

Эпигенетика в онкогематологии: краткий реферативный обзор

А.Д. Ширин, Г.И. Калетин, О.Ю. Баранова

ФГБНУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина», Каширское ш., д. 24, Москва, Российская Федерация, 115478

РЕФЕРАТ

Авторами статьи рассмотрены исторические аспекты эпигенетики как самостоятельного направления биологии, а также вопросы посттрансляционных модификаций гистонов (PTM) в качестве эпигенетических событий.

В работе приведен обзор основных положений эпигенетики в актуальных статьях и рефератах: метилирование ДНК, ацетилирование, фосфорилирование, убиквитинирование и сумоилирование гистонов в процессах возникновения онкологических заболеваний. К настоящему времени большой интерес вызвало влияние на эпигенетические процессы так называемой интерферирующей РНК. РНК-интерференция (RNAi) может использоваться для выявления эпигенетических регуляторов с целью потенциального фармакологического воздействия на опухолевые клетки. В работе рассматривается роль малых молекул I-BET и JQ1 в противоопухолевом ответе. Отдельно освещается значение BET-белков при онкогематологических заболеваниях.

К настоящему времени в лечении некоторых опухолей системы крови применяются ингибиторы ДНК-метилтрансферазы (гипометилирующие агенты) и ингибиторы гистондеацетилазы, которые представляют собой новое направление — эпигенетическую терапию.

Ключевые слова: эпигенетика, РНК-интерференция, BET-белки, метилирование, деацетилирование.

Получено: 2 декабря 2014 г.

Принято в печать: 12 декабря 2014 г.

Для переписки: Антон Дмитриевич Ширин, канд. мед. наук, Каширское ш., д. 24, Москва, Российская Федерация, 115478; тел.: +7(499)324-28-24; e-mail: shirin-anton@mail.ru

Для цитирования: Ширин А.Д., Калетин Г.И., Баранова О.Ю. Эпигенетика в онкогематологии: краткий реферативный обзор. Клин. онкогематол. 2015; 8(1): 26–30.

ВВЕДЕНИЕ

Эпигенетика представляет собой новое направление науки на стыке генетики и молекулярной биологии,

Epigenetics in Oncohematology: Brief Review

A.D. Shirin, G.I. Kaletin, O.Yu. Baranova

N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, 24 Kashirskoye sh., Moscow, Russian Federation, 115478

ABSTRACT

The brief review deals historical aspects of epigenetics as an independent branch of biology, describes post-translational modifications of histones (PTMs) as epigenetic events.

In this article we outlined the basic role of epigenetic topics: DNA methylation, histones acetylation, phosphorylation, methylation, ubiquitination, and SUMOylation in the development of oncological disorders. The effect of so-called interfering RNA on epigenetic processes has drawn much attention in recent years. The RNA interference (RNAi) can be used to detect epigenetic regulators for the purpose of potential pharmacologic effect on tumor cells. The significance of small I-BET and JQ1 molecules in the antitumor response is considered. The role of BET proteins in hematologic malignancies is discussed separately.

At present, DNA methyltransferase inhibitors (hypomethylating agents) and histone deacetylase inhibitors (which represent a brand new approach, an epigenetic therapy) are used for the treatment of hematopoietic neoplasms.

Keywords: epigenetics, RNA interference, BET proteins, methylation, deacetylation.

Received: December 2, 2014

Accepted: December 12, 2014

For correspondence: Anton Dmitrievich Shirin, PhD, 24 Kashirskoye sh., Moscow, Russian Federation, 115478; Tel.: +7(499)324-28-24; e-mail: shirin-anton@mail.ru

For citation: Shirin A.D., Kaletin G.I., Baranova O.Yu. Epigenetics in Oncohematology: Brief Review. Klin. Onkogematol. 2015; 8(1): 26–30 (In Russ.).

изучающее физиологические и патофизиологические внутриклеточные процессы.

«Эпи» в этом термине обозначает события, происходящие над-, сверхгенетически, т. е. дополнительно к



Conrad Hall Waddington
(1905–1975)

общепризнанным факторам наследования информации от клетки к клетке в процессе их деления. Помимо транскрипции и трансляции — передачи информации с ДНК на РНК с последующим синтезом белков, обладающих различными функциями, происходят многочисленные взаимодействия последних с нуклеиновыми кислотами на посттрансляционном этапе.

Впервые термин «эпигенетика» предложил английский генетик Conrad Hall Waddington: «Несколько лет назад (в 1947 г.) я ввел

термин эпигенетика, произведя его от аристотелевского «эпигенеза» — слова, которое почти вышло из употребления, — и предложил называть эпигенетикой ветвь биологии, изучающую причинные взаимодействия между генами и их продуктами, образующими фенотип». Это определение было сформулировано на лекции во время «Мэтьюзовских чтений» в Университете Северного Уэльса (г. Бангор, Великобритания) [1].

В 1957 г. он в качестве поясняющей метафоры сформулировал концепцию «эпигенетического ландшафта». По Уоддингтону, «эпигенетический ландшафт» (рис. 1) представляет собой набор «эпигенетических траекторий», ведущих от зиготы к взрослому состоянию организма.

С современных позиций, несмотря на одинаковый геном в каждой клетке, в процессе ее развития экспрессируются или перестают экспрессироваться («включаются» или «выключаются») гены или их наборы. Это, в свою очередь, обуславливает различные пути дифференцировки, стимуляции или прекращения пролиферации. Кроме того, с этой точки зрения не только генотип, но и эпигенетические процессы определяют фенотип и старение организма.

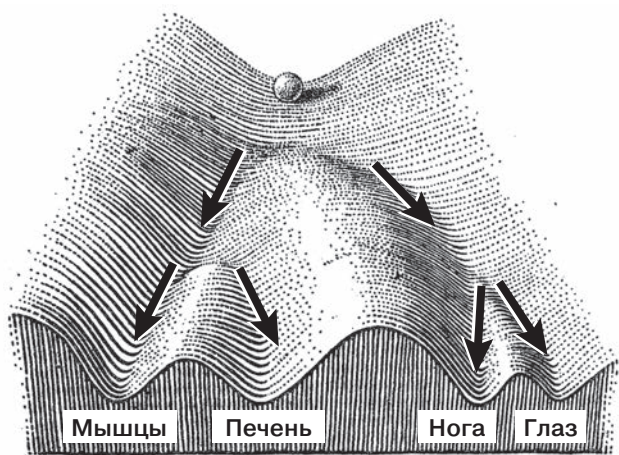


Рис. 1. Эпигенетический ландшафт (цит. по [1]). Клетка (зигота) изображена в виде шарика, который может двигаться по различным направлениям, способствующим или препятствующим ее дифференцировке и пролиферации

Fig. 1. Epigenetic landscape (cited according to [1]). The cell (zygote) is presented as a ball that can move in different directions which either contribute to its differentiation and proliferation or impede it

Эпигенетика определена как наследственные изменения экспрессии генов при делении клеток, которые происходят без каких-либо изменений в последовательности ДНК. В норме эпигенетическая регуляция имеет важное значение для таких процессов, как развитие, самообновление, дифференцировка и пролиферация клеток. Утрата или нарушения эпигенетического регулирования являются одной из причин развития онкологических заболеваний, в частности опухолей системы крови [2]. Этот процесс первоначально связывали с хромосомными транслокациями, при которых могли образовываться слитные белки [3]. Такие белок-белковые комплексы, как MLL или PML-RARA, рассматривались в качестве регуляторов эпигенетических событий. Транслокации хромосом или другие аномалии кариотипа со структурными изменениями гена MLL часто наблюдаются при слиянии с генами из других районов хромосом. Описано более 30 различных слитных генов MLL [3]. Перестройки гена MLL локализованы в его постоянном регионе и приводят к синтезу слитного белка MLL в гемопоэтических клетках, что служит причиной возникновения острого лейкоза. Слитный белок MLL обнаруживается как при острых миелоидных (ОМЛ), так и лимфобластных лейкозах [4].

В лейкозных клетках трансгенной модели PML-RARA острого промиелоцитарного лейкоза (ОПЛ) у мышей обнаружено гиперметилирование CpG-динуклеотида (цитозин + фосфатная группа + гуанин), что коррелирует с экспрессией микроРНК. Кроме того, полученные результаты служат доказательством участия гиперметилирования домена (участка) 14q32 в патогенезе ОПЛ [5].

Недавние исследования экспрессии профиля генов и технологии секвенирования следующего поколения позволили уточнить мутационный статус онкогематологических заболеваний. Они подтвердили, что aberrantная экспрессия или мутация регуляторов эпигенетических процессов относятся к последовательным патобиологическим процессам. Эпигенетическая информация передается с помощью посттрансляционных (процесс синтеза белка) модификаций гистонов (PTM).

Эти модификации «записываются» и «удаляются» определенными белками-ферментами, т. е. эпигенетические процессы имеют обратимый характер. К наиболее изученным PTM относят такие процессы, как метилирование, ацетилирование и др. Многообещающие результаты клинических исследований у пациентов со злокачественными опухолями кровяной системы получены путем воздействия на каталитическую функцию этих ферментов с помощью таких препаратов, как ингибиторы ДНК-метилтрансферазы (гипометилирующие агенты) и ингибиторы гистондеацетилазы (SAHA, romidepsin). Однако существует еще один класс белков, так называемые BET-белки. Эти молекулы распознают и связываются с PTM, изменяя процесс транскрипции. К настоящему времени опубликованы работы, посвященные биологии этих эпигенетических факторов (BET-белков) в развитии широкого спектра гематологических злокачественных опухолей. Полученные результаты обнадеживают в отношении возможности ингибирования функции данных белков, что может представлять собой новое направление в терапии [6].

ВЕТ-БЕЛКИ И РЕГУЛЯЦИЯ ТРАНСКРИПЦИИ

Бромодомен и экстра терминальные (bromodomain and extra-terminal — BET) белки включают в себя повсеместно

экспрессируемые двоянные бромодомены — белки семейства BET: BRD2, BRD3 и BRD4. Экспрессия BRD4, как части белка (тестикулярно-специфический бромодомен) ограничивается тестикулярной тканью [7]. Эти белковые комплексы участвуют в инициации и элонгации процесса транскрипции¹.

В последнее время продемонстрировано, что лимитирующим фактором для так называемых критических генов раннего реагирования, участвующих в выживании клеток, реакции на стресс, иммунитете, метаболизме глюкозы и опухолевой трансформации, является выраженность элонгации [8]. Таким образом, BET-белки являются важными положительными регуляторами транскрипции.

Показано, что JQ1 представляет собой молекулу, блокирующую взаимодействие бромодоменов BET-белков с ацетилованным лизином (Ac), способную ингибировать пролиферацию опухолевых клеток, экспрессирующих онкопротеин BRD4-NUT [9]. Другая молекула (I-BET) осуществляет взаимодействие бромодоменов BET-белков с Ac и способна прекращать транскрипцию генов, участвующих в процессе воспаления [10].

ВЕТ-БЕЛКИ ПРИ ОНКОГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

В недавно опубликованных исследованиях освещалась центральная роль BET-белков при разных вариантах острого лейкоза. М.А. Dawson и соавт. выдвинули гипотезу о решающем значении BET-белков в образовании белок-белкового комплекса (слитный белок MLL) [11]. Это предположение было основано на доказательстве того, что MLL-слитные белки выполняют функцию комплекса SEC/pTEFb² и создают aberrантные транскрипционные программы, влияющие на течение острых лейкозов [12].

Используя новые открытия в протеомике³, М.А. Dawson и соавт. подтвердили взаимодействие BET-белков с комплексом SEC/pTEFb, а также с PAFc⁴ и RNAPolIII-ассоциированным ферментом⁵, который является еще одним важным эпигенетическим регулятором MLL-лейкозов [11].

Оба сообщения продемонстрировали высокую эффективность I-BET и JQ1, ингибирующих клеточные линии MLL-лейкозов *in vitro*, а также мышинные модели

¹ Транскрипция включает в себя стадии инициации, элонгации и терминации. Инициация — процесс считывания информации с ДНК на РНК, начинающийся в промоторе гена с участием РНК-полимеразы; элонгация — переход РНК-полимеразы от инициации, сопровождающийся разрывом связей между ферментом, промотором, факторами транскрипции, который завершается после освобождения транскрипта; терминация — прекращение синтеза РНК под действием РНК-полимеразы и освобождение РНК из транскрипционного комплекса на определенных участках ДНК.

² SEC/pTEFb — позитивный транскрипционный фактор элонгации — ключевой фактор регуляции транскрипции, функционирующий на стадии элонгации.

³ Протеомика — наука, занимающаяся изучением совокупности белков и их взаимодействий в живых организмах (протеом — совокупность всех белков организма).

⁴ PAFc — комплекс полимеразно-ассоциированного фактора.

⁵ RNAPolIII — фермент, обнаруженный в эукариотических клетках, катализирующий транскрипцию ДНК для синтеза предшественников мРНК и большинства snРНК и микроРНК.

MLL-лейкозов, при которых выживаемость животных была значительно выше без явного увеличения токсичности. После применения обоих BET-ингибиторов (I-BET и JQ1) наблюдалось угнетение экспрессии генов — важнейших факторов течения лейкозов, таких как *C-MYC*, *BCL2* и *CDK6*. М.А. Dawson и соавт. показали, что вовлечение аномальных транскрипционных комплексов, связанных со слиянием MLL-белков, также было снижено после использования I-BET. Таким образом, исследования указывают на эффективность ингибирования BET в отношении роста клеток ОМЛ *in vitro* [11, 13].

Что касается злокачественных лимфопролиферативных заболеваний, недавно опубликованное исследование продемонстрировало эффективность JQ1 при ингибировании BET в клетках множественной миеломы (ММ) [14]. J.E. Delmore и соавт. впервые обосновали ингибирование BET, показав, что экспрессия BRD4 увеличивалась одновременно с трансформацией моноклональной гаммапатии неясного значения (MGUS) в плазмобластный лейкоз, при этом амплификация локуса BRD4 часто выявлялась в клеточных линиях ММ [14]. Ингибирование BET посредством BRD4 в дальнейшем снижало экспрессию *MYC* и *MYC*-ассоциированную транскрипцию. Кроме того, ингибирование BET продемонстрировано в большинстве клеточных линий ММ, при котором наблюдалась остановка клеточного цикла *in vitro* и увеличивалась выживаемость в трех мышинных моделях ММ. В исследовании J.A. Mertz и соавт. использование JQ1 при ОМЛ и ММ было подтверждено также при лимфоме Беркитта, клеточные линии которой и опухоли у животных были высокочувствительны к ингибированию BET [15]. В то же время было изучено влияние JQ1 в ряде клеточных линий рака молочной железы и шейки матки, которые в большинстве наблюдений были устойчивы к ингибированию BET, несмотря на уменьшение экспрессии *MYC*.

Таким образом, ингибирование BET может рассматриваться как перспективное терапевтическое направление для ряда опухолей гемопозитической и лимфоидной тканей [6]. Потенциальную возможность влияния на онкогенез, в т. ч. за счет воздействия на *C-MYC*, *BCL2*, *C-MYB* и другие важные медиаторы патобиологических процессов, можно объяснить по крайней мере ингибированием BET.

Следует отметить, что ряд вопросов остается нерешенным. Существуют ли другие злокачественные опухоли системы крови, чувствительные к ингибиторам BET? Чем обусловлен достаточно узкий спектр эффективности эпигенетических агентов? В чем заключаются различия чувствительности к противоопухолевому лечению онкогематологических заболеваний и солидных опухолей? Эти вопросы требуют ответа, но к настоящему времени можно говорить об эффективности некоторых препаратов, направленных на эпигенетические механизмы.

МОДИФИКАЦИЯ ДНК

Каждая клетка организма находится под «эпигенетическим контролем». Один из основных эпигенетических процессов подавления экспрессии генов — метилирование ДНК (присоединение группы CH₃) к цитозину. Вслед за цитозином может располагаться фосфатная группа и гуанин (CpG-динуклеотид). Участки с повышенным содержанием CpG-динуклеотидов обнаруживаются пре-

имущественно в промоторных участках генов. Реакцию метилирования катализируют ДНК-метилтрансферазы (DNMT), представляющие собой группу ферментов.

Для осуществления транскрипции гена необходимо взаимодействие транскрипционных факторов и РНК-полимеразы с промотором данного гена. Метилирование CpG-динуклеотидов препятствует воздействию транскрипционных факторов и дальнейшему считыванию информации с ДНК, в т. ч. с генов опухолевой супрессии, что наблюдается при ряде онкологических заболеваний, например ОМЛ.

В 2010 г. было обнаружено, что неаморфные мутации¹ генов *IDH1* и *IDH2* вызывают гиперметилирование ДНК и нарушают дифференцировку гемопоэтических клеток. *IDH*-мутации приводят к ингибированию деметилирования ДНК и гистонов. В работе С.В. Thompson было показано, что клеточные культуры первичных ОМЛ с мутациями генов *IDH1/2* и *TET2* характеризуются одинаковым эпигенетическим профилем, выражающимся в глобальном гиперметилировании (гиперметилировании промоторных областей большого числа генов) [16]. По мнению автора, ОМЛ с мутациями *IDH1/2* и *TET2* могут рассматриваться в качестве отдельного биологического варианта лейкоза, связанного с эпигенетической регуляцией экспрессии генов.

В случае, когда CpG-динуклеотиды находятся в метилированном состоянии, они обладают способностью к взаимодействию с метилцитозинсвязывающими белками (MBP). Наиболее изучены 5 белков, участвующих в метилировании ДНК у млекопитающих: MeCP2, MBD1, MBD2, MBD3 и MBD4. MBP способны ингибировать транскрипцию и увеличивать содержание гистондеацетилазы, что приводит к деацетилированию (удалению группы CH_3OH) гистонов. В результате происходит конденсация хроматина, что уменьшает доступ транскрипционных факторов² к тем или иным генам, в т. ч. опухолевой супрессии, например *TP53*, *Rb*, *ER*.

ПОСТТРАНСЛЯЦИОННАЯ МОДИФИКАЦИЯ ГИСТОНОВ

Гистоны представляют собой белки, выполняющие две основные функции: формирование хроматина и эпигенетическую регуляцию таких процессов, как транскрипция, репликация и репарация. Выделяют 5 классов гистонов: H1/H5, H2A, H2B, H3, H4.

Описано большое число посттрансляционных модификаций гистонов (histone posttranslational modifications — HPTM), или постсинтетических белков-ферментов.

Они могут быть разделены на две группы [17]:

- 1) малые химические группы, обладающие функциями ацетилирования, фосфорилирования и метилирования;
- 2) более крупные пептиды, выполняющие функции убиквитинирования и сумоилирования.

¹ Мутации, нетипичные по характеру их проявления в фенотипе, при которых мутантный признак является новым, не имеющим аналогов.

² Белковые молекулы, контролирующие синтез мРНК на матрице ДНК — транскрипцию — за счет связывания с промоторными участками генов.

Убиквитинирование — присоединение к белку цепочки молекул убиквитина³ с помощью убиквитинлигаз. Соединение с убиквитином нередко служит сигналом к деградации белка. Деградация осуществляется с помощью протеолитических ферментов в протеасомах. Этот посттрансляционный процесс также влияет на локализацию и функционирование белка. Потеря сайтов убиквитинирования приводит к дефектам мейоза и митоза. Убиквитинирование впервые описал А. Hershko в 1979 г., которому совместно с I.A. Rose и А. Ciechanover в 2004 г. была присуждена Нобелевская премия по химии «За открытие убиквитин-опосредованной деградации белка».

Сумоилирование сходно с убиквитинированием: оно представляет собой присоединение небольших убиквитинподобных белков (Small Ubiquitin-like Modifier — SUMO). SUMO экспрессируется во всех эукариотических организмах. Так же как и убиквитинирование, сумоилирование важно для многих внутриклеточных процессов: внутриклеточного транспорта, регуляции транскрипции, апоптоза, ответа на стресс и прохождения клеточного цикла. В отличие от убиквитина SUMO не вызывает деградацию белка [18].

В литературе сообщается о множестве эпигенетических механизмов, способствующих возникновению онкологического заболевания. Метилирование ДНК и модификации гистонов (ацетилирование, метилирование, сумоилирование и фосфорилирование) являются одними из наиболее изученных. Эпигенетическая терапия направлена на изменение этих сигнальных путей с помощью природных соединений и синтетических молекул. Такие «эпи»-препараты, как ингибиторы ДНК-метилтрансферазы, гистондеацетилазы, ацетилтрансферазы, метилтрансферазы и деметилазы, демонстрируют противоопухолевую активность (некоторые из них потенциально) [19].

РОЛЬ МИКРОРНК

МикроРНК — обширный класс малых, не кодирующих белок РНК, которые играют существенную роль в посттрансляционной регуляции в качестве отрицательных факторов экспрессии генов. МикроРНК могут функционировать и как опухолевые супрессоры, и как онкогены [20].

Большой интерес в последнее время вызвало обнаружение роли в эпигенетических процессах так называемой интерферирующей РНК. Andrew Z. Fire и Craig C. Mello в 2006 г. была присуждена Нобелевская премия по физиологии и медицине «За открытие фундаментального явления РНК-интерференции — подавления экспрессии генов с помощью двухцепочечной РНК».

Молекулы двухцепочечной РНК (дцРНК) могут представлять собой РНК-шпильку или две спаренные комплементарные друг другу цепи РНК. Длинные молекулы дцРНК «нарезаются» в клетке на короткие ферментом Dicer (рибонуклеаза): один из его доменов специфически связывает конец молекулы дцРНК, при этом другой производит разрывы в обеих цепях дцРНК.

³ Убиквитин (ubiquitin) — белок, выполняющий прежде всего функцию метки для молекул других белков, которые уже не нужны клетке.

В результате образуется дунитевая РНК (siРНК), а белок Dicer переходит к следующему циклу разрезания дцРНК, связываясь с ее новообразованным концом. Эти siРНК могут включаться в состав комплекса, содержащего белок Argonaute (AGO). Одна из цепей siРНК в комплексе с белком AGO находит в клетке комплементарные ей молекулы матричной РНК (мРНК). AGO разрезает молекулы мРНК-мишени, в результате чего мРНК деградирует, т. е. останавливает трансляцию мРНК на рибосоме. Короткие РНК могут также подавлять транскрипцию (синтез РНК) гомологичного им по нуклеотидной последовательности гена [21].

По данным J. Zuber и соавт., опухолевые клетки характеризуются измененным «эпигенетическим ландшафтом» [13]. Подавление BRD4 посредством РНК-шпильки (shRNAs) или JQ1 обуславливает выраженный антилейкемический эффект *in vitro* и *in vivo*, что приводит к элиминации клеток ОМЛ. Подавление BRD4 связано с его ролью в поддержании экспрессии MYC, который способствует опухолевой прогрессии. Результаты исследования продемонстрировали ингибирующую роль указанных выше малых молекул в отношении BRD4 как перспективную стратегию в лечении ОМЛ. РНК-интерференция (RNAi), в свою очередь, может использоваться с целью выявить эпигенетические регуляторы для потенциального фармакологического воздействия на опухолевые клетки [13].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, эпигенетические изменения включают разнообразные механизмы: изменения в метилировании ДНК, посттрансляционные модификации гистонов, ремоделирование хроматина, экспрессию не кодирующих белок РНК (микроРНК, малые интерферирующие РНК и др.) [20].

Перспективы исследований огромны, поскольку XXI столетие — это век не столько генетики, сколько эпигенетики — изучения регуляции экспрессии генов [18]. Не вызывает сомнения, что в дальнейшем будут разработаны противоопухолевые препараты, мишенью которых станут другие, еще не изученные эпигенетические процессы, помимо рассматриваемых в настоящем обзоре.

КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование не имело спонсорской поддержки.

ВКЛАД АВТОРОВ

Концепция и дизайн: А.Д. Ширин, Г.И. Калетин.

Анализ и интерпретация данных: А.Д. Ширин, Г.И. Калетин, О.Ю. Баранова.

Подготовка рукописи: А.Д. Ширин.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Уоддингтон К.Х. Основные биологические концепции. В кн.: На пути к теоретической биологии. Часть I. Прологомены. М.: Мир, 1970: 11–38. [Waddington C.H. Basic ideas of biology. In: Waddington C.H., ed. *Na puti k teoreticheskoi biologii. Chast' I. Prolegomeny.* (Towards a theoretical biology. Part 1. Prolegomena.) Moscow: Mir Publ., 1970. pp. 11–38.]
2. Shannon K., Armstrong S.A. Genetics, epigenetics, and leukemia. *N. Engl. J. Med.* 2010; 363: 2460–1.
3. Ayton P.M., Cleary M.L. Molecular mechanisms of leukemogenesis mediated by MLL fusion proteins. *Oncogene Rev.* 2001; 20: 5695–707.
4. Daser A., Rabbits T.H. Extending the repertoire of the mixed-lineage leukemia gene MLL in leukemogenesis. *Genes Dev.* 2004; 18: 965–74.
5. Manodoro F., Marzec J., Chaplin T. et al. Loss of imprinting at the 14q32 domain is associated with microRNA overexpression in acute promyelocytic leukemia. *Blood.* 2014; 123: 2066–74.
6. Huntly B.J.P., Johnson P.W.M. Targeting Epigenetic Readers in Hematologic Malignancies: A Good BET? *Hematologist.* 2012 March 01. <http://www.hematology.org/Thehematologist/Mini-Review/1181.aspx>.
7. Wu S.Y., Chiang C.M. The double bromodomain-containing chromatin adaptor Brd4 and transcriptional regulation. *J. Biol. Chem.* 2007; 282: 13141–5.
8. Fowler T., Sen R., Roy A.L. Regulation of primary response genes. *Mol. Cell.* 2011; 44: 348–60.
9. Filippakopoulos P., Qi J., Picaud S. et al. Selective inhibition of BET bromodomains. *Nature.* 2010; 468: 1067–73.
10. Nicodeme E., Jeffrey K.L., Schaefer U. et al. Suppression of inflammation by a synthetic histone mimic. *Nature.* 2010; 468: 1119–23.
11. Dawson M.A., Prinjha R.K., Dittmann A. et al. Inhibition of BET recruitment to chromatin as an effective treatment for MLL-fusion leukaemia. *Nature.* 2011; 478: 529–33.
12. Smith E., Lin C., Shilatifard A. The super elongation complex (SEC) and MLL in development and disease. *Genes Dev.* 2011; 25: 661–72.
13. Zuber J., Shi J., Wang E. et al. RNAi screen identifies Brd4 as a therapeutic target in acute myeloid leukaemia. *Nature.* 2011; 478: 524–8.
14. Delmore J.E., Issa G.C., Lemieux M.E. et al. BET bromodomain inhibition as a therapeutic strategy to target c-Myc. *Cell.* 2011; 146: 904–17.
15. Mertz J.A., Conery A.R., Bryant B.M. et al. Targeting MYC dependence in cancer by inhibiting BET bromodomains. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2011; 108: 16669–74.
16. Thompson C.B. Targeting Metabolic Inputs into Epigenetic Regulations of Acute Leukemia. *Blood.* 2013; 122: Abstract SCI-26.
17. <http://medbiol.ru/medbiol/epigenetica/0005e8fd.htm>
18. http://moikompass.ru/compas/modification_histones
19. Mai A., Altucci L. Epi-drugs to fight cancer: from chemistry to cancer treatment, the road ahead. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 2009; 41(1): 199–213. doi: 10.1016/j.biocel.2008.08.020. [Epub ahead of print 2008 Aug 22.]
20. Чехун В. Эпигенетика рака. Колонка главного редактора. *Онкология.* 2008; 10(3): 301–2. [Chekhun V. Epigenetics of cancer. Editorial column. *Onkologiya.* 2008; 10(3): 301–2. (In Russ.)]
21. <http://moikompass.ru/compas/avaiseraman>