

Received: 03.02.2018
Accepted: 26.07.2018
Published: 05.12.2018

Postępy w badaniach nad inhibitorami deacetylaz histonów jako lekami przeciwnowotworowymi

Advances in studies on histone deacetylase inhibitors as anticancer drugs

Katarzyna Lipska¹, Agata A. Filip², Anna Gumieniczek¹

¹Katedra i Zakład Chemii Leków Uniwersytet Medyczny w Lublinie

²Zakład Genetyki Nowotworów z Pracownią Cytogenetyczną, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

Streszczenie

Inhibitory deacetylaz histonów (IDH), wpływając na poziom acetylacji histonów, powodują zmiany w kondensacji chromatyny, a następnie zmieniają ekspresję genów odpowiedzialnych za przebieg cyklu komórkowego i różnicowanie. Dlatego mogą być skuteczne w terapii chorób nowotworowych. Dotychczas potwierdzono taką aktywność dla ponad 15 IDH, a kilka z nich zostało zarejestrowanych w USA oraz Europie, głównie z cytostatykami lub radioterapią. Dla kilku IDH są prowadzone duże badania kliniczne oceniające skuteczność ich stosowania w monoterapii oraz nowych połączeniach. Inne związki o podobnej aktywności, syntetyczne i naturalne, są oceniane w badaniach przedklinicznych.

IDH tworzą grupę związków zróżnicowanych pod względem struktury chemicznej, aktywności biologicznej oraz swoistości w stosunku do poszczególnych klas deacetylaz. Większość związków aktywnych wobec klasycznych HDAC klasy I, II i IV (metaloprotein zależnych od jonów Zn^{2+}) charakteryzuje obecność takich elementów struktury jak grupa wiążąca jony Zn^{2+} , część łącznikowa oraz nakrywająca. Uwzględniając grupę wiążącą jony Zn^{2+} , klasyczne IDH można podzielić na krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe, kwasy hydroksamowe, cykliczne peptydy oraz benzamidy. Natomiast inhibitory sirtuin (SIRT), czyli deacetylaz klasy III zależnych od dinukleotydu nikotynamidoadeninowego, to najczęściej małowczątkowe pochodne nikotynamidu i β -naftolu.

W artykule przedstawiono najważniejsze informacje dotyczące IDH jako związków o aktywności przeciwnowotworowej. Omówiono ich zróżnicowaną strukturę chemiczną, aktywność wobec poszczególnych klas HDAC, dodatkowe skutki terapeutyczne oraz działania niepożądane. Przeglądu dokonano uwzględniając piśmiennictwo z ostatnich pięciu lat (2013-2017).

Słowa kluczowe:

deacetylazy histonów (HDAC) • sirtuiny (SIRT) • inhibitory deacetylaz histonów (IDH) • krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe • kwasy hydroksamowe • cykliczne peptydy • benzamidy • inhibitory sirtuin • nowe związki syntetyczne i naturalne • terapia nowotworów

Summary

Inhibitors of histone deacetylases (HDIs), by affecting the process of histone acetylation, lead to changes in chromatin condensation, and in consequence, to changes in the expression of numerous genes responsible for the cell cycle and differentiation. Therefore, they can be effective in the treatment of cancer. The antitumor activity for over 15 HDIs has been confirmed so far, and some of them have been approved in the USA and Europe, mainly in combination with cytostatics

or radiotherapy. For several HDIs, large clinical trials are being carried out to estimate their effectiveness, in monotherapy and new combinations. Other synthetic and natural compounds with HDI activity are tested in preclinical studies.

HDIs differ in terms of chemical structure, biological activity and specificity in relation to individual HDACs. The compounds active against classic HDACs (Zn^{2+} -dependent metalloproteins) are usually characterized by the presence the Zn^{2+} binding group, the linker part and the capping group. Taking into account the type of Zn^{2+} binding group, classic HDIs are classified as short-chain fatty acids, hydroxamic acids, cyclic peptides and benzamides. In turn, the nicotinamide adenine dinucleotide-dependent SIRT inhibitors are small molecules, mostly nicotinamide and β -naphthol derivatives.

The presented paper summarizes the most important information regarding the use of HDIs as anticancer drugs, regarding their diversified chemical structure, activity against HDACs, additional therapeutic properties and side effects. The review was made taking into account the literature from the last five years (2013-2017).

Keywords: **histone deacetylases (HDACs) • histone deacetylase inhibitors (HDIs) • sirtuins (SIRTs) • short-chain fatty acids • hydroxamic acids • cyclic peptides • benzamides • SIRTs inhibitors • new synthetic and natural compounds • anticancer therapy**

GICID 01.3001.0012.7749
DOI: 10.5604/01.3001.0012.7749

Word count: –
Tables: 1
Figures: 5
References: 75

Adres autorki: prof. dr hab. n. farm. Anna Gumieniczek, Katedra i Zakład Chemii Leków Uniwersytet Medyczny w Lublinie, ul. Jaczewskiego 4, 20-090 Lublin; e-mail: anna.gumieniczek@umlub.pl

Wykaz skrótów: **ALL** – ostra białaczka limfoblastyczna, **AML** – ostra białaczka szpikowa, **AZA-5** – aza-2'-deoksycytyna, **CLL** – przewlekła białaczka limfocytowa, **CML** – ostra białaczka szpikowa, **CTCL** – chłoniak skórny T-komórkowy, **EMA** – European Medicines Agency, **+ER** – rak piersi hormonozależny, **–ER** – rak piersi hormononiezależny, **FDA** – Food and Drug Administration, **HAT** – acetylotransferazy histonów, **HCC** – rak wątrobowokomórkowy, **HDAC** – deacetylazy histonów, **HDIs** – histone deacetylase inhibitors, **HL** – chłoniak Hodgkina, **IDH** – inhibitory deacetylaz histonów, **JAK2** – kinaza Janusa 2, **KW** – kwas walproinowy, **LMP** – drobnobrodawkowaty guz jajnika o małej złośliwości, **MDS** – zespoły mielodysplastyczne, **MPN** – nowotwór mieloproliferacyjny, **NSCLC** – niedrobnokomórkowy rak płuca, **OEC** – nabłonkowy rak jajnika, **PFS** – czas przeżycia wolny od progresji, **PTCL** – chłoniak T-komórkowy, **SAR** – badania struktura-aktywność, **SIRT** – sirtuina, **SIRTs** – sirtuins, **TDP-A** – tailandepsyna A, **TSA** – trichostatyna A

WSTĘP

Modyfikacja białek histonowych związanych z DNA jest ważnym mechanizmem epigenetycznym wpływającym na prawidłowy rozwój komórki. Jedną z takich modyfikacji jest acetylacja i deacetylacja cząsteczek lizyny obecnych w histonach, z udziałem enzymów z klasy acetylotransferaz histonów (HAT) i deacetylaz histonów (HDAC), powodująca zmiany w strukturze chromatyny [73]. W procesie acetylacji katalizowanej przez HAT neutralizowane są dodatnio naładowane grupy aminowe lizyny, a to ułatwia dostęp do DNA czynnikiem transkrypcji i koaktywatorom. Natomiast HDAC są odpowiedzialne za usunięcie grupy acetylowej z cząsteczek

lizyny, powodując ściślejsze upakowanie DNA i wyciszenie transkrypcji oraz ekspresji genów [4]. Podwyższony poziom acetylacji histonów indukuje proces apoptozy, podczas gdy zwiększona deacetylacja histonów może być powiązana z transformacją nowotworową, przez hamowanie genów regulatorowych w komórkach nowotworowych [23].

Dotychczas opisano 18 ludzkich HDAC, które pod względem aktywności enzymatycznej, umiejscowienia w komórce oraz homologii w stosunku do deacetylaz drożdży podzielono na dwie rodziny i cztery klasy [40]. Pierwszą rodzinę tworzą „klasyczne” deacetylazy, które są metaloproteinami zależnymi od jonów Zn^{2+} , podczas

gdy do drugiej rodziny i jednocześnie III klasy HDAC są zaliczane enzymy zależne od dinukleotydu nikotynamidoadeninowego czyli sirtuiny (SIRT).

Klasyczne HDAC podzielono na klasy I, II i IV. Do klasy I należą HDAC 1, 2, 3 i 8 umiejscowione głównie w jądrze komórkowym. Odpowiadają za przeżycie i proliferację komórek. Klasę II podzielono na dwie podgrupy, IIa (HDAC 4, 5, 7 i 9) i IIb (HDAC 6 i 10). Enzymy klasy II są umiejscowione głównie w cytoplazmie, ale wykazują zdolność przemieszczania się między cytoplazmą a jądrem. Według danych piśmiennictwa mutacje w obrębie genu HDAC4 zidentyfikowano w licznych rakach piersi i jelita grubego [41]. Jedynym przedstawicielem klasy IV jest HDAC11, zlokalizowana w jądrze komórkowym, mająca w swojej strukturze elementy wspólne z enzymami klas I i II. Jest zaangażowana m.in. w regulację ekspresji interleukiny 10 i czynnika licencjonującego replikację DNA Cdt1 [4].

Do klasy III HDAC zalicza się 7 enzymów zwanych sirtuinami (SIRT1-SIRT7), które są umiejscowione w cytoplazmie, jądrze oraz mitochondrium i odgrywają istotną rolę w takich procesach jak naprawa DNA, transkrypcja, apoptoza oraz stan zapalny [18]. Można je podzielić na klasy: I (SIRT1, SIRT2 i SIRT3), II (SIRT4), III (SIRT5) oraz IV (SIRT6 i SIRT7).

MECHANIZM DZIAŁANIA INHIBITORÓW DEACETYLAZ HISTONÓW

Inhibitory deacetylaz histonów (IDH) powodują wzmożoną acetylację zarówno histonów, jak i niehistonowych białek chromatyny [59]. W wyniku zwiększonej acetylacji histonów dochodzi do rozluźnienia struktury chromatyny, a to zwiększa dostępność DNA dla czynników transkrypcyjnych i przywraca ekspresję nieprawidłowo wyciszonych genów, istotnych dla funkcjonowania komórki [32]. W tym mechanizmie IDH mogą przywracać „uśpioną” ekspresję genów regulatorowych w komórkach nowotworowych, co jest podstawą zastosowania ich jako leków przeciwnowotworowych. Ponadto modyfikacja histonów może wpływać na wiele innych procesów związanych z DNA, takich jak jego replikacja czy naprawa. Jednak, IDH oddziałując na niehistonowe białka, np. czynniki transkrypcyjne, białka wiążące DNA, cząsteczki sygnałowe, czy białka chaperonowe, mogą odgrywać istotną rolę w przebiegu wielu procesów komórkowych [59], regulując zarówno proces transkrypcji, jak też inne procesy, np. różnicowanie komórek, zatrzymanie cyklu komórkowego, apoptozę, nekrozę i autofagię [39]. Niektórzy autorzy wskazują na selektywne działanie IDH ukierunkowane tylko na komórki nowotworowe [25]. Jedną z hipotez tłumaczy powyższe działanie większymi zakłóceniami epigenetycznych mechanizmów regulacyjnych w komórkach nowotworowych w porównaniu do komórek prawidłowych [14].

IDH są grupą związków zróżnicowanych pod względem struktury chemicznej, aktywności biologicznej oraz swoistości w stosunku do poszczególnych klas HDAC, tj. w stosunku do klasy I, II i IV (klasyczne IDH) oraz klasy

III (inhibitory sirtuin). Poznane dotychczas IDH mogą oddziaływać z niektórymi klasami deacetylaz (inhibitory selektywne) bądź z różnymi klasami tych enzymów (pan-inhibitory) [32].

INHIBITORY HDAC KLAS I, II I IV

Większość związków z tej grupy charakteryzuje obecność podobnych funkcjonalnie elementów struktury, takich jak grupa wiążąca jony Zn^{2+} , hydrofobowa część łącznikowa (przeważnie struktura aromatyczna lub liniowa z co najmniej jednym pierścieniem aromatycznym) oraz grupa nakrywająca (na ogół o charakterze aromatycznym). Obecność grupy nakrywającej umożliwia połączenie inhibitora z obrzeżem katalitycznego tunelu HDAC, hydrofobowy łącznik odpowiada za jego odpowiednie ułożenie w tunelu, a obecność grupy chelatującej jony Zn^{2+} umożliwia zablokowanie enzymu [38].

Pod względem struktury chemicznej klasyczne IDH podzielono na cztery grupy, krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe, kwasy hydroksamowe, cykliczne peptydy oraz benzamidy [32]. Obecność grupy karboksylowej i amidowej w cząsteczce IDH wiąże się z mniejszą aktywnością wobec HDAC w porównaniu do pochodnych kwasów hydroksamowych, prawdopodobnie ze względu na występujące dla tych struktur słabsze działanie wiążące jony Zn^{2+} . W badaniach na nowotworowych liniach komórkowych z zastosowaniem trzech substancji, w których domeną wiążącą jony Zn^{2+} był odpowiednio kwas hydroksamowy, grupa amidowa lub karboksylowa, obserwowano istotną różnicę w aktywności wyrażonej jako wartość IC_{50} , tj. IC_{50} wobec HDAC1-3 oraz HDAC6 < 5 nM dla pochodnej kwasu hydroksamowego, IC_{50} wobec HDAC1 = 0,22 μ M dla pochodnej benzamidowej oraz IC_{50} wobec HDAC1 = 39 μ M dla pochodnej kwasu tłuszczowego [41]. W przypadku cyklicznego peptydu, gdzie grupą wiążącą jony Zn^{2+} jest ugrupowanie disiarczkowe (po redukcji do grup sulfhydrylowych), wartości IC_{50} wynosiły odpowiednio 36 nM wobec HDAC1, 47 nM wobec HDAC2, 510 nM wobec HDAC4 oraz 14 μ M wobec HDAC6 [62]. Modyfikacje części łącznikowej łańcuchami o różnej długości, nasyconymi lub nienasyconymi oraz podstawnikami cyklicznymi i aromatycznymi, także wpływają na różnice w aktywności, podobnie jak modyfikacje w obrębie grupy nakrywającej. Badania SAR (struktura – aktywność) wykazały, że IDH zawierające aromatyczną grupę w części nakrywającej mają większą aktywność hamującą w stosunku do HDAC [41].

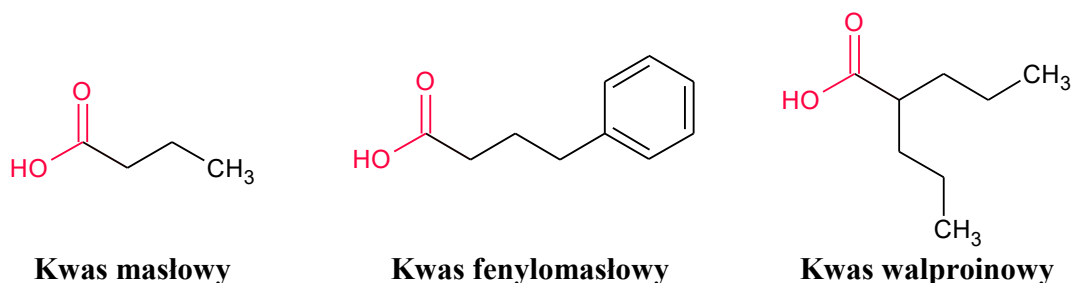
KRÓTKOŁAŃCUCHOWE KWASY TŁUSZCZOWE

W krótkołańcuchowych kwasach tłuszczowych, aktywność hamująca wobec deacetylaz jest stosunkowo niewielka. Przede wszystkim ze względu na niewielką długość łańcucha, co ogranicza możliwość kontaktu z powierzchnią katalitycznego tunelu HDAC. Istnieją

Tabela 1. Wybrane inhibitory deacetylaz histonów (IDH) w badaniach przedklinicznych i klinicznych

Grupa IDH	IDH	Klasa HDAC	Terapia skojarzona	Status badania przedklinicznego lub klinicznego	Piśm.
KRÓTKOŁAŃCUCHOWE KWASY TŁUSZCZOWE	kwas masłowy	I, II	-	II faza – liczne terapie	[18]
	kwas fenylomasłowy	I, II	-	I faza – liczne terapie	[18]
	kwas walproinowy	I, IIa	-	II faza – liczne terapie, m.in. guzy neuroendokrynne	[41]
			5-azacytydyna, tretynoina	II faza – AML, MDS	[49]
			bewacyzumab	I faza – rak jelita grubego, prostaty, żołądka, przełyku	[41]
KWASY HYDROKSAMOWE	trichostatyna A	pan	-	badania przedkliniczne	[18]
			bortezomib	III faza – szpiczak plazmocytowy	[16]
			-	II faza – OEC, LMP	[37]
			karboplatyna, paklitaksel	II faza – OEC	[17]
	gjiwinostat	pan	-	II faza – MPN	[50]
			hydroksymocznik	II faza – czerwienica prawdziwa	[20]
	resminostat	pan	-	I i II faza – HCC	[18]
			-	II faza – oporny HL	[41]
	abeksinostat	pan	-	II faza – chłoniak B-komórkowy	[18]
			pazopanib	I faza – guzy lite	[41]
kwizynostat	pan	-	I faza – szpiczak plazmocytowy	[8]	
rocilinostat	II	-	I faza – szpiczak plazmocytowy	[8]	
pracinostat	pan	-	II faza – mielofibroza, zaawansowane guzy lite	[41, 48]	
		azacytydyna	II faza – AML	[22]	
CYKLICZNE PEPTYDY	spiruchostatyna	I	-	U937	[51]
	azumamid	I	-	chłoniak Burkitta	[60]
	largazol	I	-	różne linie komórek nowotworowych	[41]
BENZAMIDY	entinostat	I	-	II faza – rak piersi, HL, NSCLC, III faza – +ER	[18]
			eksemestan	II faza – +ER	[70]
	mocetinostat	I, IV	-	I i II faza – liczne terapie, m.in. AML, CML, ALL, MDS, II faza – HL	[59, 71]
	tacedynalina	I	-	III faza – NSCLC, rak trzustki	[18]
INHIBITORY SIRT	nikotynamid	pan	-	III faza – rak krtani	[18]
	sirtinol	SIRT 1, 2	-	badania przedkliniczne	[18]
	kambinol	SIRT 1, 2	-	badania przedkliniczne	[18]

ALL – ostra białaczka limfoblastyczna, **AML** – ostra białaczka szpikowa, **CML** – ostra białaczka szpikowa, **+ER** – rak piersi hormonozależny, **HCC** – rak wątrobowokomórkowy, **HL** – chłoniak Hodgkina, **LMP** – drobnobrodawkowaty guz jajnika o małej złośliwości; **MDS** – zespoły mielodysplastyczne, **MPN** – nowotwór mieloproliferacyjny, **NSCLC** – niedrobnokomórkowy rak płuca, **OEC** – nabłonkowy rak jajnika, **SIRT** – sirtuiny



Ryc. 1. Struktura chemiczna wybranych inhibitorów deacetylaz histonów (IDH) z grupy krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych (kolorem czerwonym oznaczono grupę wiążącą jony Zn²⁺)

hipotezy, że krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe pośredniczą w hamowaniu HDAC przez nieswoiste oddziaływania hydrofobowe z resztami powierzchniowymi enzymu znajdującymi się przy wejściu do tunelu i/lub w regionie hydrofobowym wewnątrz tunelu [41].

Kwas masłowy i kwas fenylomasłowy

Jako pierwszy IDH z grupy krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych został opisany kwas masłowy [6]. Wykazano, że jego sól sodowa (maślan sodu), przez wpływ na strukturę chromatyny, umożliwia łatwiejszy dostęp do DNA białek związanych z transkrypcją [13]. W dalszych badaniach wykazano brak swoistości działania kwasu masłowego w procesie deacetylacji histonów (inhibitor klasy I i II), potwierdzając jego dodatkowy wpływ na metylację DNA oraz fosforylację i metylację białek, co może zwiększać toksyczność komórek prawidłowych [3].

Skuteczność maślanu sodu oceniono w terapii wielu guzów litych [26]. Potwierdzono m.in. istotne działanie na komórki raka jelita grubego, gdzie wykazano zahamowanie proliferacji oraz indukcję autofagii i apoptozy komórek nowotworowych [72]. Badania prowadzone na ludzkich komórkach raka piersi MCF-7 również potwierdziły jego działanie antyproliferacyjne zależne od dawki i czasu [35]. W terapii skojarzonej działanie przeciwnowotworowe maślanu sodu oceniano w połączeniu z panobinostatem w leczeniu chorych z rakiem piersi – wykazano nasilenie ekspresji cząsteczki miR-31 (mikroRNA-31), co prowadziło do nasilenia procesu starzenia się komórek przez hamowanie białka BIM1 (bis-indolylmaleimide-based protein kinase C inhibitor 1) [10].

Krótki alifatyczny łańcuch w strukturze kwasu masłowego (ryc. 1) nie zapewnia dodatkowych oddziaływań ze strukturą HDAC (brak grupy nakrywającej). Jednak zwiększenie siły działania można osiągnąć przez wprowadzenie rodnika aromatycznego do łańcucha alifatycznego [41]. Otrzymano w ten sposób kwas

fenylomasłowy (ryc. 1) znalazł zastosowanie m.in. w eksperymentalnej terapii ostrej białaczki promielocytowej [64]. Inne badania dotyczące aktywności kwasu masłowego i fenylomasłowego opisano w tabeli 1.

Kwas walproinowy

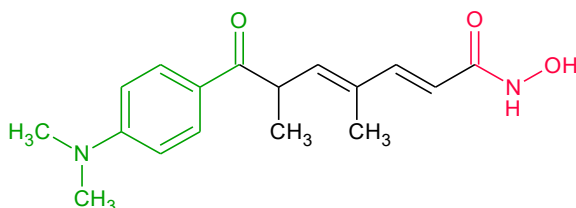
Podobnie jak kwas masłowy, kwas walproinowy (KW) nie zawiera w strukturze grupy nakrywającej (ryc. 1). Grupa karboksylowa jest grupą słabiej wiążącą jony Zn²⁺ w porównaniu do pochodnych kwasów hydroksamowych. Jednocześnie grupa karboksylowa może wpływać na selektywność tego inhibitora w stosunku do poszczególnych deacetylaz. Potwierdzono bowiem, że KW hamuje HDAC klasy I i IIa [24, 41]. Wykazano, że w obecności KW, w warunkach *in vitro* oraz *in vivo*, dochodzi do hiperacetylacji histonów H3 i H4 oraz blokowania centrum katalitycznego HDAC [55].

Związek poddano licznym badaniom przedklinicznym oraz klinicznym, w monoterapii jak i z różnymi lekami przeciwnowotworowymi [59]. KW przebadano zarówno pod kątem leczenia chorych z nowotworami hematologicznymi, jak i guzów litych (tabela 1). W terapii ostrej białaczki szpikowej (AML) oraz zespołów mielodysplastycznych (MDS) osiągnięto obiecujące wyniki z odsetkiem odpowiedzi średnio u 24% pacjentów [24]. Ponadto znaczącą skuteczność (odsetek odpowiedzi na poziomie 42%) oraz bezpieczeństwo terapii uzyskano w skojarzeniu KW z 5-azacytydyną oraz tretynołą w II fazie badań klinicznych dotyczących terapii AML i MDS [49]. Pozytywną odpowiedź uzyskano w II fazie badań klinicznych w guzach neuroendokrynnych, wykazując wpływ KW na aktywację sygnalizacji Notch1 [41]. Wyniki stosowania KW w zaawansowanych guzach litych, m.in. raku piersi, odbytu, czerniaku oraz niedrobnokomórkowym raku płuca (NSCLC), nie były jednak jednoznaczne [24]. Stosując KW w terapii skojarzonej z bewacyzumabem, potwierdzono jego skuteczność u chorych z rakiem jelita grubego, stercza, żołądka i przełyku. W badaniach tych stabilizacja choroby utrzymywała się powyżej 6 miesięcy [41].

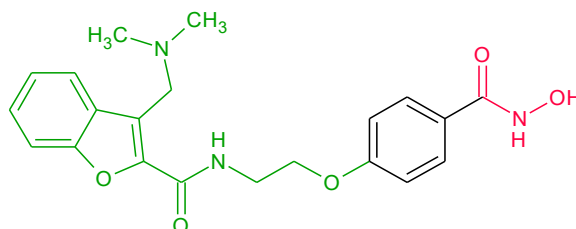
POCHODNE KWASÓW HYDROKSAMOWYCH

IDH będące pochodnymi kwasów hydroksamowych są efektywnymi chelatorami jonów Zn^{2+} , dlatego większość z nich jest aktywnych już w stężeniach nanomolowych. Wiele nowych pochodnych z tej grupy oparto na

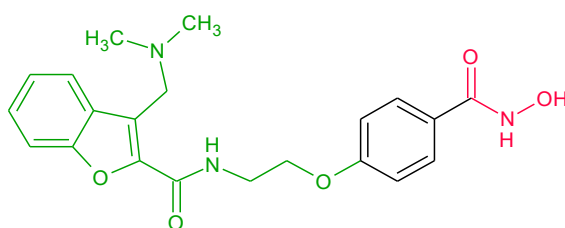
strukturze worinostatu, modyfikując cząsteczkę w części nakrywającej oraz części łącznikowej (ryc. 2). Elementy struktury wprowadzone do części łącznikowej to np. łańcuch nienasycony z rodnikiem aromatycznym (belinostat, panobinostat, pracinostat, resminostat) lub tylko rodnik aromatyczny (abeksinostat, giwinostat) [41].



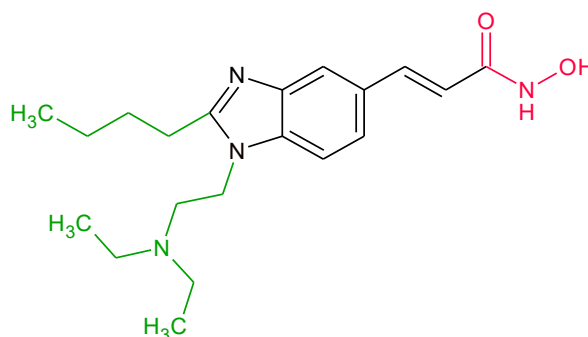
Trichostatyna A



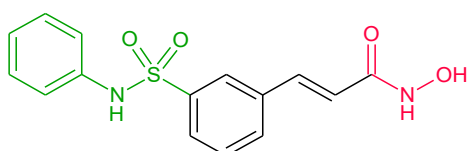
Worinostat



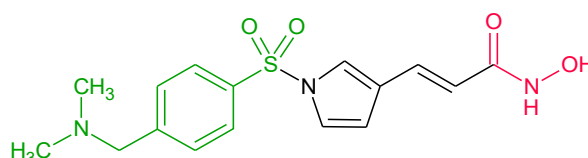
Abeksinostat



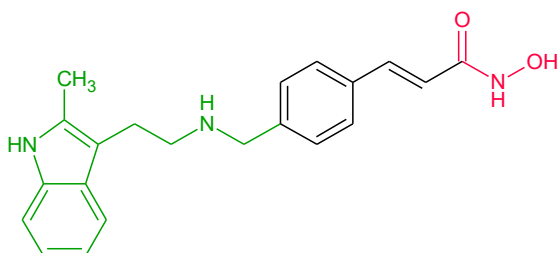
Pracinostat



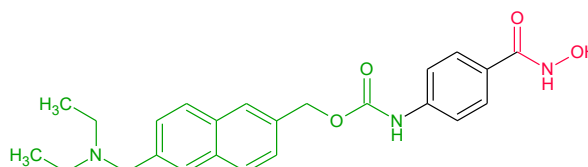
Belinostat



Resminostat



Panobinostat



Giwinostat

Ryc. 2. Struktura chemiczna wybranych inhibitorów deacetylaz histonów (IDH) z grupy kwasów hydroksamowych (kolorem czerwonym oznaczono grupę wiążącą jony Zn^{2+} , kolorem zielonym część nakrywającą, kolorem czarnym część łącznikową)

Trichostatyna A

Trichostatyna A (TSA) jest związkiem wyizolowanym z bakterii *Streptomyces hygroscopicus*, który już w nanomolowych stężeniach wykazuje właściwości IDH, zwłaszcza w stosunku do II klasy HDAC [36, 57]. Wykazano, że TSA nie tylko hamuje aktywność HDAC, ale wpływa także na zatrzymanie cyklu komórkowego w fazie G1 i G2 oraz indukuje różnicowanie komórek [41]. Inne badania dowiodły, że TSA jest silnym inhibitorem wzrostu ludzkich komórek raka piersi [13]. TSA zmniejsza także ekspresję białek z rodziny BCL-2, a to prowadzi do indukcji apoptozy, m.in. w komórkach chłoniaka [24]. W terapii TSA w połączeniu z 5-aza-2'-deoksytydyną (AZA) na modelu mysim, hamowała rozwój raka piersi hormononiezależnego (-ER) w większym stopniu niż AZA w monoterapii [69]. Inne badania dotyczące aktywności przeciwnowotworowej TSA opisano w tabeli 1.

Worinostat (kwas suberoilanoilidohydroksamowy, SAHA)

Worinostat jest najlepiej przebadanym klasycznym IDH, zaliczanym do pan-inhibitorów. W 2006 r. został zaakceptowany przez Food and Drug Administration (FDA) do stosowania w chłoniaku skórnym T-komórkowym (CTCL) [32, 75]. Rejestrację oparto na wynikach wielośrodkowego badania klinicznego fazy IIB, gdzie uzyskano 30% odpowiedzi u pacjentów z CTCL, u których nie wykazano poprawy stanu klinicznego po wcześniej zastosowanych terapiach [43]. W leczeniu chorych z nowotworami hematologicznymi, worinostat, poza zastosowaniem w terapii CTCL, został także wskazany jako lek w chłoniakach niezziarniczych. The National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology™ [42] wymienia go jako lek polecany pacjentom z zespołem Sezary'ego lub ziarniniakiem grzybiastym, u których inne terapie okazały się nieskuteczne bądź stwierdzono obecność niekorzystnych czynników prognostycznych [24]. W chłoniaku Hodgkina (HL) stwierdzono jednak ograniczoną aktywność tego związku [32]. Wyniki badań dotyczących stosowania worinostatu w monoterapii guzów litych również wskazują na małą skuteczność leku [7]. Jednak obiecujące okazały się wyniki leczenia pacjentów z glejakiem wielopostaciowym, które potwierdziły możliwość zastosowania tej substancji w monoterapii [21].

Worinostat poddano także ocenie w kilku schematach terapii skojarzonej. Obiecujące wyniki randomizowanego badania klinicznego z podwójną ślepą próbą III fazy dla terapii łączonej z bortezomibem przyczyniły się do kontynuowania badań nad leczeniem skojarzonym szpiczaka plazmocytozy. Odnotowano wówczas czas przeżycia wolny od progresji (PFS) na poziomie 7,63 miesiąca w grupie z zastosowanym worinostatem oraz PFS równe 6,83 miesiąca w grupie placebo [16]. Ponadto zadowalające wyniki otrzymano w NSCLC, w połączeniu worinostatu z paklitakselem i karboplatyną. Uwzględniając powyższe doniesienia, worinostat jest uważany za lek

o dobrej tolerancji i dużej aktywności przeciwnowotworowej, który jest jeszcze testowany w licznych badaniach klinicznych [24].

Belinostat

Związek ten nie wykazuje swoistej aktywności wobec wybranej klasy HDAC, jednak już w nanomolowych stężeniach ujawnia właściwości antyproliferacyjne oraz proapoptotyczne na komórki nowotworowe [55]. W 2014 r. belinostat został zaakceptowany przez FDA do zwalczania chłoniaków T-komórkowych (PTCL) [34, 75]. Rejestrację oparto na wynikach wielośrodkowego badania klinicznego, w którym poddano ocenie wyniki leczenia 120 pacjentów z PTCL, u których wykazano oporność bądź nawroty choroby po wcześniejszej terapii; odsetek odpowiedzi wynosił 25,8% [2].

Mniejszą skuteczność osiągnięto po zastosowaniu belinostatu w monoterapii, zarówno odpornej, jak i nawrotowej AML [28]. Jednak obiecujące wyniki osiągnięto w II fazie badań klinicznych, w zastosowaniu belinostatu w terapii nabłonkowego raka jajnika (OEC) opornego na pochodne platyny oraz drobnobrodawkowego guza jajnika o małej złośliwości (LMP). W badaniach wzięło udział 18 pacjentów z OEC oraz 14 pacjentów z LMP; w OEC średni PFS wynosił 2,3 miesiąca, a LMP 13,4 miesiąca [37]. Ponadto, w 2012 r. w badaniach klinicznych II fazy, udokumentowano skuteczność belinostatu w terapii skojarzonej z karboplatyną i paklitakselem w leczeniu pacjentów z OEC (odsetek odpowiedzi na poziomie 7,4%, a PFS równe 3,3 miesiąca) [17]. Przedstawiono także korzystne wyniki badań nad stosowaniem belinostatu z cisplatyną, doksorubicyną oraz cyklofosfamidem w nowotworach nabłonka grasicy [58]. Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania belinostatu w monoterapii oraz w terapii skojarzonej są w dalszym ciągu poddawane ocenie w licznych badaniach klinicznych [24].

Panobinostat

Panobinostat, podobnie jak belinostat, nie wykazuje selektywności względem poszczególnych klas HDAC [55]. Jest pierwszym IDH zaakceptowanym do nowotworów hematologicznych. W 2015 r. został zarejestrowany przez FDA do szpiczaka plazmocytozy [25]. Zatwierdzenie przez FDA zostało oparte na wynikach badań klinicznych III fazy przeprowadzonych u chorych z nawrotowym lub nawrotowym i opornym szpiczakiem [33]. Panobinostat uzyskał także rejestrację w Europie w 2015 r. do zwalczania szpiczaka plazmocytozy w połączeniu z bortezomibem i deksametazonem [19]. Badania wykazały, że panobinostat z bortezomibem i deksametazonem znacząco wpływa na czas przeżycia. PFS po zastosowaniu panobinostatu wynosił średnio 12 miesięcy, a w porównaniu z placebo (bez panobinostatu) 8,1 miesiąca [33]. Wykazano także dużą aktywność panobinostatu u chorych z AML, MDS oraz ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL), chociaż obserwowano u niektórych chorych działania niepożądane w postaci przedłużenia odcinka QTcF

w elektrokardiogramie [24]. Obiecujące wyniki uzyskano także po zastosowaniu panobinostat w ziarnicy, międzybłoniaku (mesothelioma), drobnokomórkowym raku płuc [12] oraz raku gruczołu krokowego opornym na leczenie kastracyjne [66]. Przeprowadzone badania wykazały, że panobinostat silnie oddziałuje na ekspresję licznych genów odpowiedzialnych m.in. za apoptozę, regulację immunologiczną oraz angiogenezę, co umacnia jego rolę w terapii przeciwnowotworowej [57].

Giwinostat

Giwinostat jest pochodną kwasu hydroksamowego, zaliczaną do pan-inhibitorów, która wykazuje aktywność w HL, przewlekłej białaczce limfocytowej (CLL) oraz szpiczaku plazmocytowym. Związek został przebadany zarówno w monoterapii, jak i z innymi lekami przeciwnowotworowymi [41]. W II fazie badań klinicznych potwierdzono skuteczność i bezpieczeństwo stosowania giwinostat u chorych z nowotworami mieloproliferacyjnymi (MPN), u których stwierdzono mutację genu kodującego enzym cytoplazmatyczny zwany kinazą Janusa 2 (JAK2) [50]. W przeprowadzonych badaniach *in vitro*, wykazano synergizm działania giwinostat u chorych z mutacją JAK2. Dowiedziono wówczas nasilenie działania cytotoksycznego oraz zwiększonej apoptozy komórek nowotworowych, która wynosiła 35,8-75,3% [1]. Ponadto, wieloośrodkowe, otwarte badania kliniczne II fazy wykazały dużą skuteczność (współczynnik odpowiedzi 55%) oraz dobrą tolerancję dla tego połączenia, u chorych z czerwienicą prawdziwą [20].

Resminostat

W przypadku resminostat u aktywności pan-inhibitora, przeprowadzone badania kliniczne I i II fazy wykazały silne działanie proapoptotyczne oraz hamujące wzrost komórek u chorych z rakiem wątrobowokomórkowym (HCC). Wykazano także pozytywne wyniki leczenia u chorych z HCC po zastosowaniu połączenia resminostat z sorafenibem. Ponadto, II faza badań klinicznych przeprowadzona u chorych z opornym HL potwierdziła dużą skuteczność oraz bezpieczeństwo tego inhibitora [41].

Abeksinostat

Abeksinostat jest nowym przedstawicielem IDH zaliczanym do pan-inhibitorów, który wykazał szeroki zakres działania przeciwnowotworowego w badaniach przedklinicznych. W badaniach *in vitro*, przeprowadzonych na liniach komórkowych neuroblastomy, abeksinostat zarówno jako pojedyncza substancja oraz w połączeniu z bortezomibem nasilał proces apoptozy [54]. Badania kliniczne I fazy po zastosowaniu abeksinostat w połączeniu z pazopanibem u chorych z guzami litymi wykazały stabilizację choroby [41]. Inne badania dotyczące zastosowania abeksinostat u chorych z nowotworami opisano w tabeli 1.

Pracinostat

Pracinostat jako nowy związek o aktywności IDH zaliczany do pan-inhibitorów został przebadany w II fazie badań klinicznych u chorych z mielofibrozą, gdzie wykazał względną skuteczność [48]. W innych badaniach II fazy, skuteczność pracinostat była oceniana w zaawansowanych guzach litych, gdzie również wykazano istotną skuteczność leku, a także możliwość zastosowania tego związku u dzieci [41]. W terapii skojarzonej pracinostat został poddany ocenie w połączeniu z azacytydyną. Randomizowane badania II fazy z podwójnie ślepej próbą przeprowadzone u chorych z AML wykazały dużą aktywność przeciwnowotworową tych dwóch związków podanych razem. PFS oszacowano na 11 miesięcy w grupie z pracinostatem oraz na 9 miesięcy w grupie placebo [22]. Wyniki otrzymane w opisanych badaniach umożliwiły FDA wydanie opinii określającej pracinostat jako potencjalnie przełomową terapię AML [15].

Inne pochodne kwasów hydroksamowych o aktywności hamującej wobec HDAC opisano w tabeli 1.

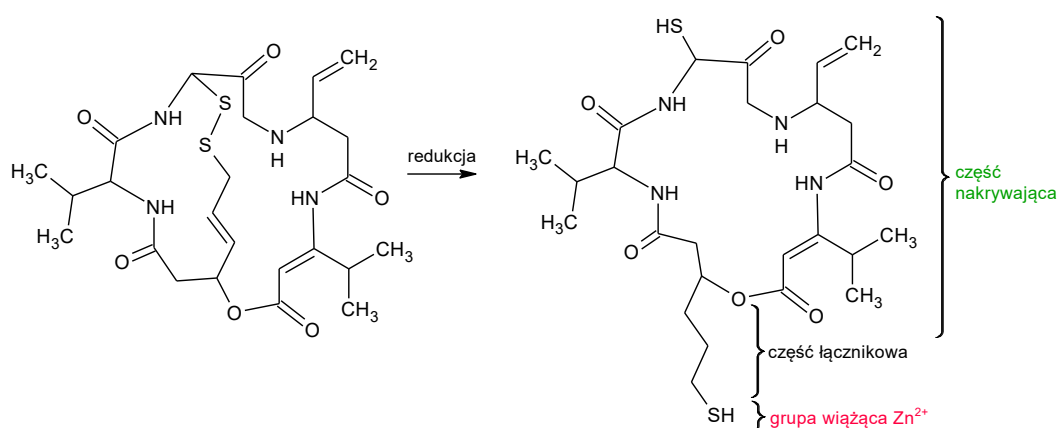
CYKLIczne PEPTYDY

Romidepsyna (depsypeptyd)

Romidepsyna zawiera w strukturze dużą część nakrywającą o budowie peptydowej oraz unikalny motyw strukturalny wiążący jony Zn^{+2} , w postaci wiązania disiarczkowego ulegającego redukcji *in vivo* do dwóch grup sulfhydrylowych (ryc. 3) [55].

Romidepsyna jest naturalnym produktem wyizolowanym z bakterii *Chromobacterium violaceum* [24]. Wykazuje selektywne działanie jako inhibitor HDAC klasy I. W 2009 r. FDA zarejestrowała romidepsynę jako lek w terapii CTCL, a w 2011 r. w terapii PTCL [55, 75]. W pierwszym przypadku, zatwierdzenie przez FDA oparto na wynikach wieloośrodkowych badań klinicznych II fazy, w których poddano ocenie 167 pacjentów z nawrotowym, opornym na leczenie lub zaawansowanym CTCL. Odsetek odpowiedzi wynosił 34%, w tym w 6% uzyskano całkowitą remisję [24]. Rejestrację PTCL poprzedziła analiza wyników dwóch równoległych badań z udziałem chorych, u których zawiódła co najmniej jedna wcześniejsza terapia. Romidepsyna indukowała pełną i trwałą odpowiedź we wszystkich głównych podtypach PTCL, niezależnie od liczby i rodzajów wcześniejszych terapii, z odsetkiem odpowiedzi 25% [11]. Jednak nie wykazano istotnego działania przeciwnowotworowego tego leku w przewlekłej białaczce szpikowej (CML), AML, MDS, czy szpiczaku plazmocytowym [29], podobnie jak u chorych z rakiem stercza, odbytu, nerek oraz płuc [32, 59].

Wyniki badań przedklinicznych wskazują, że romidepsyna, zarówno pojedynczo, jak i w połączeniu z paklitakselem, skutecznie eliminuje guzy pierwotne oraz przerzuty tworzone przez komórki linii SUM149 IBC w modelu zapalnego raka piersi [52]. Po zastosowaniu



Ryc. 3. Aktywacja metaboliczna romidepsyny

romidepsyny z bortezomibem, przedstawiono obiecujące wyniki świadczące o hamowaniu proliferacji komórek nowotworowych NSCLC [27]. Lek ten jest obecnie poddawany ocenie w ponad 30 badaniach klinicznych, zarówno w monoterapii, jak i z różnymi lekami, przede wszystkim w chłoniakach z obwodowych komórek T [41]. Inne związki o strukturze cyklicznego peptydu opisano w tabeli 1.

BENZAMIDY

Do grupy benzamidów o aktywności IDH zalicza się entinostat, mocetinostat oraz tacedynalinę (tabela 1) [18]. Do aktywności tych pochodnych najważniejsza jest obecność ugrupowania orto-aminoanilidu w części wiążącej jony Zn^{2+} (ryc. 4). Grupa aminowa w pozycji orto prawdopodobnie odgrywa zasadniczą rolę w wiązaniu inhibitora w miejscu aktywnym HDAC [41].

Entinostat

Entinostat jest selektywnym inhibitorem HDAC klasy I [45]. Przeprowadzono wiele badań przedklinicznych i klinicznych, które dowiodły dużej aktywności przeciwnowotworowej tego związku, m.in. w przewlekłej białaczce limfocytowej (CLL), ALL, NSCLC, raku nerki, jelita grubego oraz czerniaku z przerzutami [41]. Najnowsze badania wykazały również dobrą skuteczność entinostatu w raku piersi. Wyniki świadczyły o widocznym zmniejszeniu poziomu TICs (komórki inicjujące nowotwór) w komórkach potrójnie ujemnego raka piersi, co może wskazywać na zapobieganie tworzeniu się przerzutów [53]. W terapii z kwasem 13-*cis*-retinowym osiągnięto stabilność u pacjentów z rakiem gruczołu krokowego, trzustki i nerek [41]. Ponadto obiecujące wyniki osiągnięto w połączeniu entinostatu z erlotynibem u pacjentów z zaawansowanym NSCLC [18]. W randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniu II fazy dowiedziono, że entinostat w połączeniu z eksemesta-

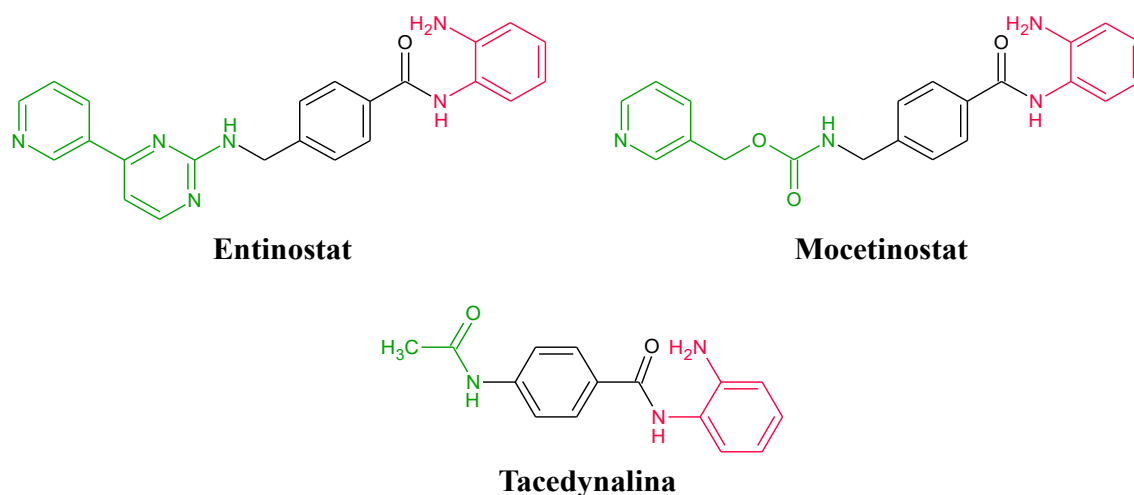
nem jest dobrze tolerowany i wykazuje dużą aktywność przeciwnowotworową u chorych z hormonozależnym (+ER) rakiem piersi. Uzyskano wówczas PFS równe 4,3 miesiąca [70]. Inne badania dotyczące zastosowania entinostatu w terapii nowotworów opisano w tabeli 1.

Mocetinostat

Mocetinostat jest jednym z najnowszych IDH z grupy benzamidów, inhibitorem HDAC klasy I i klasy IV [46]. Przeprowadzone badania kliniczne I i II fazy potwierdziły dużą aktywność przeciwnowotworową oraz dobrą tolerancję mocetinostatu u chorych z nawrotową lub oporną na leczenie AML, CML, MDS, ALL, rozlanym chłoniakiem z dużych limfocytów B, chłoniakiem grudkowym i chłoniakiem ziarnicznym oraz zaawansowanymi guzami litymi [59]. Obiecujące wyniki osiągnięto także w II fazie badań klinicznych u chorych z nawrotowym HL, w których potwierdzono dużą skuteczność oraz niewielką toksyczność tej substancji [71]. Mocetinostat wykazał jednak ograniczoną aktywność u chorych z CLL [18]. Zalecane jest zatem leczenie z innymi lekami przeciwnowotworowymi, np. 5-azacytydyną [32]. W badaniach przedklinicznych udowodniono nasilenie aktywności przeciwnowotworowej mocetinostatu po zastosowaniu go w połączeniu z MC1568 (selektywny inhibitor HDAC klasy IIA) lub tubastatyną A (selektywny inhibitor HDAC6) [63]. Inne związki o strukturze benzamidowej opisano w tabeli 1.

INHIBITORY HDAC KLASY III (INHIBITORY SIRTUIN)

Inhibitory sirtuin są piątą grupą IDH. Poznane dotychczas związki z tej grupy to małowczątkowe pochodne nikotynamidu i β -naftolu, a także benzamidu oraz lizyny. Obecnie jest prowadzonych wiele badań nad rozwojem tej grupy. Jednocześnie wiele badań dotyczy lepszego poznania funkcji sirtuin oraz ich molekularnych mechanizmów działania [18].



Ryc. 4. Struktura chemiczna wybranych inhibitorów deacetylaz histonów (IDH) z grupy benzamidów (kolorem czerwonym oznaczono grupę wiążącą jony Zn^{2+} , kolorem zielonym część nakrywającą, a kolorem czarnym część łącznikową)

Nikotynamid

Nikotynamid (ryc. 5) jest najwcześniej poznanym inhibitorem SIRT. Potwierdzono jego aktywność wobec SIRT1, SIRT2, SIRT5 oraz SIRT6 w stężeniach 50-184 μM . Wykazano, że nikotynamid może hamować różnicowanie i nasilać apoptozę komórek białaczkowych, a także hamować wzrost komórek raka stercza [61]. Prowadzone są także badania kliniczne nad skutecznością nikotynamidu w raku skóry, płuc i krtani [18].

Sirtinol

Sirtinol jest pochodną β -naftolu (ryc. 5) i należy do selektywnych inhibitorów SIRT1 oraz SIRT2. W badaniach *in vitro* jego aktywność wobec SIRT1 wyrażona wartością IC_{50} wynosi 40 μM [61]. Wykazano, że związek ten hamuje wzrost komórek nowotworowych, m.in. komórek raka piersi MCF-7 oraz płuc H1299. Ponadto sirtinol przejawia działanie proapoptotyczne w komórkach ostrej białaczki T-komórkowej [30] oraz indukuje autofagiczną śmierć komórkową w nowotworowej linii monocytowej THP-1 [56]. Dowiedzono również, że skojarzenie sirtinolu z kamptotecyną i cisplatyną nasila apoptozę i znacznie hamuje wzrost komórek nowotworowych [44]. Inne badania aktywności przeciwnowotworowej sirtinolu opisano w tabeli 1.

Kambinol

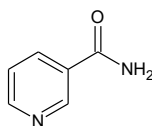
Kambinol, podobnie jak sirtinol, jest pochodną β -naftolu (ryc. 5) selektywnie hamującą SIRT1 ($IC_{50} = 56 \mu M$) oraz SIRT2 ($IC_{50} = 59 \mu M$). Wykazano, że kambinol nasila acetylację protoonkogenu BCL6 w komórkach chłoniaka

Burkitta. Powoduje to akumulację nieaktywnego acetylowanego BLC6, zatrzymanie cyklu komórkowego, a następnie apoptozę tych komórek [30]. Inne badania aktywności przeciwnowotworowej kambinolu opisano w tabeli 1.

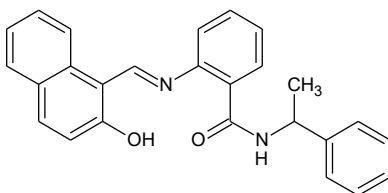
IDH POCHODZENIA NATURALNEGO

Rozwój badań nad związkami o aktywności IDH doprowadził do odkrycia wielu nowych związków występujących w środowisku naturalnym (tabela 1). Poza opisaną wcześniej TSA, naturalną pochodną kwasu hydroksamowego i romidepsyną naturalną pochodną o budowie cyklicznego peptydu, odkryto wiele innych związków o ważnej aktywności. Wymienić tu należy azumamid otrzymany z gąbki morskiej *Mycale izuensis* oraz apicydynę wyizolowaną z rodzaju *Fusarium*. Dużo uwagi poświęca się largazolowi otrzymanemu z cyjanobakterii *Symploca* sp., spiruchostatynie wyizolowanej z *Pseudomonas* sp., a zwłaszcza tailandepsynie A (TDP-A) wyizolowanej z *Burkholderia thailandensis* [41]. TDP-A jest selektywnym inhibitorem I klasy HDAC o obiecującym potencjale terapeutycznym [65]. Już w nanomolowych stężeniach wykazuje istotną aktywność antyproliferacyjną w wielu liniach komórek nowotworowych [67]. Ponadto udowodniono dużą skuteczność TDP-A w modelu heteroprzeszczepu raka piersi MDA-MB-231; przewyższała działanie romidepsyny w dobrze tolerowanych dawkach [68].

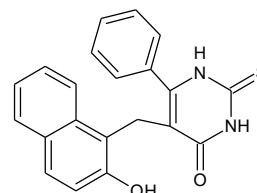
Aktywność hamująca wobec różnych HDAC została potwierdzona dla kilku znanych roślinnych substancji aktywnych, np. dla resweratrolu z czerwonych winogron i jego pochodnej z jagód, piceatanolu. Kilka związków organicznych zawierających siarkę, jak disiarczki dial-



Nikotynamid



Sirtinol



Kambinol

Ryc. 5. Struktura chemiczna wybranych inhibitorów sirtuin

lilu i merkaptan allilu obecne w czosnku oraz sulforan obecny w kielkach brokuła, hamują aktywność HDAC w wielu rodzajach komórek nowotworowych, m.in. w komórkach raka okrężnicy, stercza i raka piersi [41].

NOWE IDH

Doniesienia literaturowe wskazują na ciągły rozwój badań nad nowymi IDH. Badania dotyczą dwóch strategii projektowania lub poszukiwania takich związków, obejmując albo wysoce selektywne inhibitory albo takie, które oddziałują selektywnie na różne grupy enzymów [75]. Doprowadziło to do powstania nowych grup IDH zawierających różne grupy chelatujące jony Zn^{+2} , jak tioestry, epoksydy, epoksyketony, tiole, ditiole, ketony czy pochodne hydroksypirydyny [41].

Wielokierunkowe działanie IDH przyczyniło się do zaprojektowania nowych związków, które hamują nie tylko HDAC, ale dodatkowo przynajmniej jeden inny enzym. Takim przykładem może być fimepinostat (CUDC 907), który jest pochodną kwasu hydroksamowego. Otrzymana struktura umożliwia hamowanie zarówno HDAC, jak i kinazy 3-fosfatydyloinozytolu [47]. Związek ten jest obecnie testowany w badaniach klinicznych I fazy w leczeniu chorych z chłoniakiem i szpiczakiem plazmocytowym [75].

TOKSYCZNOŚĆ IDH

Mimo potwierdzenia słabszych działań niepożądanych IDH w porównaniu do innych leków przeciwnowotworowych, w toku prowadzonych badań klinicznych obserwowano kilka powtarzających się dolegliwości. Jako działania niepożądane często jest zgłaszana trombocytopenia, neutropenia, anemia, przemęczenie oraz biegunka. Ponadto zgłaszano mdłości, wymioty, zaparcia i odwodnienie. Podczas badań klinicznych z zastosowaniem IDH zgłoszono kilka zgonów, m.in. po zastosowaniu mocetinostatu w leczeniu chorych z nawrotowym HL, worinostatu oraz gwinostatu [5, 41]. Wśród 4 przypad-

ków śmiertelnych w grupie pacjentów leczonych mocetinostatem, 2 przypadki zostały opisane jako związane ze stosowaną terapią [71]. W związku z tym niezbędne jest przeprowadzenie większej liczby badań przedklinicznych, aby prawidłowo oszacować i zminimalizować ryzyko ich toksyczności u pacjentów [41].

PODSUMOWANIE

Ponad 10 lat temu dwa pierwsze związki z grupy IDH zostały zaakceptowane przez FDA do leczenia chorych z CTCL. Był to worinostat oraz romidepsyna [18]. Następnie FDA rozszerzyła rejestrację romidepsyny o terapię PTCL [59]. W ostatnim czasie FDA zaaprobowała następną dwa IDH, belinostat jako lek w terapii PTCL (2014) oraz panobinostat w terapii szpiczaka plazmocytozowego (2015) [25]. W 2015 r. panobinostat uzyskał także rejestrację w Europie w terapii szpiczaka z bortezomibem i deksametazonem [19].

Obecnie prowadzi się około 80 badań klinicznych związków z zastosowaniem różnych IDH w guzach litych oraz nowotworach hematologicznych. Wiele badań jest ukierunkowanych na terapię kojarzącą IDH z cytostatykami, inhibitorami aromatazy, lekami wyciszającymi mechanizmy oporności komórkowej oraz z promieniowaniem jonizującym, co umożliwi bardziej swoiste działanie wobec danego nowotworu oraz większą skuteczność terapii [9, 25].

Inne związki o podobnej aktywności są testowane w badaniach przedklinicznych. Według danych piśmiennictwa, badaniom podlega obecnie kilkadziesiąt związków syntetycznych, najczęściej analogów pierwszych IDH, a także liczna grupa związków pochodzenia naturalnego. Najnowsze badania dowodzą, że działanie przeciwnowotworowe IDH zależy od rodzaju nowotworu oraz zastosowanej dawki i czasu terapii [31]. Istotny wpływ może wywierać oporność komórek spowodowana mutacją istotnych genów oraz dotychczas niezidentyfikowane zakłócenia wewnątrzkomórkowych szlaków sygnałowych [25].

PIŚMIENICTWO

- [1] Amaru Calzada A., Pedrini O., Finazzi G., Leoni F., Mascagni P., Introna M., Rambaldi A., Golay J.: Givinostat and hydroxyurea synergize in vitro to induce apoptosis of cells from JAK2V617F myeloproliferative neoplasm patients. *Exp. Hematol.*, 2013; 41: 253-260
- [2] Amiri-Kordestani L., Luchenko V., Peer C.J., Ghafourian K., Reynolds J., Draper D., Frye R., Woo S., Venzon D., Wright J., Skarulis M., Figg W.D., Fojo T., Bates S.E., Piekarczyk R.L.: Phase I trial of a new schedule of romidepsin in patients with advanced cancers. *Clin. Cancer Res.*, 2013; 19: 4499-4507
- [3] Archer S.Y., Hodin R.A.: Histone acetylation and cancer. *Curr. Opin. Genet. Dev.*, 1999; 9: 171-174
- [4] Basset S.A., Barnett M.P.: The role of dietary histone deacetylases (HDACs) inhibitors in health and disease. *Nutrients*, 2014; 6: 4273-4301
- [5] Bishton M.J., Harrison S.J., Martin B.P., McLaughlin N., James C., Josefsson E.C., Henley K.J., Kile B.T., Prince H.M., Johnstone R.W.: Deciphering the molecular and biologic processes that mediate histone deacetylase inhibitor-induced thrombocytopenia. *Blood*, 2011; 117: 3658-3668
- [6] Boffa L.C., Vidali G., Mann R.S., Allfrey V.G.: Suppression of histone deacetylation in vivo and in vitro by sodium butyrate. *J. Biol. Chem.*, 1978; 253: 3364-3366
- [7] Bradley D., Rathkopf D., Dunn R., Stadler W.M., Liu G., Smith D.C., Pili R., Zwiebel J., Scher H., Hussain M.: Vorinostat in advanced prostate cancer patients progressing on prior chemotherapy (National Cancer Institute Trial 6862): Trial results and interleukin-6 analysis: A study by the Department of Defense Prostate Cancer Clinical Trial Consortium and University of Chicago Phase 2 Consortium. *Cancer*, 2009; 115: 5541-5549
- [8] Ceccacci E., Minucci S.: Inhibition of histone deacetylases in cancer therapy: lessons from leukaemia. *Br. J. Cancer*, 2016; 114: 605-611
- [9] Chiu H.W., Yeh Y.L., Wang Y.C., Huang W.J., Ho S.Y., Lin P., Wang Y.J.: Combination of the novel histone deacetylase inhibitor YCW1 and radiation induces autophagic cell death through the downregulation of BNIP3 in triple-negative breast cancer cells in vitro and in an orthotopic mouse model. *Mol. Cancer*, 2016; 15: 46
- [10] Cho J.H., Dimri M., Dimri G.P.: MicroRNA-31 is a transcriptional target of histone deacetylase inhibitors and a regulator of cellular senescence. *J. Biol. Chem.*, 2015; 290: 10555-10567
- [11] Coiffier B., Pro B., Prince H.M., Foss F., Sokol L., Greenwood M., Caballero D., Borchmann P., Morschhauser F., Wilhelm M., Pinter-Brown L., Padmanabhan S., Shustov A., Nichols J., Carroll S. i wsp.: Results from a pivotal, open-label, phase II study of romidepsin in relapsed or refractory peripheral T-cell lymphoma after prior systemic therapy. *J. Clin. Oncol.*, 2012; 30: 631-636
- [12] Crisanti M.C., Wallace A.F., Kapoor V., Vandermeers F., Dowling M.L., Pereira L.P., Coleman K., Campling B.G., Fridlender Z.G., Kao G.D., Albelda S.M.: The HDAC inhibitor panobinostat (LBH589) inhibits mesothelioma and lung cancer cells in vitro and in vivo with particular efficacy for small cell lung cancer. *Mol. Cancer Ther.*, 2009; 8: 2221-2231
- [13] Damaskos C., Garpis N., Valsami S., Kontos M., Spartalis E., Kalampokas T., Kalampokas E., Athanasiou A., Moris D., Daskalopoulou A., Davakis S., Tsourouflis G., Kontzoglou K., Perrea D., Nikiteas N., Dimitroulis D.: Histone deacetylase inhibitors: An attractive therapeutic strategy against breast cancer. *Anticancer Res.*, 2017; 37: 35-46
- [14] Dawson M.A., Kouzarides T.: Cancer epigenetics: from mechanism to therapy. *Cell*, 2012; 150: 12-27
- [15] DiGiulio S.: FDA grants breakthrough therapy designation for pracinostat in combination with azacytidine. <https://journals.lww.com/oncology-times/blog/fdaactionsandupdates/pages/post.aspx?PostID=200> (23.01.2018)
- [16] Dimopoulos M., Siegel D.S., Lonial S., Qi J., Hajek R., Facon T., Rosinol L., Williams C., Blacklock H., Goldschmidt H., Hungria V., Spencer A., Palumbo A., Graef T., Eid J.E.: Vorinostat or placebo in combination with bortezomib in patients with multiple myeloma (VANTAGE 088): A multicentre, randomised, double-blind study. *Lancet Oncol.*, 2013; 14: 1129-1140
- [17] Dizon D.S., Damstrup L., Finkler N.J., Lassen U., Celano P., Glasspool R., Crowley E., Lichenstein H.S., Knoblach P., Penson R.T.: Phase II activity of belinostat (PXD-101), carboplatin, and paclitaxel in women with previously treated ovarian cancer. *Int. J. Gynecol. Cancer*, 2012; 22: 979-986
- [18] Eckschlagler T., Plch J., Stiborova M., Hrabeta J.: Histone deacetylase inhibitors as anticancer drugs. *Int. J. Mol. Sci.*, 2017; 18: E1414
- [19] European Medicines Agency. Science Medicines Health; http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003725/human_med_001895.jsp&mid=WC0b01ac058001d124 (25.01.2018)
- [20] Finazzi G., Vannucchi A.M., Martinelli V., Ruggeri M., Nobile F., Specchia G., Pogliani E.M., Olimpieri O.M., Fioritoni G., Musolino C., Cilloni D., Sivera P., Barosi G., Finazzi M.C., Di Tollo S. i wsp.: A phase II study of givinostat in combination with hydroxycarbamide in patients with polycythaemia vera unresponsive to hydroxycarbamide monotherapy. *Br. J. Haematol.*, 2013; 161: 688-694
- [21] Galanis E., Jaekle K.A., Maurer M.J., Reid J.M., Ames M.M., Hardwick J.S., Reilly J.F., Loboda A., Nebozhyn M., Fantin V.R., Richon V.M., Scheithauer B., Giannini C., Flynn P.J., Moore D.F. Jr. i wsp.: Phase II trial of vorinostat in recurrent glioblastoma multiforme: a north central cancer treatment group study. *J. Clin. Oncol.*, 2009; 27: 2052-2058
- [22] Garcia-Manero G., Montalban-Bravo G., Berdeja J.G., Abaza Y., Jabbour E., Essell J., Lyons R.M., Ravandi F., Maris M., Heller B., DeZern A.E., Babu S., Wright D., Anz B., Boccia R. i wsp.: Phase 2, randomized, double-blind study of pracinostat in combination with azacitidine in patients with untreated, higher-risk myelodysplastic syndromes. *Cancer*, 2017; 123: 994-1002
- [23] Gomulak P., Błasiak J.: Znaczenie modyfikacji histonów w transformacji nowotworowej. *Postępy Biochem.*, 2012; 58: 292-301
- [24] Grabarska A., Dmoszyńska-Graniczka M., Nowosadzka E., Stepułak A.: Inhibitory deacetylaz histonów – mechanizmy działania na poziomie molekularnym i zastosowania kliniczne. *Postępy Hig. Med. Dośw.*, 2013; 67: 722-735
- [25] Halsall J.A., Turner B.M.: Histone deacetylase inhibitors for cancer therapy: An evolutionarily ancient resistance response may explain their limited success. *Bioassays*, 2016; 38: 1102-1110
- [26] Jazirehi A.R.: Regulation of apoptosis-associated genes by histone deacetylase inhibitors: implications in cancer therapy. *Anticancer Drugs*, 2010; 21: 805-813
- [27] Karthik S., Sankar R., Varunkumar K., Ravikumar V.: Romidepsin induces cell cycle arrest, apoptosis, histone hyperacetylation and reduces matrix metalloproteinases 2 and 9 expression in bortezomib sensitized non-small cell lung cancer cells. *Biomed. Pharmacother.*, 2014; 68: 327-334
- [28] Kirschbaum M.H., Foon K.A., Frankel P., Ruel C., Pulone B., Tuscano J.M., Newman E.M.: A phase 2 study of belinostat (PXD101) in patients with relapsed or refractory acute myeloid leukemia or patients over the age of 60 with newly diagnosed acute myeloid leukemia: a California Cancer Consortium Study. *Leuk. Lymphoma*, 2014; 55: 2301-2304
- [29] Klimek V.M., Fircanis S., Maslak P., Guernah I., Baum M., Wu N., Panageas K., Wright J.J., Pandolfi P.P., Nimer S.D.: Tole-

- rability, pharmacodynamics, and pharmacokinetics studies of depsiptide (romidepsin) in patients with acute myelogenous leukemia or advanced myelodysplastic syndromes. *Clin. Cancer Res.*, 2008; 14: 826-832
- [30] Kozako T, Suzuki T, Yoshimitsu M, Arima N, Honda S, Soeda S: Anticancer agents targeted to sirtuins. *Molecules*, 2014; 19: 20295-20313
- [31] Kretsovali A., Hadjimichael C., Charmpilas N.: Histone deacetylase inhibitors in cell pluripotency, differentiation, and reprogramming. *Stem Cells Int.*, 2012; 2012: 184154
- [32] Lakshmaiah K.C., Jacob L.A., Aparna S., Lokanatha D., Saldanha S.C.: Epigenetic therapy of cancer with histone deacetylase inhibitors. *J. Cancer Res. Ther.*, 2014; 10: 469-478
- [33] Laubach J.P., Moreau P., San-Miguel J.F., Richardson P.G.: Panobinostat for the treatment of multiple myeloma. *Clin. Cancer Res.*, 2015; 21: 4767-4773
- [34] Lee H.Z., Kwitkowski V.E., Del Valle P.L., Ricci M.S., Saber H., Habtemariam B.A., Bullock J., Bloomquist E., Li Shen Y., Chen X.H., Brown J., Mehrotra N., Dorff S., Charlab R., Kane R.C. i wsp.: FDA approval: belinostat for the treatment of patients with relapsed or refractory peripheral T-cell lymphoma. *Clin. Cancer Res.*, 2015; 21: 2666-2670
- [35] Li L., Sun Y., Liu J., Wu X., Chen L., Ma L., Wu P.: Histone deacetylase inhibitor sodium butyrate suppresses DNA double strand break repair induced by etoposide more effectively in MCF-7 cells than in HEK293 cells. *BMC Biochem.*, 2015; 16: 2
- [36] Lobera M., Madauss K.P., Pohlhaus D.T., Wright Q.G., Trocha M., Schmidt D.R., Baloglu E., Trump R.P., Head M.S., Hofmann G.A., Murray-Thompson M., Schwartz B., Chakravorty S., Wu Z., Mander P.K. i wsp.: Selective class IIa histone deacetylase inhibition via a nonchelating zinc-binding group. *Nat. Chem. Biol.*, 2013; 9: 319-325
- [37] Mackay H.J., Hirte H., Colgan T., Covens A., MacAlpine K., Greci P., Wang L., Mason J., Pham P.A., Tsao M.S., Pan J., Zwiebel J., Oza A.M.: Phase II trial of the histone deacetylase inhibitor belinostat in women with platinum resistant epithelial ovarian cancer and micropapillary (LMP) ovarian tumors. *Eur. J. Cancer*, 2010; 46: 1573-1579
- [38] Mai A., Massa S., Rotili D., Cerbara I., Valente S., Pezzi R., Simeoni S., Ragno R.: Histone deacetylation in epigenetics: an attractive target for anticancer therapy. *Med. Res. Rev.*, 2005; 25: 261-309
- [39] Marks P.A.: Histone deacetylase inhibitors: a chemical genetics approach to understanding cellular functions. *Biochim. Biophys. Acta*, 2010; 1799: 717-725
- [40] Mercurio C., Minucci S., Pelicci P.G.: Histone deacetylases and epigenetic therapies of hematological malignancies. *Pharmacol. Res.*, 2010; 62: 18-34
- [41] Mottamal M., Zheng S., Huang T.L., Wang G.: Histone deacetylase inhibitors in clinical studies as templates for new anticancer agents. *Molecules*, 2015; 20: 3898-3941
- [42] National Comprehensive Cancer Network. NCCN Guidelines. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines (02.12.2017)
- [43] Olsen E.A., Kim Y.H., Kuzel T.M., Pacheco T.R., Foss F.M., Parker S., Frankel S.R., Chen C., Ricker J.L., Arduino J.M., Duvic M.: Phase IIb multicenter trial of vorinostat in patients with persistent, progressive, or treatment refractory cutaneous T-cell lymphoma. *J. Clin. Oncol.*, 2007; 25: 3109-3115
- [44] Peck B., Chen C.Y., Ho K.K., Di Fruscia P., Myatt S.S., Coombes R.C., Fuchter M.J., Hsiao C.D., Lam E.W.: SIRT inhibitors induce cell death and p53 acetylation through targeting both SIRT1 and SIRT2. *Mol. Cancer Ther.*, 2010; 9: 844-855
- [45] Pili R., Salumbides B., Zhao M., Altiok S., Qian D., Zwiebel J., Carducci M.A., Rudek M.A.: Phase I study of the histone deacetylase inhibitor entinostat in combination with 13-cis retinoic acid in patients with solid tumors. *Br. J. Cancer*, 2012; 106: 77-84
- [46] Prince H.M., Bishton M.J., Harrison S.J.: Clinical studies of histone deacetylase inhibitors. *Clin. Cancer Res.*, 2009; 15: 3958-3969
- [47] Qian C., Lai C.J., Bao R., Wang D.G., Wang J., Xu G.X., Atoyán R., Qu H., Yin L., Samson M., Zifcak B., Ma A.W., DellaRocca S., Borek M., Zhai H.X. i wsp.: Cancer network disruption by a single molecule inhibitor targeting both histone deacetylase activity and phosphatidylinositol 3-kinase signaling. *Clin. Cancer Res.*, 2012; 18: 4104-4113
- [48] Quintás-Cardama A., Kantarjian H., Estrov Z., Borthakur G., Cortes J., Verstovsek S.: Therapy with the histone deacetylase inhibitor pracinostat for patients with myelofibrosis. *Leuk. Res.*, 2012; 36: 1124-1127
- [49] Raffoux E., Cras A., Recher C., Boëlle P.Y., Labarthe A., Turlure P., Marolleau J.P., Reman O., Gardin C., Victor M., Maury S., Rouselot P., Malfuson J.V., Maarek O., Daniel M.T. i wsp.: Phase 2 clinical trial of 5-azacitidine, valproic acid, and all-trans retinoic acid in patients with high-risk acute myeloid leukemia or myelodysplastic syndrome. *Oncotarget*, 2010; 1: 34-42
- [50] Rambaldi A., Dellacasa C.M., Finazzi G., Carobbio A., Ferrari M.L., Guglielmelli P., Gattoni E., Salmoiraghi S., Finazzi M.C., di Tollo S., D'Urzo C., Vannucchi A.M., Barosi G., Barbui T.: A pilot study of the histone-deacetylase inhibitor givinostat in patients with JAK2V617F positive chronic myeloproliferative neoplasm. *Br. J. Haematol.*, 2010; 150: 446-455
- [51] Rehman M.U., Jawaid P., Yoshihisa Y., Li P., Zhao Q.L., Narita K., Katoh T., Kondo T., Shimizu T.: Spiruchostatin A and B, novel histone deacetylase inhibitors, induce apoptosis through reactive oxygen species-mitochondria pathway in human lymphoma U937 cells. *Chem. Biol. Interact.*, 2014, 221: 24-34
- [52] Robertson F.M., Chu K., Boley K.M., Ye Z., Liu H., Wright M.C., Moraes R., Zhang X., Green T.L., Barsky S.H., Heise C., Cristofanilli M.: The class I HDAC inhibitor romidepsin targets inflammatory breast cancer tumor emboli and synergizes with paclitaxel to inhibit metastasis. *J. Exp. Ther. Oncol.*, 2013; 10, 219-233
- [53] Schech A., Kazi A., Yu S., Shah P., Sabnis G.: Histone deacetylase inhibitor entinostat inhibits tumor-initiating cells in triple-negative breast cancer cells. *Mol. Cancer Ther.*, 2015; 14: 1848-1857
- [54] Sholler G.S., Currier E.A., Dutta A., Slavik M.A., Illenye S.A., Mendonca M.C., Dragon J., Roberts S.S., Bond J.P.: PCI-24781 (abexinostat), a novel histone deacetylase inhibitor, induces reactive oxygen species-dependent apoptosis and is synergistic with bortezomib in neuroblastoma. *J. Cancer Ther. Res.*, 2013; 2: 21
- [55] Slingerland M., Guchelaar H.J., Gelderblom H.: Histone deacetylase inhibitors: an overview of the clinical studies in solid tumors. *Anticancer Drugs*, 2014; 25: 140-149
- [56] Takeda-Watanabe A., Kitada M., Kanasaki K., Koya D.: SIRT1 inactivation induces inflammation through the dysregulation of autophagy in human THP-1 cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2012; 427: 191-196
- [57] Tan J., Cang S., Ma Y., Petrillo R.L., Liu D.: Novel histone deacetylase inhibitors in clinical trials as anti-cancer agents. *J. Hematol. Oncol.*, 2010; 3: 5
- [58] Thomas A., Rajan A., Szabo E., Tomita Y., Carter C.A., Scepura B., Lopez-Chavez A., Lee M.J., Redon C.E., Frosch A., Peer C.J., Chen Y., Piekarz R., Steinberg S.M., Trepel J.B. i wsp.: A phase I/II trial of belinostat in combination with cisplatin, doxorubicin and cyclophosphamide in thymic epithelial tumors: A clinical and translational study. *J. Clin. Cancer Res.*, 2014; 20: 5392-5402
- [59] Ververis K., Hiong A., Karagiannis T.C., Licciardi P.V.: Histone deacetylase inhibitors (HDACis): multitargeted anticancer agents. *Biologics*, 2013; 7: 47-60
- [60] Villadsen J.S., Kitiř B., Wich K., Friis T., Madsen A.S., Olsen C.A.: An azumamide C analogue without the zinc-binding functionality. *MedChemComm.*, 2014; 5: 1849-1855
- [61] Villalba J.M., Alcain F.J.: Sirtuin activators and inhibitors. *Biofactors*, 2012; 38: 349-359

- [62] Wagner F.F., Weiwer M., Lewis M.C., Holson E.B.: Small molecule inhibitors of zinc-dependent histone deacetylases. *Neurotherapeutics*, 2013, 10: 589-604
- [63] Wang G., He J., Zhao J., Yun W., Xie C., Taub J.W., Azmi A., Mohammad R.M., Dong Y., Kong W., Guo Y., Ge Y.: Class I and class II histone deacetylases are potential therapeutic targets for treating pancreatic cancer. *PLoS One*, 2012; 7, e52095
- [64] Warrell R.P. Jr., He L.Z., Richon V., Calleja E., Pandolfi P.P.: Therapeutic targeting of transcription in acute promyelocytic leukemia by use of an inhibitor of histone deacetylase. *J. Natl. Cancer Inst.*, 1998; 90: 1621-1625
- [65] Weinlander E., Somnay Y., Harrison A.D., Wang C., Cheng Y.Q., Jaskula-Sztul R., Yu X.M., Chen H.: The novel histone deacetylase inhibitor thailandepsin A inhibits anaplastic thyroid cancer growth. *J. Surg. Res.*, 2014; 190: 191-197
- [66] Welsbie D.S., Xu J., Chen Y., Borsu L., Scher H.I., Rosen N., Sawyers C.L.: Histone deacetylases are required for androgen receptor function in hormone-sensitive and castrate-resistant prostate cancer. *Cancer Res.*, 2009; 69: 958-966
- [67] Wilson A.J., Cheng Y.Q., Khabele D.: Thailandepsins are new small molecule class I HDAC inhibitors with potent cytotoxic activity in ovarian cancer cells: a preclinical study of epigenetic ovarian cancer therapy. *J. Ovarian Res.*, 2012; 5: 12
- [68] Xiao K., Li Y.P., Wang C., Ahmad S., Vu M., Kuma K., Cheng Y.Q., Lam K.S.: Disulfide crosslinked micelles of novel HDAC inhibitor thailandepsin A for the treatment of breast cancer. *Biomaterials*, 2015; 67: 183-193
- [69] Yang X., Ferguson A.T., Nass S.J., Phillips D.L., Butash K.A., Wang S.M., Herman J.G., Davidson N.E.: Transcriptional activation of estrogen receptor α in human breast cancer cells by histone deacetylase inhibition. *Cancer Res.*, 2000; 60: 6890-6894
- [70] Yardley D.A., Ismail-Khan R.R., Melichar B., Lichinitser M., Munster P.N., Klein P.M., Cruickshank S., Miller K.D., Lee M.J., Trepel J.B.: Randomized phase II, double blind, placebo-controlled study of exemestane with or without entinostat in postmenopausal women with locally recurrent or metastatic estrogen receptor-positive breast cancer progressing on treatment with a nonsteroidal aromatase inhibitor. *J. Clin. Oncol.*, 2013; 31: 2128-2135
- [71] Younes A., Oki Y., Bociek R.G., Kuruvilla J., Fanale M., Neelapu S., Copeland A., Buglio D., Galal A., Besterman J., Li Z., Drouin M., Patterson T., Ward M.R., Paulus J.K.: Mocetinostat for relapsed classical Hodgkin's lymphoma: an open-label, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol.*, 2011; 12: 1222-1228
- [72] Zhang J., Man Y., Zha L., Chen S., Li Z., Li C., Gong M., Deng H., Chu X., Chen J., Zhang Z., Mao L., Sun S.: Sodium butyrate induces endoplasmic reticulum stress and autophagy in colorectal cells: implications for apoptosis. *PLoS One*, 2016; 11: e0147218
- [73] Zhang J., Zhong Q.: Histone deacetylase inhibitors and cell death. *Cell Mol. Life Sci.*, 2014; 71: 3885-3901
- [74] Zhang L., Han Y., Jiang Q., Wang C., Chen X., Li X., Xu F., Jiang Y., Wang Q., Xu W.: Trend of histone deacetylase inhibitors in cancer therapy: isoform selectivity or multitargeted strategy. *Med. Res. Rev.*, 2015; 35: 63-84
- [75] Zwergel C., Stazi G., Valente S., Mai A.: Histone deacetylase inhibitors: updated studies in various epigenetic-related diseases. *J. Clin. Epigenet.*, 2016; 2: 1

Autorzy deklarują brak potencjalnych konfliktów interesów.