

Nuevas modalidades terapéuticas para linfomas agresivos de células B

Emerging therapeutic approaches for aggressive B-cell lymphomas.

Leandro Cerchietti

Hematology and Oncology Division, Weill Cornell Medical College,
Cornell University, New York, NY.

lec2010@med.cornell.edu



Fundamento y desarrollo de nuevas terapias Target: la respuesta a un problema clínico

HEMATOLOGÍA, Vol 19: 202 - 207
Número Extraordinario
XXII CONGRESO
Octubre 2015

Palabras clave: linfomas agresivos de células B, terapias experimentales, activación simultánea de oncogenes

Keywords: double/triple hit lymphoma, experimental approaches, concurrent oncogene expression.

Los linfomas muy agresivos de células B constituyen un grupo molecular y clínico distinto e intermedio entre los clásicos linfomas difusos de células grandes B (DLBCL) y el linfoma de Burkitt (BL), y requieren tratamientos distintos a la habitual combinación de quimioterapia debido a su refractariedad. Algunos se consideran como DLBCL o bien quedan como inclasificables (BCLU).

Un subgrupo de estos linfomas está caracterizado por mutaciones que afectan la expresión de MYC, BCL2 y/o BCL6; y se los denomina como doble o triple “hit” linfomas (DH o TH). Un grupo más numeroso de linfomas presenta expresión o sobre-expresión de estos genes y se los denomina doble o triple “expressors” linfomas (DE o TE)(1). La incidencia de DH/TH aumenta con la edad y representan aproximadamente un 6-8% de los DLBCLs (la mayoría son GCB-DLBCLs) y casi un 80% de los BCLU⁽¹⁾.

Estudios epidemiológicos sugieren que los linfomas *de novo* DH/TH tienen peor pronóstico, pero hay cuestiones sin resolver, en parte debido a que estos linfomas son pocos frecuentes. Estas preguntas incluyen: *son los DE/TE molecularmente y clínicamente distintos de los DH/TH? Cuan relevante es la expresión de BCL2 y/o BCL6 en presencia de MYC? Como deberían tratarse estos pacientes?* Más allá de cuestiones de diagnóstico y pronóstico, aquí nos vamos a referir a estas preguntas en el contexto de su importancia para nuevas modalidades terapéuticas que podrían emplearse en estos pacientes.

Son los DE/TE molecularmente y clínicamente distintos de los DH/TH?

La incidencia de DH/TH es incierta porque el análisis citogenético FISH de MYC, BCL6 y BCL2, el estándar para el diagnóstico de esta entidad, no es rutinariamente practicado en la mayoría de los cen-

tros. La rutina mas comun es hacer FISH para MYC (break-apart y MYC/IGH fusion probes) y en los casos positivos realizar FISH para BCL2 y BCL6. Es interesante notar que en los casos en los cuales se hace citogenetica por kariotipo, los DH (and BCL2 DH en particular) and TH son mas complejos y presentan mas aberraciones⁽²⁾, por lo cual es dificil de establecer la importancia relativa de MYC, BCL2 y/o BCL6 en un linfoma con grandes aberraciones geneticas. En otras palabras, son los genes asociados a DH and TH una evidencia mas de un linfoma geneticamente inestable o son los culpables de ese inestabilidad? Esta distincion podria tener importancia patologica y eventualmente terapeutica, porque en el ultimo caso la presencia de MYC, BCL2 y/o BCL6 no ocasionada por mutaciones (esto es linfomas DE/TE) seria igualmente deleterea.

Mas alla de la controversia que genera el uso de inohistoquimica (IHQ) para tamizar DLBCL en busca de posibles DH/TH, es claro que la gran mayoria de los DH/TH (80 a 90%) expresan altos niveles de MYC (y muchos tambien Ki67). Los DE/TE son mas frecuentes (20-35%, dependiendo de la tecnica y "punto de corte")⁽³⁻⁷⁾ y aparentemente menos agresivos que los DH/TH, aunque estan asociados con peor pronostico que otros DLBCL. Los linfomas DE son mas frecuentemente (~65%) non-GCB DLBCLs⁽⁵⁻⁷⁾, y algunos datos sugieren que esta seria la causa del peor pronostico de este subtipo sobre los GCB-DLBCLs; ya que una vez excluidos los DE, la clasificacion COO pierde valor pronostico significativamente⁽⁵⁾.

El factor MYC

MYC es un proto-oncogen que esta alterado en una gran variedad de tumores donde amplifica programas transcripcionales por medio de la union al ADN en regiones promotoras de genes activos, que pueden representar hasta el 15% del genoma humano^(8,9). MYC regula diversos genes diana que participan en funciones como proliferacion celular (CCND2), produccion de proteinas (eIF4E, eIF2A), energia y metabolismo (LDH, genes mitocondriales, GLS), mantenimiento de inestabilidad genomica (MAD2, BBR1), entre otras.

En algunos estudios, la presencia de MYC es un factor independiente de mal pronostico, pero en otros estudios solo matiene este poder en asociacion con la expresion de BCL2 y/o BCL6⁽¹⁰⁻¹²⁾. Incluso reportes anecdoticos en pacientes con DH sugieren que una baja expresion de MYC (<40% de los nucleos) contribuye a disminuir el efecto agresivo de la presencia de mutaciones en MYC^(7,10). La mayoria (~70%)

de los DLBCL con mutaciones en MYC presentan altos niveles (> 80% de los nucleos) de expresion de la proteina. Hasta un 70% de los DLBCL que presenta niveles significativos de MYC (>30% de los nucleos) no tienen mutaciones en MYC, lo que sugiere la existencia de mecanismos alternativos que llevan a su sobre-expresion. Esto es potencialmente relevante para la terapeutica ya que no existen compuestos que inhiban MYC directamente. La expresion de MYC en estos casos puede ser consecuencia de la activacion de cascadas de senalizacion (como ALK/STAT3)^(13,14) y/o de la alteracion de secuencias reguladores del ARNm como ciertos miR⁽¹⁵⁾.

A nivel transcripcional la expresion de MYC esta regulada por la formacion de grandes complejos de activacion en zonas del gene conocidas como "enhancers". Como son grandes, se los denomina "super-enhancers" y la funcion es iniciar la produccion de ARNm. Estos "super-enhancers" contienen una proteina llamada CDK7, cuya inhibicion disminuye la expresion de MYC⁽¹⁶⁾. Un vez que el ARNm de MYC se empieza a producir, actua otro complejo relacionado cuya funcion es aumentar la produccion de ARNm de MYC. Dos de sus componentes son BRD4 y CDK9, cuya inhibicion tambien disminuye la expresion de MYC⁽¹⁷⁾.

MYC es un regulador de la transcripcion que puede activar o inhibir la expresion genica al formar o desarmar complejos transcripcionales en "enhancers" y promotores. La activacion de MYC resulta en un aumento de la proliferacion celular, sin embargo la presencia de MYC no es suficiente para mantener el proceso maligno. De hecho, al mismo tiempo que aumenta la proliferacion celular tambien se disparan reacciones de estres celular sobre todo como consecuencia de la replicacion del ADN. Esto lleva a la muerte celular por apoptosis. Por lo tanto los linfomas que expresan MYC deben tener una desregulacion adicional que les permita tolerar la presencia de MYC sin desencadenar apoptosis, por ejemplo mediante la activacion de BCL2 o la inhibicion de p53⁽¹⁸⁻²⁰⁾. Esto es importante terapeuticamente ya que, teoricamente hablando, un inhibidor especifico de MYC podria no ser efectivo *per se*.

Opciones terapeuticas

Como mencionamos con anterioridad, los linfomas DT/TH estan asociados a mal pronostico, y si bien no tan agresivos como estos, los DE/TE responderian peor al R-CHOP que los DLBCL que no presentan estas caracteristicas⁽²¹⁾. Debido a la relativamente poca incidencia de estos linfomas y el reconocimiento relativamente reciente de la entidad,

no hay estudios clínicos prospectivos que avalen un tratamiento en particular. En estudios retrospectivos en los que se han utilizado regímenes similares a los diseñados para BL en pacientes que presentan linfomas DH (y en buen estado general), los resultados han sido pobres ya que se trata de tumores primariamente refractarios^(22,23).

De acuerdo a estas características y lo comentado con anterioridad, nuestro grupo está ensayando al menos tres estrategias terapéuticas en distintas fases: a) quimiosensibilización, b) inhibición múltiple de vías oncogénicas y c) inhibición específica de oncogenes.

a) *Quimiosensibilización*: esta estrategia consiste en re-programar el linfoma para que aumente su susceptibilidad a combinación de quimioinmunoterapia. Existen distintas maneras de alcanzar esta re-programación, la experiencia de nuestro grupo se basa en utilizar agentes epigenéticos como inhibidores de DNMT (ADN metiltransferasas) y/o HDI (inhibidores de deacetilasas de histonas). Estas drogas actúan progresivamente en el linfoma ocasionando un cambio en el patrón epigenético que a su vez determina cambios en la expresión génica. Estos cambios por lo general no están asociados a muerte celular, sino más bien a una disminución de la capacidad “plástica” del linfoma de responder a cambios, por ejemplo ante el daño del ADN por quimioterapia. Nuestro grupo demostró que los tumores con mayor capacidad “plástica”, o sea una mayor capacidad de responder a insultos externos, son más resistentes a la quimioterapia⁽²⁴⁾. Esto representa el racional para administrar un tratamiento epigenético con anterioridad a la quimioterapia, como el régimen de azacitidina seguido de R-CHOP en primera línea que nuestro grupo ensayó en pacientes con DLBCL de alto riesgo⁽²⁵⁾.

Además de “rigidizar” el epigenoma, la terapia epigenética puede cambiar la expresión y/o actividad de oncogenes como MYC, BCL2 and BCL6. Por ejemplo, los programas genómicos usualmente reprimidos por BCL6 y/o MYC se vuelven hipermetilados (o sea más rigidamente reprimidos) en linfomas agresivos⁽²⁴⁾. Esto disminuye la capacidad de control de los genes dianas y refuerza epigenéticamente el programa oncogénico de MYC y BCL6. El aumento de la metilación de algunos promotores pueden inducir la expresión de oncogenes, por ejemplo con BCL6⁽²⁶⁾. En estos linfomas, el tratamiento con un agente demetilante disminuiría la expresión de BCL6 y facilitaría por un mecanismo dual la re-expresión del programa genético reprimido por BCL6⁽²⁶⁾. Como los HDI no solo actúan modifican-

do las lisinas presentes en la histonas sino también en otras proteínas, pueden modificar la actividad de oncogenes cuyas proteínas presenten sitios acetilables. Este es el caso de BCL6 en el cual la administración de vorinostat o TSA (dos HDIs) ocasiona la acetilación y posterior degradación de BCL6⁽²⁷⁾. Interesantemente, la acetilación de p53 ocasiona un aumento de su actividad y la capacidad de inducir apoptosis. Estas drogas también ocasionan un desbalance en favor de la apoptosis de proteínas de la familia de BCL2⁽²⁸⁾.

b) *Inhibición múltiple de vías oncogénicas*: la presencia de uno o más “drivers” oncogénicos no es suficiente para establecer y mantener un linfoma. Estos requieren la presencia de moduladores que permiten la expresión adecuada de los programas celulares controlados por oncogenes, en un proceso que se denomina “adicción a no oncogenes”. Es un término ilustrativo que indica que ciertos linfomas se vuelven adictos a una serie de proteínas que controlan procesos generales necesarios para la expresión completa de oncogenes. Ejemplos de estas proteínas en linfomas agresivos incluyen Hsp90⁽²⁹⁾, Hsp105⁽³⁰⁾, XPO1, CDK7, eIF4E, BRD4, entre otras. Estas proteínas controlan la expresión simultánea de varios oncogenes de linfoma como BCL6, BCL2 y MYC, por lo tanto su inhibición representa un mecanismo más o menos específico de inhibir estos oncogenes al mismo tiempo. La susceptibilidad individual de cada oncogen a estas terapéuticas depende también de la causa de su expresión y como está regulada. Por ejemplo, MYC es más susceptible que BCL2 a los inhibidores de BRD4 y CDK7^(16,31).

Más específicamente en DH/TH linfomas, nuestro grupo estableció que Hsp90, eIF4E, XPO1⁽³²⁾ y CDK7⁽³³⁾ son dianas terapéuticas en modelos pre-clínicos de esta enfermedad. En particular para inhibidores de Hsp90 (ganestepib), XPO1 (selinexor) y eIF4E (ribavirina)⁽³⁴⁾ estamos conduciendo ensayos clínicos en pacientes quimiorrefractarios que presentaron linfomas DH/DE o TH/TE.

c) *Inhibición específica de oncogenes*: Inhibir específicamente la actividad de oncogenes que no poseen actividad enzimática es una tarea complicada. En parte debido a que estas proteínas interactúan con otras en grandes complejos que resulta difícil desagregar usando moléculas pequeñas. En el caso de MYC no hay ejemplos de inhibidores selectivos. Nuestro grupo estableció las condiciones para inhibir BCL6, más específicamente el dominio oncogénico de BCL6 (esto es el BTB), usando péptidos primero⁽³⁵⁾ y luego con moléculas pequeñas^(36,37). Un camino similar recorren los inhibidores de BCL2

como obatoclax, ABT-737 y más recientemente ABT-199⁽³⁸⁾.

Un problema reciente de estas terapias específicas, al menos en modelos pre-clínicos, es que, probablemente debido a la heterogeneidad tumoral o a la reactivación de mecanismos de retroalimentación, se desarrolla resistencia bastante rápidamente. Por ejemplo, como BCL6 reprime la expresión de BCL2, al inhibir específicamente BCL6 los linfomas sobreviven gracias a la expresión aumentada de BCL2⁽³⁹⁾. Esto obliga a usar terapias selectivas combinadas⁽³⁹⁾. Esta por determinarse si la estrategia de combinar terapias selectivas ofrece alguna ventaja sobre la estrategia de inhibición oncogénica múltiple como se mencionó anteriormente.

Declaración de conflictos de interés:

He recibido fondos para investigación de KARYOPHARM los hacedores de SELINEXOR y de CELGENE los hacedores de AZACITIDINE

Referencias:

1. Swerdlow SH. Diagnosis of ‘double hit’ diffuse large B-cell lymphoma and B-cell lymphoma, unclassifiable, with features intermediate between DLBCL and Burkitt lymphoma: when and how, FISH versus IHC. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2014;2014(1):90-9.
2. Pillai RK, Sathanoori M, Van Oss SB, and Swerdlow SH. Double-hit B-cell lymphomas with BCL6 and MYC translocations are aggressive, frequently extranodal lymphomas distinct from BCL2 double-hit B-cell lymphomas. *Am J Surg Pathol*. 2013;37(3):323-32.
3. Friedberg JW, Unger JM, Burack WR, Gopal AK, Raju RN, Nademanee AP, Kaminski MS, Li H, Press OW, Miller TP, et al. R-CHOP with iodine-131 tositumomab consolidation for advanced stage diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): SWOG S0433. *Br J Haematol*. 2014;166(3):382-9.

4. Perry AM, Alvarado-Bernal Y, Laurini JA, Smith LM, Slack GW, Tan KL, Sehn LH, Fu K, Aoun P, Greiner TC, et al. MYC and BCL2 protein expression predicts survival in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with rituximab. *Br J Haematol*. 2014;165(3):382-91.
5. Hu S, Xu-Monette ZY, Tzankov A, Green T, Wu L, Balasubramanyam A, Liu WM, Visco C, Li Y, Miranda RN, et al. MYC/BCL2 protein coexpression contributes to the inferior survival of activated B-cell subtype of diffuse large B-cell lymphoma and demonstrates high-risk gene expression signatures: a report from The International DLBCL Rituximab-CHOP Consortium Program. *Blood*. 2013;121(20):4021-31; quiz 250.
6. Green TM, Young KH, Visco C, Xu-Monette ZY, Orazi A, Go RS, Nielsen O, Gadeberg OV, Mourits-Andersen T, Frederiksen M, et al. Immunohistochemical double-hit score is a strong predictor of outcome in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone. *J Clin Oncol*. 2012;30(28):3460-7.
7. Johnson NA, Slack GW, Savage KJ, Connors JM, Ben-Neriah S, Rogic S, Scott DW, Tan KL, Steidl C, Sehn LH, et al. Concurrent expression of MYC and BCL2 in diffuse large B-cell lymphoma treated with rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone. *J Clin Oncol*. 2012;30(28):3452-9.
8. Nie Z, Hu G, Wei G, Cui K, Yamane A, Resch W, Wang R, Green DR, Tessarollo L, Casellas R, et al. c-Myc is a universal amplifier of expressed genes in lymphocytes and embryonic stem cells. *Cell*. 2012;151(1):68-79.
9. Lin CY, Loven J, Rahl PB, Paranal RM, Burge CB, Bradner JE, Lee TI, and Young RA. Transcriptional amplification in tumor cells with elevated c-Myc. *Cell*. 2012;151(1):56-67.
10. Horn H, Ziepert M, Becher C, Barth TF, Bernd HW, Feller AC, Klapper W, Hummel M, Stein H, Hansmann ML, et al. MYC status in con-

- cert with BCL2 and BCL6 expression predicts outcome in diffuse large B-cell lymphoma. *Blood*. 2013;121(12):2253-63.
11. Valera A, Lopez-Guillermo A, Carde-sa-Salzmann T, Climent F, Gonzalez-Barca E, Mercadal S, Espinosa I, Novelli S, Briones J, Mate JL, et al. MYC protein expression and genetic alterations have prognostic impact in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with immunochemotherapy. *Haematologica*. 2013;98(10):1554-62.
 12. Savage KJ, Johnson NA, Ben-Neriah S, Connors JM, Sehn LH, Farinha P, Horsman DE, and Gascoyne RD. MYC gene rearrangements are associated with a poor prognosis in diffuse large B-cell lymphoma patients treated with R-CHOP chemotherapy. *Blood*. 2009;114(17):3533-7.
 13. Valera A, Colomo L, Martinez A, de Jong D, Balague O, Matheu G, Martinez M, Tad-desse-Heath L, Jaffe ES, Bacchi CE, et al. ALK-positive large B-cell lymphomas express a terminal B-cell differentiation program and activated STAT3 but lack MYC rearrangements. *Mod Pathol*. 2013;26(10):1329-37.
 14. Cerchietti L, Damm-Welk C, Vater I, Klapper W, Harder L, Pott C, Yang SN, Reiter A, Siebert R, Melnick A, et al. Inhibition of anaplastic lymphoma kinase (ALK) activity provides a therapeutic approach for CLTC-ALK-positive human diffuse large B cell lymphomas. *PLoS One*. 2011;6(4):e18436.
 15. Leucci E, Cocco M, Onnis A, De Falco G, van Cleef P, Bellan C, van Rijk A, Nyagol J, Byakika B, Lazzi S, et al. MYC translocation-negative classical Burkitt lymphoma cases: an alternative pathogenetic mechanism involving miRNA deregulation. *J Pathol*. 2008;216(4):440-50.
 16. Chipumuro E, Marco E, Christensen CL, Kwiatkowski N, Zhang T, Hatheway CM, Abraham BJ, Sharma B, Yeung C, Altabef A, et al. CDK7 inhibition suppresses super-enhancer-linked oncogenic transcription in MYCN-driven cancer. *Cell*. 2014;159(5):1126-39.
 17. Luo Z, Lin C, and Shilatifard A. The super elongation complex (SEC) family in transcriptional control. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2012;13(9):543-7.
 18. Dang CV, O'Donnell KA, and Juopperi T. The great MYC escape in tumorigenesis. *Cancer Cell*. 2005;8(3):177-8.
 19. Hemann MT, Bric A, Teruya-Feldstein J, Herbst A, Nilsson JA, Cordon-Cardo C, Cleveland JL, Tansey WP, and Lowe SW. Evasion of the p53 tumour surveillance network by tumour-derived MYC mutants. *Nature*. 2005;436(7052):807-11.
 20. Herbst A, Hemann MT, Tworowski KA, Salghetti SE, Lowe SW, and Tansey WP. A conserved element in Myc that negatively regulates its proapoptotic activity. *EMBO Rep*. 2005;6(2):177-83.
 21. Dunleavy K. Double-hit lymphomas: current paradigms and novel treatment approaches. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2014;2014(1):107-12.
 22. Li S, Lin P, Fayad LE, Lennon PA, Miranda RN, Yin CC, Lin E, and Medeiros LJ. B-cell lymphomas with MYC/8q24 rearrangements and IGH@BCL2/t(14;18)(q32;q21): an aggressive disease with heterogeneous histology, germinal center B-cell immunophenotype and poor outcome. *Mod Pathol*. 2012;25(1):145-56.
 23. Oki Y, Noorani M, Lin P, Davis RE, Neelapu SS, Ma L, Ahmed M, Rodriguez MA, Hagemester FB, Fowler N, et al. Double hit lymphoma: the MD Anderson Cancer Center clinical experience. *Br J Haematol*. 2014;166(6):891-901.
 24. De S, Shaknovich R, Riester M, Elemento O, Geng H, Kormaksson M, Jiang Y, Woolcock B, Johnson N, Polo JM, et al. Aberration in DNA methylation in B-cell lymphomas has a complex origin and increases with disease severity. *PLoS genetics*. 2013;9(1):e1003137.
 25. Clozel T, Yang S, Elstrom RL, Tam W, Martin P, Kormaksson M, Banerjee S, Vasanthakumar A, Culjkovic B, Scott DW, et al. Mech-

- anism-based epigenetic chemosensitization therapy of diffuse large B-cell lymphoma. *Cancer Discov.* 2013;3(9):1002-19.
26. Lai AY, Fatemi M, Dhasarathy A, Malone C, Sobol SE, Geigerman C, Jaye DL, Mav D, Shah R, Li L, et al. DNA methylation prevents CTCF-mediated silencing of the oncogene BCL6 in B cell lymphomas. *J Exp Med.* 2010;207(9):1939-50.
 27. Cerchiatti LC, Hatzi K, Caldas-Lopes E, Yang SN, Figueroa ME, Morin RD, Hirst M, Mendez L, Shaknovich R, Cole PA, et al. BCL6 repression of EP300 in human diffuse large B cell lymphoma cells provides a basis for rational combinatorial therapy. *J Clin Invest.* 2010.
 28. Bolden JE, Shi W, Jankowski K, Kan CY, Cluse L, Martin BP, MacKenzie KL, Smyth GK, and Johnstone RW. HDAC inhibitors induce tumor-cell-selective pro-apoptotic transcriptional responses. *Cell Death Dis.* 2013;4(e519).
 29. Cerchiatti LC, Lopes EC, Yang SN, Hatzi K, Bunting KL, Tsikitas LA, Mallik A, Robles AI, Walling J, Varticovski L, et al. A purine scaffold Hsp90 inhibitor destabilizes BCL-6 and has specific antitumor activity in BCL-6-dependent B cell lymphomas. *Nat Med.* 2009;15(12):1369-76.
 30. Zappasodi R, Ruggiero G, Guarnotta C, Tortoreto M, Tringali C, Cavane A, Cabras AD, Castagnoli L, Venerando B, Zaffaroni N, et al. HSPH1 inhibition downregulates Bcl-6 and c-Myc and hampers the growth of human aggressive B-cell non-Hodgkin lymphoma. *Blood.* 2015;125(11):1768-71.
 31. Zuber J, Shi J, Wang E, Rappaport AR, Herrmann H, Sison EA, Magoon D, Qi J, Blatt K, Wunderlich M, et al. RNAi screen identifies Brd4 as a therapeutic target in acute myeloid leukaemia. *Nature.* 2011;478(7370):524-8.
 32. Marullo R YS, Rashal T, Landesman Y, Carlson R, Shachman S, Cerchiatti L. XPO1 is a rational target for double and triple-hit aggressive B-cell lymphomas. *AACR Annual Meeting 2015.* 2015;LB-062(
 33. Praditsuktavorn P, Pera B, Kwiatkowski N, Yang SN, Zhang T, Gray N, and Cerchiatti L. Transcription Regulation Targeting in Peripheral T Cell Lymphomas Induces Apoptosis and Sensitization to BCL2 Inhibitors. *Blood.* 2014;124(21):810.
 34. Assouline S, Culjkovic-Kraljacic B, Bergeron J, Caplan S, Cocolakis E, Lambert C, Lau CJ, Zahreddine HA, Miller WH, Jr., and Borden KL. A phase I trial of ribavirin and low-dose cytarabine for the treatment of relapsed and refractory acute myeloid leukemia with elevated eIF4E. *Haematologica.* 2015;100(1):e7-9.
 35. Cerchiatti LC, Yang SN, Shaknovich R, Hatzi K, Polo JM, Chadburn A, Dowdy SF, and Melnick A. A peptomimetic inhibitor of BCL6 with potent antilymphoma effects in vitro and in vivo. *Blood.* 2009;113(15):3397-405.
 36. Cerchiatti LC, Ghetu AF, Zhu X, Da Silva GF, Zhong S, Matthews M, Bunting KL, Polo JM, Fares C, Arrowsmith CH, et al. A small-molecule inhibitor of BCL6 kills DLBCL cells in vitro and in vivo. *Cancer Cell.* 2010;17(4):400-11.
 37. Cerchiatti L, and Melnick A. Targeting BCL6 in diffuse large B-cell lymphoma: what does this mean for the future treatment? *Expert review of hematology.* 2013;6(4):343-5.
 38. Scarfo L, and Ghia P. Reprogramming cell death: BCL2 family inhibition in hematological malignancies. *Immunol Lett.* 2013;155(1-2):36-9.
 39. Dupont T, Dong Z, Yang S, Melnick A, and Cerchiatti L. Combinatorial Targeting of BCL6 and Anti-Apoptotic Proteins in Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL) and Follicular Lymphoma (FL). *ASH Annual Meeting Abstracts.* 2012;120(21):64-.