.  $T_{1/2}$  составляет  $\sim 2.0$  часа и для вориностата, и для метаболита О-глюкоронида, в то время как для 4-анилино-4-оксобутаноилной кислоты  $T_{1/2}$  равен 11 часам [4].

Безопасность вориностата была оценена в исследовании, включавшем 107 пациентов с Т-клеточной лимфомой кожи. 86 пациентов получили 400 мг один раз в сутки. В среднем длительность терапии составляла 97.5 дней (диапазон 2-480+). Семнадцать пациентов (19.8%) получали терапию более 24 недель и 8 пациентов (9.3%) – более 1 года. Возрастной диапазон составлял 37-83 года, при этом женщин было 47.7%, мужчин – 52.3%. Отмечавшиеся явления, расцениваемые как токсичность, приведены в таблице 1 и составлены на основании критериев (NCI-CTCAE, версия 3.0).

**Таблица 1.** Клинические или лабораторные неблагоприятные события, происходившие у пациентов с Т-клеточной лимфомой кожи (уровень >10% пациентов)

Неблагоприятные события	Вориностат 400 мг/сутки 86 пациентов			
	Все степени токсичности		3-5 степени токсичности*	
	п	%	п	%
Утомляемость	45	52.3	3	3.5
Диарея	45	52.3	0	0.0
Тошнота	35	40.7	3	3.5
Нарушение всасывания	24	27.9	0	0.0
Тромбоцитопения	22	25.6	5	5.8
Анорексия	21	24.4	2	2.3
Снижение веса	18	20.9	1	1.2
Мышечные спазмы	17	19.8	2	2.3
Алопеция	16	18.6	0	0.0
Сухость в ротовой полости	14	16.3	0	0.0
Повышение креатинина сыворотки крови	14	16.3	0	0.0
Озноб	14	16.3	1	1.2
Рвота	13	15.1	1	1.2
Запор	13	15.1	0	0.0
Боли в животе	13	15.1	1	1.2
Анемия	12	14.0	2	2.3
Снижение аппетита	12	14.0	1	1.2
Покраснение кожи	11	12.8	0	0.0
Головная боль	10	11.6	0	0.0
Кожный зуд	10	11.6	1	1.2
Кашель	9	10.5	0	0.0
Инфекции верхних дыхательных путей	9	10.5	0	0.0
Повышение температуры тела	9	10.5	1	1.2

При использовании дозировки свыше 400 мг/сут частота тромбоцитопении, анемии и усталости была значительно выше. Самыми серьезными неблагоприятными событиями в этом исследовании, независимо от причинной связи, были легочная эмболия в 4.7% случаев (4/86),

вторичные опухоли – в 3.5% (3/86). По одному разу в 2.3% (2/86) отмечались холецистит, глубокий тромбоз вен, эндокардит, эксфолиативный дерматит, желудочно-кишечное кровотечение, пневмония, инфаркт миокарда, ишемическая атака, острая задержка мочи, сепсис, повреждение спинного мозга, стрептококковая бактериемия, обморок; один пациент скончался от невыясненной причины. Из всех пациентов 9.3% (8/86) прекратили прием препарата из-за неблагоприятных событий. Эти неблагоприятные события, независимо от причинной связи, включали анемию, ангионевротический отек, астению, боли в груди, эксфолиативный дерматит, смерть, глубокий тромбоз вены, приступ ишемии, легочную эмболию и травму спинного мозга. 10.5% (9/86) пациентов потребовали модификацию дозы из-за неблагоприятных событий – увеличение креатинина сыворотки, снижение аппетита, гипокалиемия, лейкопения, тошнота, нейтропения, тромбоцитопения, рвота. Медиана наступления первого неблагоприятного события, приведшего к сокращению дозы, составила 42 дня (диапазон 17-263 дней).

Лабораторные изменения наблюдались в той или иной степени у всех 86 пациентов. Увеличение глюкозы сыворотки отмечалось у 69% (59/86) пациентов, только у 4 пациентов потребовалось назначение гипогликемических препаратов.

Транзиторное увеличение креатинина сыворотки выявлялось в 46.5% (40/86) случаев. По критериям NCI CTCAE: 34 относились к 1 степени, пять – ко 2 степени и один – к 3 степени [5].

Протеинурия была обнаружена в 51.4% (38/74) случаев использования вориностата. Клиническое значение этой находки неизвестно. Учитывая, что ранее поступали сообщения о развитии случаев обезвоживания, всем пациентам было рекомендовано употреблять не менее 2 литров жидкости в день [3]. При совместном приеме ингибиторов HDAC с производными кумарина отмечалось удлинение протромбинового времени и МНО. Неизвестно, происходит ли выделение препарата через молоко у кормящих женщин, также нет данных об использовании ингибиторов HDAC у детей. В литературе имеются указания на использование вориностата у пациентов старше 65 лет (47 больных) и старше 75 лет (16 больных). Никаких различий по эффективности и токсичности между ними и более молодыми больными не было [7].

Отсутствуют данные об использовании вориностата у пациентов с нарушениями функции почек и печени.

Было проведено два больших открытых клинических исследования у пациентов с резистентной CTCL с целью определения эффективности перорального использования вориностата. В одном из них была произведена оценка нескольких режимов применения вориностата. В обоих исследованиях пациенты лечились до прогрессирования болезни или до развития непереносимой токсичности.

В первом из исследований, мультицентровом нерандомизированном, приняло участие

74 пациента с прогрессирующей CTCL после не менее двух линий цитостатической терапии, получавших ранее или не являвшимися кандидатами для терапии бексаротеном. Все пациенты получали препарат по 400 мг в сутки. Степень кожного поражения оценивалась с использованием шкалы SWAT. Полный или частичный ответ фиксировался при сохранении эффекта в течение не менее 4-х недель. Вторичные конечные точки эффективности включали продолжительность ответа, время до прогрессии и время наступления объективного ответа. В таблице 2 приведены демографические и клинические особенности группы.

**Таблица 2. Демографические и клинические особенности пациентов с CTCL**

Характеристика пациентов	Вориностат (N=74)
<b>Возраст (лет)</b>	
Медиана	61.2 (11.3)
Диапазон	60.0 (39.0, 83.0)
Пол, n (%)	
Мужчин	38 (51.4%)
Женщин	36 (48.6%)
CTCL стадии, n (%)	
IB	11 (14.9%)
IIA	2 (2.7%)
IIB	19 (25.7%)
III	22 (29.7%)
IVA	16 (21.6%)
IVB	4 (5.4%)
Время от установления диагноза (лет)	
Медиана (диапазон)	2.6 (0.0, 27.3)
Медиана предшествующих курсов лечения (диапазон)	3.0 (1.0, 12.0)

Ответ на лечение составил 29.5% (18/61). Один пациент со стадией IIB достиг полной ремиссии. Медиана времени до ответа на лечение составила 55 (диапазон 28 – 171 день). Однако в редких случаях потребовалось до 6 месяцев для пациентов, чтобы достигнуть объективного ответа. Медиана продолжительности ответа не была достигнута, так как у большинства пациентов ответ на лечение сохранялся на момент анализа и превысил 6 месяцев. Создалось впечатление, что ответ на любую предыдущую системную терапию, кажется, не является прогностическим фактором [8].

Во втором открытом нерандомизированном исследовании вориностат был оценен у пациентов с CTCL, которые были невосприимчивыми или имели непереносимость, по крайней мере, одной линии химиотерапии. В этом исследовании 33 пациента были разделены на три группы: когорта 1, 400 мг однократно ежедневно; когорта 2, 300 мг два раза в день 3 дня в неделю; когорта 3, 300 мг два раза в день в течение 14 дней с интервалом в 7 дней. В когорте 3, при отсутствии, по крайней мере, частичного ответа, пациенты переводились на режим 200 мг два раза в день. Первичная конечная точка эффективности, объективный ответ были измерены

по шкале Physician's Global Assessment (PGA). Медиана возраста составила 67.0 лет (диапазон 26.0-82.0). Пятьдесят пять процентов пациентов были мужчинами и 45% пациентов – женщинами. У пятнадцати процентов пациентов была стадия IA, IB или IIA и 85% пациентов были со стадиями IIB, III, IVA или IVB. Среднее число предшествующих системных методов лечения было 4 (диапазон 0.0 – 11.0).

У вошедших в исследование больных объективный ответ составлял 25% (7/28) у пациентов со стадией IIB или выше и 36.4% (4/11) у пациентов с синдромом Сезари. Полный ответ составлял 30.8%, 9.1% и 33.3% в когортах 1, 2, 3 соответственно. В группе, получавшей по 300 мг два раза в день, была отмечена более высокая токсичность без дополнительной клинической выгоды в сравнении с режимом по 400 мг однократно ежедневно. Среднее время наступления ответа составило 83.5 дня (диапазон 25 – 153 дня). Медиана продолжительности ответа составляла 106 дней (диапазон 66 – 136 дней). Медиана времени до прогрессии составляла 211.5 дней (диапазон 94 – 255 дней) [9].

Было проведено исследование сочетания вориностата с RXR-селективным ретиноидом бексаротеном при т-клеточной лимфоме кожи. Вориностат (200, 300 или 400 мг ежедневно) в комбинации с бексаротеном (150, 225, или 300 мг/м<sup>2</sup> или 150 мг, ежедневно) проводился циклами по 28 дней <6 циклов до прогрессирования или непереносимой токсичности. В исследование включались взрослые пациенты со стадией > IB, резистентной к более чем 1 линии системной терапии, ранее получавшие монотерапию ингибиторами HDACs или бексаротеном. Результаты были оценены у 19 пациентов с медианой возраста 58 лет (диапазон 33 – 77), среднее число предшествующих линий химиотерапии 3 (диапазон 1 – 14). Предварительные данные указывают, что 2 пациента достигли полной ремиссии, 3 – частичной ремиссии, 12 не ответили на лечение и 2 спрессирировали [10].

Как уже сообщалось выше, в настоящее время вориностат зарегистрирован только для лечения CTCL, однако проведен ряд исследований для определения возможной эффективности препарата при других типах лимфом и гемобластозах.

M. Crump с соавторами провели исследование по использованию вориностата при резистентной диффузной В-крупноклеточной лимфоме. В исследование было включено 18 больных, имевших ранее не менее двух линий цитостатической терапии, адекватную почечную и печеночную функции. Вориностат назначался перорально в дозе 300 мг в течение 14 дней. Результаты исследования нельзя назвать обнадеживающими – только один пациент достиг полной ремиссии, 1 – частичный ответ, все остальные больные оказались резистентны к предложенному лечению [11]. Несколько ранее японскими учеными в исследовании по использованию вориностата у больных с неходжкинскими лимфомами были получены более обнадеживающие результаты при фолликулярной и мантийной лимфомах. В исследование

также были включены больные с диффузной В-крупноклеточной лимфомой, но из-за неэффективности лечения терапия была прервана через месяц [12]. Аналогичные результаты по эффективности вориностата при фолликулярной и мантийной лимфомах были получены американскими исследователями, однако полных данным по обоим исследованиям не опубликовано [13].

Несмотря на то, что пациенты с low-grade лимфомой, как правило, отвечают на начальную химиотерапию, болезнь рецидивирует приблизительно в 50% из них в течение пятилетнего периода. В этой связи использование вориностата некоторыми исследователями считается перспективным.

Эффективность препарата в настоящий момент также изучается для индолентных неходжкинских лимфом. В исследование было включено 35 пациентов, получавших вориностат в дозе 200 мг в сутки в течение 14 дней с интервалом между курсами 21 день. Лечение продолжалось до прогрессирования лимфомы или развития недопустимой токсичности. Группа состояла из 20 пациентов с фолликулярной лимфомой, восьми пациентов с лимфомой мантийной зоны и семи пациентов с лимфомой маргинальной зоны. Пациенты, взятые на программу лечения, получали до четырех предшествующих режимов химиотерапии, также семи пациентам ранее была проведена аутологичная трансплантация, десяти пациентам проводилась лучевая терапия. Средний возраст пациентов был 65 (диапазон, 32 – 79 лет). Контроль лечения с использованием компьютерной томографии или позитронно-эмиссионной терапии выполнялся после каждых трех циклов. Переносимость терапии расценена как удовлетворительная, хотя отмечались проявления 3-4 степеней, потенциально связанные с препаратом: тромбоцитопения, нейтропения, анемия, диарея, анорексия, миалгия, гипокалиемия, гипофосфатемия, тромбозы. Прогрессирование болезни было отмечено у 18 пациентов. У троих из 35 пациентов исследование было прекращено из-за развития токсичности (утомляемости, диареи, головокружения). Для оценки ответа на лечение использовались критерии, разработанные Cheson. Шесть пациентов достигли полной ремиссии, четверо – частичной ремиссии (29%, 10/35). У больных с лимфомой мантийной зоны не было получено положительных результатов лечения. Результаты исследования были расценены как перспективные, что позволило авторам начать исследование эффективности комбинации вориностата с ритуксимабом [14].

Результаты 1 фазы клинического испытания комбинации вориностата и бортезомиба показали эффективность у пациентов с рецидивирующей или резистентной множественной миеломой, в том числе резистентной к монотерапии бортезомибом. Исследование проводилось на базе University of Texas, M.D. Anderson Cancer Center и включило в себя 34 пациента, оценка эффекта лечения была доступна только у 33 больных. Пациенты получали

перорально по 200 или 400 мг золинзы (вориностата) ежедневно в течение 14 дней и бортезомиб 0.7 или 0.9 мг/м<sup>2</sup> I.V. в дни 1, 4, 8, 11 и 15 или бортезомиб 0.9, 1.1 или 1.3 мг/м<sup>2</sup> I.V. в дни 1, 4, 8 и 11. Циклы были повторены каждый 21 день для <8 циклов до прогрессирования болезни или неприемлемой токсичности. Главная цель исследования, состоявшая в определении максимально допустимой дозы (MTD), не была достигнута, потому что два или больше ограничения дозы по токсичности (DLTs) не происходили ни на одном из используемых режимах. Частичный ответ был получен у 36% больных, минимальный ответ – у 18%, резистентность к терапии была отмечена в 39%, у 6% было зафиксировано прогрессирование на фоне лечения. Среди семи пациентов, ранее получавших бортезомиб, ответ на лечение получен у 4 (57%). Побочные эффекты в данной группе: тошнота (n=21), диарея (n=20), тромбоцитопения (n=17), рвота (n=17), усталость (n=14), запор (n=8). Вторая часть исследования была проведена в Университете штата Мэриленд и включила в себя 23 пациента, из которых 21 были доступны для объективной оценки ответа. Отличие от первой части состояло в изменении дозы золинзы (вориностат) – 100 мг, 200 мг, 400 мг или 500 мг ежедневно в дни 4-11 в комбинации с бортезомибом (1.0 или 1.3 мг/м<sup>2</sup> I.V) в дни 1, 4, 8 и 11. Циклы были повторены каждый 21 день для <8 циклов. Если ответ не наблюдался ко второму циклу, то добавлялся дексаметазон 20 мг в дни 4-8. Оценка клинического эффекта показала, что 10% больных (n=2) достигли очень хорошего частичного ответа, 33% (n=7) достигли частичного ответа, 48% (n=10) продемонстрировали резистентность и 10% (n=2) спрессирировали. Среди восьми пациентов, ранее получавших бортезомиб, ответ был зафиксирован в трех случаях (38%). Основные побочные эффекты были связаны с гематологической токсичностью 3/4 степеней: анемия (n=6), нейтропения (n=5), тромбоцитопения (n=19); также отмечались диарея (n=4), усталость (n=6), удлинение интервала QT (n=1), гипонатриемия (n=4) и гипокалиемия (n=4).

Пациентам, у которых не было прогрессирования после 8 циклов, терапия была продолжена. В настоящий момент компанией Merck начаты два больших мультицентровых исследования VANTAGE 088 и VANTAGE 095.

VANTAGE 088: рандомизированное, управляемое плацебо исследование 3 фазы включает 742 пациента в 35 центрах США, Латинской Америке, Европе, Азиатско-тихоокеанском бассейне, Ближнем Востоке и Африке. Исследование сравнивает беспрогрессивное выживание у пациентов, разбитых на две группы: бортезомиб+золинза (вориностат) и бортезомиб+плацебо.

VANTAGE 095: открытое исследование фазы 2b, как ожидается, включит до 142 пациентов, рефрактерных более чем к 2 линиям лечения, резистентных к бортезомибу и/или лалидомиду и леналидомиду.

Fiskus W с соавторами в своем исследовании оценивали эффективность вориностата и/или МК-0457 (VX-680) на культуре клеток человека (HL-60, OCI-AML3, K562) при первичном



остром миелобластом лейкозе, хроническом миелобластом лейкозе. Полученные результаты свидетельствуют об активности препаратов во всех случаях, в т.ч. и при иматиниб резистентном хроническом миелолейкозе [15].

Предполагается, что обработка HDAC-ингибиторами может улучшить мобилизацию стволовых клеток периферической крови и значительно уменьшить минимальную резидуальную болезнь при остром миелобластом лейкозе. Этот эффект может быть связан с антигенами активации VLA-4 (CD49d/CD29), являющимся одним из важных звеньев успешной мобилизации гемопоэтических клеток. Так как SAHA и VPA регулируют поверхностную экспрессию VLA-4, миграция гемопоэтической стволовой клетки ослабляется при использовании ингибитора HDAC. С другой стороны, оптимальная мобилизация стволовой клетки требует существенного регулирования CD49d. Дополнение к лечению HDAC-ингибиторов могло бы служить дополнением к используемым в настоящее время протоколам мобилизации стволовой клетки. Кроме того, можно ожидать, что снижение регулирования VLA-4 на поверхности лейкозных бластных клеток ингибиторами HDAC, такими как SAHA или VPA, вероятно, уменьшит лейкоэмическое закрепление бластной клетки в пределах ниш костного мозга. Это значительно уменьшило бы наличие в костном мозге минимальной резидуальной болезни после химиотерапии у пациентов с острым миелобластным лейкозом. Однако эти выводы должны быть в дальнейшем оценены в клинических исследованиях.  $\beta 1$  является последним активирующим антигеном -4 (VLA-4) для гетеродимера 4 (CD49d) /  $\beta 1$  (CD29). Он играет ключевую роль в адгезии гематопоэтических клеток и лейкоэмических бластных клеток к стромальным клеткам костного мозга. Эти эффекты реализуются за счет экспрессии сосудистой молекулы-1 (VCAM-1) и производства фибронектина. Экспрессия VLA-4 связана резидуальной болезнью, вызывающей рецидивирование у пациентов с острым миелобластным лейкозом. Отсутствие же VLA-4 уменьшает ретенцию стволовых и лейкоэмических клеток в костном мозге. Авторы сообщают о пониженной регуляции VLA-4/CD49d для различных линий клеток, характерных для различных миелоидных лейкозов, у здоровых доноров костного мозга и стволовых клеток периферической крови после обработки биологического материала ингибиторами гистона диацетилазы (HDAC), такими как SAHA и VPA [16].

Однако несколько противоречат выше описанным исследованиям данные, полученные Gesine Bug с соавторами. Основываясь на ранее полученных результатах, свидетельствовавших, что при остром миелобластом лейкозе с транслокацией t (8;21) белок, ответственный за онкогенез, рекрутирует HDAC в ДНК-ассоциированные корепрессорные комплексы, приводя к несоответствующей модуляции структуры хроматина HDACs и репрессии целевых генов AML1, важных для миелоидного дифференцирования, индукции апоптоза, регулирования клеточного

цикла. Поэтому AML1/ETO положительный острый миелобластный лейкоз служил моделью для выявления дифференцирования эффекта ингибиторов HDAC, таких как вориностат и трихостатин.

Было отмечено, что ингибиторы HDAC увеличивают поддержку и клоногенность CD34+ клеток предшественников ОМЛ и что этот эффект, кажется, не связан с определенным цитогенетическим подтипом ОМЛ. Эти результаты не ожидалось, потому что клиническое использование ингибиторов HDAC основано на предпосылке, что их эпигенетические эффекты приводят к селективному преодолению блока дифференцирования и индукции апоптоза в бластах при ОМЛ. Результаты этого исследования ставят под сомнение возможность использования ингибиторов HDAC при ОМЛ, поскольку они, возможно, могут стимулировать лейкемическую прогрессию [17].

Недавнее исследование продемонстрировало улучшение полного выживания (24.4 месяца против 15 месяцев) у пациентов с миелодиспластическим синдромом, получающих azacitidine плюс ингибиторы HDACs, MGCD0103, MS 275, и типифарниб против стандартных режимов, таких как низкие дозы ara-C [18].

Также в литературе появились сообщения об использовании вориностата для лечения рака предстательной железы. Однако первые исследования выявили переменную чувствительность к ингибиторам гистона диацетилазы. По предположению Kortenhorst MS с соавторами, это может быть связано с клеточной линией DU145 10 [19].

Также не принесли удовлетворительного результата попытки использовать HDACs при дифференцированном и медуллярном раках щитовидной железы. В исследовании с использованием вориностата было задействовано 19 пациентов. Длительность терапии составляла от 17 до 25 недель. Режим приема – по 200 мг два раза в день в течение двух недель с интервалом в неделю до следующего приема. У 7 больных лечение было прервано ввиду отсутствия эффекта, у 3 – из-за прогрессирования заболевания и у 9 пациентов – из-за развития токсичности; наибольшего внимания, по мнению авторов, заслуживала тромбоцитопения: 3 степени – 5 случаев, 4 степени – 2 случая [20].

Цель исследования, предпринятого Liu TH с соавторами, состояла в том, чтобы определить эффективность использования монотерапии вориностатом у пациенток с метастазами рака молочной железы, токсичность и выживаемость. С июня 2005 г. по март 2006 г. 14 пациенток получили вориностат в дозе 200 мг два раза в день в течение 14 дней каждого 21-дневного цикла. Средний возраст в группе составил 6.6 лет (диапазон 37 – 88 года). Восемь пациенток были прогестерон/эстроген позитивны. Очаги метастазирования затрагивали мозг, печень, легкие, кости, таз, плевру, грудную клетку и отдаленные лимфатические узлы. Все пациентки ранее получили не менее 2-х химиотерапевтических режимов. Ответ и прогрессия

были оценены, используя критерии оценки ответа при солидных опухолях (RECIST). Не было получено полных или частичных ответов на лечение, и исследование было закончено после первой стадии; однако 4 пациентки наблюдались со стабилизацией заболевания в течение 4, 8, 9 и 14 месяцев. Среднее время лечения составило 1.7 месяца (диапазон, 0.5 – 14). Также как и в других исследованиях, в этом вориностат продемонстрировал приемлемую токсичность [21]. Аналогичные результаты как по токсичности применения вориностата, так и по неубедительной эффективности были получены при лечении гормонрезистентного рака простаты [22]. В 2007 году японскими учеными было начато исследование 1 фазы по использованию вориностата у больных с опухолями желудочно-кишечного тракта.

Была совершена попытка использования ингибиторов HDAC, включая вориностат и ромидепсин, при спинной мышечной атрофии (SMA) – заболевании, обусловленном нарушениями, вызванными гомозиготным отсутствием гена выживания моторного нейрона 1 (SMN1), в то время как тяжесть болезни определяется главным образом под влиянием числа генных копий SMN2. Эта корреляция не является абсолютной, предлагая существование все же неизвестных факторов, модулирующих прогрессию болезни. Hauke J с соавторами продемонстрировали, что ген SMN2 является подлежащим генному торможению. SMN2 содержит 4 участка CpG, которые представляют высоко сохраненные метилированные образцы и небольшие изменения в SMN1. Всесторонний анализ метилированного SMN2 у пациентов показал корреляцию CpG-метилирования в позициях -290 и -296 с тяжестью болезни и деятельностью первого транскрипционного участка начала SMN2 в положении -296. Эти результаты обеспечивают первое свидетельство, что аллели SMN2 функционально неэквивалентны из-за различий в ДНК-метилировании. Следовательно, запрещение генного метилирования SMN2 могло бы представить многообещающую стратегию для фармакологической терапии SMA. С этой целью и была совершена попытка использования ингибиторов HDAC, включая вориностат и ромидепсин, которые оказались в состоянии обойти генное метилирование SMN2, в то время как другие, такие как вальпроевая кислота и фенилбутират, не смогли дать положительных результатов из-за специфики изофермента HDAC [23].

Также в литературе имеются сведения о случаях использования вориностата при мультиформной глиобластоме, что позволило незначительно удлинить выживание пациентов с 4.4 месяцев до 5.7 месяцев, в настоящий момент проводятся исследования по сочетанию вориностата с другими цитостатиками, такими как темозоламид при глиобластоме [24,25].

## Литература

1. Al-Janadi A, Chandana SR, Conley BA. Histone deacetylation : an attractive target for cancer therapy? *Drugs R D*. 2008;9(6):369-83. doi: 10.2165/0126839-200809060-00003.
2. Emanuele S, Lauricella M, Tesoriere G. Histone deacetylase inhibitors: apoptotic effects and clinical implications (Review) *Int J Oncol*. 2008 Oct;33(4):637-46.
3. American Society of Health-System Pharmacists. (2006) ASHP Guidelines on Handling Hazardous Drugs.
4. NIH [2002]. 1999 recommendations for the safe handling of cytotoxic drugs. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Institutes of Health, NIH Publication No. 92-2621.
5. American Society of Health-System Pharmacists. (2006) ASHP Guidelines on Handling Hazardous Drugs 12-24.
6. NIOSH Alert: Preventing occupational exposures to antineoplastic and other hazardous drugs in healthcare settings. 2004. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Centers for Disease Control and Prevention, National Institute for Occupational Safety and Health, DHHS (NIOSH) Publication No. 2004-165.
7. Khan O, La Thangue NB. Drug Insight: histone deacetylase inhibitor-based therapies for cutaneous T-cell lymphomas. *Nat Clin Pract Oncol*. 2008 Dec;5(12):714-26.
8. Polovich M., White J.M. & Kelleher L.O. (eds.) 2005. Chemotherapy and biotherapy guidelines and recommendations for practice (2nd. ed.) Pittsburgh, PA: Oncology Nursing Society.
9. Madeleine Duvic, Rakshandra Talpur et al. Phase 2 trial of oral vorinostat (suberoylanilide hydroxamic acid, SAHA) for refractory cutaneous T-cell lymphoma (CTCL). *J. Biol. Chem.*, Vol. 280, Issue 29, 26729-26734, July 22, 2005.
10. K. Hymes, R. Dummer, et al Phase I trial of oral vorinostat in combination with bexarotene in patients with advanced cutaneous T-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 26: 2008 (May 20 suppl; abstr 8613).
11. M. Crump, B. Coiffier et al. Oral vorinostat (suberoylanilide hydroxamic acid, SAHA) in relapsed diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): Final results of a phase II trial. *Journal of Clinical Oncology*, 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. Vol 25, No. 18S (June 20 Supplement), 2007: 18511.
12. K. Tobinai, T. Watanabe et al. Phase I study of vorinostat (suberoylanilide hydroxamic acid, SAHA) in patients (pts) with non-Hodgkin lymphoma (NHL) in Japan. *Journal of Clinical Oncology*, 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. Vol 25, No. 18S (June 20 Supplement), 2007: 18521.
13. M. Kirschbaum, J. Zain et al. Phase 2 study of suberoylanilide hydroxamic acid (SAHA) in relapsed or refractory indolent non-Hodgkin lymphoma: A California Cancer Consortium study.

Journal of Clinical Oncology, 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. Vol 25, No. 18S (June 20 Supplement), 2007: 18515.

14. Mark Kirschbaum. Vorinostat achieves promising preliminary responses in indolent lymphomas. ASCO 2008: Advances in Treatment of Lymphoma and Chronic Lymphocytic Leukemia.

15. Fiskus W, Wang Y and al. Cotreatment with vorinostat enhances activity of MK-0457 (VX-680) against acute and chronic myelogenous leukemia cells. Clin Cancer Res. 2008 Oct 1;14(19):6106-15.

16. Ulrich Mahlknecht, Christiane Schönbein, Histone deacetylase inhibitor treatment downregulates VLA-4 adhesion in hematopoietic stem cells and acute myeloid leukemia blast cells. Haematologica, Vol 93, Issue 3, 443-446 doi:10.3324/haematol.11796.

17. Gesine Bug, Kerstin Schwarz et al. Effect of histone deacetylase inhibitor valproic acid on progenitor cells of acute myeloid leukemia. Haematologica, Vol 92, Issue 4, 542-545.

18. Gore SD, Hermes-DeSantis ER. Future directions in myelodysplastic syndrome: newer agents and the role of combination approaches. Cancer Control. 2008 Oct;15 Suppl:40.

19. Kortenhorst MS, Zahurak M, Shabbeer S, Kachhap S, Galloway N, Parmigiani G, Verheul HM, Carducci MA. A multiple-loop, double-cube microarray design applied to prostate cancer cell lines with variable sensitivity to histone deacetylase inhibitors. Clin Cancer Res. 2008 Nov 1;14(21):6886-94.

20. Woyach JA, Kloos RT et al. Lack of therapeutic effect of the Histone Deacetylase Inhibitor Vorinostat in Patients with Metastatic Radioiodine-Refractory Thyroid Carcinoma. J Clin Endocrinol Metab. 2008 Oct 14.

21. Luu TH, Morgan RJ. A phase II trial of vorinostat (suberoylanilide hydroxamic acid) in metastatic breast cancer: a California Cancer Consortium study. Clin Cancer Res. 2008 Nov 1;14(21):7138-42.

22. D.A. Bradley, R. Dunn, D. Rathkopf. Vorinostat in hormone refractory prostate cancer (HRPC): Trial results and IL-6 analysis. 2008 Genitourinary Cancers Symposium – Abstract – No. 211.

23. Hauke J, Riessland M et al, Survival Motor Neuron Gene 2 Silencing by DNA Methylation Correlates with Spinal Muscular Atrophy Disease Severity and can be Bypassed by Histone Deacetylase Inhibition. Hum Mol Genet. 2008 Oct 29.

24. E. Galanis, K.A. Jaeckle et al. NCCTG phase II trial of vorinostat (suberoylanilide hydroxamic acid) in recurrent glioblastoma multiforme (GBM). Journal of Clinical Oncology, 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. Vol 25, No. 18S (June 20 Supplement), 2007:2004.

25. P.Y. Wen, V. Puduvalli et al. Phase I study of vorinostat (suberoylanilide hydroxamic acid) in combination with temozolomide (TMZ) in patients with malignant gliomas (NABTC 04-03). Journal of Clinical Oncology, 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. Vol 25, No. 18S (June 20 Supplement), 2007: 2039.