

## ИЗУЧЕНИЕ РОЛИ МОЛЕКУЛЯРНЫХ МАРКЕРОВ В ОЦЕНКЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ ГЕМОБЛАСТОЗОВ

Руководитель темы: директор Института гематологии, д. м. н. Зарицкий А. Ю.

Трансформация гемопоэтической клетки в лейкемическую возможна только при возникновении геномных повреждений, приводящих к нарушениям процессов пролиферации, апоптоза и/или дифференцировки. Активное изучение молекулярных механизмов лейкозогенеза привело к выявлению множества аберрантных хромосомных нарушений, мутаций генов или их гиперэкспрессии. Хотя большинство из них не являются специфическими поломками, вероятно, они влияют на течение гемобластозов или эффективность проводимой терапии. Выявление молекулярных маркеров, позволяющих прогнозировать эффективность современных методов терапии, может помочь в выборе оптимальной тактики ведения и привести к улучшению показателей выживаемости пациентов, как общей, так и безрецидивной.

Целью данной работы было повышение эффективности терапии гемобластозов путем использования молекулярных маркеров прогноза достижения ремиссии и безрецидивной выживаемости у пациентов с гемобластозами.

Задачами данной работы были:

- I. Оценка значимости минимальной остаточной болезни (МОБ) путем использования молекулярных маркеров при гемобластозах.
- II. Определение прогностически значимых молекулярных маркеров при гемобластозах.
- III. Разработка терапевтической тактики ведения пациентов с гемобластозами с использованием молекулярных маркеров прогнозирования течения заболевания и ответа на терапию.
- IV. Разработка тактики ведения пациентов на основании оценки минимальной остаточной болезни.

В данной работе планировалось разработка способов молекулярной оценки минимальной остаточной болезни у больных, как не имеющих специфических геномных поломок (острые миелобластные лейкозы, хронический лимфолейкоз), так и у больных со специфической хромосомной перестройкой (хронический миелолейкоз).

Для исследования МОБ при хроническом миелолейкозе (ХМЛ) была использована методика полимеразно-цепной реакции в реальном времени, с помощью которой проводилось количественное определение уровня транскрипта гена BCR-ABL. Хотя данная методика широко применяется во всем мире, продолжаются поиски способов для увеличения ее чувствительности, а также воспроизводимости. Кроме того, недостаточно данных о значимости МОБ при ХМЛ в отношении общей и безрецидивной выживаемости пациентов. Также нет однозначных данных о том, необходима ли смена терапии при достижении цитогенетической ремиссии в отсутствие

более глубокого ответа – большого молекулярного ответа. Результаты, полученные в ходе данного исследования, показывают важность МОБ для прогнозирования результатов применения ингибиторов тирозинкиназ.

В настоящее время наиболее изучаемым механизмом резистентности при хроническом миелолейкозе (ХМЛ) к таргетной терапии ингибиторами тирозинкиназ является возникновение новых хромосомных аберраций, а также появление точечных мутаций в гене ABL. Последнее может привести к структурным изменениям белка, к ослаблению связи ингибитора с белком и, следовательно, к снижению эффективности терапии. Для определения мутаций гена ABL наиболее часто используется метод прямого секвенирования. Хотя данная методика уже применяется в клинической практике, продолжаются поиски способов увеличения ее чувствительности, а также воспроизводимости. С целью уточнения валидности метода и его воспроизводимости в рамках данного исследования была проведена стандартизация метода в центре стандартизации UKNEQAS. После подтверждения надежности и воспроизводимости методики были изучены биообразцы от пациентов с целью определения клинической значимости выявленных мутаций гена ABL. Результаты, полученные в ходе данного исследования, показывают важность определения мутационного статуса гена ABL для прогнозирования эффективности терапии ингибиторами тирозинкиназ.

На сегодняшний день одним из наиболее точных методов первичной диагностики и оценки контроля эффективности терапии хронического лимфолейкоза (ХЛЛ) является иммунологический метод с использованием многоцветной проточной цитометрии. В данной работе продолжалось изучение роли достижение иммунофенотипической ремиссии в прогнозировании безрецидивной и общей выживаемости пациентов ХЛЛ. Наряду с этим в рамках данной работы проводили исследование роли генов NOTCH1 и мутационного статуса гена IGHV в прогнозировании результатов циторедуктивной терапии.

Хотя при острых миелобластных лейкозах (ОМЛ), за исключением острого промиелоцитарного лейкоза, специфические поломки не представлены, для оценки МОБ зачастую используются те или иные хромосомные перестройки или мутации генов, которые выявляются в дебюте болезни у большинства пациентов. Однако у части пациентов не удается выявить каких-либо цитогенетических нарушений или мутаций генов. В ряде случаев в этой группе пациентов определяется гиперэкспрессия гена WT1. В настоящее время нет однозначных данных о возможности использования данного гена для оценки МОБ. Не определены оптимальные сроки, а также значимые уровни экспрессии гена для прогнозирования эффективности проводимой терапии или безрецидивной выживаемости. Данные, полученные в ходе нашей работы, свидетельствуют о возможности использования данного гена для оценки МОБ. Наряду с этим

собраны данные о роли других молекулярных маркеров в прогнозировании течения ОМЛ и результатов терапии.

Выявление роли молекулярных маркеров, внедрение их в широкую клиническую практику способствует оптимизации и индивидуализации тактики ведения пациентов ХМЛ, ХЛЛ и ОМЛ в практической гематологии, а также приводит к увеличению как безрецидивной, так и общей выживаемости.

Практически все онкогематологические заболевания, в том числе ХМЛ, ХЛЛ и ОМЛ, относятся к орфанным болезням. Для их изучения крайне важна кооперация разных научных групп. Исследование эпидемиологии ХМЛ, проведенное нами в сообществе с коллегами из большинства Европейских стран, показало, что ежегодная выявляемость ХМЛ в России сопоставима с другими странами Европы. С появлением новых таргетных препаратов количество пациентов, в том числе ХМЛ, из года в год существенно увеличивается. С учетом увеличения количества пациентов и высокой стоимости препаратов расходы здравоохранения каждый год существенно увеличиваются. С появлением новых технологий, способствующих изучению молекулярных механизмов патогенеза заболевания и резистентности к терапии, возможна индивидуализация и оптимизация подходов к лечению, что не только может повысить общую выживаемость пациентов, но существенно снизить и расходы на их лечение. Проводимая нами работа в рамках данной НИР была направлена именно на решение этих задач. В 2012 г. нами были опубликованы рекомендации по терапии ХМЛ, ОМЛ и ХЛЛ по предварительным данным, полученным в ходе НИР. Следование данным рекомендациям в практической деятельности способствует не только увеличению длительности жизни пациентов, но и улучшению качества их жизни. Современная терапия позволяет сохранять работоспособность пациентов и функцию деторождения.

В рамках данной работы изучена роль вышеперечисленных молекулярных маркеров в эффективности терапии ХЛЛ, ОМЛ и ХМЛ. Важным результатом данного исследования является выявление крайне высокой значимости раннего определения МОБ с помощью цитогенетики и количественного ПЦР при ХМЛ и ОМЛ, а также с помощью проточной цитометрии при ХЛЛ. Наличие большой остаточной лейкемической массы является неблагоприятным прогностическим фактором и требует смены тактики ведения (интенсификация ПХТ в случае ОМЛ, смена терапии в случае ХМЛ и ХЛЛ). На тактику ведения также очевидно влияет исходный цитогенетический и молекулярно-генетический профиль при ОМЛ и ХЛЛ. Появление мутаций при ХМЛ снижает эффективность терапии. Наличие мутаций с низкой чувствительностью к дазатинибу или нилотинибу позволяет избежать назначения дорогостоящих препаратов, а выявление мутации Т315I является прямым показанием для аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток.

На основании полученных данных (цитогенетическая и молекулярно-генетическая характеристика опухоли) возможна стратификация пациентов по группам риска как в дебюте заболевания, так и в ранние сроки терапии современными режимами химиотерапии или инновационными таргетными препаратами. Индивидуализированный подход к лечению помогает с одной стороны оптимизировать тактику ведения с целью увеличения общей выживаемости пациентов, а с другой стороны, избегать агрессивных и/или дорогостоящих методов лечения. Стоимость всех современных инновационных препаратов (таргетные препараты, эпигенетическая терапия) крайне высока. Оптимизация тактики ведения с минимизацией неоправданного применения этих препаратов уменьшит финансовую нагрузку на здравоохранение, а высвободившиеся средства позволяют провести эффективное лечение большему количеству пациентов.

На основании полученных данных в ходе НИР, а также учитывая результаты множества клинических исследований, были разработаны, опубликованы или готовятся к публикации национальные рекомендации по лечению ХЛЛ и ХМЛ с участием научных сотрудников Института гематологии.

Работа по исследованию роли многочисленных молекулярных маркеров при гемобластозах в ФМИЦ будет продолжена, учитывая актуальность данной темы.