

УДК: 577.112.083:616-006
DOI: 10.52419/issn2072-2419.2026.1.203

РОЛЬ БЕЛКА БРОМОДОМЕНА-4 (BRD4) В РЕГУЛЯЦИИ ДИФФЕРЕНЦИАЦИИ И ПРОЛИФЕРАЦИИ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК: МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ И ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ПЕРСПЕКТИВЫ

Смирнова Е.А. – канд. биол. наук, доц. каф. иммунологии и биотехнологии (ORCID 0000-0001-8805-617X); Иванникова Р.Ф.* – канд. биол. наук, доц. каф. физиологии, фармакологии и токсикологии (ORCID 0000-0002-3522-0447); Бузмакова Н.А. – асс. каф. иммунологии и биотехнологии (ORCID: 0009-0009-1565-2814).

ФГБОУ ВО «Московская государственная академия ветеринарной медицины
и биотехнологии - МВА имени К.И. Скрябина»
(ФГБОУ ВО МГАВМиБ - МВА имени К.И. Скрябина)

* regiotf@yandex.ru

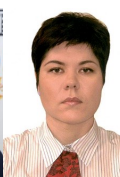
Ключевые слова: стволовые клетки, эпигенетическая регуляция, бромодомен-4 (BRD4), дифференцировка, пролиферация, суперэнхансеры, ингибиторы BET, онкогенез.

Key words: stem cells, epigenetic regulation, bromodomain-4 (BRD4), differentiation, proliferation, superenhancers, BET inhibitors, oncogenesis.

Поступила: 11.08.2025

Принята к публикации: 05.03.2026

Опубликована онлайн: 01.04.2026



РЕФЕРАТ

Целью данного обзора явилось понимание, в каких ситуациях блокада белка BRD4 даёт противоопухолевый или антифибротический эффект, а когда она может мешать естественной регенерации тканей. Выполнен целевой обзор публикаций в PubMed, Scopus и Web of Science оригинальных исследовательских работ и клинических испытаний. В анализ включены исследования о роли BRD4 в «суперэнхансерах» участках ДНК, которые усиливают работу генов, данные по регенерации и фиброзу, а также результаты применения ингибиторов семейства BET и деградёров BRD4. BRD4 — ключевой узел, поддерживающий активность генов, определяющих «поведение» клетки; из-за этого многие опухоли, зависящие от суперэнхансеров, становятся уязвимыми к вмешательству в BRD4. Наиболее убедительный клинический эффект показан при миелофиброзе: добавление BET-ингибитора к руксолитинибу превосходит стандартную монотерапию по основным исходам. При раке предстательной железы комбинации с BET-ингибиторами дают воспроизводимый сигнал эффективности в отобранных подгруппах, тогда как монотерапия часто ограничено активна. Одновременно умтановлено, что длительная или «тотальная» блокада BRD4 может ухудшать

функции тканей, где он нужен для поддержания гомеостаза (например, сердца и формирующейся костной ткани), тогда как при кожном фиброзе BET-ингибция уменьшает активность миофибробластов и выраженность фиброза. Существенен и выбор подхода: пан-BET/BD1-ориентированные режимы более уместны в онкологии; BD2-селективные — при воспалениях и фиброзе; PROTAC-подходы перспективны, но требуют адресной доставки и тщательного контроля безопасности. Блокада BRD4 оправдана там, где доминирует патологическая суперэнхансер-зависимая транскрипция, и эффективнее работает в составе продуманных комбинаций и при биомаркерном отборе пациентов. Длительную системную экспозицию следует избегать в фазах активного восстановления тканей, отдавая предпочтение кратким, локальным или доменно-селективным схемам.

ВВЕДЕНИЕ / INTRODUCTION

Бромодомен-содержащий белок 4 (BRD4) — ключевой «ридер» ацетилированных гистонов семейства BET, который организует активность суперэнхансеров (СЭ), снимает паузу РНК-полимеразы II и тем самым поддерживает экспрессию генов клеточной идентичности и онкогенных драйверов (например, *MYC*) [1–3].

Эта двойная роль, т.е. поддержка нормальных регенеративных программ и подпитка патологических СЭ-сетей в опухолях — делает BRD4 привлекательной, но терапевтической мишенью с узким окном безопасности. В современных исследованиях установлено, что селективная блокада BRD4 (в т.ч. по доменам BD1/BD2) может избирательно подавлять онкогенные транскрипционные узлы при более щадящем влиянии на нормальные ткани, если учитывать дозу, длительность и тканевый контекст [4]. Одновременно системное подавление BRD4 несёт риски для регенерации и гомеостаза. В сердце кардиомиоцит-специфическая утрата BRD4 у взрослых животных ведёт к быстрой потере сократимости и митохондриальной дисфункции, тогда как фармакологическая BET-ингибция способна ослаблять патологическое ремоделирование [5]. В коже ингибирование BET предотвращает фиброз в bleomycin-модели, а в костной ткани BRD4, напротив, поддерживает остеогенную дифференцировку hBMSC [6,7].

При проведении исследований с анализом клинической картины установлено, что наибольший эффект достигается в комбинированных режимах. Наиболее поздние данные — при миелофиброзе:

добавление ингибитора BET к руксолитинибу превосходило стандарт JAK-ингибирования по клиническим исходам и признакам модификации заболевания (MANIFEST-2; *Nature Medicine*, 2025) [8].

Цель обзора: критический разбор, когда и как блокада BRD4 обеспечивает противоопухолевый/антифибротический эффект и в каких ситуациях она может препятствовать регенерации.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ / MATERIALS AND METHODS

Для подготовки данного аналитического обзора был проведен систематический поиск и анализ научной литературы. Поиск публикаций осуществлялся в электронных базах данных Scopus и PubMed. Критериями включения публикаций являлись оригинальные исследовательские статьи и обзоры, опубликованные в рецензируемых журналах преимущественно за период 2000-2023 гг., содержащие экспериментальные данные *in vitro* и *in vivo* о роли BRD4 в стволовых клетках. Были проанализированы механистические исследования, данные по экспрессии генов, результаты нокдауна/нокаута BRD4, применения ингибиторов BET (например, JQ1, iBET), а также исследования, связывающие функции BRD4 с онкогенезом и регенеративной медициной. Отбор, оценка качества, синтез информации и обобщение результатов проводились авторами обзора.

РЕЗУЛЬТАТЫ / RESULTS

Высокочувствительное профилирование транскрипции (HiS-NET-seq) показало, что активность энхансеров и целевых генов во многом зависит от BRD4, причём вмешательство в BRD4 ведёт к широкому подавлению транскрипции именно

на суперэнхансерных узлах — тех самых, которые поддерживают гены клеточной идентичности и онкогенные драйверы [9].

В онкотерапии при миелофиброзе в рандомизированном исследовании III фазы MANIFEST-2 комбинация *relabresib* + *руксолитиниб* превзошла монотерапию *ЯК-ингибитором* по клинической пользе. В терапии рака предстательной железы (мКРППЖ) в фазе Ib/IIa добавление пан-ВЕТ-ингибитора ZEN-3694 к энзалутамиду у предлеченных пациентов показало приемлемую переносимость и эффективность (особенно в подгруппах с низкой активностью AR-сигнатуры), что поддерживает стратегию биомаркерного отбора и комбинирования для преодоления резистентности к антиандрогенной терапии [16].

Генетическая утрата BRD4 в зрелых кардиомиоцитах нарушает митохондриальный гомеостаз и ведёт к быстрой декомпенсации функции сердца [10]. Фармакологическая ВЕТ-ингибция (JQ1) в модели *bleomycin* предотвращает дермальный фиброз и уменьшает α -SMA-позитивные миофибробласты и воспалительную инфильтрацию — блокада BRD4 даёт антифибротический эффект [11]. В hBMSC BRD4 способствует остеогенезу (через ось WNT4 и торможение NF- κ B); следовательно, тотальная продолжительная блокада в фазе активного костеобразования нежелательна [12].

Селективность по доменам и глубина воздействия определяют баланс «эффективность/безопасность». BD1-ингибиторы чаще фенокопируют пан-ВЕТ-эффекты в онкомоделах, тогда как BD2-ингибиторы проявляют преимущественно противовоспалительные/антифибротические эффекты — щадя регенерацию [13]. PROTAC-деградёры (например, ARV-771) обеспечивают более глубокое и устойчивое подавление BRD4-зависимых сетей с регрессией опухоли в предклинических моделях резистентного РПЖ, но требуют особого внимания к токсичности и адресной доставке [14].

Суммарная картина, вытекающая из

представленных данных, заключается в том, что BRD4 выступает не просто «усилителем» транскрипции, а центральным узлом, который поддерживает работу суперэнхансеров, от которых зависят как устойчивость онкогенных программ, так и стабильность регенеративных сетей тканей; поэтому любая терапевтическая интервенция в BRD4 неизбежно балансирует между желательной супрессией патологических узлов и риском подрыва физиологического гомеостаза, особенно в условиях активного восстановления тканей [9–12,13]. Об этом свидетельствуют результаты высокочувствительного профилирования транскрипции, где вмешательство BRD4 диспропорционально «глушит» суперэнхансерные модули, а также доменная селективность ВЕТ-белков: BD1 в большей степени «держит» конститутивные узлы и онкогенную экспрессию, тогда как BD2 критичен для индуцируемых воспалительных ответов, что логично смещает терапевтические приоритеты — BD1/пан-ВЕТ для опухолей с выраженной зависимостью от СЭ и BD2-ориентированные режимы для процессов с преобладанием воспалительно-фибротической патологии [9, 13].

В связи с этим становится понятной разница между «сигналом» и «реальной пользой» в клинике: при миелофиброзе комбинация с *руксолитинибом* обеспечивает не только улучшение стандартных показателей (уменьшение размеров селезёнки, снижение симптоматики), но и признаков модификации основной причины болезни, что указывает на адресное подавление патологического транскрипционного драйва на фоне *ЯК-ингибирования*; при этом профиль токсичности остаётся ожидаемым и проявляется анемией, тромбоцитопенией, что косвенно подтверждает достижимость терапевтического окна при комбинированных экспозициях [15]. В опухолях (на примере мКРППЖ) наблюдается воспроизводимый «сигнал» эффективности при добавлении ZEN-3694 к антиандрогенной терапии, причём наибольший эффект наблюдается в подгруппах с низкой AR-

активностью — то есть там, где опухоль меньше «держится» на классическом AR-транскрипционном контуре и больше уязвима к супрессии СЭ-узлов, что вновь подводит к необходимости биомаркерного отбора и рациональных комбинаций [16]. Так выстраивается практический принцип: чем выраженнее зависимость опухоли от суперэнхансерных сетей (и чем более разобщены доминирующие драйверы сигнально-транскрипционной оси), тем выше шансы получить клиническую пользу от вмешательства в BRD4 — но скорее в составе комбинированных режимов, чем в виде монотерапии [9, 13, 15–16].

С другой стороны, накопленные данные по регенерации наглядно демонстрируют узость терапевтического окна для системной и глубокой (тотальной) блокады BRD4: кардиомиоцитарный гомеостаз чувствителен к полной утрате BRD4 (на уровне митохондриального метаболизма и сократительной функции), что диктует осторожность применения при длительных экспозициях у пациентов с кардиальными рисками, в то время как в дермально-соединительной ткани фармакологическая ингибция BET способна эффективно разрывать фибротические петли (уменьшение толщины дермы, α -SMA-позитивных миофибробластов и воспалительной инфильтрации в bleomycin-модели) [10,11]. Ещё более тонкий баланс прослеживается в костной ткани: BRD4 способствует остеогенной дифференцировке hBMSC через ось WNT4/NF- κ B, и, следовательно, полная и продолжительная блокада в фазе активного остеогенеза нежелательна, тогда как кратковременные режимы теоретически могут сохранить регенеративный потенциал, одновременно подавляя патологическое воспаление или фиброз [12]. В сумме это означает, что не только «сила удара», но и «точка приложения» (доменная селективность, длительность, локальность) определяют клинический исход [10–12].

Выбор терапевтической модальности также должен подчиняться принципу «достаточно, но не чрезмерно»: BD1-

селективные ингибиторы фенокопируют пан-BET-эффекты на онкогенные сети и поэтому перспективны там, где критичны конститутивные СЭ-узлы, тогда как BD2-селективность, по всей видимости, позволяет добиваться противовоспалительных и антифибротических эффектов с меньшим давлением на регенерацию; напротив, PROTAC-деградёры BRD4 (типа ARV-771), обеспечивая глубокое и устойчивое «выключение» BET-сети и регрессию опухолевых моделей. В связи с этим необходимо обеспечивать адресную доставку при мониторинге токсичности [13–14]. С практической стороны это трансформируется в проектирование режимов «пульс-ингибирования» или локальной экспозиции, где глубина эффекта достаточна для подавления онкопрограмм, но время экспозиции и тканевая селективность ограничивают воздействие на процессы регенерации; клинически это сочетается с биомаркерным отбором (сигнатуры СЭ-зависимости, транскрипционные профили драйверов) и сочетанием с таргетами, устраняющими «резервные пути» (например, JAK в миелофиброзе, AR-ось в РПЖ) [13, 15,16].

Кроме того, гетерогенность моделей и конечных точек не позволяет переносить результаты доклинических испытаний, проведенных *in vitro* и *in vivo* с участием лабораторных животных, на целевых животных, а суррогатные маркеры «попадания в цель» (например, транскриптомные сигнатуры СЭ-активности) пока недостаточно стандартизованы; тем не менее согласованность направленности эффектов — от подавления транскрипции на суперэнхансерах до клинических улучшений с подтверждённым патогенетическим драйвом — указывает, что дальнейший прогресс зависит не от «ещё одного» пан-BET-ингибитора, а от точной стратификации пациентов, подбора доменной/модальной селективности и разумного комбинирования с учётом тканевой физиологии и фазы заболевания [9,16].

ВЫВОДЫ / CONCLUSION

Таким образом, совокупность данных подтверждает, что BRD4 является центральным эпигенетическим интегратором суперэнхансерных сетей, от которых зависят как онкогенные драйверы, так и регенеративные программы нормальных тканей. Селективная блокада способна избирательно подавлять СЭ-зависимые онкоконтурные, но требует точного дозозавременного и тканевого контроля, чтобы не подорвать физиологический гомеостаз [9,13]. Наибольшая клиническая ценность продемонстрирована с подтверждённым транскрипционным драйвом и рациональными комбинациями: при миелофиброзе добавление relabresib к руксолитинибу превосходит стандарт JAK-ингибирования по ключевым исходам, тогда как в мКРПЖ пан-BET-ингибитор ZEN-3694 в сочетании с антиандрогенной терапией обеспечивает воспроизводимый сигнал эффективности в биомаркерно определяемых подгруппах; вместе это указывает, что комбинации, подобранные по биомаркерам предпочтительнее монотерапии [15,16]. В то же время тканеспецифические данные предупреждают о узком терапевтическом окне: полная блокада BRD4 неблагоприятна для кардиомиоцитарного гомеостаза и активного остеогенеза, тогда как при фиброзе кожи BET-ингибиция даёт выраженный антифибротический эффект, — что диктует выбор щадящих экспозиций, локальной доставки и доменной селективности при воспалительно-фибротических показателях [10–12].

Практически это означает следующее:

1) для опухолей с выраженной СЭ-зависимостью целесообразны пан-BET/BD1-ориентированные стратегии в составе комбинаций, нацеленных на «резервные пути» (JAK-ось в МФ, AR-ось в РПЖ);

2) для состояний, где важен противовоспалительный/антифибротический эффект при сохранении регенерации, приоритетны BD2-селективные режимы;

3) PROTAC-деградёры уместны при наличии адресной доставки и строгого

мониторинга токсичности, учитывая их глубину подавления BRD4-сетей [13,14,15,16].

Ключевые ограничения на сегодняшний день — гетерогенность моделей и недостаточная стандартизация биомаркеров «попадания в цель» — задают повестку дальнейших исследований: стандартизировать сигнатуры СЭ-зависимости, валидировать режимы «пульс-ингибирования» и локальной доставки и проводить проспективные биомаркер-стратифицированные испытания. В целом ответ на поставленную цель формулируется так: блокировать BRD4 рационально там, где доминирует патологическая СЭ-зависимая транскрипция (рак/фиброз) и где комбинации позволяют расширить терапевтическое окно, избегая длительной системной экспозиции в фазах активной регенерации тканей [9–16].

THE ROLE OF BROMODOMAIN PROTEIN-4 (BRD4) IN THE REGULATION OF STEM CELL DIFFERENTIATION AND PROLIFERATION: MOLECULAR MECHANISMS AND THERAPEUTIC PERSPECTIVES

Smirnova E.A. – Candidate of Biological Sciences, Associate Professor of the Department of Immunology and Biotechnology (ORCID 0000-0001-8805-617X), **Ivannikova R.F.*** – Associate Professor of the Department of Physiology, Pharmacology and Toxicology, Candidate of Biological Sciences (ORCID 0000-0002-3522-0447), **Buzmakova N.A.** – Assistant Professor of the Department of Immunology and Biotechnology (ORCID 0009-0009-1565-2814).

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Moscow State Academy of Veterinary Medicine and Biotechnology - MVA named after K.I. Skryabin»

*regiotf@yandex.ru

ABSTRACT

The aim was to identify clinical and biological situations in which BRD4 inhibition provides anti-tumor and/or anti-fibrotic benefit, and when it may interfere with physio-

logical tissue regeneration. A targeted search of PubMed, Scopus, and Web of Science identified original research and clinical trials. We included studies on BRD4 function at super-enhancers (genomic regions that strongly amplify gene transcription), data on regeneration and fibrosis, and reports on BET inhibitors and BRD4 degraders. BRD4 is a key node sustaining the activity of genes that determine cellular “behavior”; consequently, tumors dependent on super-enhancers are vulnerable to BRD4-directed interventions. The most convincing clinical effect has been shown in myelofibrosis: adding a BET inhibitor to ruxolitinib outperforms standard monotherapy on major endpoints. In prostate cancer, combinations with BET inhibitors show a reproducible signal of efficacy in selected subgroups, whereas BET monotherapy in solid tumors is often only modestly active. At the same time, prolonged or “total” BRD4 blockade can impair functions of tissues that require BRD4 for homeostasis (e.g., the heart and actively forming bone), while BET inhibition reduces myofibroblast activity and dermal fibrosis in preclinical models. Modality matters: pan-BET/BD1-oriented regimens are more appropriate in oncology; BD2-selective strategies fit inflammatory/fibrotic contexts; PROTAC-based approaches are promising but require targeted delivery and careful safety monitoring. BRD4 inhibition is justified where pathological super-enhancer-dependent transcription predominates and is more effective as part of well-designed combination regimens with biomarker-guided patient selection. Prolonged systemic exposure should be avoided during active tissue repair, favoring short, local, and/or domain-selective regimens.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Hnisz D. et al. Super-enhancers in the control of cell identity and disease. *Cell*. 2013;155(4):934–947. DOI: 10.1016/j.cell.2013.09.053.
2. Lovén J. et al. Selective inhibition of tumor oncogenes by disruption of super-enhancers. *Cell*. 2013;153(2):320–334. DOI: 10.1016/j.cell.2013.03.036.
3. Bressin A. et al. High-sensitive nascent transcript sequencing reveals BRD4-specific control of widespread enhancer and target gene transcription. *Nat Commun*. 2023;14:5289.
4. Gilan O. et al. Selective targeting of BD1 and BD2 of the BET proteins in cancer and immunoinflammation. *Science*. 2020;368(6489):387–394. DOI: 10.1126
5. Padmanabhan A. et al. BRD4 interacts with GATA4 to govern mitochondrial homeostasis in adult cardiomyocytes. *Circulation*. 2020;142(24):2338–2355.
6. Vichaikul S. et al. Inhibition of bromodomain extraterminal histone readers reprograms fibroblast activation and ameliorates fibrosis. *JCI Insight*. 2022;7(7):e150871.
7. Ning T. et al. BRD4 facilitates osteogenic differentiation of human bone marrow mesenchymal stem cells via WNT4/NF- κ B. *J Orthop Surg Res*. 2023;18:814.
8. Rampal R.K. et al. Pelabresib plus ruxolitinib for JAK inhibitor-naïve myelofibrosis: a randomized phase 3 trial (MANIFEST-2). *Nature Medicine*. 2025.
9. Bressin A. et al. High-sensitive nascent transcript sequencing reveals BRD4-specific control of widespread enhancer and target gene transcription. *Nature Communications*. 2023;14:5289.
10. Padmanabhan A. et al. BRD4 interacts with GATA4 to govern mitochondrial homeostasis in adult cardiomyocytes. *Circulation*. 2020;142(24):2338–2355.
11. Vichaikul S. et al. Inhibition of BET readers prevents bleomycin-induced skin fibrosis and reprograms fibroblast activation. *JCI Insight*. 2022;7(7):e150871.
12. Ning T. et al. BRD4 facilitates osteogenic differentiation of human bone marrow MSCs via WNT4/NF- κ B pathway. *Journal of Orthopaedic Surgery and Research*. 2023;18:814.
13. Gilan O. et al. Selective targeting of BD1 and BD2 of BET proteins in cancer and immunoinflammation. *Science*. 2020;368(6489):387–394.
14. Raina K. et al. PROTAC-induced BET protein degradation as a therapy for castration-resistant prostate cancer. *PNAS*. 2016;113(26):7124–7129.

15. Rampal R.K. et al. Pelabresib + ruxolitinib for JAK inhibitor-naïve myelofibrosis: randomized phase 3 (MANIFEST-2). *Nature Medicine*. 2025; published online 10 March 2025.

16. Aggarwal R. et al. A Phase Ib/IIa Study of the pan-BET inhibitor ZEN-3694 + enzalutamide in mCRPC: safety and efficacy signals. *Clinical Cancer Research*. 2020;26(20):5338–5347.

REFERENCES

1. Hnisz D, et al. Super-enhancers in the control of cell identity and disease. *Cell*. 2013;155(4):934–947. doi:10.1016/j.cell.2013.09.053.

2. Lovén J, et al. Selective inhibition of tumor oncogenes by disruption of super-enhancers. *Cell*. 2013;153(2):320–334. doi:10.1016/j.cell.2013.03.036.

3. Bressin A, et al. High-sensitive nascent transcript sequencing reveals BRD4-specific control of widespread enhancer and target gene transcription. *Nat Commun*. 2023;14:5289.

4. Gilan O, et al. Selective targeting of BD1 and BD2 of the BET proteins in cancer and immunoinflammation. *Science*. 2020;368(6489):387–394. doi:10.1126/science.aaz8455.

5. Padmanabhan A, et al. BRD4 interacts with GATA4 to govern mitochondrial homeostasis in adult cardiomyocytes. *Circulation*. 2020;142(24):2338–2355.

6. Vichaikul S, et al. Inhibition of bromodomain extraterminal histone readers reprograms fibroblast activation and ameliorates fibrosis. *JCI Insight*. 2022;7(7):e150871.

7. Ning T, et al. BRD4 facilitates osteogenic differentiation of human bone marrow mesenchymal stem cells via WNT4/NF- κ B. *J Orthop Surg Res*. 2023;18:814.

8. Rampal RK, et al. Pelabresib plus ruxolitinib for JAK inhibitor-naïve myelofibrosis: a randomized phase 3 trial (MANIFEST-2). *Nature Medicine*. 2025.

9. Bressin A, et al. High-sensitive nascent transcript sequencing reveals BRD4-specific control of widespread enhancer and target gene transcription. *Nature Communications*. 2023;14:5289.

10. Padmanabhan A, et al. BRD4 interacts with GATA4 to govern mitochondrial homeostasis in adult cardiomyocytes. *Circulation*. 2020;142(24):2338–2355.

11. Vichaikul S, et al. Inhibition of BET readers prevents bleomycin-induced skin fibrosis and reprograms fibroblast activation. *JCI Insight*. 2022;7(7):e150871.

12. Ning T, et al. BRD4 facilitates osteogenic differentiation of human bone marrow MSCs via WNT4/NF- κ B pathway. *Journal of Orthopaedic Surgery and Research*. 2023;18:814.

13. Gilan O, et al. Selective targeting of BD1 and BD2 of BET proteins in cancer and immunoinflammation. *Science*. 2020;368(6489):387–394. doi:10.1126/science.aaz8455.

14. Raina K, et al. PROTAC-induced BET protein degradation as a therapy for castration-resistant prostate cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2016;113(26):7124–7129. doi:10.1073/pnas.1521738113.

15. Rampal RK, et al. Pelabresib + ruxolitinib for JAK inhibitor-naïve myelofibrosis: randomized phase 3 (MANIFEST-2). *Nature Medicine*. 2025; published online March 10, 2025.

16. Aggarwal RR, et al. A Phase Ib/IIa study of the pan-BET inhibitor ZEN-3694 plus enzalutamide in metastatic castration-resistant prostate cancer: safety and efficacy signals. *Clin Cancer Res*. 2020;26(20):5338–5347. doi:10.1158/1078-0432.CCR-20-1707.