Transfuze 2 zlom 13.6.2008 13:38 Str. 50
proLékaře.cz | 24.10.2026

Potenciál inhibitorů deacetyláz histonů (HDACi) v léčbě dětské TEL/AML1 pozitivní akutní lymfoblastické leukemie

Starková J., Zápotocký M., Trka J.
CLIP, Klinika dětské hematologie a onkologie, 2. lékařská fakulta, Univerzita Karlova v Praze a FN v Motole

Souhrn
Inhibitory deacetyláz histonů (HDACi) jsou vhodným nástrojem pro studium biologických vlastností vybraných maligních buněk a mají potenciál i jako léčiva. Deacetylace histonů způsobená fúzním proteinem TEL/AML1 u genotypově definované podskupiny dětských akutních lymfoblastických leukemií je jednou z navržených cest maligní transformace. Experimentální aplikace HDACi na TEL/AML1 pozitivní leukemické buňky tuto teorii podporuje a současně potvrzuje léčebný potenciál těchto látek.
Klíčová slova: inhibitory deacetyláz histonů (HDACi), dětská akutní lymfoblastická leukemie, TEL/AML1

Summary
Starková J., Zápotocký M., Trka J.: Potential of histone deacetylase inhibitors (HDACi) in the treatment of paediatric TEL/AML1–positive acute lymphoblastic leukaemia

Histone deacetylase inhibitors (HDACi) represent useful tools in the study of biology of selected malignant cells and they also have a potential in the treatment. Histone deacetylation caused by TEL/AML1 fusion protein in the genotypically defined subgroup of paediatric acute lymphoblastic leukaemia is one of the proposed malignant transformation pathways. Experimental treatment of TEL/AML1–positive leukaemic cells with HDACi supports this theory and confirms the potential of HDACi in the treatment of this leukaemia subtype.
Key words: histone deacetylase inhibitors (HDACi), paediatric acute lymphoblastic leukaemia, TEL/AML1

Transfuze Hematol. dnes, 14, 2008, No. 2, p. 50–54.

Transkripční regulace je hlavním mechanismem v zástavě buněčného cyklu, diferenciaci a/nebo buněčné smrti buněk *in vivo* a *in vitro*. Jedním z regulačních mechanismů zapojených do ovlivnění transkripce je změna v terciární struktuře DNA, která ovlivňuje přístup transkripčních faktorů k cílovým segmentům DNA.

V eukaryotickém jádře je DNA sbalena do nukleoproteinového komplexu nazývaného chromatin (1). Základní stavební jednotkou chromatinu je nukleosom, který obsahuje DNA, histony (2A, 2B, 3 a 4) tvořený oktamer a molekuly histonu 1 (H1) sloužící jako linker. Nukleosom obsahuje DNA o délce 147bp (párů bází), která se obtáčí přibližně 1,7krát okolo těla oktameru. Nukleosomy jsou navzájem propojeny linkerovou DNA. H1 interaguje s nukleosomem a s linkerovou DNA a podporuje vyšší organizaci a kompaktnost chromatinu. Struktura a kompozice chromatinu jsou rozhodující pro procesy probíhající na úrovni DNA, například přístupnost pro ATP-závislé chromatin-remodelující faktory, reparaci DNA, DNA replikaci a homologickou rekombinaci (2–5). Chromatin–remodelující faktory jsou zodpovědné za aktivitu skládání a rozkládání nukleosomů a také mobilizaci (tzv. sliding) nukleosomů. Navíc jsou histony vystaveny široké škále posttranslačních modifikací jako je acetylace, metylace, fosforylace, ubiquitinace, jež mění jejich biofyzikální vlastnosti a působí jako signál pro specifické interakce regulačních faktorů s chromatinem (6–8). Acetylace (hlavně na H3 a H4) je téměř výlučně spjata s transkripčně aktivním stadiem chromatinu. Proto je funkce acetyltransferázy histonů (HAT) spojována s aktivací a deacetylázy histonů (HDAC) s represí.

Deacetylázy histonů jsou charakterizovány svou schopností odstranit acetylovou skupinu z lyzinového zbytku lokalizovaného na histonu a na transkripčních faktorech jako jsou YY1, PLZF a p53 (9, 10). Konec histonu vystupuje přes DNA na povrch nukleosomu, kde může být enzymaticky modifikován a interagovat s jinými proteiny a sousedními nukleosomy. Deacetylací histonů na aminokyselinových zbytcích vzniká kladný náboj, tím dochází k těsnější vazbě mezi nukleosomy a vytváří se nevhodné prostředí pro transkripci. Naopak po acetylaci zabezpečované HAT dochází k volnější vazbě DNA a histonů a daná oblast se zpřístupní pro transkripční komplex. Acetylace a deacetylace chromatinu je fundamentální životní funkcí všech organismů tvořených jadernými buňkami. Enzymy tohoto procesu zabezpečují rovnováhu v aktivitě chromatinu, která je důležitá pro normální vývoj buněk. Narušení této rovnováhy může vést k maligníumu zvratu.

HDAC se řadí do tří hlavních tříd na základě homologie s kvasinkovými proteiny rpd1, hda1 a SIR2 (11). HDAC se liší ve vzorci exprese, ve schopnosti spojovat se s korepresory a rovněž v molekulární struktuře. Některé HDAC jsou schopné heterodimerizace nebo existují v různých komplexech – tvoří například větší komplexy s korepresory jako jsou mSin3A, retinoblastomový protein anebo N-CoR/SMRT (12, 13). HDAC rovněž zprostředkují „silencing“ efekt DNA metylace vazbou metyl CpG–vazebných proteinů (MeCP2) a DNA metyltransferázy 1 a 3a. HDAC jsou rozhodujícími členy korepresorových komplexů vytvářených transkripčními faktory účastnícími se leukemogeneze, jako jsou Bcl-6 a MLL

Transfuze 2 zlom 13.6.2008 13:38 Str. 51
proLékaře.cz | 24.10.2026

a také fúzní geny AML1/ETO, PML/RARA a TEL/AML1 (14–16).

Před 25 lety byla objevena schopnost butyrátu sodného reverzibilně inhibovat HDAC (18). V současnosti je známo již několik tříd inhibitorů deacetyláz histonů (HDACi) s různou chemickou strukturou, účinkem a specifitou (17, 19, 20). HDACi indukují zástavu růstu, diferenciaci a apoptózu v různém rozsahu. Byly derivovány z přírodních i syntetických zdrojů, některé produkty byly vybrány na základě screeningu malých molekul s účinkem inhibitorů HDAC (21, 22). Až na výjimky mohou být rozděleny do skupiny derivátů kyseliny hydroxamové, karboxylátů, benzamidů, elektrofilních ketonů a cyklických peptidů. Některé z nich mají polární konec, kterým se váží ke kritickému zinkovému iontu v katalytickém pouzdře HDAC, zatímco další část těchto látek blokuje kanály vedoucí k aktivní části, jak bylo prokázáno krystalografickou metodou u SAHA – suberoylanilidu kyseliny hydroxamové (23). Nejčastěji klinicky testované látky z této skupiny byly butyráty – jednak díky snadné syntéze a také proto, že byly už léčebně podávány. Butyrát sodný je nespecifický a již v malých dávkách značně toxický. Do nové generace látek jsou zařazeny SAHA, pyroxamid, depsipeptid a MS-275, které jsou méně toxické v dávkách potřebných pro inhibici HDAC. V nedávných studiích byl popsán účinek dalšího inhibitoru HDAC, valproové kyseliny (VPA), která se používá běžně u pacientů s epilepsií; její účinek u této diagnózy však nesouvisí s inhibicí HDAC (24). Publikovaná data ukazují, že VPA je účinnější spíše u HDAC I. třídy než u HDAC II. třídy (24).

Mohlo by se zdát, že HDAC nejsou vhodným cílem pro terapii, protože jejich inhibicí může dojít k nespecifickým zásahům do klíčových buněčných funkcí nemaligních buněk. Studie monitorující pomocí expresního profilování procento genů ovlivněných v eukaryotickém organismu působením HDACi se výrazně liší, udávají se hodnoty >5–20 % (25, 26). Funkční *in vitro* analýzy potvrdily, že HDACi růst a přežívání normálních buněk neovlivňují. Při studiu indukce apoptózy bylo popsáno, že nádorové buňky na rozdíl od buněk normálních po podání HDACi nepřežívají. Klíčovou roli pravděpodobně sehrávají reaktivní formy kyslíku (ROS), které jsou v normálních buňkách vychytávány thioredoxinem (TXN). Jeho exprese je v těchto buňkách po podání HDACi zvýšena. Protože v nádorových buňkách není TXN exprimován, ROS se v nich akumulují a dochází ke zvýšení procenta buněk podléhajících buněčné smrti (27).

Významným průlomem při studiu HDACi bylo objevení jejich schopnosti obejít (v kooperaci s retinoidy) aberantní transkripční represi u akutní promyelocytární leukemie (APL) s translokací t(11;17) (16, 18). APL sloužila jako první modelové onemocnění, na němž má HDAC podíl. Tato forma leukemie je charakterizována zástavou myeloidní diferenciace leukemických buněk v promyelocytárním stadiu a je způsobena vznikem fúzních proteinů složených z části receptoru pro retinovou kyselinu (RAR) a z části některého z dalších proteinů: PML (> 95 % případů) nebo PLZF (~ 5 % případů). Pacienti s APL odpovídají na léčbu ligandem RAR, retinovou kyselinou (RA). Na buněčné úrovni dochází k re-inicializaci programu diferenciace leukemických buněk, který prochází do finální neutrofilní diferenciace a pak do fyziologické buněčné smrti (29). RAR je transkripční faktor, který v nepřítomnosti RA asociuje s komplexem obsahujícím HDAC a to vede k umlčení RA-cílových genů. Koncentrace RA v buňkách uvolňuje HDAC-komplexy a umožní navázat na cílové geny HAT. V případě APL udržují fúzní proteiny vazbu HDAC-komplexů na RA-cílové geny, přičemž fyziologické koncentrace RA nejsou schopny tuto vazbu odstranit. Vyšší, terapeutické dávky RA disociují HDAC z RAR, fúzní proteiny jsou degradovány a dochází k reaktivaci transkripce RA cílových genů. PLZF/RAR neodpovídá na léčbu RA, ale v kombinaci s HDACi dochází i u tohoto chimérického proteinu k efektivní reaktivaci RA-cílových genů a k buněčné odpovědi (30).

Fúzní proteiny přítomné u jiných typů leukemií mají také schopnost vytvářet komplexy s HDAC. Příkladem je AML1/ETO u AML-M2, který se váže na cílové geny transkripčního faktoru AML1 a předpokládá se, že mění jejich acetylační vzorec. Tato translokace je tvořena všemi čtyřmi doménami původního proteinu ETO a DNA-vazebnou doménou transkripčního faktoru AML1. Fúzní partner ETO je schopen na sebe vázat korepresorové proteiny N-CoR, mSin3A a HDAC-1 a -3 (31). Možným mechanismem funkce AML1/ETO v leukemických buňkách je tedy zástava transkripce genů a blok v diferenciaci myeloidních buněk způsobený právě přítomností tohoto represorového komplexu (32). Podobný mechanismus je hypoteticky předpokládán také u aberantního transkripčního faktoru TEL/AML1, neboť TEL má vazebná místa pro N-CoR/SMRT a mSin3A a ty jsou schopny vázat HDAC-3 (15).

Výsledky prvních klinických studií použití HDACi u hematologických i nehematologických malignit ve fázi I/II testování byly publikovány nedávno (19, 33). Výsledky těchto studií jsou velmi nadějné a potvrzují nízkou toxicitu HDACi v porovnání s momentálně používanými protinádorovými léky. Nízká toxicita vyplývá z malého ovlivnění normálních, nenádorových buněk inhibitory deacetyláz histonů. Pravděpodobně se jedná o mechanismus, jak byl popsán výše, zvýšenou kumulací ROS v nádorových buňkách po podání HDACi (27). I naše *in vitro* studie potvrzuje, že nedochází k apoptóze nebo změně imunofenotypu u linie odvozené od zralých nemaligních lymfocytů po léčbě VPA v porovnání s liniemi odvozenými od ALL.

Vorinostat (suberoylanilid hydroxamová kyselina, SAHA) vykazoval nízkou toxicitu u 41 pacientů v pokročilém stadiu AML či MDS a zároveň 7 pacientů odpovědělo na léčbu. (34). MS-275 je derivát benzamidu, který byl testován u 38 dospělých s akutní leukemií, kde se opět potvrdila nízká toxicita a léčba indukovala acetylaci H3 a H4 histonů, expresi p21 a aktivaci kaspázy-3 v buňkách kostní dřeně (35). Depsipeptid je HDACi s dlouhým bi-

Transfuze 2 zlom 13.6.2008 13:38 Str. 52
proLékaře.cz | 24.10.2026

ologickým poločasem (80 hod.) a proto je podáván pouze jednou týdně. Klinické studie u CLL a AML prokázaly zvýšení acetylace histonů H3 a H4 a u několika pacientů bylo možno sledovat protinádorovou aktivitu léčby, avšak nesplňující kritéria pro kompletní či parciální remisi (36). Depsipeptid byl také použit u dětských pacientů s refrakterními solidními tumory, kdy se podařilo stanovit vhodnou dávku léku pro druhou fázi klinické studie, ačkoliv nebyla pozorována objektivní odpověď na léčbu u žádného z pacientů (37). U VPA (valproová kyselina) v monoterapii nebo v kombinaci s ATRA se ukázal efekt u pacientů s MDS a AML (38). Kombinace VPA s 5–azacytidinem a ATRA byla testována u 53 pacientů s AML či MDS, kde 42 % příznivě odpovědělo na léčbu. Dále se ukázal fakt, že u responderů byla naměřena signifikantně vyšší sérová koncentrace VPA než u non-responderů ($p < 0,005$) (39).

Objevují se i první studie, které se snaží ověřit účinek HDACi v kombinaci s některými z konvenčních cytostatik. Epirubicin je antracyklin, který vykazuje inhibiční aktivitu vůči topoizomeráze II, a společně s VPA působí synergicky u solidních tumorů, kde byla pozorována protinádorová aktivita u těžce předléčených pacientů (40). Pobobně i Vorinostat je schopný působit synergicky s Idarubicinem. U 28 pacientů s refrakterní AML léčených touto kombinací dosáhlo 23 % z nich příznivé léčebné odpovědi (41).

V loňském roce byl Vorinostat (SAHA) schválen U.S. Food and Drug Administration (FDA) k použití při léčbě kožního T-buněčného lymfomu ve stadiu progrese, relapsu nebo po dvou prodělaných systémových terapiích (42).

Menší pozornost byla dosud věnována možnému účinku HDACi u pacientů s ALL (43, 44). V naší práci jsme sledovali vliv VPA v modelu dětských ALL s fúzním genem TEL/AML1. Přestože leukemie s t(12;21) tvoří 20–25 % všech dětských ALL, biologický mechanismus transformace lymfoblastů onkogenem TEL/AML1 není zatím ještě zcela objasněn. Tyto leukemie představují podskupinu s dobrou prognózou, což je důvodem relativně malého zájmu na dalším zlepšovaní již tak dobrých výsledků terapie. Je ale známo, že i v této skupině dochází k relapsům a to zejména pozdním. Je tedy třeba dále hledat další léčebné postupy i těchto nízcerizikových leukemií.

Přítomnost fúzního genu TEL/AML1 u pacientů s ALL má empiricky ověřený vliv na klinické projevy onemocnění, pokud se týká odpovědi na léčbu a krátkodobou prognózu (45). Předpokládáme tedy, že tento chimerický gen hraje v leukemogenezi této genotypově definované podskupiny důležitou úlohu. Z některých studií vyplývá jeho role jako dominantně negativního faktoru. Současně se zdá, že se v lymfoidních buňkách podílí na vzniku patologického diferenciačního bloku, jehož následkem buňky nedozrávají a jsou schopné neregulované proliferace. Jako nejpravděpodobnější mechanismus funkce TEL/-/AML1 se jeví vazba s komplexem korepresorů, který obsahuje HDAC, a způsobuje tak změnu chromatinového vzorce v promotorové oblasti genů s vazebným místem pro protein AML1.

V naší studii jsme se zaměřili na průkaz tohoto mechanismu. Kultivovali jsme B prekurzorové leukemické buňky s HDACi (VPA, TSA – Trichostatin A), které jsou schopné blokovat enzymatickou aktivitu HDAC (46). V první části jsme potvrdili částečný posun v diferenciaci TEL/AML1 pozitivních leukemických buněk v porovnání s leukemickými buňkami s odlišným mechanismem leukemogeneze (BCR/ABL, TEL/PDGFBR) a potvrdili tak specifičnost účinku HDACi u této podskupiny ALL. Analýzou buněčného cyklu jsme ukázali méně toxický a více specifický efekt VPA oproti TSA u TEL/AML1 pozitivních buněk. Pomocí luciferázové eseje jsme funkčně prokázali regulaci genu pro granzym B – za normálních okolností regulovaného proteinem AML1 – hybridním proteinem TEL/AML1. Represní účinek proteinu TEL/AML1 jsme odstranili využitím HDACi. Následně jsme tento přístup využili pro identifikaci dalších cílových genů proteinu AML1. Komplexní analýzou dat expresního profilování pacientů s ALL a ovlivněných (pomocí VPA nebo TSA) *vs* neovlivněných buněk TEL/AML1 pozitivní buněčné linie jsme vybrali 24 genů, které jsou u buněk TEL/AML1 pozitivního fenotypu „downregulované“ a po podání VPA dochází ke zvýšení jejich expresní hladiny. U čtyř vybraných genů z této analýzy jsme porovnali data z expresního profilování s kvantifikací exprese pomocí qRT–PCR (46). Tyto výsledky potvrdily správnost naší *in silico* analýzy. Vybrané geny jsou důležitou součástí kaskád zodpovědných za buněčnou proliferaci a průchod buněčným cyklem a proto předpokládáme, že jejich potlačená exprese může mít za následek zástavu vývoje lymfoidních buněk a zvýšenou proliferaci.

HDAC jsou v současnosti jedním ze slibných cílů ve vývoji cílených léčiv pro nádorovou terapii a HDACi první generace již jsou v I/II fázi klinického testování.

Naše výsledky dokládají, že pro léčbu HDACi je možné hledat prostor i u dětských pacientů s akutní lymfoblastickou leukemií. I ve skupinách označovaných jako nízcerizikové, které mají event–free survival (EFS) vyšší než 90 %, stále zůstávají pacienti se špatnou odpovědí na léčbu a pomalou dynamikou reziduální nemoci, kteří směřují k relapsu onemocnění. Z našich převážně *in vitro* výsledků vyplývá, že HDACi způsobují apoptózu a diferenciaci leukemických buněk a ponechávají nepostižené neleukemické lymfocyty. Zatím je předčasné s určitostí tvrdit, ve které fázi léčby hledat místo pro uplatnění HDACi, např. VPA. Dávky VPA testované v naší studii odpovídají sérovým koncentracím u pacientů léčených dlouhodobě bez vedlejších následků pro epilepsii. Užívání tohoto léku v humánní medicíně předurčuje VPA pro testování u TEL/AML1 pozitivních pacientů s vysokým rizikem relapsu. Jednou z variant je kombinace VPA s intenzivní chemoterapií v průběhu prvního roku léčby. Další variantou je dlouhodobá léčba u rizikových pacientů v průběhu kompletní remise, případně v okamžiku zachycení molekulárního relapsu. Ve stejné indikaci by se mohla VPA objevit u TEL/AML1 pozitivních pacientů prodělavších relaps a podstupujících transplantaci hemopoetických progenitorů.

Transfuze 2 zlom 13.6.2008 13:38 Str. 53
proLékaře.cz | 24.10.2026

Zajímavou představou by potom mohlo být ovlivnění „leukemické kmenové buňky“ či buněk preleukemického klonu u dětí před vypuknutím nemoci – například u identických dvojčat pacientů diagnostikovaných s TEL/AML1 pozitivní leukemií. Tito sourozenci totiž v sobě nesou buňky preleukemického klonu či leukemickou kmenovou buňku“ a jsou ve velkém riziku propuknutí identické TEL/AML1 pozitivní leukemie (47, 48).

Podpořeno grantem IGA MZ NR/8316

Seznam použitých zkratek

AL	akutní leukemie
ALL	akutní lymfoblastická leukemie
AML	akutní myeloidní leukemie
APL	akutní promyelocytární leukemie
ASH	American Society of Hematology
CLIP	Childhood Leukaemia Investigation Prague
EFS	event-free survival
FAB	French-American-British classification of AML
HAT	histon acetyltransferáza
HDAC	histon deacetyláza
HDACi	inhibitory deacetyláz histonů
Nalm-6	TEL/PDGFRB pozitivní leukemická linie
NC-NC	EBV transformované zralé lymfocyty
OS	overall survival
PDGFRB	platelet derived growth factor receptor beta
RA	retinoic acid
REH	TEL/AML1 pozitivní leukemická linie
qRT-PCR	real–time quantitative reverse transcription–polymerase chain reaction
TSA	Trichostatin A
VPA	kyselina valproová

Literatura

1. Kornberg RD. Eukaryotic transcriptional control. Trends Cell Biol 1999; 9: M46–49.
2. Flaus A, Owen–Hughes T. Mechanisms for ATP–dependent chromatin remodelling. Curr Opin Genet Dev 2001; 11: 148–154.
3. Vignali M, Hassan AH, Neely KE, Workman JL. ATP–dependent chromatin–remodeling complexes. Mol Cell Biol 2000; 20: 1899–1910.
4. Fyodorov DV, Kadonaga JT. The many faces of chromatin remodeling: Switching beyond transcription. Cell 2001; 106: 523–525.
5. Lusser A, Kadonaga JT. Chromatin remodeling by ATP–dependent molecular machines. Bioassays 2003; 25: 1192–1200.
6. Strahl BD, Allis CD. The language of covalent histone modifications. Nature 2000; 403: 41–45.
7. Zhang Y, Reinberg D. Transcription regulation by histone methylation: interplay between different covalent modifications of the core histone tails. Genes Dev 2001; 15: 2343–2360.
8. Berger SL. Histone modifications in transcriptional regulation. Curr Opin Genet Dev 2002; 12: 142–148.
9. Luo J, Nikolaev AY, Imai S, et al. Negative control of p53 by Sir2alpha promotes cell survival under stress Deacetylation of p53 modulates its effect on cell growth and apoptosis. Cell 2001; 107: 137–148.
10. Luo J, Su F, Chen D, Shiloh A, Gu W. Deacetylation of p53 modulates its effect on cell growth and apoptosis. Nature 2000; 408: 377–381.
11. Gray SG, Ekstrom TJ. The human histone deacetylase family. Exp Cell Res 2001; 262: 75–83.
12. Guenther MG, Barak O, Lazar MA. The SMRT and N–CoR corepressors are activating cofactors for histone deacetylase 3. Mol Cell Biol 2001; 21: 6091–6101.
13. Zhang Y, Iratni R, Erdjument–Bromage H, Tempst P, Reinberg D. Histone deacetylases and SAP18, a novel polypeptide, are components of a human Sin3 complex. Cell 1997; 89: 357–364.
14. Dhordain P, Lin RJ, Quief S, et al. The LAZ3(BCL–6) oncoprotein recruits a SMRT/mSIN3A/histone deacetylase containing complex to mediate transcriptional repression. Nucleic Acids Res 1998; 26: 4645–4651.
15. Hiebert SW, Lutterbach B, Amann J. Role of co–repressors in transcriptional repression mediated by the t(8;21), t(16;21), t(12;21), and inv(16) fusion proteins. Curr Opin Hematol 2001; 8: 197–200.
16. Melnick A, Licht JD. Deconstructing a disease: RARalpha, its fusion partners, and their roles in the pathogenesis of acute promyelocytic leukemia. Blood 1999; 93: 3167–3215.
17. Melnick A, Licht JD. Histone deacetylases as therapeutic targets in hematologic malignancies. Curr Opin Hematol 2002; 9: 322–332.
18. Candido EP, Reeves R, Davie JR. Sodium butyrate inhibits histone deacetylation in cultured cells. Cell 1978; 14: 105–113.
19. Johnstone RW, Licht JD. Histone deacetylase inhibitors in cancer therapy: is transcription the primary target? Cancer Cell 2003; 4: 13–18.
20. Marks P, Rifkind RA, Richon VM, Breslow R, Miller T, Kelly WK. Histone deacetylases and cancer: causes and therapies. Nat Rev Cancer 2001; 1: 194–202.
21. Grozinger CM, Chao ED, Blackwell HE, Moazed D, Schreiber SL. Identification of a class of small molecule inhibitors of the sirtuin family of NAD–dependent deacetylases by phenotypic screening. J Biol Chem 2001; 276: 38837–38843.
22. Su GH, Sohn TA, Ryu B, Kern SE. A novel histone deacetylase inhibitor identified by high–throughput transcriptional screening of a compound library. Cancer Res 2000; 60: 3137–3142.
23. Finnin MS, Donigian JR, Cohen A, et al. Structures of a histone deacetylase homologue bound to the TSA and SAHA inhibitors. Nature 1999; 401: 188–193.
24. Gottlicher M, Minucci S, Zhu P, et al. Valproic acid defines a novel class of HDAC inhibitors inducing differentiation of transformed cells. Embo J 2001; 20: 6969–6978.
25. Peart MJ, Smyth GK, van Laar RK, et al. Identification and functional significance of genes regulated by structurally different histone deacetylase inhibitors. Proc Natl Acad Sci U S A 2005; 102: 3697–3702.
26. Glaser KB, Staver MJ, Waring JF, Stender J, Ulrich RG, Davidsen SK. Gene expression profiling of multiple histone deacetylase (HDAC) inhibitors: defining a common gene set produced by HDAC inhibition in T24 and MDA carcinoma cell lines. Mol Cancer Ther 2003; 2: 151–163.
27. Ungerstedt JS, Sowa Y, Xu WS, et al. Role of thioredoxin in the response of normal and transformed cells to histone deacetylase inhibitors. Proc Natl Acad Sci U S A 2005; 102: 673–678.
28. Zelent A, Guidez F, Melnick A, Waxman S, Licht JD. Translocations of the RARalpha gene in acute promyelocytic leukemia. Oncogene 2001; 20: 7186–7203.
29. Warrell RP, Jr., Frankel SR, Miller WH, Jr., et al. Differentiation therapy of acute promyelocytic leukemia with tretinoin (all–trans–retinoic acid). N Engl J Med 1991; 324: 1385–1393.
30. He LZ, 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: 1321–1330.

Transfuze 2 zlom 13.6.2008 13:38 Str. 54
proLékaře.cz | 24.10.2026

31. Wang J, Hoshino T, Redner RL, Kajigaya S, Liu JM. ETO, fusion partner in t(8;21) acute myeloid leukemia, represses transcription by interaction with the human N–CoR/mSin3/HDAC1 complex. Proc Natl Acad Sci U S A 1998; 95: 10860–10865.
32. Hiebert SW, Reed–Inderbitzin EF, Amann J, Irvin B, Durst K, Linggi B. The t(8;21) fusion protein contacts co–repressors and histone deacetylases to repress the transcription of the p14ARF tumor suppressor. Blood Cells Mol Dis 2003; 30: 177–183.
33. Rosato RR, Grant S. Histone deacetylase inhibitors in clinical development. Expert Opin Investig Drugs 2004; 13: 21–38.
34. Garcia–Manero G, Yang H, Bueso–Ramos C et al. Phase I study of the histone deacetylase inhibitor vorinostat (suberoylanilide hydroxamic acid, SAHA) in patients with advanced leukemias and myelodysplastic syndromes. Blood 2007; Oct 25 [Epub ahead of print].
35. Gojo I, Jiemjit A, Trepel JB, et al. Phase 1 and pharmacologic study of MS–275, a histone deacetylase inhibitor, in adults with refractory and relapsed acute leukemias. Blood 2007 Apr 1; 109(7): 2781–90.
36. Byrd JC, Marcucci G, Parthun MR, et al. A phase 1 and pharmacodynamic study of depsipeptide (FK228) in chronic lymphocytic leukemia and acute myeloid leukemia. Blood 2005 Feb 1; 105(3): 959–67. Epub 2004 Oct 5.
37. Children's Oncology Group, Fouladi M, Furman WL, et al. Phase I study of depsipeptide in pediatric patients with refractory solid tumors: a Children's Oncology Group report. J Clin Oncol 2006 Aug 1; 24(22): 3678–85.
38. Raffoux E, Chaibi P, Dombret H, Degos L. Valproic acid and all–trans retinoic acid for the treatment of elderly patients with acute myeloid leukemia. Haematologica. 2005 Jul; 90(7): 986–8.
39. Soriano AO, 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 Oct 1;110(7):2302–8. Epub 2007 Jun 27.
40. Münster P, Marchion D, Bicaku E, et al. Phase I trial of histone deacetylase inhibition by valproic acid followed by the topoisomerase II inhibitor epirubicin in advanced solid tumors: a clinical and translational study. J Clin Oncol 2007 May 20; 25(15): 1979–85.
41. Tapan MK, Alessandra F, Farhad R, et al. A Phase I Study of the Combination of the Histone Deacetylase Inhibitor Vorinostat with Idarubicin in Advanced Acute Leukemia. 49th ASH meeting 2007.
42. Mann BS, Johnson JR, Cohen MH, Justice R, Pazdur R. FDA approval summary: vorinostat for treatment of advanced primary cutaneous T–cell lymphoma. Oncologist 2007 Oct; 12(10): 1247–52.
43. Tsapis M, Lieb M, Manzo F, et al. HDAC inhibitors induce apoptosis in glucocorticoid–resistant acute lymphatic leukemia cells despite a switch from the extrinsic to the intrinsic death pathway. Int J Biochem Cell Biol. 2007; 39(7–8): 1500–9. Epub 2007 Mar 15.
44. Miller CP, Ban K, Dujka ME, et al. NPI–0052, a novel proteasome inhibitor, induces caspase–8 and ROS–dependent apoptosis alone and in combination with HDAC inhibitors in leukemia cells. Blood 2007 Jul 1;110(1): 267–77. Epub 2007 Mar 13.
45. Madzo J, Zuna J, Muzikova K, et al. Slower molecular response to treatment predicts poor outcome in patients with TEL/AML1 positive acute lymphoblastic leukemia: prospective real–time quantitative reverse transcriptase–polymerase chain reaction study. Cancer 2003 Jan 1; 97(1): 105–13.
46. Starkova J, Madzo J, Cario G, et al. The identification of (ETV6)/RUNX1–regulated genes in lymphopoiesis using histone deacetylase inhibitors in ETV6/RUNX1–positive lymphoid leukemic cells. Clin Cancer Res. 2007 Mar 15;13(6):1726–35. Epub 2007 Feb 26.
47. Zuna J, Ford AM, Peham M, et al. TEL deletion analysis supports a novel view of relapse in childhood acute lymphoblastic leukemia. Clin Cancer Res 2004 Aug 15; 10(16): 5355–60.
48. Hong D, Gupta R, Ancliff P, et al. Initiating and cancer–propagating cells in TEL–AML1–associated childhood leukemia. Science 2008 Jan 18; 319(5861): 336–9.

Prof. MUDr. Jan TRKA, Ph.D.
vedoucí Laboratorního centra
Klinika dětské hematologie a onkologie
UK v Praze, 2. lékařská fakulta a FN v Motole
V Úvalu 84
150 06 Praha 5
e-mail: jan.trka@lfmotol.cuni.cz

Došlo do redakce: 10. 2. 2008
Přijato: 11. 3. 2008