

Rola deregulacji czynnika transkrypcyjnego MYC w nowotworach układu chłonnego — konsekwencje molekularne, patogenetyczne, kliniczne i terapeutyczne

Deregulation of MYC transcription factor in lymphoid tumors — molecular, pathogenetic, clinical and therapeutic implications

Tomasz Sewastianik¹, Monika Prochorec-Sobieszek², Przemysław Juszczynski¹

¹Pracownia Hematologii Doświadczalnej, Zakład Diagnostyki Hematologicznej,
Instytut Hematologii i Transfuzjologii, Warszawa

²Pracownia Patomorfologii, Zakład Diagnostyki Hematologicznej,
Instytut Hematologii i Transfuzjologii, Warszawa

Streszczenie

Czynnik transkrypcyjny MYC jest jednym z najczęściej deregulowanych onkogenów w ludzkich nowotworach. Gen MYC koduje białko należące do rodziny czynników transkrypcyjnych zawierających motyw suwaka leucynowego, kontrolujące szeroki zakres genów odpowiedzialnych za przyspieszoną proliferację, metabolizm komórkowy, wzrost, angiogenezę, zdolność do tworzenia przerzutów, niestabilność genetyczną, potencjał odtwórczy komórek macierzystych oraz zredukowaną zdolność różnicowania. W mysich modelach rozwinięcie pełnego fenotypu nowotworów zainicjowanych przez MYC wymaga dodatkowych zmian, takich jak: mutacje ścieżki p53, mutacje TCF3, aktywność PI3K oraz zaburzenia białek z rodziny BCL2. W ludzkich nowotworach komórek B rearanżacje MYC obejmujące region 8q24 oraz geny immunoglobulinowe są cechą charakterystyczną chłoniaka Burkitta, ale występują również w innych nowotworach. W chłoniaku rozlanym z dużych komórek B MYC jest trzecim, po BCL6 i BCL2, najczęściej deregulowanym onkogenem. Proste rearanżacje MYC/IGH są rzadko spotykane w tych nowotworach i częściej dotyczą genów łańcuchów lekkich lub genów nieimmunoglobulinowych oraz towarzyszą złożonym kariotypom. Najczęstszą cytogenetyczną nieprawidłowością towarzyszącą MYC jest t(14;18) dotycząca BCL2 lub rzadziej rearanżacje BCL6. Takie chłoniaki double/triple-hit, zawierające rearanżacje BCL2 i/lub BCL6 wraz z nieprawidłowościami MYC, często mają nietypowe cechy morfologiczne i immunofenotypowe oraz charakteryzują się agresywnym przebiegiem. Biorąc pod uwagę szeroki zakres funkcji MYC, inhibicja jego aktywności może być racjonalną strategią terapeutyczną w leczeniu chłoniaków wykazujących nadekspresję tego onkogeny. W poniższym artykule dokonano przeglądu patogenetycznych mechanizmów związanych z deregulacją MYC w ludzkich nowotworach z komórek B oraz potencjału terapeutycznego inhibitorów tego czynnika transkrypcyjnego.

Słowa kluczowe: MYC, chłoniak, terapia celowana

Hematologia 2012; 3, 4: 313–326

Adres do korespondencji: Przemysław Juszczynski, Pracownia Hematologii Doświadczalnej, Zakład Diagnostyki Hematologicznej, Instytut Hematologii i Transfuzjologii, ul. Indiry Gandhi 14, 02–776 Warszawa, tel.: +48 22 34 96 477, faks: +48 22 34 96 237, e-mail: pjustczynski@ihit.waw.pl

Abstract

MYC transcription factor is one of the most frequently deregulated oncogenes in human malignancies. It encodes a leucine zipper transcription factor that controls a broad spectrum of cellular genes responsible for enhanced proliferation, cellular metabolism, growth, vasculogenesis, metastasis, genomic instability, stem cell self-renewal and reduced differentiation. In mouse models, full-blown phenotype of MYC-driven tumors requires cooperation with other lesions, including p53 pathway mutations, TCF3 mutations, PI3K activity and BCL2 family abnormalities. In human B-cell tumors, MYC rearrangements involving 8q24 region and immunoglobulin genes are hallmark of Burkitt lymphoma, but also occur in other lymphoid malignancies. In diffuse large B-cell lymphoma, MYC is the third, after BCL6 and BCL2, most commonly deregulated oncogene. Simple MYC/IGH rearrangements in these tumors are uncommon and more frequently involve light chain or non-IG partners and exist in the setting of complex karyotypes. The most common cytogenetic abnormality accompanying MYC is t(14;18) involving BCL2 and less frequently BCL6. Such "double/triple hit" B-cell tumors harboring BCL2 and/or BCL6 rearrangements concurrent with MYC lesions frequently exhibit atypical morphologic and/or immunophenotypic features and particularly aggressive clinical behavior. Given the broad range of MYC functions, inhibition of MYC activity might be a rational therapeutic strategy in lymphoid tumors expressing this oncogene. Several approaches for pharmaceutical intervention have been suggested. Herein, we review the molecular pathogenetic mechanisms associated with MYC deregulation in human B-cell tumors and its implications for such targeted therapies.

Key words: MYC, lymphoma, targeted therapy

Hematologia 2012; 3, 4: 313–326

Wprowadzenie

Białko MYC (*v-myc myelocytomatosis viral oncogene homolog [avian]*) jest jednym z najczęściej deregulowanych onkogenów w ludzkich nowotworach. Należy ono do rodziny onkogennych białek, opisanych po raz pierwszy w ptasim retrowirusie MC29, wywołującym spontaniczną mielocytosę u kurcząt [1, 2]. Ludzki homolog ptasiego onkogenu zidentyfikowano w chłoniaku Burkitta (BL, *Burkitt lymphoma*), w translokacji obejmującej region 8q24 i geny łańcucha ciężkiego lub łańcuchów lekkich immunoglobulin (Ig), znajdujących się na chromosomach 14, 2 i 22 [3]. Translokacja ta zestawia MYC z elementem regulatorem *locus* immunoglobulinowego, co skutkuje niekontrolowaną ekspresją MYC. Mimo że deregulacja ta jest cechą definiującą BL, to nie jest swoista tylko dla tej choroby. Strukturalne nieprawidłowości genu *MYC*, takie jak amplifikacje czy somatyczna hipermutacja (SHM, *somatic hypermutation*) obejmująca koniec 5' jego sekwencji kodującej, występują również w chłoniaku rozlanym z dużych komórek B (DLBCL, *diffuse large B-cell lymphoma*) oraz innych nowotworach wywodzących się z komórek B.

Czynnik transkrypcyjny MYC indukuje lub nasila ekspresję aktywnych wcześniej genów. Szacu-

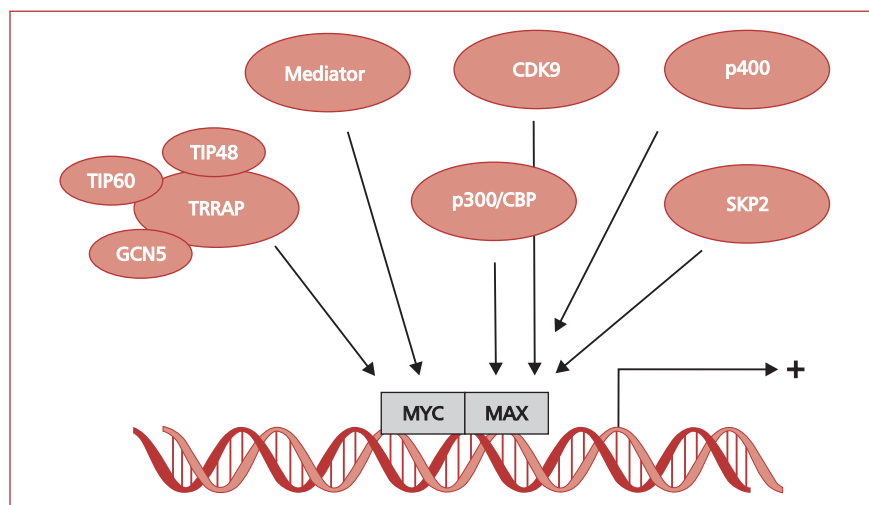
je się, że MYC może w ten sposób kontrolować około 15% wszystkich ludzkich genów, będąc tym samym zaangażowanym w wiele aspektów biologii komórek nowotworowych: przyspieszoną proliferację, metabolizm komórkowy, wzrost, angiogenezę, zdolność do tworzenia przerzutów, niestabilność genetyczną, potencjał odtwórczy komórek macierzystych oraz zredukowaną zdolność różnicowania [4–7].

W poniższym artykule dokonano przeglądu patogenetycznych mechanizmów związanych z deregulacją MYC w ludzkich nowotworach z komórek B oraz potencjału terapeutycznego inhibitorów tego czynnika transkrypcyjnego.

Biologiczne podstawy funkcji MYC

Kontrola poziomu MYC w komórce

Gen *MYC* koduje czynnik transkrypcyjny zawierający motyw helisa–pętla–helisa/suwak leucynowy, zlokalizowany głównie w jądrze komórkowym [8]. Gen ten jest transkrybowany z dwóch różnych promotorów, co prowadzi do powstania dwóch izoform białka — p64 i p67 [9]. W komórkach spoczynkowych zarówno mRNA *MYC*, jak i białko podlegają szybkiej degradacji i wykazują krótki okres półtrwania [10, 11]. Po stymulacji mitogenem kinaza



Rycina 1. Białka towarzyszące MYC. Po przyłączeniu do sekwencji *consensus E-box* heterodimer MYC-MAX wiąże kilka innych białek, takich jak: *mediator complex*, p300/CBP (*CREB binding protein*), TRRAP (*transformation/transcription domain-associated protein*), p400, SKP2 (*S-phase kinase-associated protein 2, E3 ubiquitin protein ligase*) i CDK9, które z kolei mogą zmieniać konformację chromatyny, modyfikować maszynę transkrypcyjną lub same rekrutować inne czynniki (TIP60 [*K{lysine} acetyltransferase 5*], GCN5 [*K{lysine} acetyltransferase 2A*], TIP48 [*RuvB-like 2 {E. coli}*])

Figure 1. MYC binding partners. Upon binding to E-box consensus sequence MYC-MAX heterodimer recruits several other proteins, such as mediator complex, p300/CBP (*CREB binding protein*), TRRAP (*transformation/transcription domain-associated protein*), p400, SKP2 (*S-phase kinase-associated protein 2, E3 ubiquitin protein ligase*) and CDK9, which in turn can alter chromatin accessibility, modify transcription machinery or recruit other factors themselves (TIP60 [*K{lysine} acetyltransferase 5*], GCN5 [*K{lysine} acetyltransferase 2A*], TIP48 [*RuvB-like 2 {E. coli}*])

RAS (*v-Ki-ras2 Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog*) aktywuje szlak MAP-ERK (*mitogen-activated protein kinase 1*), która stabilizuje MYC poprzez fosforylację seryny 62 (S62). Modyfikacja ta umożliwia następnie fosforylację treoniny 58 (T58) MYC przez kinazę syntazy glikogenu 3 (GSK3, *glycogen synthase kinase 3*) [12]. Fosfo-T58 przyłącza izomerazę PIN1 (*peptidylprolyl cis/trans isomerase, NIMA-interacting 1*), która modyfikuje prolinę 59, co z kolei umożliwia fosfatazie białkowej 2A (PP2A, *protein phosphatase 2A*) usunięcie reszty fosforanowej z S62 [13]. Następnie FBW7 (*F-box and WD repeat domain containing 7*), składnik kompleksu ligazy ubikwityny E3 SCF^{FBW7}, znakuje MYC do degradacji proteasomalnej [14]. Szlak proteasomu, kontrolujący poziom MYC, może być zmieniony w ludzkim BL z powodu mutacji T58 stabilizującej MYC, czyniąc go odpornym na degradację [15]. Podobne efekty są spowodowane aktywacją ścieżki AKT (*v-akt murine thymoma viral oncogene homolog*), która prowadzi do inhibicji GSK3, oraz inhibicją PP2A [13, 16]. Białko MYC jest również substratem dla innych kinaz, takich jak kinazy serynowo-treoninowe PIM1 i PIM2 (*proto-oncogene serine/threonine-protein kinase*), które mogą stabi-

lizować MYC poprzez fosforylację seryny 329 lub zmianę poziomu fosforylacji T58 i S62 [17].

Białka towarzyszące MYC

Biologiczna aktywność MYC w znacznym stopniu zależy od białek towarzyszących, które pośredniczą w aktywacji bądź represji transkrypcji. W komórkach MYC występuje głównie jako heterodimer z białkiem MAX (*MYC-associated factor X*) [8]. W przypadku aktywacji transkrypcji heterodimer MYC-MAX przyłącza się do sekwencji *consensus E-box* (CACATG) i stanowi platformę dla innych białek uczestniczących w remodelowaniu chromatyny oraz regulacji transkrypcji (ryc. 1) [8, 18–23]. Aktywacja transkrypcji jest częściowo osiągana poprzez epigenetyczne zmiany struktury chromatyny, zwiększające jej dostępność dla maszyny transkrypcyjnej. W komórkach z nadekspresją MYC czynnik ten wiąże się również do promotorów o mniejszym powinowactwie, nasilając tym samym ekspresję dużej liczby uprzednio aktywnych genów [4, 7].

Białko MYC jest represorem transkrypcji wtedy, gdy zamiast wiązać się bezpośrednio do DNA, jest rekrutowane przez czynnik transkrypcyjny MIZ1 (*MYC-interacting Zn finger protein-1*) [24].

Heterodimer MYC-MAX może się również przyłączać do niekanonicznych sekwencji E-box w pobliżu genów regulowanych przez MIZ1 [7]. Czynniki MYC hamuje wiązanie pozytywnych kofaktorów do MIZ1 oraz rekrutuje metylotransferazę DNA 3A (DNMT3A, *DNA [cytosine-5-]-methyltransferase 3 alpha*) i deacetylazę histonów 3 (HDAC3, *histone deacetylase 3*), które zmieniają konfigurację chromatyinu na mniej dostępną heterochromatynę [25, 26].

Kolejny mechanizm represji polega na kompetytywnej inhibicji MYC przez białko MNT (*MAX binding protein*) i rodzinę białek MAD (*MAX dimerization protein 1*), które — łącząc się w heterodimery z czynnikiem MAX — zmniejszają jego dostępność dla kompleksów z czynnikiem transkrypcyjnym MYC [27, 28]. Dimery MAD/MNT-MAX wiążą się do sekwencji E-box i pośrednio rekrutują deacetylazę histonów w sąsiedztwie promotorów regulowanych genów, prowadząc do represji ich transkrypcji [29].

Biologiczne konsekwencje profilu transkrypcyjnego indukowanego przez MYC

Czynnik transkrypcyjny MYC kontroluje ekspresję bardzo wielu genów, które definiują onkogenne właściwości tego białka (tab. 1). Cząsteczka MYC

ulega stabilizacji pod wpływem działania mitogenów i promuje progresję z fazy G0/G1 do fazy S cyklu komórkowego. Na poziomie molekularnym proces ten jest egzekwowany przez kilka mechanizmów. Po pierwsze, MYC indukuje ekspresję cyklin i kinaz zależnych od cyklin (cyklina D–CDK4 i cyklina E–CDK2) oraz hamuje ekspresję inhibitorów kinaz zależnych od cyklin (CDK, *cyklin-dependent kinases*), p21 i p15, co skutkuje hiperfosforylacją białka *retinoblastoma* (RB1) prowadzącą do uwolnienia czynnika transkrypcyjnego E2F odpowiedzialnego za propagację cyklu komórkowego oraz syntezę DNA [30, 52]. Zablokowanie różnicowania oraz modyfikacje epigenetyczne w kierunku łatwiej dostępnej euchromatyny również sprzyjają podziałom komórkowym [53]. Podsumowując, zmiany te przyczyniają się do wysokiego potencjału proliferacyjnego komórek nowotworowych z nadekspresją MYC [54].

Wysokiej aktywności podziałowej nowotworów indukowanych przez czynnik MYC, takich jak BL, często towarzyszy wysoki indeks apoptotyczny. Niepohamowana proliferacja, aktywność metaboliczna i produkcja reaktywnych form tlenu w komórkach nowotworowych z nadekspresją MYC może sama w sobie prowadzić do apoptozy wskutek spon-

Tabela 1. Geny regulowane przez MYC oraz konsekwencje profilu ekspresji białek zależnego od MYC (źródła: [30–51])

Table 1. MYC regulated genes and consequences of MYC-induced expression profile (sources: [30–51])

Proces	Geny		Konsekwencje
	Indukowane	Hamowane	
Cykl komórkowy	<i>Cyklina D, Cyklina E, CDK4, CDK2, miR17, miR20a</i>	<i>p15^{INK4A}, p22, GADD45, let-7, miR15-16, miR26a, miR34a, miR-195/miR-497</i>	Wzmoczona proliferacja
Metabolizm	<i>GLUT1, PFK, ENO, LDH, TFAM, CAD, FAS, ODC, EIF4E, EIF2A, L38, miR19</i>	<i>miR-23a/b</i>	Utrzymanie energetycznych i metabolicznych zasobów dla szybko dzielących się komórek
Różnicowanie komórek B oraz potencjał odtwórczy	<i>BCL6, E2A, AID</i>	<i>p21, miR150</i>	MYC jest niezbędny na różnych etapach różnicowania i dojrzewania komórek B
Potencjał do tworzenia przerzutów	<i>miR17-92</i>	N-kadheryny, integryny	MYC umożliwia wzrost komórek niezależny od kontaktu z podłożem
Angiogeneza	<i>VEGF (pośrednio), IL-1β, miR17-92</i>	<i>TSP-1</i>	Poprzez indukcję angiogenezy MYC poprawia utlenienie oraz odżywienie proliferujących komórek
Apoptoza	<i>p19^{ARF}, BIM, miR19</i>	<i>BCL-2, BCL-XL (pośrednio), miR15-16, miR34a</i>	Zwiększona podatność na apoptozę

GLUT1 (*solute carrier family 2 [facilitated glucose transporter], member 1*) — transporter glukozy 1; PFKM (*phosphofructokinase muscle*) — fosfofruktokinaza mięśniowa; ENO1 (*enolase 1*) — enolaza 1; LDH (*lactate dehydrogenase*) — dehydrogenaza mleczanowa; CAD (*carbamoil-phosphate synthetase 2, aspartate transcarbamylase, and dihydroorotase*) — syntetaza karbamoilofosforanowa, transkarbamyloaza asparaginianowa i dihydroorotaza; FASN (*fatty acid synthase*) — syntetaza kwasu tłuszczowego; ODC1 (*ornithine decarboxylase 1*) — dekarboksylaza ornityny 1; RPL38 (*ribosomal protein L38*) — białko rybosomowe L38; VEGF (*vascular endothelial growth factor*) — czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego; GADD45A — *growth arrest and DNA-damage-inducible, alpha*; THBS (*thrombospondin 1*) — trombospondyna 1

tanicznych uszkodzeń DNA [55]. Co więcej, MYC indukuje dodatkowe mechanizmy promujące apoptozę, takie jak nadekspresja białka p19^{ARF}, aktywacja ścieżki p53 czy indukcja proapoptotycznego białka BIM (*BCL2-like 11*) [31, 32]. Jednocześnie MYC pośrednio hamuje ekspresję antyapoptotycznych białek BCL2 (*B-cell CLL/lymphoma 2*) i BCL-xL (*BCL2-like 1*), dodatkowo przesuwając równowagę między anty- i proapoptotycznymi białkami z rodziny BCL2 w kierunku apoptozy. Morfologicznie, nasiloną apoptozę nowotworów indukowanych przez MYC, obserwowaną jako charakterystyczny obraz „gwiazdźdźistego nieba” w skrawkach parafinowych BL, odzwierciedlają nacieki makrofagów fagocytykujących komórki apoptotyczne [33].

Intensywnie dzielące się komórki nowotworów indukowanych przez MYC cechuje wysokie zapotrzebowanie na energię. Modyfikacja metabolizmu jest jednym z najważniejszych efektów działania MYC. W komórkach nowotworowych MYC współdziała z czynnikami transkrypcyjnymi indukowanymi hipoksją (HIF, *hypoxia inducible factors*) w aktywacji transkrypcji genów zaangażowanych w glikolizę, przyczyniając się do efektu Warburga — nasilonej glikolizy, niezależnej od stężenia tlenu [56, 57]. Niższa, w porównaniu z fosforylacją oksydacyjną, wydajność energetyczna glikolizy jest przynajmniej częściowo równoważona przez zależną od czynników MYC i HIF nadekspresję transporterów glukozy, skutkującą zwiększoną asymilacją glukozy [58]. Ponadto MYC zwiększa biogenezę mitochondriów poprzez indukcję czynnika transkrypcyjnego mitochondriów A (TFAM, *mitochondrial transcription factor A*) [34]. Poprzez indukcję transkrypcji enzymów anabolicznych MYC stymuluje zależne od mitochondriów szlaki syntezy aminokwasów, poliamin, nukleotydów, kwasów nukleinowych i fosfolipidów [35]. Reasumując, nadekspresja MYC ma wielokierunkowe konsekwencje dla komórek nowotworowych, obejmujące progresję cyklu komórkowego i nasilenie proliferacji oraz jednoczesne zapewnienie środków metabolicznych do szybkiego wzrostu komórek.

Oprócz genów kodujących białka czynnik MYC może regulować ekspresję niekodujących RNA, takich jak mikroRNA (miRNA). Do miRNA, których ekspresja jest hamowana przez MYC, należą takie geny supresorowe, jak: *miR15a* i *miR16-1*, rodzina *let-7*, *miR34a*, *miR26a*, *miR150* i *miR195/miR497* [36, 59]. Przywrócenie prawidłowej ekspresji kilku spośród tych miRNA zmniejszyło potencjał onkogeny MYC w modelach linii komórkowych [36, 60]. Czynnikiem transkrypcyjnym MYC bezpośrednio indukuje ekspresję klastra *miR17-*

-92, który z kolei przyczynia się do zwiększenia proliferacji, angiogenezy, zdolności do tworzenia przerzutów oraz modyfikacji metabolizmu [61, 62]. Niezależnie od tych specyficznych efektów nadaktywny czynnik MYC, poprzez zmiany na poziomie transkrypcji i dojrzewania miRNA, może prowadzić do zmniejszenia całkowitej ilości miRNA w komórkach [36, 63].

Onkogenne właściwości MYC

Onkogenne właściwości nadekspresji czynnika transkrypcyjnego MYC potwierdzono w modelach myszy transgenicznym, w których ekspresja genu *Myc* podlegała kontroli enhancerów immunoglobulinowych (*E μ -Myc*). U myszy tych rozwijały się klonalne chłoniaki pre-B i B-komórkowe z latencją 4–6 miesięcy [64]. Wprowadzenie transgeny, który obok *Myc* (pozostającego pod kontrolą sekwencji wzmacniającej *Ig λ*) zawiera dodatkowe regiony kontroli *locus* odpowiadające strukturze genu fuzyjnego *in vivo*, prowadzi do powstania mysich chłoniaków jeszcze bardziej przypominających ludzkie BL [65]. Wszystkie nowotwory w tych modelach były klonalne, co sugeruje potrzebę wystąpienia innych nieprawidłowości genetycznych promujących rozwój nowotworu. Zgodnie z tymi obserwacjami nowotwory powstające u transgenicznym myszy *E μ -Myc* cechują zmiany w ścieżce supresorowej Arf-Mdm2-p53, w tym delecje *Arf*, mutacje lub delecje *p53*, oraz nadekspresja *Mdm2* (*Mdm2, p53 E3 ubiquitin protein ligase homolog*) [66]. Inaktywacja *p53* jest obserwowana w około 1/3 biopsji z pierwotnym BL oraz ponad połowie linii komórkowych BL, podkreślając właściwości supresorowe czynnika transkrypcyjnego p53 w tych nowotworach [67, 68].

Podobne konsekwencje dla genezy nowotworów inicjowanych przez MYC ma utrata obu alleli proapoptotycznego genu *Bax* (*BCL2-associated X protein*). Co więcej, transgeniczne myszy *E μ -Myc, Bax-/-* nie mają nieprawidłowości *p53*, natomiast u 27% myszy *Bax +/-* stwierdzano mutacje lub delecje *p53*, co wskazuje na to, że utrata *Bax* eliminuje presję selekcyjną na mutacje lub delecje *p53* [69]. Rozwój nowotworów inicjowanych przez *E μ -Myc* znacznie przyspiesza również utrata jednego z alleli innego proapoptotycznego białka z rodziny Bcl2, *Bim* [31]. *Knock-out* genu *Puma* (*BCL2 binding component 3*) kodującego białko z podrodziny BH3-only, odpowiedzialnego za zależną od p53 apoptozę wywołaną uszkodzeniami DNA, także przyspiesza rozwój chłoniaków indukowanych przez MYC. Równoczesny brak obu alleli *Puma* oraz innego regulowanego przez *p53*, proapoptotycznego genu BH3-

-only Noxa (*phorbol-12-myristate-13-acetate-induced protein 1*) prowadzi do szybszego rozwoju chłoniaków niż w przypadku braku tylko jednego allelu *Puma*. Akceleracja wywołana brakiem obu genów nie była jednak tak znacząca, jak ta spowodowana brakiem *p53*, wskazując na odrębną rolę szlaku *p53* i proapoptotycznych białek z podrodziny BH3-only w tym procesie [69–72]. Podobne znaczenie ma nadekspresja białek antyapoptotycznych (np. Bcl2), która zapobiega apoptozie wywołanej przez Myc, wzmacniając tym samym onkogenne właściwości transgenu $E\mu$ -Myc w mysich modelach [73, 74]. Obserwacje te mogą wyjaśniać szczególnie agresywny przebieg kliniczny ludzkich chłoniaków B-komórkowych z równoczesną nadekspresją MYC i BCL2 (*double-hit lymphoma*; opisano poniżej).

Biorąc pod uwagę istotną rolę tonicznego sygnału receptora B-komórkowego (BCR, *B-cell receptor*), zapewniającego sygnały antyapoptotyczne i przeżyciowe prawidłowym komórkom B, w badaniach przeprowadzonych przez grupę Rajewsky'ego [75] analizowano rolę zależnej od BCR ścieżki kinazy 3-fosfatydyloinozytolu (PI3K, *phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase*) w mysich chłoniakach BL. U myszy z równoczesną nadekspresją Myc i konstytutywnie aktywną formą Pi3k chłoniaki rozwijały się szybciej niż u zwierząt z nadekspresją tylko Myc lub Pi3k. Co więcej, nowotwory powstające u tych podwójnie transgenicznych myszy, pod względem histologicznym, markerów powierzchniowych i profilu ekspresji białek, są wierną fenokopią ludzkiego BL [76]. Aktywacja szlaku PI3K jest również obserwowana w ludzkim BL, szczególnie w podtypie sporadycznym [76, 77]. Główny mechanizm aktywujący ścieżkę PI3K to najprawdopodobniej mutacje aktywujące/zmieniające funkcję genu *TCF3* (*transcription factor 3 [E2A immunoglobulin enhancer binding factors E12/E47]*) oraz mutacje utraty funkcji genu *ID3* (*inhibitor of DNA binding 3, dominant negative helix-loop-helix protein*), będącego negatywnym regulatorem TCF3. Mutacje te obserwuje się w niemal 70% próbek pochodzących z ludzkich sporadycznych BL [77]. Czynniki TCF3 w komórkach BL zwiększa ekspresję komponentów BCR oraz hamuje ekspresję fosfatazy SHP-1 (*protein tyrosine phosphatase, non-receptor type 6*) będącej inhibitorem sygnału BCR [77–79]. *Knock-down* czynnika TCF3 lub nadekspresja *ID3* w liniach komórkowych BL zmniejszyła toniczny sygnał BCR oraz poziom fosforylacji AKT [77]. Aktywacja szlaku PI3K w nowotworach inicjowanych przez MYC częściowo może być też spowodowana zależną od MYC ekspresją miR-19, którego celem

jest inhibitor PI3K — PTEN (*phosphatase and tensin homolog*) [62]. Konstytutywna aktywacja TCF3 w BL indukuje również ekspresję cykliny D3 (CCND3), która jest pozytywnym regulatorem przejścia z fazy G1 do fazy S cyklu komórkowego, niezbędnym w reakcji germinalnej oraz do przeżycia limfocytów powstających w centrach germinalnych (GC, *germinal centers*) [80, 81]. Ponadto mutacje stabilizujące cyklinę D3 oraz inaktywujące jej inhibitor (p16) wykryto w 38% przypadków BL podtypu sporadycznego i 67% podtypu związanego z ludzkim wirusem niedoboru odporności [77].

Rodzina kinaz PIM jest kolejną grupą białek nasilających i konsolidujących procesy onkogenne zainicjowane przez MYC. Kinazy PIM mogą bezpośrednio fosforylować i stabilizować białko MYC, ale również zapobiegać zależnej od MYC apoptozie poprzez fosforylację i inaktywację proapoptotycznego białka BAD (*BCL2-associated agonist of cell death*) [17, 82]. Nadekspresja Myc i Pim w komórkach pre-B skutkowało gwałtownym wzrostem proliferacji oraz zablokowaniem różnicowania, natomiast genetyczna bądź farmakologiczna inhibicja kinaz Pim ograniczała podziały komórek z nadekspresją Myc [83]. Dodatkowo kinazy PIM, poprzez fosforylację histonów, mogą modyfikować dostępność chromatyну w pobliżu genów regulowanych przez MYC [84, 85].

Kolejne geny działające synergistycznie z MYC w inicjowaniu chłoniaków odkryto w badaniach przesiewowych shRNA. Wykazano w nich, że utrata licznych supresorów nowotworzenia, do których zaliczają się składniki ścieżki odpowiedzi na uszkodzenia DNA, może przyspieszać powstanie nowotworów zainicjowane przez MYC [86]. Komplementarne podejście, polegające na opartym na bibliotekach shRNA poszukiwaniu genów, których wyłączenie hamuje progresję nowotworów indukowanych przez MYC, wykazało istotną rolę genów związanych z migracją komórek oraz ich potencjałem metastatycznym [87]. Farmakologiczna lub genetyczna inhibicja tych genów wydłużyła czas przeżycia myszy z BL oraz zmniejszyła liczbę przerzutów. Połączenie shRNA skierowanych przeciw różnym genom zaangażowanym w migrację komórek oraz konwencjonalnego chemioterapeutyku — winkrystyny dowiodło synergistycznego działania przeciwnowotworowego. Ponadto, chociaż komórki, w których geny te były wyciszone, nie przejawiały żadnych nieprawidłowości *in vitro*, to nie były one w stanie zasiedlić węzłów chłonnych po iniekcji *in vivo*, podkreślając tym samym ważną rolę mikrośrodowiska w progresji nowotworów zależnych od Myc *in vivo* [87].

Deregulacja MYC w ludzkich nowotworach z komórek B

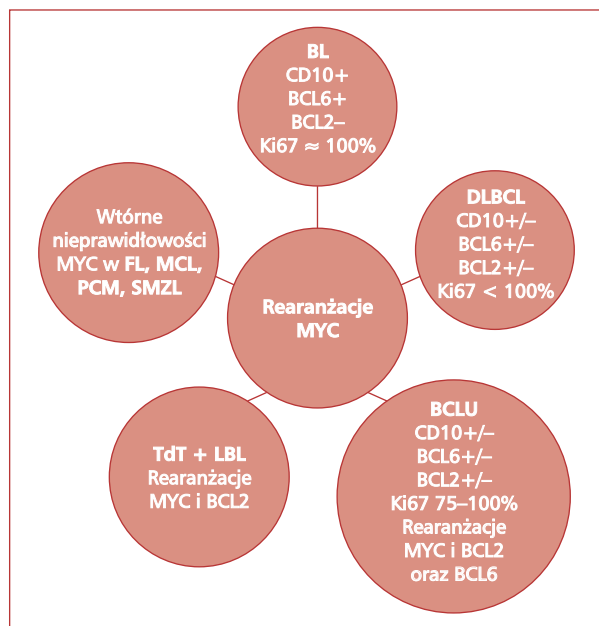
Deregulacja MYC jest typowo związana z bardzo agresywnym BL, który przejawia się jako gwałtownie przyrastająca masa o częstych lokalizacjach pozawęzłowych. Wyróżnia się trzy podtypy tego nowotworu: endemiczny, sporadyczny i związany z niedoborami odporności [88]. Forma endemiczna występuje głównie w Afryce równikowej i niemal zawsze wiąże się z wirusem Epstein-Barr (EBV, *Epstein-Barr virus*). Podtyp sporadyczny występuje na całym świecie, głównie u dzieci (stanowi do 40% wszystkich chłoniaków w tej grupie wiekowej) oraz z mniejszą częstotliwością u dorosłych (1–2% wszystkich chłoniaków). W grupie tej rzadziej obserwuje się zakażenie EBV (15–30%) [89, 90]. Trzeci podtyp jest związany z wrodzonymi lub nabytymi niedoborami odporności [91].

Chłoniak Burkitta zazwyczaj charakteryzuje się prostym kariotypem, w którym rearanżacja MYC może być jedyną nieprawidłowością. Drugorzędowe aberracje genetyczne z reguły nie przekraczają liczby dwóch, a złożone kariotypy występują rzadko. Najczęściej powtarzającymi się aberracjami są insercje w regionach 1q, chromosomie 7 i chromosomie 12 oraz delecje regionów 6q, 13q32-34 oraz 17p [92–94]. Zgodnie z istotną rolą czynnika MYC w regulacji cyklu komórkowego BL charakteryzuje się wysokim indeksem proliferacyjnym — niemal 100% komórek jest pozytywnych w barwieniu Ki67 [54]. W BL MYC (8q24) ulega translokacji do *locus* łańcucha ciężkiego immunoglobulin (IGH, *immunoglobulin heavy chain*) (14q34) w około 85% przypadków oraz rzadziej do *loci* genów łańcuchów lekkich κ (2p12) oraz λ (22q11) [92]. W podtypie sporadycznym i związanym z niedoborem odporności punkty złamań leżą zwykle w pobliżu regionów S (*switch*) genu IGH, co sugeruje, że translokacja następuje wskutek nieprawidłowego scalenia podwójnych pęknięć nici DNA (DSB, *DNA double strand breaks*) podczas przełączenia klas przeciwciał (CSR, *class switch recombination*). Natomiast w podtypie endemicznym translokacja następuje wskutek złamań DNA indukowanych przez SHM lub podczas nieprawidłowej rekombinacji genów VDJ (*variable, diverse, and joining gene segments*) i lokalizuje się po stronie 5' genów J [95, 96]. Ponieważ zarówno CSR, jak i SHM zachodzą podczas reakcji germinalnej i zależą od *indukowanej aktywacji deaminazy cytydyny* (AID, *activation-induced cytidine deaminase*), to obserwacje te wskazują na udział środowiska GC oraz białka AID w patogenezie BL.

Niektóre rzadkie przypadki, mimo że fenotypowo odpowiadają BL, nie posiadają translokacji

MYC. Nowotwory bez rearanżacji MYC, lecz morfologicznie i fenotypowo zgodne z BL, powinny być diagnozowane jako BL, o ile nie są obserwowane inne nieprawidłowości genetyczne [93, 97]. Niezależnie od obecności translokacji MYC poziom ekspresji jego białka jest podobnie podwyższony we wszystkich BL [98]. W tych przypadkach nadekspresja MYC zależy najprawdopodobniej od innych mechanizmów, takich jak na przykład miRNA. Ekspresja miR let7c, którego celem jest MYC, pozostaje obniżona we wszystkich BL. Podobnie ekspresja innych miRNA blokujących MYC, miR34b i miR9, jest obniżona tylko w BL niezawierających translokacji MYC, co sugeruje, że ten mechanizm może przynajmniej w części przyczyniać się do nadekspresji MYC w tych przypadkach [99, 100].

Mimo że rearanżacje MYC i jego nadekspresja są cechami diagnostycznymi BL, to mogą one występować również w innych nowotworach wywodzących się z komórek B (ryc. 2). W DLBCL, najczęstszym chłoniaku nieziarnicznym u dorosłych, MYC jest trzecim po *BCL6* (*B-cell CLL/lymphoma 6*) i *BCL2* najczęściej deregulowanym onkogenem. Aberracje strukturalne MYC występują u 7–14% chorych i są najczęściej zmianą wtórną, związaną z progresją nowotworu [101, 102]. Przypadki z nieprawidłowościami MYC, lecz pod względem innych cech odpowiadające DLBCL, powinny być diagnozowane jako DLBCL. Takie chłoniaki są częstsze w codziennej praktyce klinicznej niż *de novo* BL. Najczęstszym mechanizmem nieprawidłowej ekspresji MYC są fuzje tego onkogeny, jednak amplifikacje genetyczne i nieprawidłowa SHM uszkadzająca koniec 5' sekwencji kodującej MYC również przyczyniają się do jego deregulacji. Miejsca pęknięć translokacji MYC i regiony hipermutacji w pewnym stopniu pokrywają się, co świadczy o kluczowej roli AID w tych procesach [103, 104]. Jednak, w przeciwieństwie do BL, proste translokacje MYC/IGH są rzadkie w tych chłoniakach i częściej dotyczą łańcuchów lekkich oraz genów nieimmunoglobulinowych, a także towarzyszą złożonym kariotypom. Najczęstszą nieprawidłowością cytogenetyczną towarzyszącą MYC jest t(14; 18) obejmująca *BCL2*. Równoczesne translokacje MYC i *BCL6* występują rzadziej. Rearanżacje MYC są w tym przypadku zmianami wtórnymi. Na tę sekwencję wydarzeń wskazuje ewolucja klonalna około 5% chłoniaków grudkowych (FL, *follicular lymphoma*) zawierających translokację *BCL2* oraz nabywających translokację MYC/8q24 podczas rozwoju choroby [105]. Nowotwory B komórkowe zawierające mutacje *BCL2* i/lub *BCL6* jednocześnie z nieprawidłowościami MYC (*double hit* lub *triple hit lymphoma*)



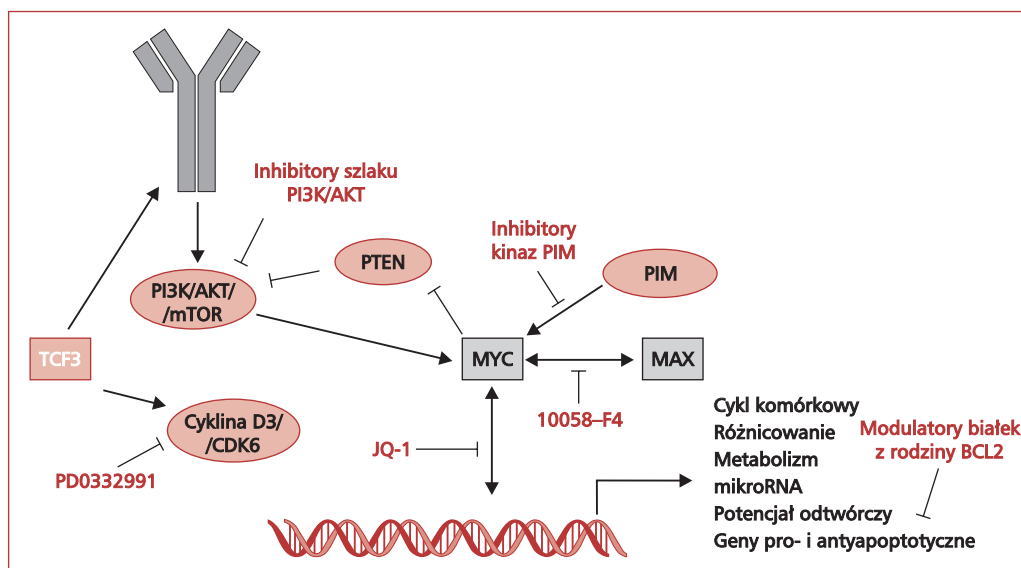
Rycina 2. Diagram przedstawiający morfologiczne i immunofenotypowe przejawy rearanżacji MYC. Nadekspresja MYC jest cechą charakterystyczną chłoniaka Burkitta (BL), ale jest też obserwowana w innych nowotworach układu chłonnego, takich jak: chłoniak rozlany z dużych komórek B (DLBCL), nieklasyfikowalny chłoniak z komórek B, z cechami pośrednimi między DLBCL a BL (BCLU), chłoniak grudkowy (FL), chłoniak z komórek płaszczka (MCL), szpiczak plazmocytowy (PCM), chłoniak strefy brzeżnej śledzionowy (SMZL) i chłoniak limfoblastyczny (LBL), w których przyczynia się do agresywności przebiegu oraz gorszego rokowania. Zależnie od kontekstu genetycznego oraz komórkowego rearanżacje MYC objawiają się innym fenotypem; TdT — transferaza deoksynukleotydów terminalnych

Figure 2. Diagram of morphologic and immunophenotypic manifestation of MYC rearrangement. MYC overexpression is a hallmark of Burkitt lymphoma (BL), although it is also found in other lymphoid malignancies, such as diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL), B-cell lymphoma, unclassifiable, with features intermediate between DLBCL and BL (BCLU), follicular lymphoma (FL), mantle cell lymphoma (MCL), plasma cell myeloma (PCM), splenic marginal zone lymphoma (SMZL) and lymphoblastic lymphoma (LBL), in which it contributes to aggressiveness and poor outcome. Depending on genetic and cellular background, MYC rearrangements manifest in different phenotype; TdT — terminal deoxynucleotidyl transferase

często mają nietypowe cechy morfologiczne i immunofenotypowe oraz charakteryzują się szczególnie agresywnym przebiegiem klinicznym, opisywanym jako gwałtownie wzrastająca masa nowotworowa z naciekami pozawęzłowymi, szpiku kostnego oraz

ośrodkowego układu nerwowego (OUN). Chłoniaki *double-hit* zazwyczaj są odporne na wielolekową chemioterapię, a przeżycie pacjentów jest liczone w skali miesięcy [106–108]. Takie przypadki powinno się określać jako nieklasyfikowalne chłoniaki z komórek B, z cechami pośrednimi między DLBCL a BL (BCLU, *B-cell lymphoma, unclassifiable, with features intermediate between DLBCL and Burkitt lymphoma*). Chłoniaki BCLU nie stanowią dobrze zdefiniowanej choroby, lecz raczej zróżnicowaną grupę agresywnych chłoniaków B-komórkowych, które z racji niespełnienia kryteriów diagnostycznych nie mogą być sklasyfikowane dokładniej jako BL lub DLBCL. Niektóre przypadki przypominają BL — stanowią populację jednolitych komórek o średniej wielkości, lecz wykazują jedną lub więcej nieprawidłowości immunofenotypowych lub kariotypowych, niezgodnych z BL, co wyklucza taką diagnozę. Najczęstszymi cechami nietypowymi są: wysoka ekspresja BCL2, brak ekspresji BCL6 oraz indeks proliferacyjny poniżej 95%. Natomiast inne przypadki charakteryzują się zwiększoną liczbą dużych pleomorficznych komórek oraz większym pleomorfizmem jąder, przez co przypominają DLBCL, jednak zawierają cechy immunofenotypowe oraz kariotypowe, zgodne z BL. Przypadki BCLU, które morfologicznie przypominają DLBCL, muszą wykazywać ekspresję antygenów CD10 i BCL6, brak ekspresji białka BCL2, a także indeks proliferacyjny wynoszący około 100%. W przeciwnym razie właściwsza jest diagnoza DLBCL [102, 109, 110].

Poza bardziej skomplikowanym fenotypem oraz złożonymi zmianami genetycznymi chłoniaki niespełniające kryteriów BL, ale wykazujące rearanżacje MYC, charakteryzują się odmiennymi profilami ekspresji genów niż BL [95]. Nawet niektóre morfologicznie typowe chłoniaki DLBCL z prostą translokacją MYC oraz brakiem towarzyszących nieprawidłowości *BCL2/BCL6* nie przejawiają profilu ekspresji charakterystycznego dla BL, co może świadczyć o tym, że niektóre translokacje MYC nie wystarczają, aby wprowadzić w komórce program ekspresji zależny od MYC. W części takich przypadków translokacja MYC dotyczy *locus* genu nieimmunoglobulinowego, sugerując odmienne właściwości regulatorowe tych sekwencji w porównaniu z *loci IG* [95, 106, 111]. Translokacja MYC będąca zmianą drugorzędową zachodzi w określonym kontekście komórkowym, który również może uniemożliwiać wprowadzenie przez MYC jego programu transkrypcyjnego. Bez względu na gen-partner zaangażowany w translokację MYC jego rearanżacja w chłoniakach DLBCL jest związana z agresywniejszym fenotypem komórek nowotworowych oraz



Rycina 3. Cele terapeutyczne w komórkach z nadekspresją MYC. Bezpośrednie i pośrednie strategie wpływające na onkogeny potencjał MYC obejmują inhibicję dimeryzacji MYC i MAX (10058-F4), ekspresję MYC oraz transkrypcję zależną od MYC (JQ-1), modulację funkcji prożyciowych białek rodziny BCL2 (ABT-737) i kompleksów cykliny D3/CDK6 (PD0332991), a także inhibitory kinaz PIM (SGI-1776) oraz inhibitory szlaku PI3K/AKT (LY-294002)

Figure 3. Therapeutic targets in cells overexpressing MYC. Direct and indirect approaches affecting oncogenic potential of MYC include inhibition of MYC and MAX dimerization (10058-F4), MYC expression and MYC-dependent transcription (JQ-1), modulating prosurvival BCL-2 family proteins (ABT-737) and cyclin D3/CDK6 complexes (PD0332991) as well as PIM kinases inhibitors (e.g. SGI-1776) and PI3K/AKT pathway inhibitors

gorszym rokowaniem, niezależnym od pozostałych klinicznych i molekularnych czynników ryzyka [112–114]. Chorych z DLBCL z rearanżacją MYC leczonych immunochemioterapią R-CHOP (rytuksymab–cyklofosamid, doksorubicyna, winkrystyna i prednizon) cechuje krótszy średni czas wolny od progresji oraz całkowity czas przeżycia niż chorych bez translokacji. Ponadto nowotworom z deregulacją MYC znacznie częściej towarzyszy zajęcie OUN przy nawrocie [113].

Deregulacje czynnika transkrypcyjnego MYC stwierdza się również w innych nowotworach układu chłonnego, takich jak: ostra białaczka limfoblastyczna (ALL, *acute lymphoblastic leukemia*) czy szpiczak plazmocytowy (PCM, *plasma cell myeloma*) oraz rzadziej w chłoniaku z komórek płaszczka (MCL, *mantle cell lymphoma*) i FL [115–117]. Niezależnie od typu nowotworu układu chłonnego podwyższona ekspresja MYC niemal zawsze jest niekorzystnym czynnikiem rokowniczym.

Terapie celowane w funkcję MYC

Z uwagi na molekularny mechanizm działania MYC najbardziej racjonalnym i swoistym podejściem terapeutycznym jest inhibicja jego heterodi-

meryzacji, wyłączająca funkcję regulatora transkrypcji. Mimo teoretycznego uzasadnienia, strategia mająca na celu zahamowanie oddziaływania między MYC a białkami towarzyszącymi jest trudna do opracowania w praktyce, ponieważ powierzchnia dimeryzacji MYC jest duża i płaska, nie ma kieszeni czy szczelin, do których mogłyby się przyłączyć małe cząsteczki. Mimo tych przeszkód opracowano związki hamujące heterodimeryzację MYC-MAX. Na przykład, związek 10058-F4 zapobiega wiązaniu tego czynnika do DNA, a także regulowanej przez niego transkrypcji. W warunkach *in vitro* inhibitor ten wykazuje dobre właściwości kinetyczne oraz zaburza funkcje MYC na poziomach molekularnym i komórkowym [118, 119]. Jednak, ze względu na krótki okres półtrwania oraz słabą penetrację tkanek nowotworowych myszy, inhibitory te nie weszły do badań klinicznych i są dostępne jedynie jako związki narzędziowe potwierdzające, że inhibicja MYC jest realna i niesie wymierne korzyści (ryc. 3) [120].

Nowszymi, obiecującymi związkami celującymi w deregulację MYC są dwa bardzo specyficzne inhibitory bromodomen BET (*bromodomain and extra terminal domain*): JQ-1 i iBET [121, 122]. Bromodomeny to konserwowane ewolucyjnie około

100-aminokwasowe motywy obecne w białkach wiążących acetylowane ogony histonów [123]. Inhibitor JQ-1, hamując wiązanie BRD4 do chromatyny, tłumi ekspresję zależną od MYC, prowadząc do obniżenia poziomu białek regulowanych przez ten czynnik transkrypcyjny. Związek JQ-1 dodatkowo obniża poziom białka MYC w komórkach, a egzogenna ekspresja MYC zapobiega działu przeciwnowotworowemu tego związku [121]. Obserwacje te sugerują, że zahamowanie syntezy MYC może być głównym mechanizmem działania inhibitora JQ-1. Na poziomie komórkowym inhibitory bromodomen BET indukują różnicowanie, senescencję oraz apoptozę komórek nowotworowych [124]. Ponieważ BRD4 z dużym powinowactwem łączy się do promotorów genów *IGH*, to JQ-1 może być szczególnie użyteczny w leczeniu chłoniaków z translokacją MYC do *loci* immunoglobulinowych [125]. Użycie inhibitorów bromodomen BET spowodowało regresję nowotworów w mysich modelach BL, ostrej białaczki szpikowej (AML, *acute myeloid leukemia*), PCM oraz MML (*mixed lineage leukemia*) [122, 124, 125]. Inhibitor JQ-1 jest bezpieczny, nie wykazuje żadnych działań niepożądanych oraz cechuje go wysoka dostępność biologiczna po podaniu doustnym u zwierząt [121].

Inna pośrednia strategia terapeutyczna wpływająca na aktywność MYC dotyczy rodziny kinaz PIM. Kinazy te, bezpośrednio fosforylując i stabilizując czynnik MYC, są silnymi wzmacniaczami onkogenezy komórek układu chłonnego inicjowanej przez MYC. Inhibicja kinaz PIM obniża poziom czynnika MYC, hamuje podziały komórkowe, a także indukuje apoptozę w liniach komórkowych BL, przewlekłej białaczki limfocytowej (CLL, *chronic lymphocytic leukemia*) i AML [126–128]. Małocząsteczkowe inhibitory PIM (np. SMI-4a, Pimi and SGI-1776) wykazują wysoką toksyczność względem komórek chłoniakowych *in vitro* [129]. Podczas badań klinicznych I fazy inhibitora SGI-1776 zaobserwowano wydłużenie odstępu QT elektrokardiogramu, stanowiącego toksyczność limitującą dawkę. Z uwagi na fakt, że myszy z wyłączonymi genami kinaz Pim przejawiają tylko umiarkowane fenotypy, niezbędne są dalsze badania nad bardziej specyficznymi oraz bezpiecznymi związkami [83].

Sekwestracja antyapoptotycznych białek z rodziny BCL2, uniemożliwiająca tworzenie przez nie kompleksów z białkami proapoptotycznymi, indukuje apoptozę w komórkach z nadekspresją MYC. W badaniach na modelach mysich oraz ludzkich liniach komórkowych wykazano, że silne mimetyki BH3 — ABT-737 i GX15-070, których celami są niektóre geny rodziny BCL2 (*BCL2*, *BCL-X_L*, *BCL-*

W i MCL1), mogą się okazać efektywne w leczeniu opornych chłoniaków *double-hit* [130–134]. Niektóre linie komórkowe BL są odporne na działanie mimetyków BH3, najprawdopodobniej z powodu odmiennych proporcji ekspresji pro- i antyapoptotycznych białek BCL2. Inhibicja szlaku PI3K/AKT/mTORC1/2 (*mechanistic target of rapamycin [serine/threonine kinase]*) znosi oporność tych komórek BL na ABT-737 oraz działa synergistycznie w indukcji apoptozy poprzez represję translacji niektórych białek z rodziny BCL2 [132]. Co więcej, zahamowanie PI3K lub mTOR znosi antyapoptotyczne efekty przeżyciowego sygnału BCR wywołanego przez mutację TCF3 w BL [77]. Inhibicja indukowanego przez TCF3 kompleksu cykлина D3/CDK6, niezbędnego do progresji cyklu komórkowego linii komórkowych BL i DLBCL, może stanowić kolejną komplementarną strategię terapeutyczną. Zahamowanie tego kompleksu przy użyciu PD0332991, inhibitora CDK4/6, indukuje zatrzymanie cyklu komórkowego, a następnie apoptozę. Związek PD0332991 prowadził do całkowitej regresji nowotworu w ksenotransplantacyjnych modelach BL, a obecnie znajduje się w II fazie badań klinicznych [77, 135].

Wnioski

Zrozumienie molekularnych mechanizmów działania MYC oraz mechanizmów jego deregulacji poszerzyło wiedzę na temat biologii nowotworów układu krwiotwórczego z ekspresją tego onkogenu. Zgodnie z funkcją komórkową ekspresja MYC jest związana z agresywnym przebiegiem klinicznym nowotworów. Niemniej jednak wiele pytań dotyczących biologicznych funkcji MYC w dalszym ciągu pozostaje bez odpowiedzi. Bardziej dogłębne zrozumienie konsekwencji modyfikacji MYC oraz wydarzeń towarzyszących kancerogenezie zainicjowanej przez MYC może pomóc w lepszym poznaniu biologii chłoniaków, prowadząc tym samym do opracowania nowych terapii celowanych.

Mimo stosunkowo obszernej i głębokiej wiedzy opisującej strukturę MYC, towarzyszące mu białka oraz funkcje molekularne tego onkogenu, nadal nie dysponujemy kliniczną translacją tych badań w postaci skutecznego inhibitora. Chociaż pierwsze próby opracowania klinicznie przydatnych terapii celowanych w MYC nie przyniosły powodzenia, to nowo powstające strategie mogą się okazać bardziej skuteczne. W dobie wielkoskalowych badań sprzężonych z testami strukturalnymi oraz biologicznymi prace nad nowymi, racjonalnie projektowanymi, specyficznymi lekami hamującymi działanie tego silnego onkogenu oraz szlaków towarzyszących dają uzasadnione nadzieje na

opracowanie inhibitorów MYC wyłączających plejotropowe funkcje tego onkogenu, które mogłyby poprawić rokowanie u chorych z jego aberracjami.

Piśmiennictwo

1. Sheiness D., Bishop J.M. DNA and RNA from uninfected vertebrate cells contain nucleotide sequences related to the putative transforming gene of avian myelocytomatosis virus. *J. Virol.* 1979; 31: 514–521.
2. Varmus H.E. The molecular genetics of cellular oncogenes. *Ann. Rev. Genet.* 1984; 18: 553–612.
3. Dalla-Favera R., Bregni M., Erikson J., Patterson D., Gallo R.C., Croce C.M. Human c-myc onc gene is located on the region of chromosome 8 that is translocated in Burkitt lymphoma cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1982; 79: 7824–7827.
4. Lin C.Y., Loven J., Rahl P.B. i wsp. Transcriptional amplification in tumor cells with elevated c-Myc. *Cell* 2012; 151: 56–67.
5. Patel J.H., Loboda A.P., Showe M.K., Showe L.C., McMahon S.B. Analysis of genomic targets reveals complex functions of MYC. *Nat. Rev. Cancer* 2004; 4: 562–568.
6. Adhikary S., Eilers M. Transcriptional regulation and transformation by Myc proteins. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2005; 6: 635–645.
7. Nie Z., Hu G., Wei G. i wsp. c-Myc Is a universal amplifier of expressed genes in lymphocytes and embryonic stem cells. *Cell* 2012; 151: 68–79.
8. Blackwood E.M., Eisenman R.N. Max: a helix-loop-helix zipper protein that forms a sequence-specific DNA-binding complex with Myc. *Science* 1991; 251: 1211–1217.
9. Spencer C.A., Groudine M. Control of c-myc regulation in normal and neoplastic cells. *Adv. Cancer Res.* 1991; 56: 1–48.
10. Dani C., Blanchard J.M., Piechaczyk M., El Sabouty S., Marty L., Jeanteur P. Extreme instability of myc mRNA in normal and transformed human cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1984; 81: 7046–7050.
11. Hann S.R., Eisenman R.N. Proteins encoded by the human c-myc oncogene: differential expression in neoplastic cells. *Mol. Cell Biol.* 1984; 4: 2486–2497.
12. Sears R., Nuckolls F., Haura E., Taya Y., Tamai K., Nevins J.R. Multiple Ras-dependent phosphorylation pathways regulate Myc protein stability. *Genes Dev.* 2000; 14: 2501–2514.
13. Yeh E., Cunningham M., Arnold H. i wsp. A signalling pathway controlling c-Myc degradation that impacts oncogenic transformation of human cells. *Nat. Cell Biol.* 2004; 6: 308–318.
14. Welcker M., Orian A., Jin J. i wsp. The Fbw7 tumor suppressor regulates glycogen synthase kinase 3 phosphorylation-dependent c-Myc protein degradation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2004; 101: 9085–9090.
15. Bahram F., von der Lehr N., Cetinkaya C., Larsson L.G. c-Myc hot spot mutations in lymphomas result in inefficient ubiquitination and decreased proteasome-mediated turnover. *Blood* 2000; 95: 2104–2110.
16. Gregory M.A., Qi Y., Hann S.R. Phosphorylation by glycogen synthase kinase-3 controls c-myc proteolysis and subnuclear localization. *J. Biol. Chem.* 2003; 278: 51606–51612.
17. Zhang Y., Wang Z., Li X., Magnuson N.S. Pim kinase-dependent inhibition of c-Myc degradation. *Oncogene* 2008; 27: 4809–4819.
18. Kanazawa S., Soucek L., Evan G., Okamoto T., Peterlin B.M. c-Myc recruits P-TEFb for transcription, cellular proliferation and apoptosis. *Oncogene* 2003; 22: 5707–5711.
19. Vervoorts J., Luscher-Firzlaff J.M., Rottmann S. i wsp. Stimulation of c-MYC transcriptional activity and acetylation by recruitment of the cofactor CBP. *EMBO Rep.* 2003; 4: 484–490.
20. Frank S.R., Schroeder M., Fernandez P., Taubert S., Amati B. Binding of c-Myc to chromatin mediates mitogen-induced acetylation of histone H4 and gene activation. *Genes Dev.* 2001; 15: 2069–2082.
21. Wood M.A., McMahon S.B., Cole M.D. An ATPase/helicase complex is an essential cofactor for oncogenic transformation by c-Myc. *Mol. Cell* 2000; 5: 321–330.
22. Fuchs M., Gerber J., Drapkin R. i wsp. The p400 complex is an essential E1A transformation target. *Cell* 2001; 106: 297–307.
23. von der Lehr N., Johansson S., Wu S. i wsp. The F-box protein Skp2 participates in c-Myc proteasomal degradation and acts as a cofactor for c-Myc-regulated transcription. *Mol. Cell* 2003; 11: 1189–1200.
24. Staller P., Peukert K., Kiermaier A. i wsp. Repression of p15INK4b expression by Myc through association with Miz-1. *Nat. Cell Biol.* 2001; 3: 392–399.
25. Brenner C., Depluis R., Didelot C. i wsp. Myc represses transcription through recruitment of DNA methyltransferase corepressor. *EMBO J.* 2005; 24: 336–346.
26. Kurland J.F., Tansey W.P. Myc-mediated transcriptional repression by recruitment of histone deacetylase. *Cancer Res.* 2008; 68: 3624–3629.
27. Hurlin P.J., Queva C., Koskinen P.J. i wsp. Mad3 and Mad4: novel Max-interacting transcriptional repressors that suppress c-myc dependent transformation and are expressed during neural and epidermal differentiation. *EMBO J.* 1995; 14: 5646–5659.
28. Hurlin P.J., Queva C., Eisenman R.N. Mnt, a novel Max-interacting protein is coexpressed with Myc in proliferating cells and mediates repression at Myc binding sites. *Genes Dev.* 1997; 11: 44–58.
29. Hassig C.A., Fleischer T.C., Billin A.N., Schreiber S.L., Ayer D.E. Histone deacetylase activity is required for full transcriptional repression by mSin3A. *Cell* 1997; 89: 341–347.
30. Steiner P., Philipp A., Lukas J. i wsp. Identification of a Myc-dependent step during the formation of active G1 cyclin-cdk complexes. *EMBO J.* 1995; 14: 4814–4826.
31. Egle A., Harris A.W., Bouillet P., Cory S. Bim is a suppressor of Myc-induced mouse B cell leukemia. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2004; 101: 6164–6169.
32. Zindy F., Eischen C.M., Randle D.H. i wsp. Myc signaling via the ARF tumor suppressor regulates p53-dependent apoptosis and immortalization. *Genes Dev.* 1998; 12: 2424–2433.
33. Eischen C.M., Woo D., Roussel M.F., Cleveland J.L. Apoptosis triggered by Myc-induced suppression of Bcl-X(L) or Bcl-2 is bypassed during lymphomagenesis. *Mol. Cell Biol.* 2001; 21: 5063–5070.
34. Li F., Wang Y., Zeller K.I. i wsp. Myc stimulates nuclear encoded mitochondrial genes and mitochondrial biogenesis. *Mol. Cell Biol.* 2005; 25: 6225–6234.
35. O'Connell B.C., Cheung A.F., Simkevich C.P. i wsp. A large scale genetic analysis of c-Myc-regulated gene expression patterns. *J. Biol. Chem.* 2003; 278: 12563–12573.
36. Chang T.C., Yu D., Lee Y.S. i wsp. Widespread microRNA repression by Myc contributes to tumorigenesis. *Nat. Genet.* 2008; 40: 43–50.
37. Collier H.A., Grandori C., Tamayo P. i wsp. Expression analysis with oligonucleotide microarrays reveals that MYC regulates genes involved in growth, cell cycle, signaling, and adhesion. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2000; 97: 3260–3265.

38. Ivanovska I., Ball A.S., Diaz R.L. i wsp. MicroRNAs in the miR-106b family regulate p21/CDKN1A and promote cell cycle progression. *Mol. Cell Biol.* 2008; 28: 2167–2174.
39. Sylvestre Y., De Guire V., Querido E. i wsp. An E2F/miR-20a autoregulatory feedback loop. *J. Biol. Chem.* 2007; 282: 2135–2143.
40. Dang C.V. c-Myc target genes involved in cell growth, apoptosis, and metabolism. *Mol. Cell Biol.* 1999; 19: 1–11.
41. Shim H., Dolde C., Lewis B.C. i wsp. c-Myc transactivation of LDH-A: implications for tumor metabolism and growth. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1997; 94: 6658–6663.
42. Scheller H., Tobollik S., Kutzera A. i wsp. c-Myc overexpression promotes a germinal center-like program in Burkitt's lymphoma. *Oncogene* 2010; 29: 888–897.
43. Barsyte-Lovejoy D., Mao D.Y., Penn L.Z. c-Myc represses the proximal promoters of GADD45a and GADD153 by a post-RNA polymerase II recruitment mechanism. *Oncogene* 2004; 23: 3481–3486.
44. Johnson C.D., Esquela-Kerscher A., Stefani G. i wsp. The let-7 microRNA represses cell proliferation pathways in human cells. *Cancer Res.* 2007; 67: 7713–7722.
45. Li D., Zhao Y., Liu C. i wsp. Analysis of MiR-195 and MiR-497 expression, regulation and role in breast cancer. *Clin. Cancer Res.* 2011; 17: 1722–1730.
46. Gao P., Tchernyshyov I., Chang T.C. i wsp. c-Myc suppression of miR-23a/b enhances mitochondrial glutaminase expression and glutamine metabolism. *Nature* 2009; 458: 762–765.
47. Wilson A., Murphy M.J., Oskarsson T. i wsp. c-Myc controls the balance between hematopoietic stem cell self-renewal and differentiation. *Genes Dev.* 2004; 18: 2747–2763.
48. Baena E., Ortiz M., Martinez A.C., de Alboran I.M. c-Myc is essential for hematopoietic stem cell differentiation and regulates Lin(-)Sca-1(+)/c-Kit(-) cell generation through p21. *Exp. Hematol.* 2007; 35: 1333–1343.
49. Tikhonenko A.T., Black D.J., Linial M.L. Viral Myc oncoproteins in infected fibroblasts down-modulate thrombospondin-1, a possible tumor suppressor gene. *J. Biol. Chem.* 1996; 271: 30741–30747.
50. Shchors K., Shchors E., Rostker F., Lawlor E.R., Brown-Swigart L., Evan G.I. The Myc-dependent angiogenic switch in tumors is mediated by interleukin 1beta. *Genes Dev.* 2006; 20: 2527–2538.
51. Baudino T.A., McKay C., Pendeville-Samain H. i wsp. c-Myc is essential for vasculogenesis and angiogenesis during development and tumor progression. *Genes Dev.* 2002; 16: 2530–2543.
52. Beijersbergen R.L., Bernards R. Cell cycle regulation by the retinoblastoma family of growth inhibitory proteins. *Biochim. Biophys. Acta* 1996; 1287: 103–120.
53. Ryan K.M., Birnie G.D. Cell-cycle progression is not essential for c-Myc to block differentiation. *Oncogene* 1997; 14: 2835–2843.
54. Dogan A., Bagdi E., Munson P., Isaacson P.G. CD10 and BCL-6 expression in paraffin sections of normal lymphoid tissue and B-cell lymphomas. *Am. J. Surg. Pathol.* 2000; 24: 846–852.
55. Vafa O., Wade M., Kern S. i wsp. c-Myc can induce DNA damage, increase reactive oxygen species, and mitigate p53 function: a mechanism for oncogene-induced genetic instability. *Mol. Cell* 2002; 9: 1031–1044.
56. Warburg O. On the origin of cancer cells. *Science* 1956; 123: 309–314.
57. Gordan J.D., Thompson C.B., Simon M.C. HIF and c-Myc: sibling rivals for control of cancer cell metabolism and proliferation. *Cancer Cell* 2007; 12: 108–113.
58. Osthus R.C., Shim H., Kim S. i wsp. Deregulation of glucose transporter 1 and glycolytic gene expression by c-Myc. *J. Biol. Chem.* 2000; 275: 21797–21800.
59. Calin G.A., Dumitru C.D., Shimizu M. i wsp. Frequent deletions and down-regulation of micro-RNA genes miR15 and miR16 at 13q14 in chronic lymphocytic leukemia. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2002; 99: 15524–15529.
60. Sampson V.B., Rong N.H., Han J. i wsp. MicroRNA let-7a down-regulates MYC and reverts MYC-induced growth in Burkitt lymphoma cells. *Cancer Res.* 2007; 67: 9762–9770.
61. O'Donnell K.A., Wentzel E.A., Zeller K.L., Dang C.V., Mendell J.T. c-Myc-regulated microRNAs modulate E2F1 expression. *Nature* 2005; 435: 839–843.
62. Xiao C., Srinivasan L., Calado D.P. i wsp. Lymphoproliferative disease and autoimmunity in mice with increased miR-17-92 expression in lymphocytes. *Nat. Immunol.* 2008; 9: 405–414.
63. Chang T.C., Zeitels L.R., Hwang H.W. i wsp. Lin-28B transactivation is necessary for Myc-mediated let-7 repression and proliferation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2009; 106: 3384–3389.
64. Adams J.M., Harris A.W., Pinkert C.A. i wsp. The c-myc oncogene driven by immunoglobulin enhancers induces lymphoid malignancy in transgenic mice. *Nature* 1985; 318: 533–538.
65. Kovalchuk A.L., Qi C.F., Torrey T.A. i wsp. Burkitt lymphoma in the mouse. *J. Exp. Med.* 2000; 192: 1183–1190.
66. Eischen C.M., Weber J.D., Roussel M.F., Sherr C.J., Cleveland J.L. Disruption of the ARF-Mdm2-p53 tumor suppressor pathway in Myc-induced lymphomagenesis. *Genes Dev.* 1999; 13: 2658–2669.
67. Gaidano G., Ballerini P., Gong J.Z. i wsp. p53 mutations in human lymphoid malignancies: association with Burkitt lymphoma and chronic lymphocytic leukemia. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1991; 88: 5413–5417.
68. Bhatia K.G., Gutierrez M.I., Huppi K., Siwarski D., Magrath I.T. The pattern of p53 mutations in Burkitt's lymphoma differs from that of solid tumors. *Cancer Res.* 1992; 52: 4273–4276.
69. Eischen C.M., Roussel M.F., Korsmeyer S.J., Cleveland J.L. Bax loss impairs Myc-induced apoptosis and circumvents the selection of p53 mutations during Myc-mediated lymphomagenesis. *Mol. Cell Biol.* 2001; 21: 7653–7662.
70. Hemann M.T., Zilfou J.T., Zhao Z., Burgess D.J., Hannon G.J., Lowe S.W. Suppression of tumorigenesis by the p53 target PUMA. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2004; 101: 9333–9338.
71. Villunger A., Michalak E.M., Coultas L. i wsp. p53- and drug-induced apoptotic responses mediated by BH3-only proteins puma and noxa. *Science* 2003; 302: 1036–1038.
72. Michalak E.M., Jansen E.S., Hoppo L. i wsp. Puma and to a lesser extent Noxa are suppressors of Myc-induced lymphomagenesis. *Cell Death Differ.* 2009; 16: 684–696.
73. Vaux D.L., Cory S., Adams J.M. Bcl-2 gene promotes haemopoietic cell survival and cooperates with c-myc to immortalize pre-B cells. *Nature* 1988; 335: 440–442.
74. Bissonnette R.P., Echeverri F., Mahboubi A., Green D.R. Apoptotic cell death induced by c-myc is inhibited by bcl-2. *Nature* 1992; 359: 552–554.
75. Srinivasan L., Sasaki Y., Calado D.P. i wsp. PI3 kinase signals BCR-dependent mature B cell survival. *Cell* 2009; 139: 573–586.
76. Sander S., Calado D.P., Srinivasan L. i wsp. Synergy between PI3K signaling and MYC in Burkitt lymphomagenesis. *Cancer Cell.* 2012; 22: 167–179.
77. Schmitz R., Young R.M., Ceribelli M. i wsp. Burkitt lymphoma pathogenesis and therapeutic targets from structural and functional genomics. *Nature* 2012; 4: 116–120.

78. Murre C., McCaw P.S., Baltimore D. A new DNA binding and dimerization motif in immunoglobulin enhancer binding, daughterless, MyoD, and myc proteins. *Cell* 1989; 56: 777–783.
79. Murre C., McCaw P.S., Vaessin H. i wsp. Interactions between heterologous helix-loop-helix proteins generate complexes that bind specifically to a common DNA sequence. *Cell* 1989; 58: 537–544.
80. Cato M.H., Chintalapati S.K., Yau I.W., Omori S.A., Rickert R.C. Cyclin D3 is selectively required for proliferative expansion of germinal center B cells. *Mol. Cell Biol.* 2011; 31: 127–137.
81. Peled J.U., Yu J.J., Venkatesh J. i wsp. Requirement for cyclin D3 in germinal center formation and function. *Cell Res.* 2010; 20: 631–646.
82. Fox C.J., Hammerman P.S., Cinali R.M., Master S.R., Chodosh L.A., Thompson C.B. The serine/threonine kinase Pim-2 is a transcriptionally regulated apoptotic inhibitor. *Genes Dev.* 2003; 17: 1841–1854.
83. Mikkers H., Nawijn M., Allen J. i wsp. Mice deficient for all PIM kinases display reduced body size and impaired responses to hematopoietic growth factors. *Mol. Cell Biol.* 2004; 24: 6104–6115.
84. Zippo A., De Robertis A., Serafini R., Oliviero S. PIM1-dependent phosphorylation of histone H3 at serine 10 is required for MYC-dependent transcriptional activation and oncogenic transformation. *Nat. Cell Biol.* 2007; 9: 932–944.
85. Zippo A., Serafini R., Rocchigiani M., Pennacchini S., Krepelova A., Oliviero S. Histone crosstalk between H3S10ph and H4K16ac generates a histone code that mediates transcription elongation. *Cell* 2009; 138: 1122–1136.
86. Bric A., Miething C., Bialucha C.U. i wsp. Functional identification of tumor-suppressor genes through an in vivo RNA interference screen in a mouse lymphoma model. *Cancer Cell.* 2009; 16: 324–335.
87. Meacham C.E., Ho E.E., Dubrovsky E., Gertler F.B., Hemann M.T. In vivo RNAi screening identifies regulators of actin dynamics as key determinants of lymphoma progression. *Nat. Genet.* 2009; 41: 1133–1137.
88. Balague Ponz O., Ott G., Hasserjian R.P., Elenitoba-Johnson K.S., de Leval L., de Jong D. Commentary on the WHO classification of tumors of lymphoid tissues (2008): aggressive B-cell lymphomas. *J. Hematop.* 2009; 2: 83–87.
89. Blum K.A., Lozanski G., Byrd J.C. Adult Burkitt leukemia and lymphoma. *Blood* 2004; 104: 3009–3020.
90. Burmeister T., Schwartz S., Horst H.A. i wsp. Molecular heterogeneity of sporadic adult Burkitt-type leukemia/lymphoma as revealed by PCR and cytogenetics: correlation with morphology, immunology and clinical features. *Leukemia* 2005; 19: 1391–1398.
91. Ferry J.A. Burkitt's lymphoma: clinicopathologic features and differential diagnosis. *The Oncologist* 2012; 11: 375–383.
92. Boerma E.G., Siebert R., Kluin P.M., Baudis M. Translocations involving 8q24 in Burkitt lymphoma and other malignant lymphomas: a historical review of cytogenetics in the light of today's knowledge. *Leukemia* 2009; 23: 225–234.
93. Hummel M., Bentink S., Berger H. i wsp. A biologic definition of Burkitt's lymphoma from transcriptional and genomic profiling. *N. Engl. J. Med.* 2006; 354: 2419–2430.
94. Scholtysik R., Kreuz M., Klapper W. i wsp. Detection of genomic aberrations in molecularly defined Burkitt's lymphoma by array-based, high resolution, single nucleotide polymorphism analysis. *Haematologica* 2010; 95: 2047–2055.
95. Neri A., Barriga F., Knowles D.M., Magrath I.T., Dalla-Favera R. Different regions of the immunoglobulin heavy-chain locus are involved in chromosomal translocations in distinct pathogenetic forms of Burkitt lymphoma. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1988; 85: 2748–2752.
96. Morse B., South V.J., Rothberg P.G., Astrin S.M. Somatic mutation and transcriptional deregulation of myc in endemic Burkitt's lymphoma disease: heptamer-nonamer recognition mistakes? *Mol. Cell Biol.* 1989; 9: 74–82.
97. Haralambieva E., Boerma E.J., van Imhoff G.W. i wsp. Clinical, immunophenotypic, and genetic analysis of adult lymphomas with morphologic features of Burkitt lymphoma. *Am. J. Surg. Pathol.* 2005; 29: 1086–1094.
98. de Jong D., Balague Ponz O. The molecular background of aggressive B cell lymphomas as a basis for targeted therapy. *J. Pathol.* 2011; 223: 274–282.
99. Leucci E., Cocco M., Onnis A. i wsp. MYC translocation-negative classical Burkitt lymphoma cases: an alternative pathogenetic mechanism involving miRNA deregulation. *J. Pathol.* 2008; 216: 440–450.
100. Onnis A., De Falco G., Antonicelli G. i wsp. Alteration of micro-RNAs regulated by c-Myc in Burkitt lymphoma. *PLoS One* 2010; 5.
101. Armitage J.O., Weisenburger D.D. New approach to classifying non-Hodgkin's lymphomas: clinical features of the major histologic subtypes. Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. *J. Clin. Oncol.* 1998; 16: 2780–2795.
102. Tomita N. BCL2 and MYC dual-hit lymphoma/leukemia. *J. Clin. Exp. Hematop.* 2011; 51: 7–12.
103. Pasqualucci L., Neumeister P., Goossens T. i wsp. Hypermutation of multiple proto-oncogenes in B-cell diffuse large-cell lymphomas. *Nature* 2001; 412: 341–346.
104. Ramiro A.R., Jankovic M., Eisenreich T. i wsp. AID is required for c-myc/IgH chromosome translocations in vivo. *Cell* 2004; 118: 431–438.
105. De Jong D., Voetdijk B.M., Beverstock G.C., van Ommen G.J., Willemze R., Kluin P.M. Activation of the c-myc oncogene in a precursor-B-cell blast crisis of follicular lymphoma, presenting as composite lymphoma. *N. Engl. J. Med.* 1988; 318: 1373–1378.
106. Aukema S.M., Siebert R., Schuurung E. i wsp. Double-hit B-cell lymphomas. *Blood* 2011; 117: 2319–2331.
107. Lin P., Medeiros L.J. High-grade B-cell lymphoma/leukemia associated with t(14;18) and 8q24/MYC rearrangement: a neoplasm of germinal center immunophenotype with poor prognosis. *Haematologica* 2007; 92: 1297–1301.
108. Johnson N.A., Savage K.J., Ludkovski O. i wsp. Lymphomas with concurrent BCL2 and MYC translocations: the critical factors associated with survival. *Blood* 2009; 114: 2273–2279.
109. Snuderl M., Kolman O.K., Chen Y.B. i wsp. B-cell lymphomas with concurrent IGH-BCL2 and MYC rearrangements are aggressive neoplasms with clinical and pathologic features distinct from Burkitt lymphoma and diffuse large B-cell lymphoma. *Am. J. Surg. Pathol.* 2010; 34: 327–340.
110. Kluin P.M., Harris N.L., Stein H. i wsp. B-cell lymphoma, unclassifiable, with features intermediate between diffuse large B-cell lymphoma and Burkitt lymphoma. W: Swerdlow S.H. (red.). WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. IARC, Lyon 2008: 265–266.
111. Bertrand P., Bastard C., Maingonnat C. i wsp. Mapping of MYC breakpoints in 8q24 rearrangements involving non-immunoglobulin partners in B-cell lymphomas. *Leukemia* 2007; 21: 515–523.
112. Klapper W., Stoecklein H., Zeynalova S. i wsp. Structural aberrations affecting the MYC locus indicate a poor prognosis inde-

- pendent of clinical risk factors in diffuse large B-cell lymphomas treated within randomized trials of the German High-Grade Non-Hodgkin's Lymphoma Study Group (DSHNHL). *Leukemia* 2008; 22: 2226–2229.
113. Savage K.J., Johnson N.A., Ben-Neriah S. i wsp. MYC gene rearrangements are associated with a poor prognosis in diffuse large B-cell lymphoma patients treated with R-CHOP chemotherapy. *Blood* 2009; 114: 3533–3537.
 114. Barrans S., Crouch S., Smith A. i wsp. Rearrangement of MYC is associated with poor prognosis in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated in the era of rituximab. *J. Clin. Oncol.* 2010; 28: 3360–3365.
 115. Delgado M.D., Leon J. Myc roles in hematopoiesis and leukemia. *Genes Cancer* 2010; 1: 605–616.
 116. Valera A., Balague O., Colomo L. i wsp. IG/MYC rearrangements are the main cytogenetic alteration in plasmablastic lymphomas. *Am. J. Surg. Pathol.* 2010; 34: 1686–1694.
 117. Smith S.M., Anastasi J., Cohen K.S., Godley L.A. The impact of MYC expression in lymphoma biology: beyond Burkitt lymphoma. *Blood Cells Mol. Dis.* 2010; 45: 317–323.
 118. Yin X., Giap C., Lazo J.S., Prochownik E.V. Low molecular weight inhibitors of Myc-Max interaction and function. *Oncogene* 2003; 22: 6151–6159.
 119. Gomez-Curet I., Perkins R.S., Bennett R., Feidler K.L., Dunn S.P., Krueger L.J. c-Myc inhibition negatively impacts lymphoma growth. *J. Pediatr. Surg.* 2006; 41: 207–211; dyskusja 207–211.
 120. Guo J., Parise R.A., Joseph E. i wsp. Efficacy, pharmacokinetics, tissue distribution, and metabolism of the Myc-Max disruptor, 10058-F4 [Z,E]-5-[4-ethylbenzylidene]-2-thioxothiazolidin-4-one, in mice. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 2009; 63: 615–625.
 121. Filippakopoulos P., Qi J., Picaud S. i wsp. Selective inhibition of BET bromodomains. *Nature* 2010; 468: 1067–1073.
 122. Dawson M.A., Prinjha R.K., Dittmann A. i wsp. Inhibition of BET recruitment to chromatin as an effective treatment for MLL-fusion leukaemia. *Nature* 2011; 478: 529–533.
 123. Zeng L., Zhou M.M. Bromodomain: an acetyl-lysine binding domain. *FEBS Lett.* 2002; 513: 124–128.
 124. Mertz J.A., Conery A.R., Bryant B.M. i wsp. Targeting MYC dependence in cancer by inhibiting BET bromodomains. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2011; 108: 16669–16674.
 125. Delmore J.E., Issa G.C., Lemieux M.E. i wsp. BET bromodomain inhibition as a therapeutic strategy to target c-Myc. *Cell* 2011; 146: 904–917.
 126. Chen L.S., Redkar S., Bearss D., Wierda W.G., Gandhi V. Pim kinase inhibitor, SGI-1776, induces apoptosis in chronic lymphocytic leukemia cells. *Blood* 2009; 114: 4150–4157.
 127. Chen L.S., Redkar S., Taverna P., Cortes J.E., Gandhi V. Mechanisms of cytotoxicity to Pim kinase inhibitor, SGI-1776, in acute myeloid leukemia. *Blood* 2011; 118: 693–702.
 128. Forshell L.P., Li Y., Forshell T.Z. i wsp. The direct Myc target Pim3 cooperates with other Pim kinases in supporting viability of Myc-induced B-cell lymphomas. *Oncotarget* 2011; 2: 448–460.
 129. Lin Y.W., Beharry Z.M., Hill E.G. i wsp. A small molecule inhibitor of Pim protein kinases blocks the growth of precursor T-cell lymphoblastic leukemia/lymphoma. *Blood* 2010; 115: 824–833.
 130. Stolz C., Hess G., Hahnel P.S. i wsp. Targeting Bcl-2 family proteins modulates the sensitivity of B-cell lymphoma to rituximab-induced apoptosis. *Blood* 2008; 112: 3312–3321.
 131. Mason K.D., Vandenberg C.J., Scott C.L. i wsp. In vivo efficacy of the Bcl-2 antagonist ABT-737 against aggressive Myc-driven lymphomas. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2008; 105: 17961–17966.
 132. Spender L.C., Inman G.J. Phosphoinositide 3-kinase/AKT/mTORC1/2 signaling determines sensitivity of Burkitt's lymphoma cells to BH3 mimetics. *Mol. Cancer Res.* 2012; 10: 347–359.
 133. Nguyen M., Marcellus R.C., Roulston A. i wsp. Small molecule obatoclax (GX15-070) antagonizes MCL-1 and overcomes MCL-1-mediated resistance to apoptosis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2007; 104: 19512–19517.
 134. Oltsersdorf T., Elmore S.W., Shoemaker A.R. i wsp. An inhibitor of Bcl-2 family proteins induces regression of solid tumours. *Nature* 2005; 435: 677–681.
 135. Fry D.W., Harvey P.J., Keller P.R. i wsp. Specific inhibition of cyclin-dependent kinase 4/6 by PD 0332991 and associated anti-tumor activity in human tumor xenografts. *Mol. Cancer Ther.* 2004; 3: 1427–1438.