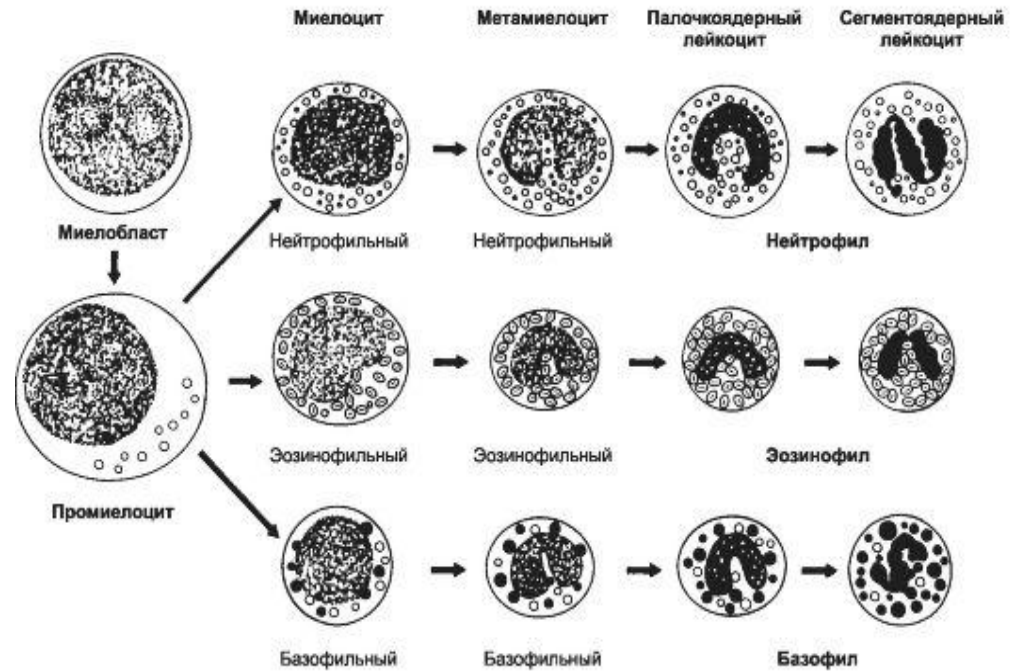
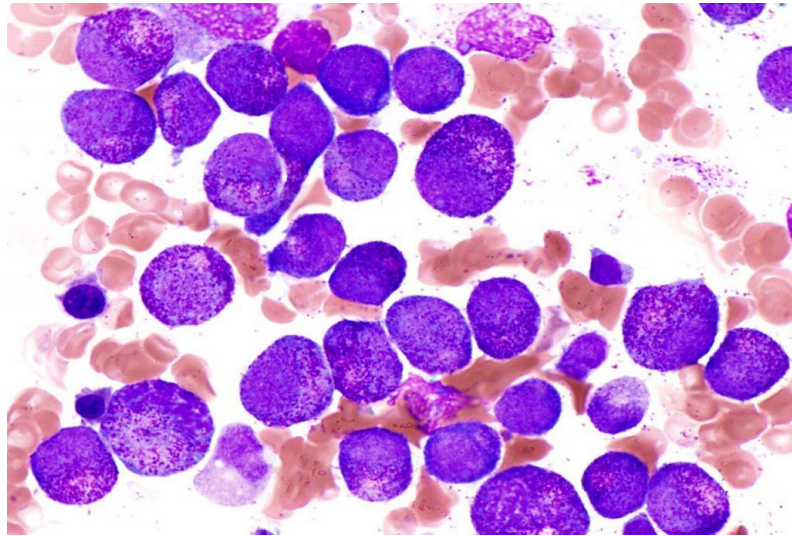


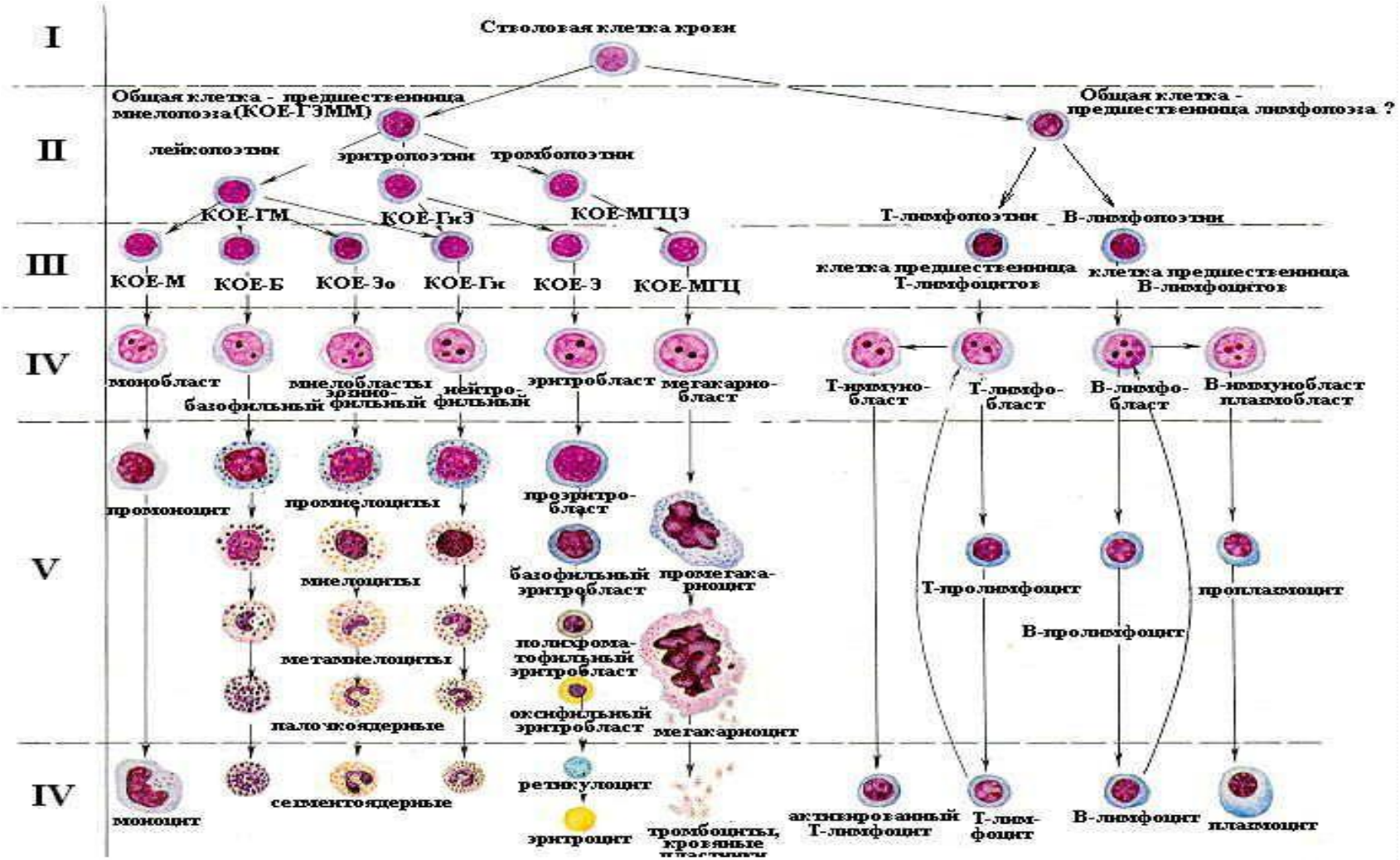
Эпигенетическая терапия острого промиелоцитарного лейкоза



Иванюта М., Ландо Е., Давыгора К.С.

Острый промиелоцитарный лейкоз





95% формирование онкогенного
фузионного протеина PML-RARalpha

+8 типов других редких хромосомных
транслокаций, формирование других
аномальных фузионных
онкопротеинов



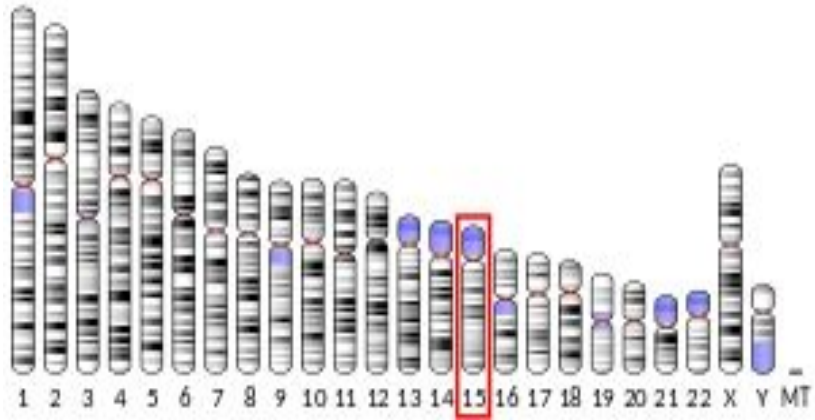
TABLE 10.1 Types of intracellular receptor

Receptor			Examples of ligands
Steroid hormone receptors	ER	oestrogen receptor	estradiol
	GR	glucocorticoid receptor	cortisol
	MR	mineralocorticoid receptor	aldosterone
	AR	androgen receptor	testosterone
	PR	progesterone receptor	progesterone
Thyroid hormone receptors	TR	thyroid hormone receptor	triiodothyronine (T3)
Retinoid receptors	RAR	retinoic acid receptor	all- <i>trans</i> -retinoic acid
	RXR	retinoic acid X receptor	9- <i>cis</i> -retinoic acid
Vitamin D receptor	VDR	vitamin D receptor	1,25-hydroxy-cholecalciferol
Lipid sensors	LXR	liver X receptor	oxysterols (e.g. hydroxycholesterols)
	FXR	farnesoid X receptor	bile acids (e.g. chenodeoxycholate)
PPAR	PPAR	peroxisome proliferator activated receptor	fatty acids, eicosanoids (LTB ₄ , PGJ ₂)

LTB₄, leukotriene B₄; PGJ₂, prostaglandin J₂.

ХРОМОСОМНАЯ МУТАЦИЯ

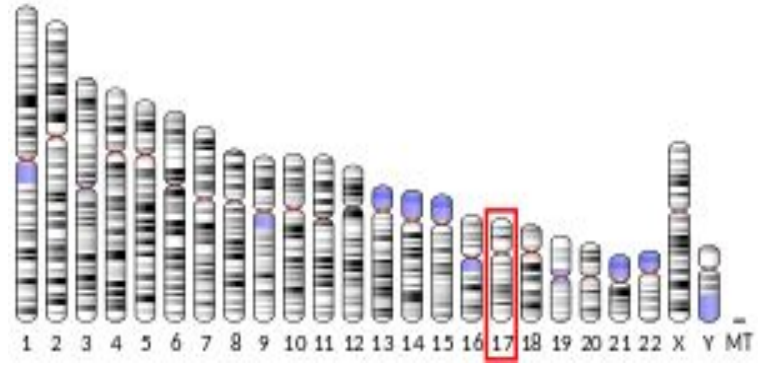
Promyelocytic leukemia protein (PML)



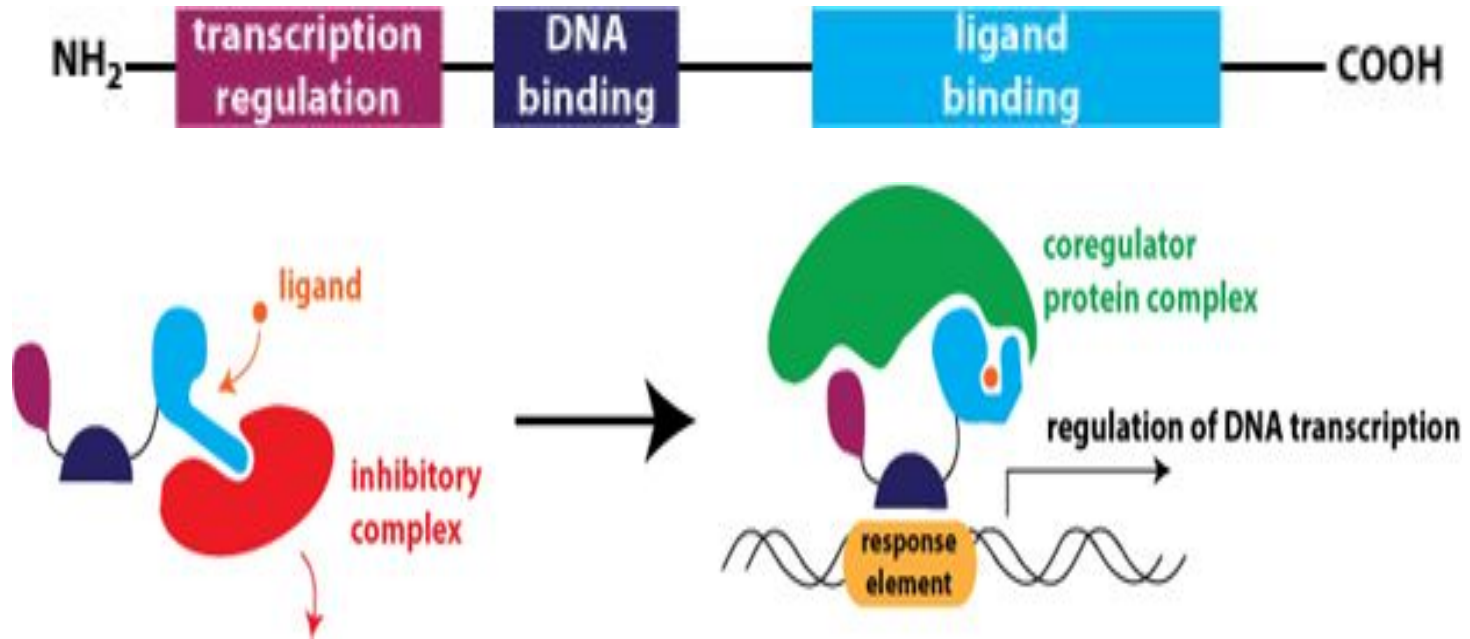
Retinoic acid receptor alpha (RAR- α)

RARA gene

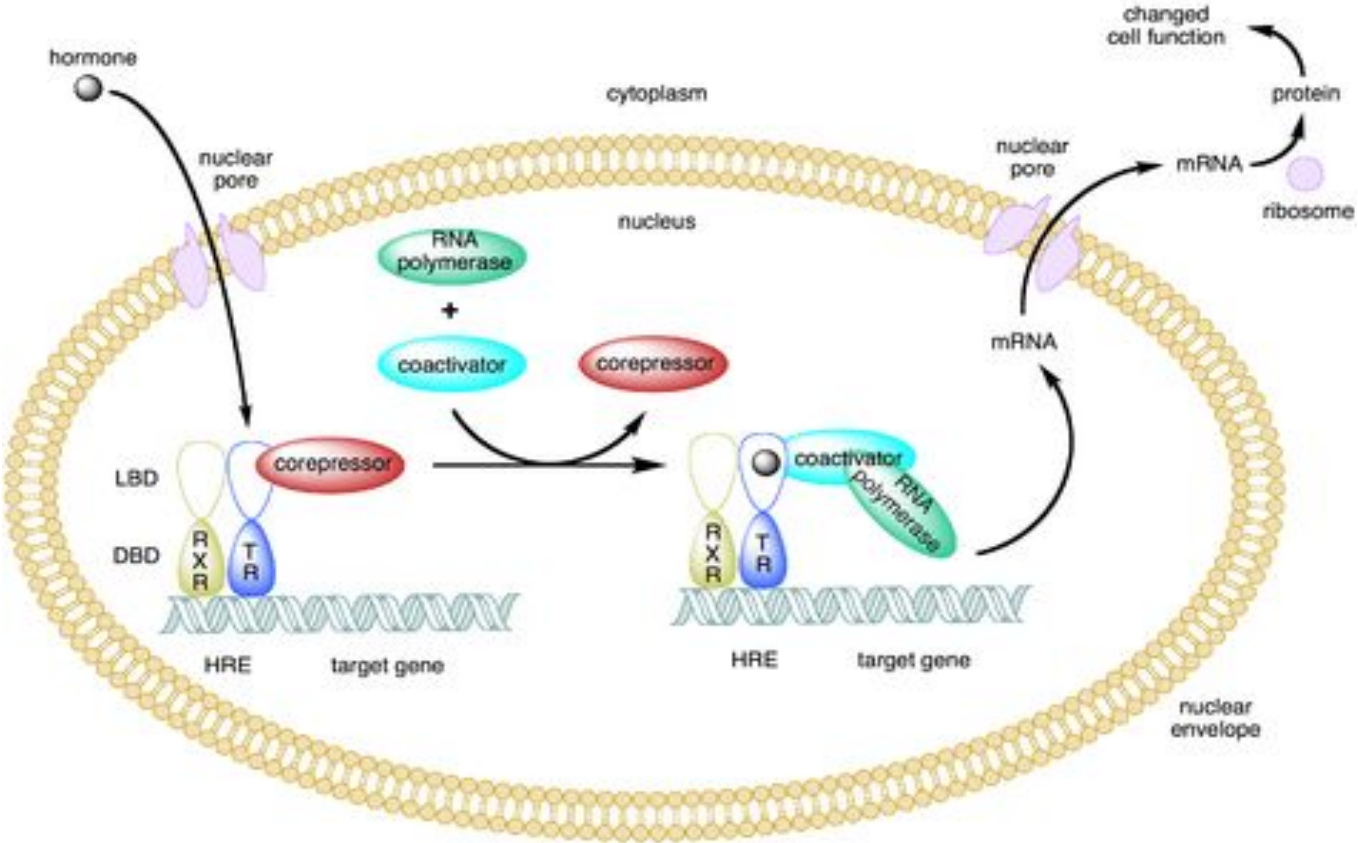
NR1B1 (nuclear receptor subfamily 1, group B, member 1)



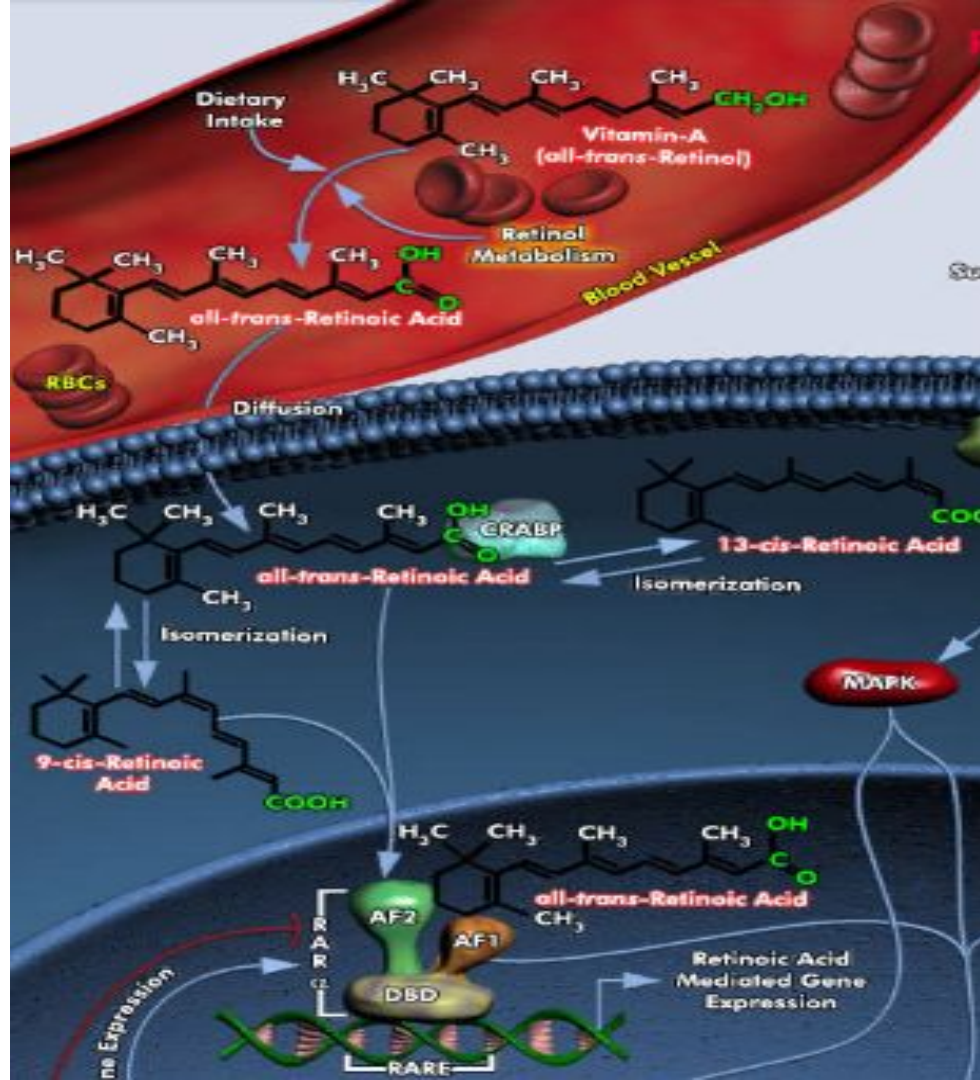
Строение ядерного рецептора

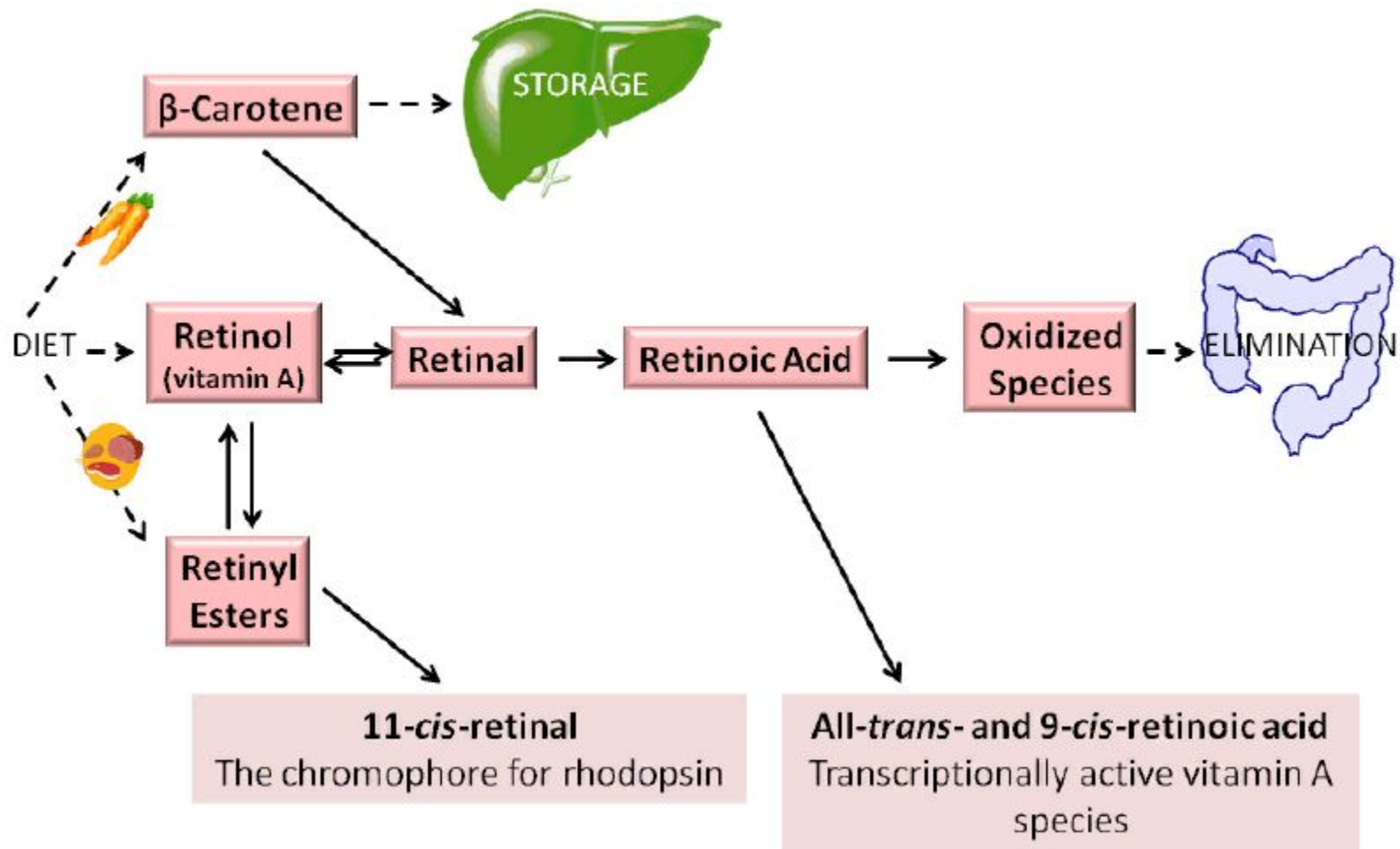


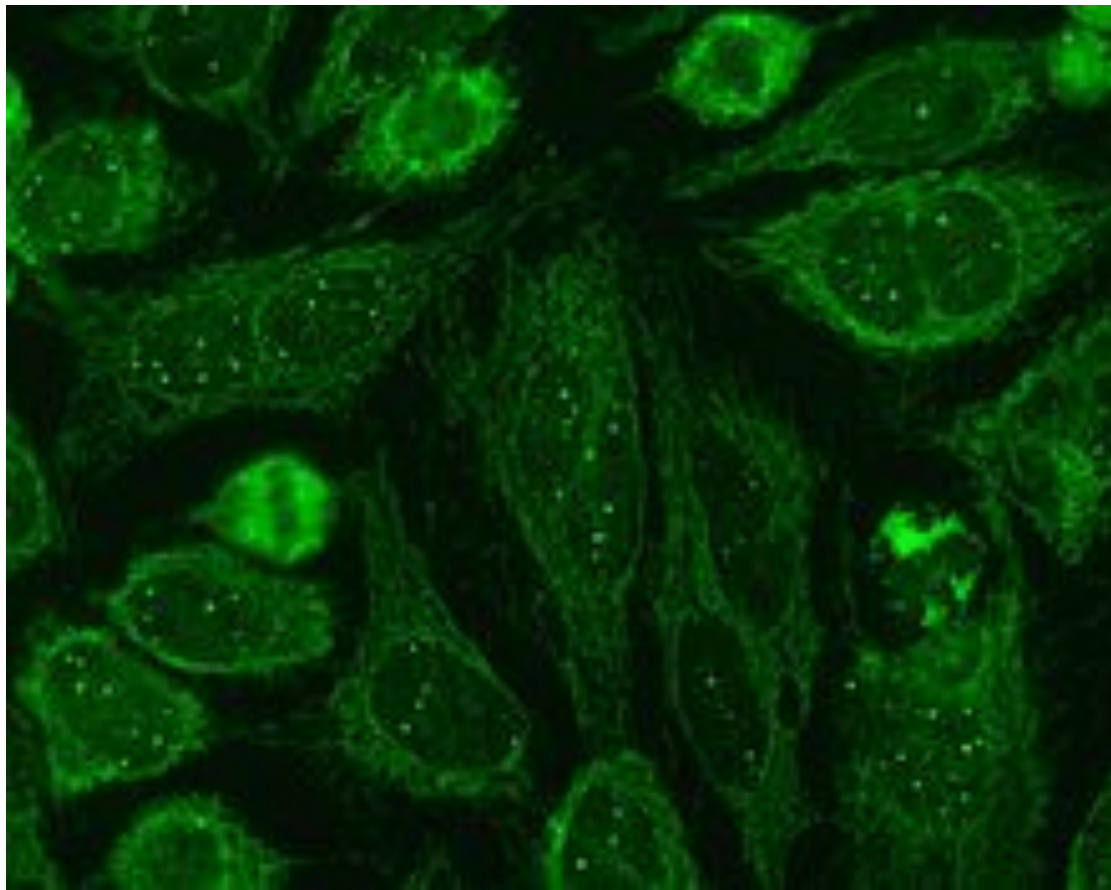
Mechanism of class II nuclear receptor action



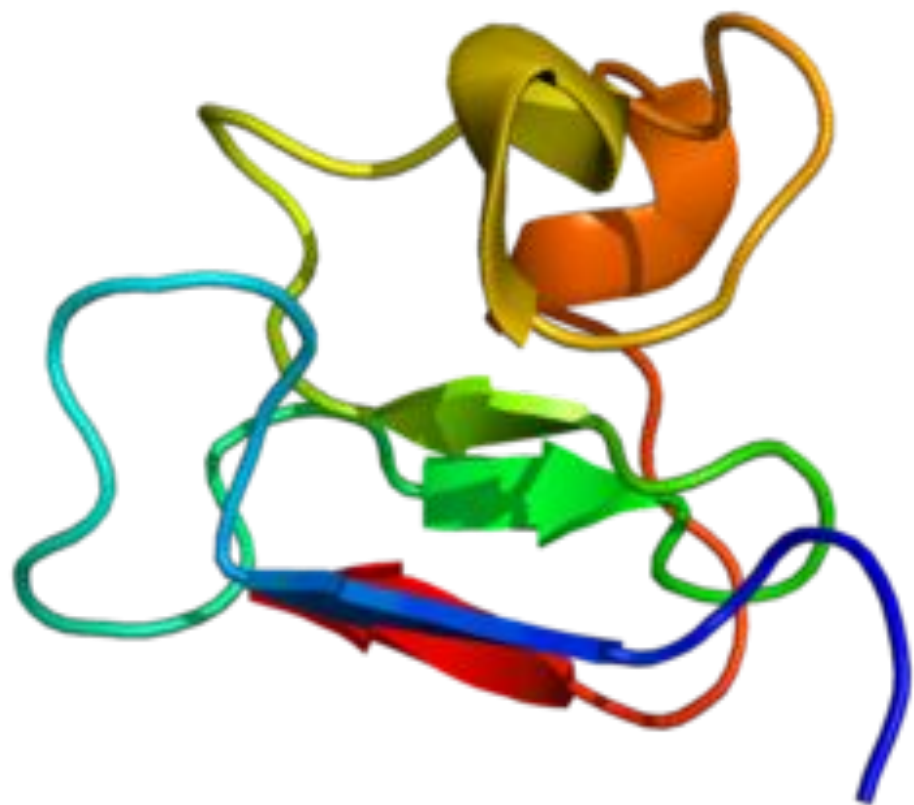
Метаболизм Витамина А



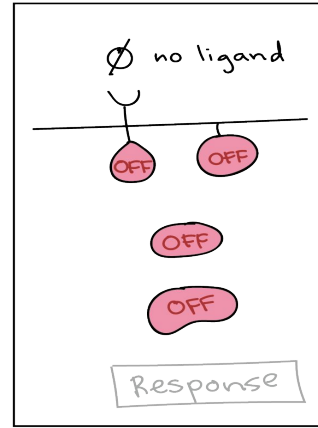
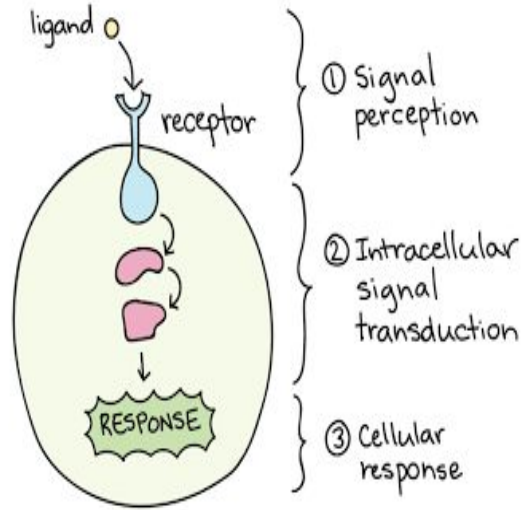




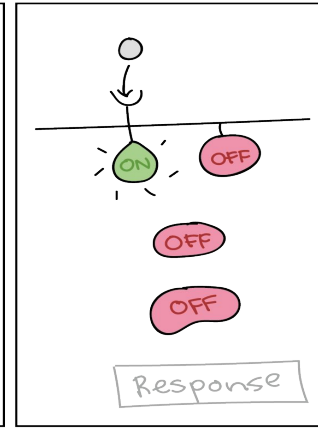
Микрофотография, полученная при окрашивании флуоресцентными антителами к белку SP100. PML-тельца видны как маленькие точки внутри ядер клеток



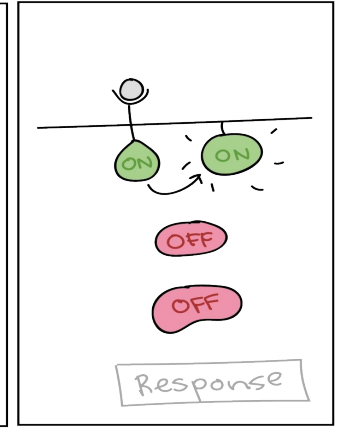
ADVENTURES OF SIGNAL TRANSDUCTION PATHWAY



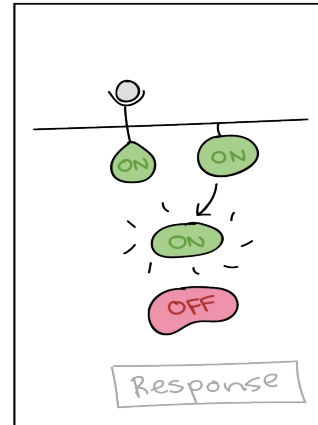
Pathway is off.



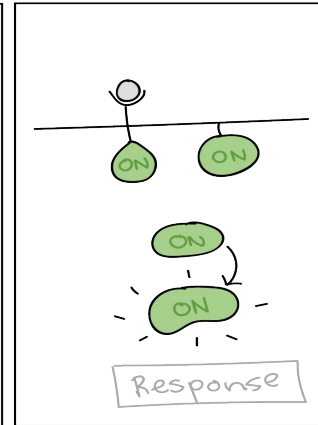
Ligand activates receptor.



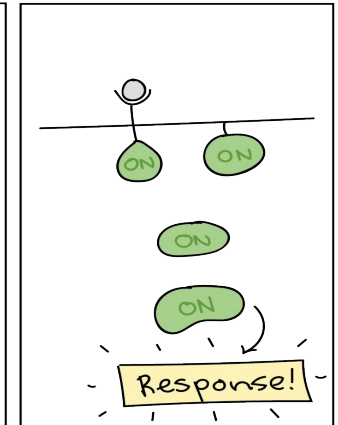
Receptor activates protein at membrane.



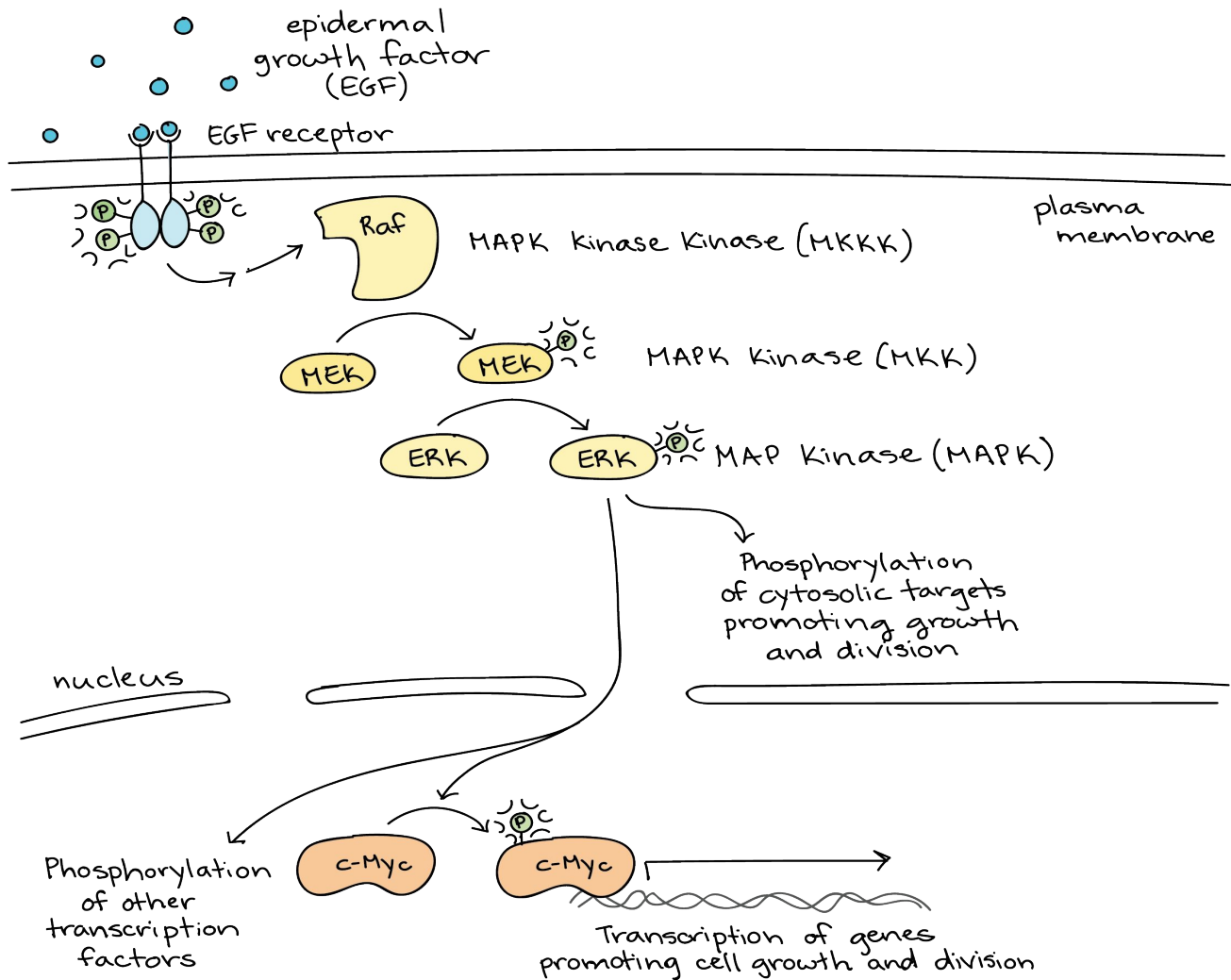
Protein at membrane activates protein in cytosol.



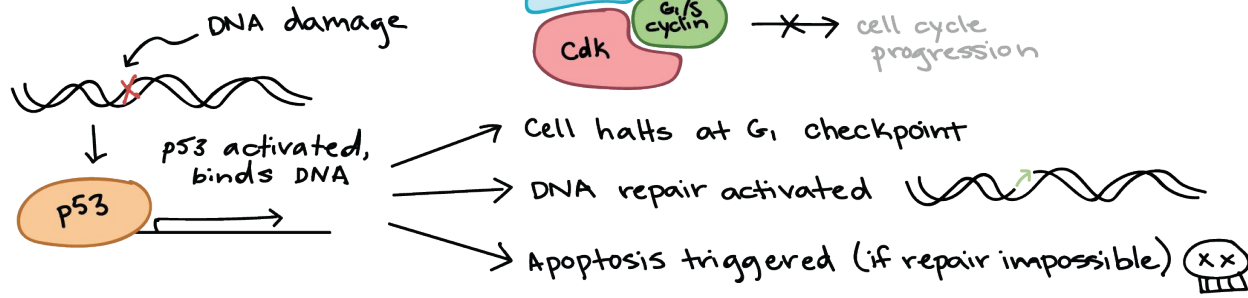
Protein in cytosol activates final target of pathway.



Final target protein causes response.

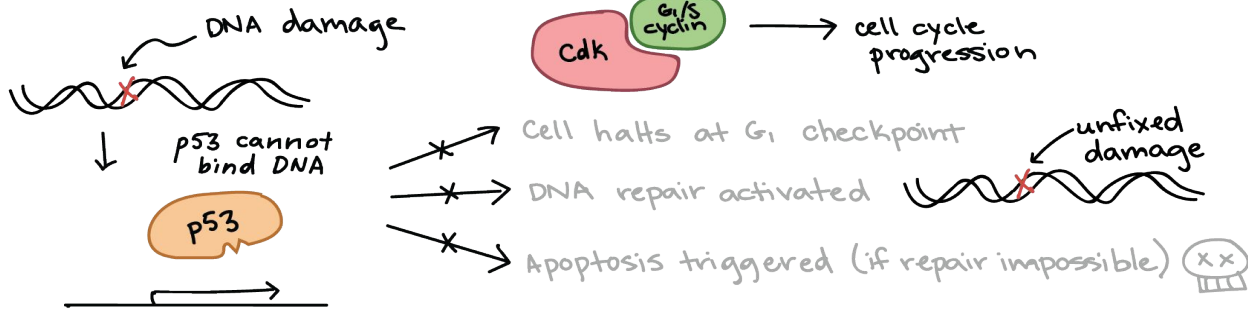


NORMAL p53:



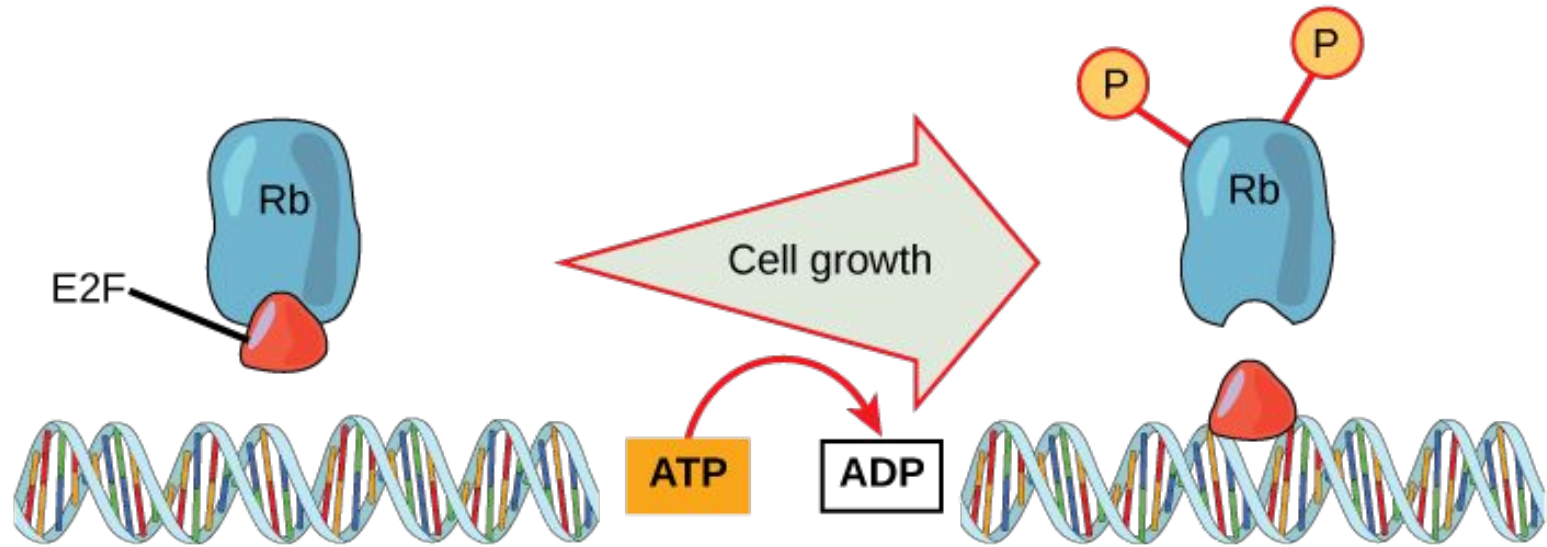
Cells don't pass on damaged DNA

NONFUNCTIONAL p53:



Damaged DNA (mutations) passed on

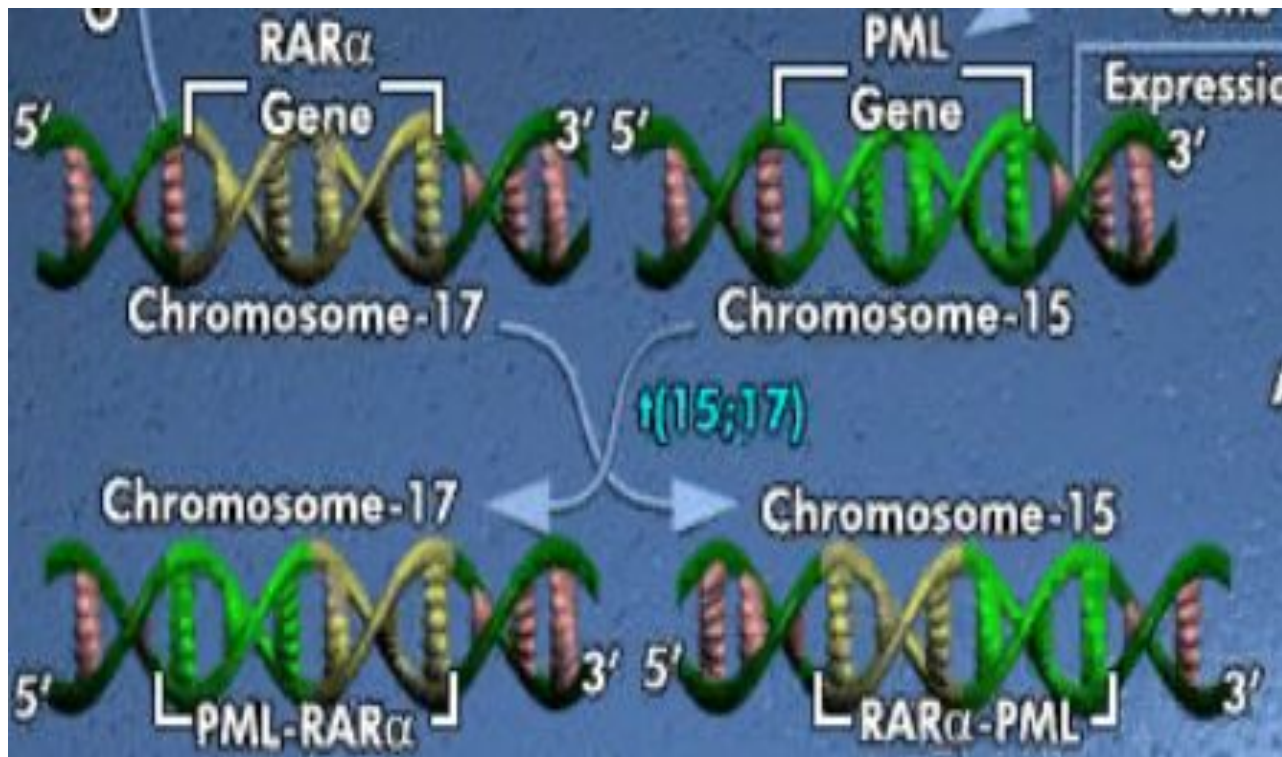
Rb Regulation of the Cell



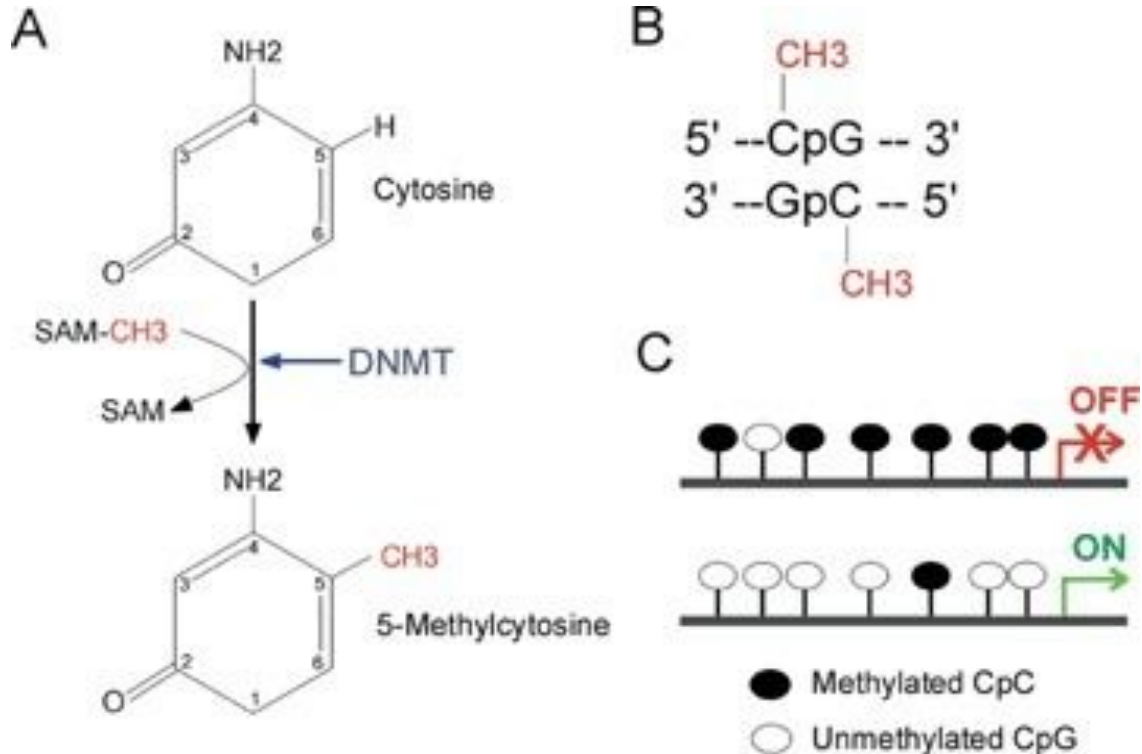
Unphosphorylated Rb binds transcription factor E2F. E2F cannot bind the DNA, and transcription is blocked.

Cell growth triggers the phosphorylation of Rb. Phosphorylated Rb releases E2F, which binds the DNA and turns on gene expression, thus advancing the cell cycle.

Реципрокная транслокация $t(15;17)(q22;24)$ в 90% случаев
Онкогенный фузионный белок



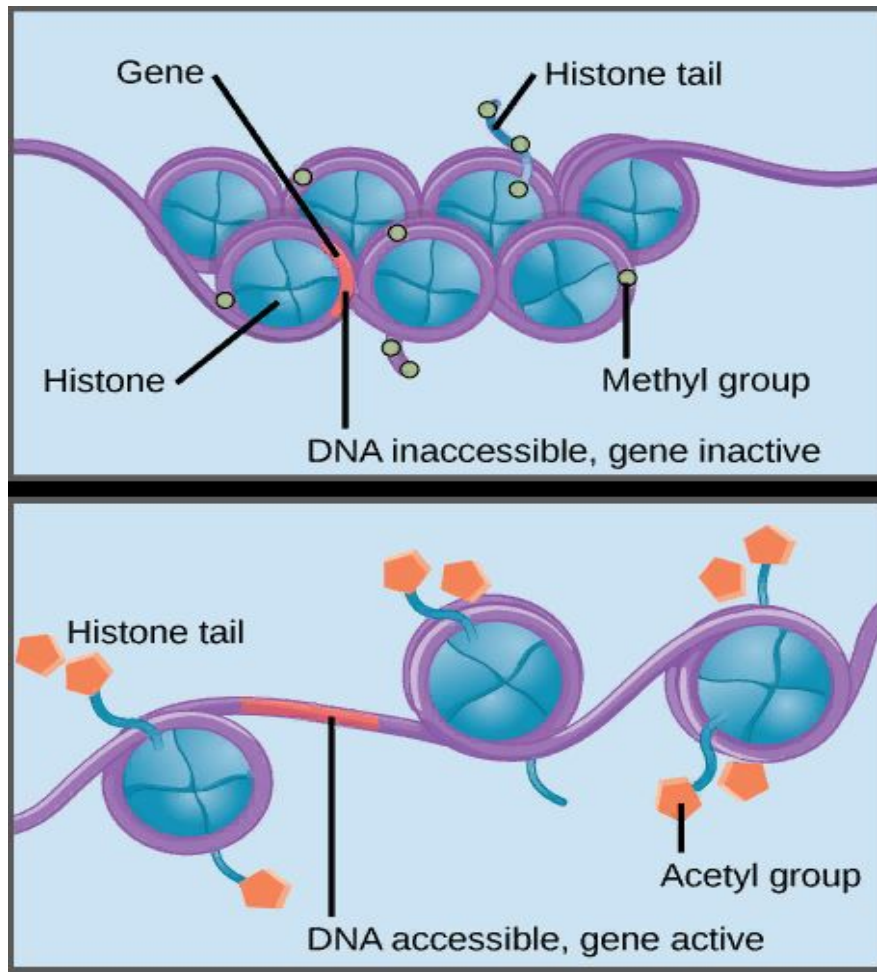
Метилирование ДНК в области CpG островков

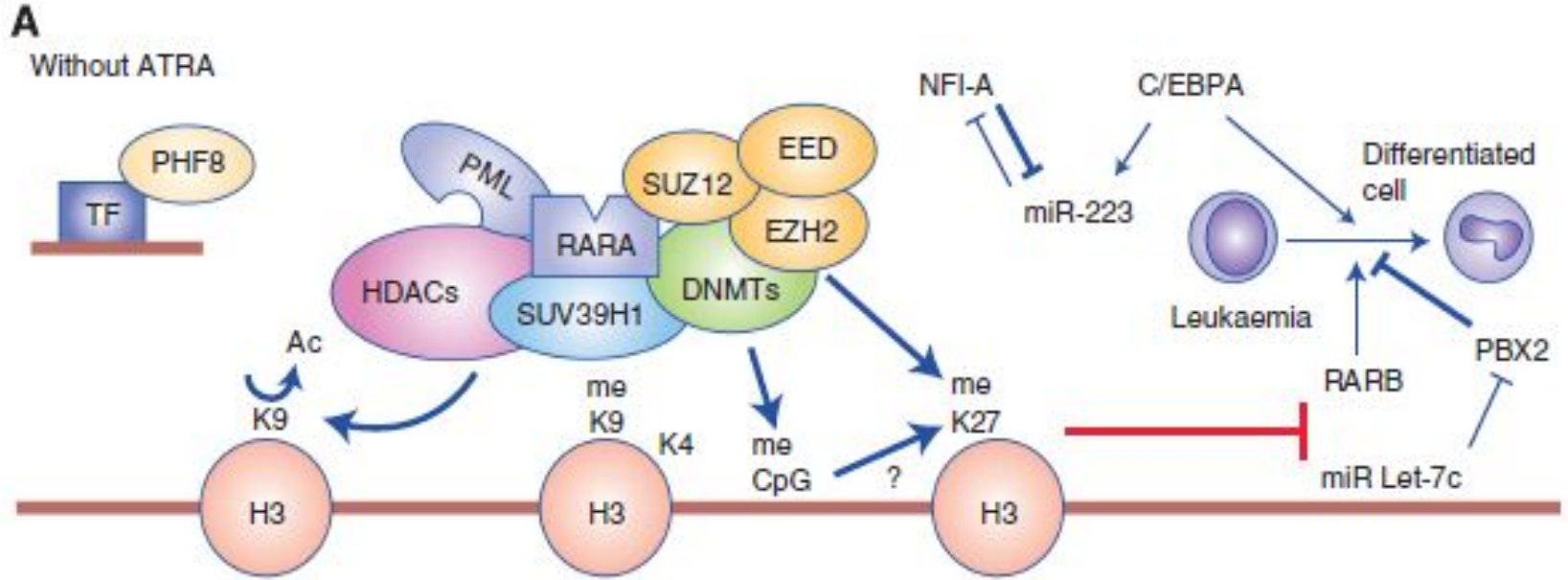


S-аденозилметионин (SAM)

DNMT (DNA methyltransferase)

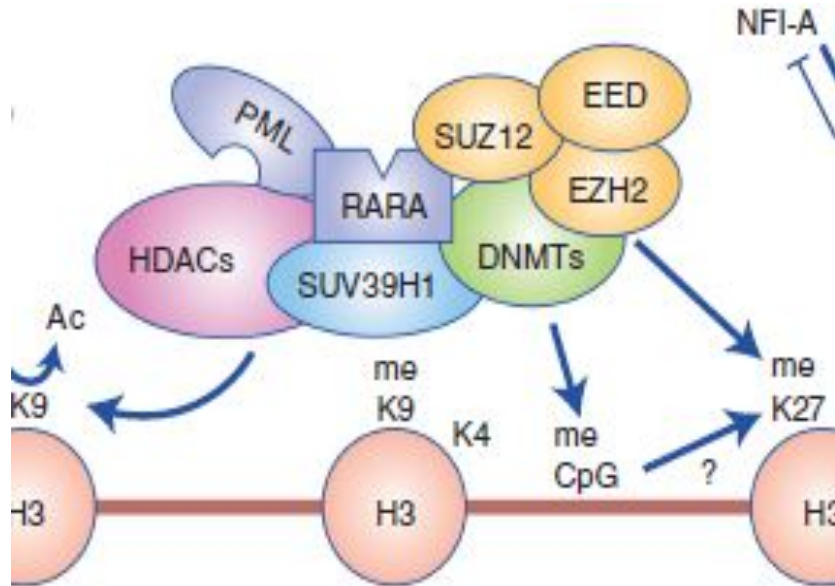
Метилирование и ацетилирование гистонов





Эпигенетические функции онкогенного фузионного белка **PML-RAR α** в патогенезе острого промиелоцитарного лейкоза

Polycomb Repressive Complex 2 (PRC2)

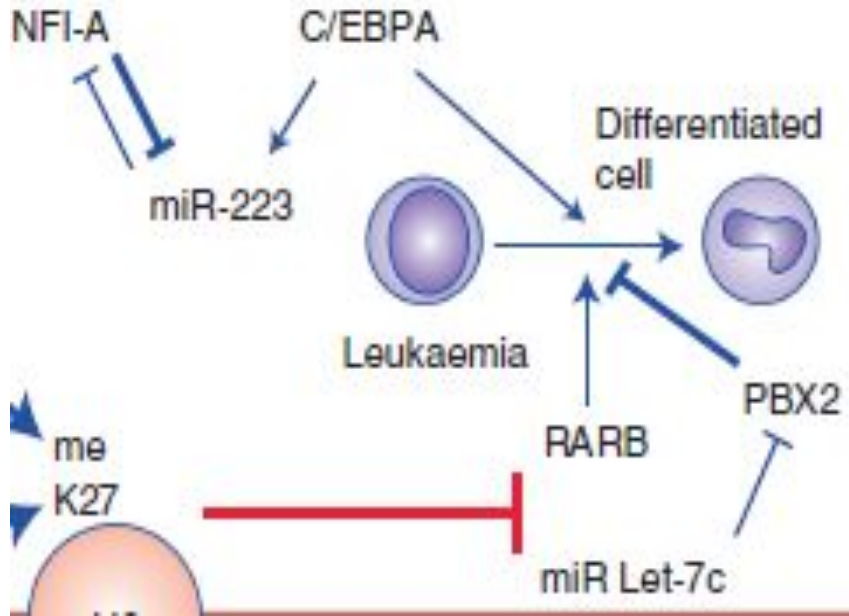


- **Enhancer of zeste homolog 2 (EZH2)**
histone-lysine N-methyltransferase enzyme
- **EED** (*embryonic ectoderm development*)
- **SUZ12** (*Suppressor of Zeste 12*)

**SUV39H1 (Histone-lysine
N-methyltransferase)**

DNMT (DNA methyltransferase)

HDAC (Histone deacetylase)



Transcription Factors:

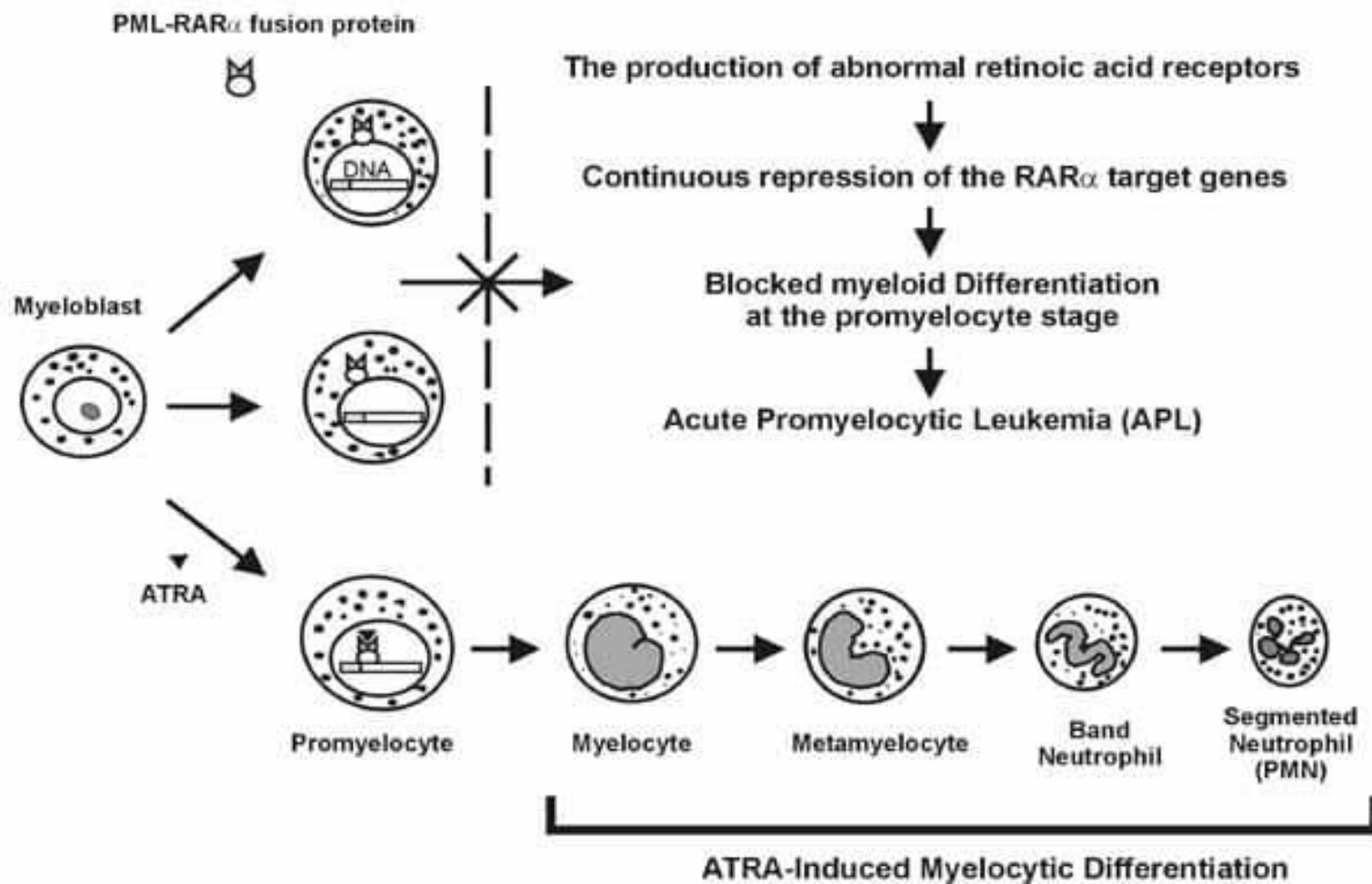
NF-1 (Nuclear factor 1)

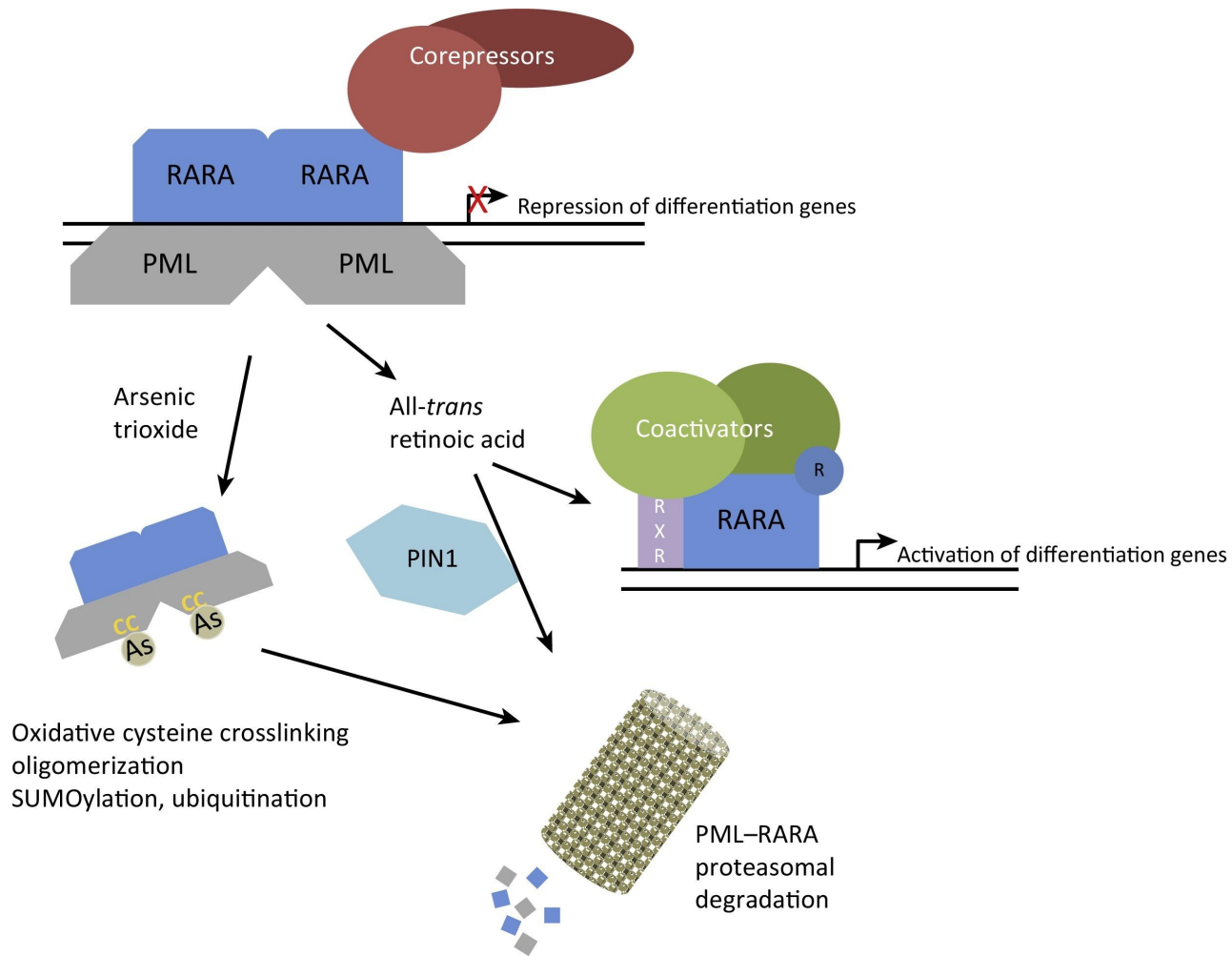
miR Let-7c

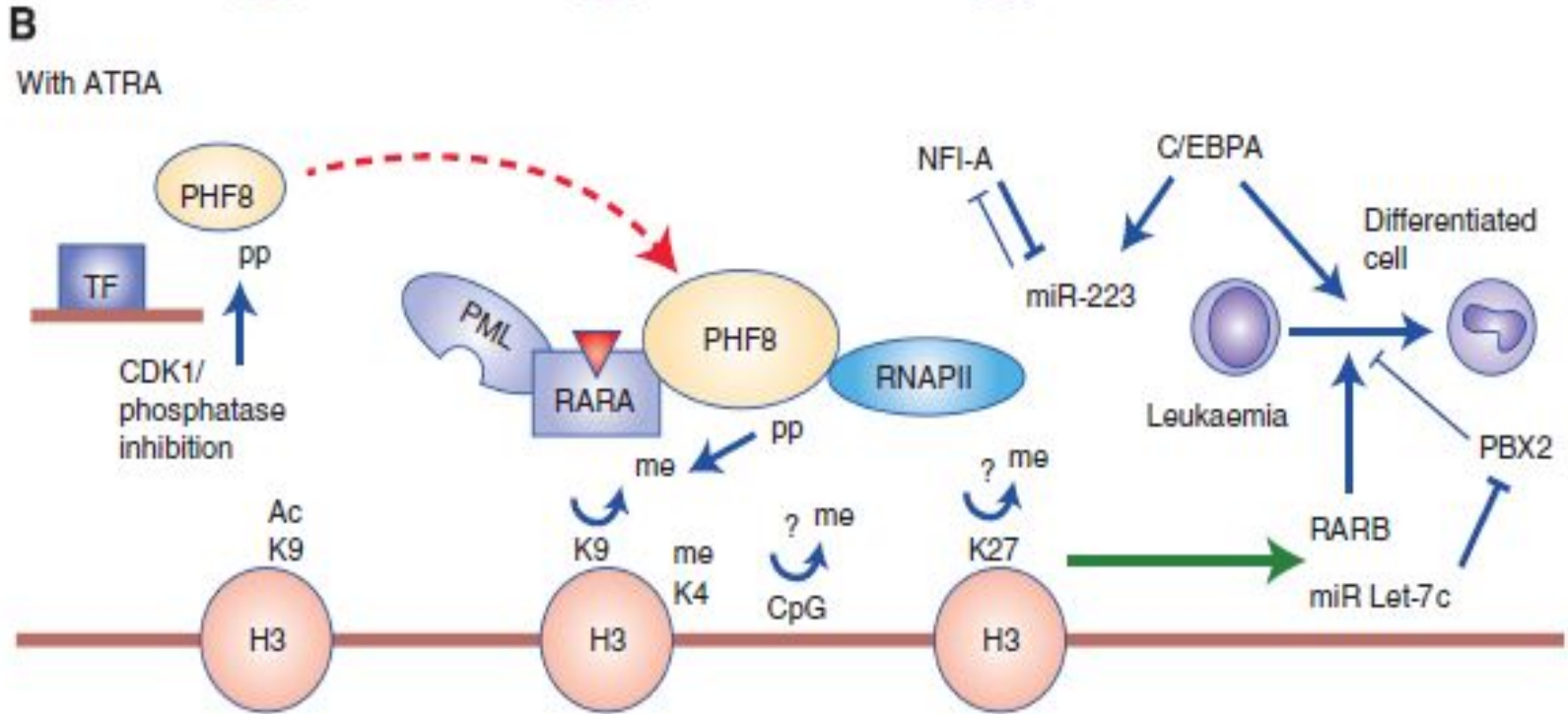
RARB (Retinoid acid receptor beta)

PBX2 (Pre-B-cell leukemia transcription factor 2)

CCAAT-enhancer-binding proteins (or C/EBPs)

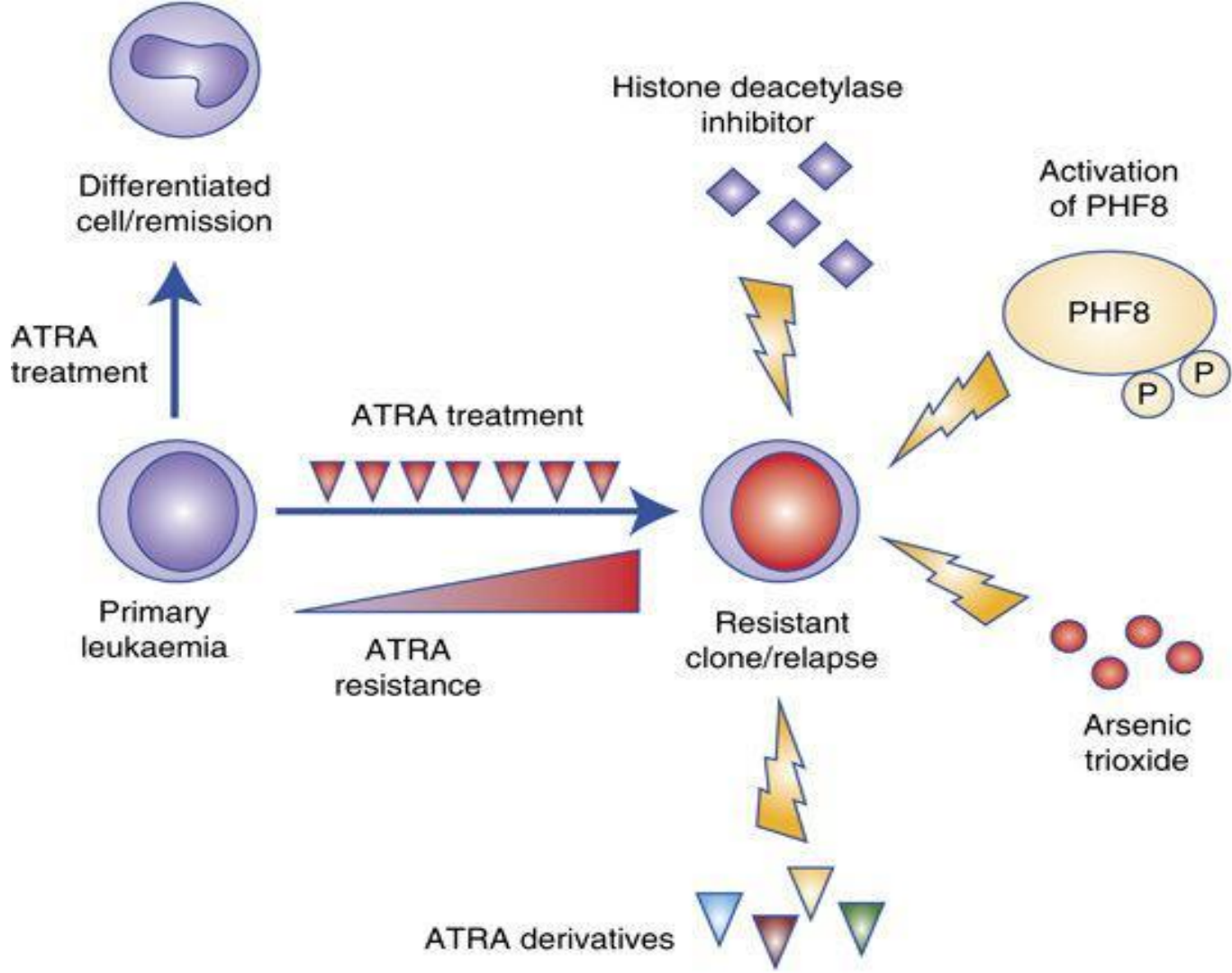






Эпигенетические изменения после лечения ATRA (all-trans-retinoid acid)

PHF8 (Histone lysine demethylase)



Синдром ретиноевой кислоты (дифференциальный синдром)

затруднение лёгочного дыхания, головная боль,

лихорадка, прибавка массы тела,

периферические отеки,

Лечится дифференциальный синдром немедленным назначением глюкокортикоидов, например, преднизолона или дексаметазона, немедленным присоединением (или увеличением дозы) химиотерапии к уже проводящемуся лечению ATRA. При резко выраженном дифференциальном синдроме может потребоваться временная отмена или временное снижение дозы ATRA.

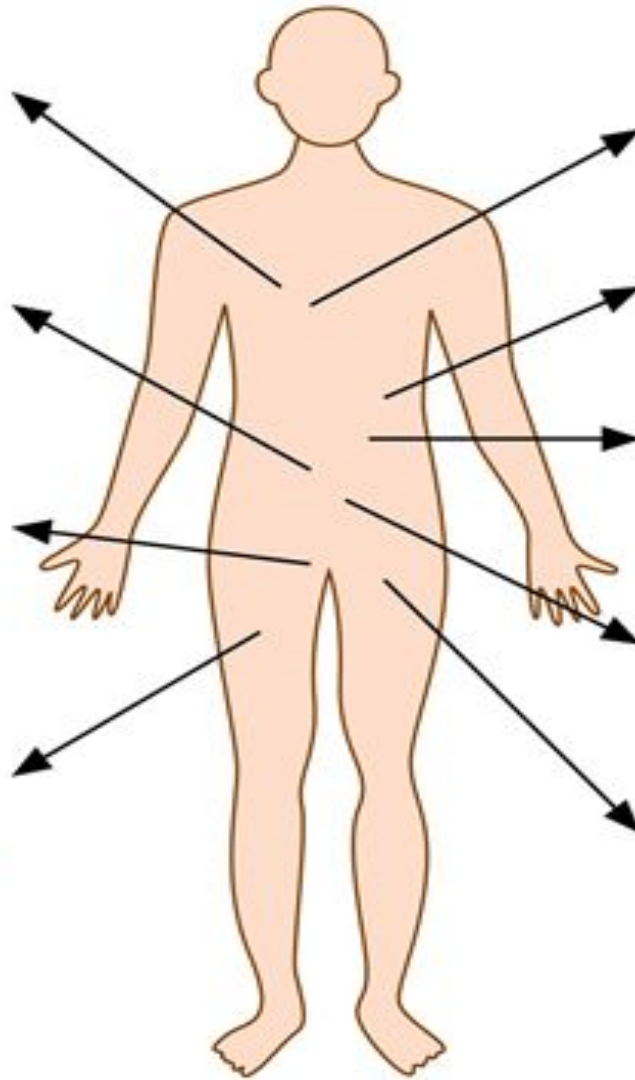
Причина: массивное высвобождение цитокинов из массово дифференцирующихся и затем погибающих лейкозных промиелоцитов, что приводит к резкому повышению проницаемости капилляров (отеки, диспноэ и др.) и нарушениям в свертывающей системе крови.

Breast Cancer
Entinostat **UNC0638**
dBET-1 **DZNeP**

Colon Cancer
Resminostat
DZNeP
GSK2801

Prostate Cancer
SB939
DZNeP
GSK2801

Leukemia/ MDS
Vidaza
Decitabine
Guadecitabine
Belinostat
AR-42 **Tranylxypropine**
SGC0946 **ORY-1001**
EPZ00477 **JQ1**
EPZ-5676 **I-BET-151**
SGC0946 **I-BET-762**
Chaetocin **dBET-1**



Lung Cancer
Entinostat
CG200745
Mithramycin

Neuroblastoma
BIX-01294

Pancreatic Cancer
Belinostat
BRD4770

Ovarian Cancer
GSK343
UNC669
GSK2081

Lymphoma
Romidepsin **SGC0946**
Panobinostat **EPZ005687**
Belinostat **EI1**
Mocetinostat **EPZ-6438**
PCI-24781 **UNC669**

Использованные источники

- 1) Попа А.В. Горохова Е.В.Флейшман Е.В.Сокова О.И.Серебрякова И.Н. Немировченко В.С. ЭПИГЕНЕТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ — ВАЖНАЯ СОСТАВЛЯЮЩАЯ В ЛЕЧЕНИИ ДЕТЕЙ, БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ МИЕЛОИДНЫМ ЛЕЙКОЗОМ Клиническая онкогематология 2011 г
- 2) Epigenetics in acute promyelocytic leukaemia pathogenesis and treatment response: A TRAnSition to targeted therapies - British Journal of Cancer (2015) 112, 413–418 | doi: 10.1038/bjc.2014.374
- 3) QUIGEN - GeneGlobe Pathways RAR-Alpha-PML Fusion During AoPL
- 4) Retinoic acid and arsenic trioxide for acute promyelocytic leukemia Francesco Lo-Coco, Giuseppe Avvisati, Marco Vignetti, Cuhristian Thiede, New England Journal of Medicine 369 (2), 111-121, 2013
- 5) Khan academy