

Экспресс-анализ перспективности панспецифичных ингибиторов деацетилаз гистона в лечении онкопатологии.

Таргетное, на уровне генетических и эпигенетических биомаркеров, лечение раковых заболеваний – магистральное направление в поиске и разработке высокоэффективных противоопухолевых лекарственных средств (ЛС) в последнее время.

Ингибиторы деацетилаз гистона (ингибиторы HDAC); АТХ: L01XX – представляют особый интерес и перспективность среди ЛС для лечения раковых заболеваний за счет обнаруженной таргетности механизма действия и высокой эффективности, а также ввиду хорошо изученных при многолетнем применении ингибиторов HDAC «первого поколения» в эпипатологии и других терапевтических направлениях, таких параметров, как ФК, фармакогенетика, лекарственное взаимодействие, дозо-зависимая токсичность, переносимость, мутагенность и тератогенность, что снижает риски применения и несколько облегчает клинические исследования.

Панспецифичность ингибиторов HDAC проявляется сразу к нескольким из 18 известных изоформ деацетилазы гистона:

Название	Ингибция изоформ	Фаза КИ	Показания
Вориностат (SANA, Zolinza)	HDAC1/2/3/6		кожная Т-клеточная лимфома {1}
Ромидепсин (FK228, depsipeptide)	HDAC1/2		кожная Т-клеточная лимфома {11}
Панобиностат (LBH589)	все HDAC	III фаза	кожная Т-клеточная лимфома {8}
Гивиностат (ITF2357)	HDAC2/1B/1A	I/II фаза	резистентные к терапии лейкозы и множественная миелома {12}
Прациностат (SB939)	все HDAC, кроме HDAC6	II фаза	рецидивирующий или метастатический рак простаты {13}
Дроксаностат (СМН, 5809354)	HDAC6/8/3	доклиника	рак поджелудочной железы {16,17}
Моцетиностат (MGCD0103)	HDAC1/2/3/11	I/II фаза	узловая лимфома, Ходжкинская лимфомы, и острый миелолейкоз {9,10}
Белиностат (PXD101)		II фаза	рака яичника и Т-клет. лимфома {8}
Квизиностат (JNJ-26481585)	HDAC1/2/4/10/11, HDAC3/5/8/9, и частично HDAC 6/7	II фаза	лейкозы и множественная миелома {14,15}
Энтиностат (MS-275)	HDAC1/3/4/6/8/10	I/II фаза	миелодиспластический синдром, хр. миеломоноцитарный лейкоз, острый миелолейкоз и прогрессирующий немелкоклеточный рак легкого {3,12}, местно рецидивирующий и метастатический ER+ рак молочной железы (ENCORE 301, II/III фазы)
Ресминостат	HDAC1/3/6	I/II фаза, статус орфанного препарата в США и Европе	гепатоцеллюлярная карцинома, Ходжкинская лимфома, колоректальный рак, множественная миелома
AR-42		I фаза, статус орфанного препарата в США {19,20}	множественная миелома, хр. лимфобластный лейкоз и лимфома
CUDC-907	HDAC1/2/3/10 и PI3Kα	I фаза	лимфома и множественная миелома {21}
CI-994	HDAC1/2		

(Tacedinaline; Acetyldinaline; GOE-5549)			
BML-210 {4,5}			терапевтически резистентные раки {6,7}

ПРЕИМУЩЕСТВА:

- Уникальный молекулярный эпигенетический механизм действия** – ингибирование HDAC и, через гиперацетилирование гистона, подавление экспрессии генов и дальнейшего жизненного цикла раковой клетки.
- Двойкий** – цитостатический и цитотоксический (апоптозный) – эффект.
- Универсальность в лечении** как солидных раков различного генеза и локализации, так и гемобластозов: кожная Т-клеточная лимфома, Ходжкинская лимфома, рак простаты, рак груди, рак яичника, метастатическая саркома, хр. миелолейкоз, хр. миеломоноцитарный лейкоз, множественная миелома, узловая лимфома, «трижды негативный» рак груди, и др.
- Универсальность в лечебных схемах:** успешно применимы **в комбинациях** с другими цитостатиками (например, энтинонат + сиролimus или дроксаностат + гемцитабин – для лечения рака поджелудочной железы; CUDC-907 + бортезомиб – для лечения множественной миеломы; энтинонат + азацитидин – для лечения миелодиспластического синдрома, хр. миеломоноцитарного лейкоза, острого миелолейкоза и немелкоклеточного рака легкого; энтинонат + эксеместан – для лечения ER+ рака молочной железы), **и в монотерапии**.
- Высокая фармакоэффективность:**
На примере Вориностата, в открытых, многоцентровых КИ, у пациентов с прогрессирующей кожной Т-клеточной лимфомой, безуспешно пролеченных 2 курсами ПХТ, полный или частичный ответ на терапию Вориностатом наблюдался у 29% пациентов, достигался быстро и сохранялся длительно, в среднем, 106 дней.
На примере более позднего препарата Ромидепсин, в КИ доказана еще более высокая эффективность: полной ремиссии достигали 6% пациентов, неполной – 28%, со средней продолжительностью 15 мес.
Изучение в КИ других молекул панспецифичных ингибиторов HDAC доказывает их высокую эффективность в преодолении толерантности к большинству препаратов рутинных в лечении различных раков на стадии III-IV, **преимущественно в комбинации с другими препаратами**. По доступным публикациям создается впечатление об их высокой эффективности также на ранних стадиях рака, как в комбинации с другими препаратами, так и в монотерапии.

Однако при беглом сравнительном анализе панспецифичных ингибиторов HDAC с препаратами из групп протеасомных ингибиторов и «новых иммуномодуляторов» (IMiDs) для лечения гемобластозов и множественной миеломы, в целом, создается впечатление об их равной эффективности.

- Лучшие клинические практики:**
Два препарата – Вориностат и Ромидепсин – одобрены US FDA в 2006 и 2009, соответственно. Два препарата имеют статус орфанных в США: Ресминонат – для лечения гепатоцеллюлярной карциномы и AR-42 – для лечения менингиомы и шванномы.
- Инновационность и научная приоритетность:**
 - Статус «нового вектора» в лечебной парадигме онкопатологии: более 25 новых молекул ингибиторов HDAC «второго поколения» находятся в настоящий момент на различных стадиях доклиники и КИ (около 30) для лечения большого спектра злокачественной онкопатологии, и этот спектр постоянно расширяется.
 - Многообразие новых молекул, запущенных в R&D, говорит также о перспективности и относительной несложности химико-технологического поиска новых дериватов или оптимизации существующих препаратов.
 - Число публикаций по новейшим, магистральным методам фармакотерапии в онкологии на 2014г.: по тегу «hdac inhibitor» – 9424, что сравнимо с количеством публикаций по тегу «proteasome inhibitor» – 11563 и значительно больше, чем по тегу «IMiD» – 532.
- Дополнительные терапевтические показания:**
 - лечение СПИДа (в комбинации с ВААРТ) и ВИЧ – I/II фаза КИ {18}
 - противовоспалительная терапия
 - терапия острого инфаркта миокарда {22}, и другие

НЕДОСТАТКИ/ РИСКИ:

1. **Недостаточно изученный молекулярный механизм действия.** Хотя, в целом, эпигенетический механизм «гистонного» действия ингибиторов HDAC описан достаточно четко, неизученным остается механизм их «паннеспецифичности» в отношении негистонных регуляторов, в процессах ацетилирования которых они также участвуют. В результате такого плейотропного воздействия, экспрессия одних генов активируется, других – подавляются, и причина такой вариативности воздействия на транскрипцию генов не изучена.
2. **Разнонаправленность в модуляции экспрессии различных генов** (около 20, на сегодня) гипотетически повышает риск цитотоксичности, канцерогенеза, мута- и тератогенеза для здоровых клеток организма.
Хотя доклинические *in vivo* и *in vitro* исследования на канцерогенность, мутагенность и тератогенность не выявили риска их развития, данных по отдаленным последствиям применения ингибиторов HDAC «второго поколения» у человека пока не накоплено. Однако риски могут быть нивелированы через ограничение или абсолютное противопоказание ингибиторов HDAC для детей, беременных и планирующих беременность женщин.
3. **Невысокая фармакобезопасность:**
На примере Вориностата, фармакобезопасность, в целом, можно охарактеризовать как невысокую: побочных реакций много, они достаточно выражены, массовые (у 30-50% пациентов) и нередко серьезные: тромбоэмболия легочной артерии – у 5%, плоскоклеточный рак кожи – у 4% пациентов.
Однако, на примере более позднего, оптимизированного препарата Ромидепсин, заметно снижение частоты диспепсических побочных реакций, а также отсутствие тромбоэмболии легочной артерии и плоскоклеточного рака кожи у пациентов с такой же онкопатологией. В то же время, появление новых серьезных побочных эффектов: пневмонии с высокой летальностью – у 45-50% пациентов, и сепсиса – у 3% пациентов, позволяет охарактеризовать фармакобезопасность Ромидепсина как невысокую.

Таким образом, хотя лечение ингибиторами HDAC декларируется как безопасное, de facto, по данным КИ, фармакобезопасность остается невысокой.

Однако, с появлением более совершенных молекул панспецифических ингибиторов HDAC в последнее время, в КИ прослеживается отчетливая тенденция к минимизации побочных эффектов, без появления новых, независимо от типа онкопатологии.

При оценке исследованных панспецифичных ингибиторов HDAC по критерию «польза-риск» преобладание пользы над рисками становится очевидным: как минимум, регрессия опухолевого роста и увеличение медианы выживаемости у 30-50% пациентов на несколько месяцев.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ:

Группа панспецифичных ингибиторов HDAC с научно-медицинской точки зрения является перспективной и гибкой инвестиционной моделью по следующим критериям:

- представляет большой научный интерес за счет как специфичного, таргетного, так и плейотропного неспецифичного модулирующего действия на экспрессию различных генов;
- представляет большую клиническую ценность за счет универсальности в лечении раков различного генеза и локализации, как по исследованным показаниям, так и по расширяющимся новым;
- демонстрирует постоянно расширяющийся спектр действия по не онкологическим, но также жизненно важным терапевтическим показаниям;
- демонстрирует высокую, не уступающую группам протеасомных ингибиторов и IMiDs, эффективность, особенно в лечении раков на III-IV стадии, а также при развитии терапевтической резистентности к большинству рутинных препаратов;
- представлена большим количеством молекул-derivатов, что создает потенциальную возможность их гибкого усовершенствования и модификации как в плане повышения эффективности и безопасности, так и в плане расширения терапевтических показаний и лекарственных форм;
- принципиальным критерием, в плане выбора конкретной молекулы ингибитора HDAC в качестве инвестиционного проекта, рекомендуется ее максимальная фармакобезопасность по сравнению с аналогами.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Tan J, Cang S, et al. Novel histone deacetylase inhibitors in clinical trials as anti-cancer agents. *J Hematol Oncol*. 2010 Feb 4; 3(1):5.
2. Richards D, Waterhouse D, et al. Randomised, double blind, placebo controlled phase II study of the histone deacetylase inhibitor C1-994 plus gemcitabine (C1-994+G) in the treatment of patients with advanced pancreatic cancer (APC). *Proc ASCO Abstract* 644.
3. Riester D, Hildmann C, et al. Histone deacetylase inhibitors-turning epigenic mechanisms of gene regulation into tools of therapeutic intervention in malignant and other diseases. *Appl Microbiol Biotechnol* (2007) 75:499–514
4. Borutinskaite VV, Navakauskiene R, et al. Retinoic acid and histone deacetylase inhibitor BML-210 inhibit proliferation of human cervical cancer HeLa cells. *Ann N Y Acad Sci*. 2006 Dec; 1091:346-55.
5. Savickiene J, Borutinskaite VV, et al. The novel histone deacetylase inhibitor BML-210 exerts growth inhibitory, proapoptotic and differentiation stimulating effects on the human leukemia cell lines. *Eur J Pharmacol*. 2006 Nov 7; 549(1-3):9-18.
6. "MEI Pharma's Mitochondrial Inhibitor Drug Candidate ME-344 Named One of Top 10 Oncology Products for 2012" (Press release). MEI Pharma. November 19, 2012.
7. Riessland M, Brichta L, et al. The benzamide M344, a novel histone deacetylase inhibitor, significantly increases SMN2 RNA/protein levels in spinal muscular atrophy cells. *Hum Genet* (2006) 120:101–110
8. Maiso P, Carvajal-Vergara X, et al. The Histone Deacetylase Inhibitor LBH589 Is a Potent Antimyeloma Agent that Overcomes Drug Resistance. *Cancer Res* 2006; 66: (11).
9. Tan J, Cang S, et al. Novel histone deacetylase inhibitors in clinical trials as anti-cancer agents. *J Hematol Oncol*. 2010 Feb 4; 3(1):5.
10. Fournel M, Bonfils C, et al. MGCD0103, a novel isotype-selective histone deacetylase inhibitor, has broad spectrum antitumor activity in vitro and in vivo. *Mol Cancer Ther* 2008; 7(4).
11. Paoluzzi L, et al. Romidepsin and belinostat synergize the antineoplastic effect of bortezomib in mantle cell lymphoma. *Clin Cancer Res*. 2010 Jan 15;16(2):554-65.
12. Tan J, Cang S, et al. Novel histone deacetylase inhibitors in clinical trials as anti-cancer agents. *J. Hematology & Oncology*, 2010, 3: 5.
13. "S*Bio Initiates Canadian Phase 2 Clinical Trial of Oral Histone Deacetylase (HDAC) Inhibitor SB939 for the Treatment of Recurrent or Metastatic Prostate Cancer (HRPC)" (Press release). S*Bio. September 27, 2008.
14. Tong W, Wei Y, et al. Preclinical antileukemia activity of JNJ-26481585, a potent second-generation histone deacetylase inhibitor. *Leukemia Research*, 2010,34 (2): 221–8.
15. Stühmer T, Arts J, et al. Preclinical anti-myeloma activity of the novel HDAC-inhibitor JNJ-26481585. *British J. Haematology*, 2010, 149 (4): 529–36.
16. Dickinson M, Johnstone RW, Prince HM. Histone deacetylase inhibitors: potential targets responsible for their anti-cancer effect. *Invest New Drugs* 2010 Dec; 28 Suppl 1:S3-20.
17. Kauh J, Fan S, et al. c-FLIP Degradation Mediates Sensitization of Pancreatic Cancer Cells to TRAIL-Induced Apoptosis by the Histone Deacetylase Inhibitor LBH589. *PLoS One* 2010;5(4): e10376.
18. Simons, J (27 April 2013). "Scientists on brink of HIV cure", *ClinicalTrials.gov* NCT01680094 Safety and Effect of The HDAC Inhibitor Panobinostat on HIV-1 Expression in Patients on Suppressive HAART (CLEAR)
19. "Arno Therapeutics Receives Two Orphan-Drug Designations for AR-42 in Treatment of Central-Nervous-System Tumors" (Press release). Arno Therapeutics. February 21, 2012.
20. *ClinicalTrials.gov* NCT01129193 AR-42 in Treating Patients With Advanced or Relapsed Multiple Myeloma, Chronic Lymphocytic Leukemia, or Lymphoma
21. *ClinicalTrials.gov* NCT01742988 Phase I Study to Assess the Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of CUDC-907 in Patients With Lymphoma or Multiple Myeloma
22. Granger A, Abdullah I, et al. Histone deacetylase inhibition reduces myocardial ischemia-reperfusion injury in mice. *The FASEB J.*, 2008, 22 (10): 3549–60.