

Оценка мутаций генов, ответственных за эпигенетическую регуляцию генома (DNMT3A, IDH1, IDH2, ASXL1), у пациентов с острым миелобластным лейкозом низкого и промежуточного риска в дебюте заболевания и в постиндукционном периоде.

Актуальность исследования

Острый миелобластный лейкоз (ОМЛ) - гетерогенная группа клональных опухолевых заболеваний системы крови, стратегия терапии которых основывается на определении генетической группы риска. Одним из наиболее важных направлений терапии ОМЛ является аллогенная трансплантация костного мозга (ТКМ), показаниями к которой является выявление прогностически неблагоприятных генетических и молекулярных аномалий, обуславливающих высокий риск рецидива заболевания. Для пациентов с благоприятной и промежуточной цитогенетической группы риска ТКМ в первой ремиссии не включена рутинно в программу терапии. Однако, у части пациентов (20% - 40%) в данных группах отмечается развитие рецидивов, в том числе в ранние сроки. Анализ литературных данных позволяет предположить связь развития рецидива у пациентов низкой и промежуточной групп риска с наличием мутаций в генах, ответственных за эпигенетическую регуляцию генома (DNMT3A, IDH1, IDH2, ASXL1), которые до настоящего времени не включены в критерии, определяющие высокий риск заболевания. Выявление данных мутаций и их стабильное сохранение на фоне стандартной ПХТ может позволить выявить подгруппу пациентов с высоким риском рецидива и определить показания к аллогенной ТКМ в первой ремиссии заболевания.

Научная платформа

Онкология

Планируемый (ые) научные подразделения исполнители (с указанием руководителя исследования)

Руководитель исследования – директор Института гематологии д.м.н. проф. Зарицкий А.Ю.

Исполнители:

Институт гематологии ФГБУ "СЗФМИЦ им. В.А.Алмазова" Минздрава России

Ключевые слова

ОМЛ, DNMT3A, IDH1, IDH2, ASXL1, трансплантация костного мозга.

Цель проекта

Выявление влияния мутаций DNMT3A, IDH1, IDH2, ASXL1 на прогноз пациентов промежуточной и благоприятной цитогенетической группы риска и определение показаний к выполнению аллогенной ТКМ в первой ремиссии заболевания

Задачи проекта

1. Выявление мутаций DNMT3A, IDH1, IDH2, ASXL1 у пациентов с ОМЛ при верификации диагноза.
2. Определение динамики выявленных мутаций на фоне терапии.
3. Влияние мутаций генов DNMT3A, IDH1, IDH2, ASXL1 на вероятность развития раннего рецидива в сочетании с другими молекулярно-генетическими аномалиями и в изолированном варианте.
4. Разработать модель стратификации риска рецидива пациентов низкой и промежуточной цитогенетической группой риска на основании выявления мутаций

генов эпигенетической регуляции генома для определения показаний к аллогенной трансплантации костного мозга в первой ремиссии.

Ожидаемые результаты проекта

Будет выделена группа пациентов с неблагоприятным прогнозом в зависимости от мутационного статуса генов DNMT3A, IDH1, IDH2, ASXL1 в дебюте заболевания и в постиндукционном периоде среди больных с низким и промежуточным цитогенетическим риском ОМЛ. Будет создан алгоритм тактики ведения данных пациентов с включением в терапию аллотКМ в первой ремиссии заболевания.

Назначение и предполагаемое использование (внедрение) результатов проекта

Внедрение результатов исследования в клиническую практику для оптимизации ведения пациентов с острым миелобластным лейкозом.

Описание предлагаемого научного исследования

У пациентов с острым миелобластным лейкозом будет выполнено молекулярно-генетическое исследование (DNMT3A, IDH1, IDH2, ASXL1) в дебюте и в постиндукционном периоде, а также проведена оценка статуса основного заболевания (морфологическое, молекулярно-генетическое, цитогенетическое исследование костного мозга). Будет проведена корреляция между выявлением мутаций DNMT3A, IDH1, IDH2, ASXL1 и частоты встречаемости других молекулярно генетических и цитогенетических аномалий, а также корреляция с возникновением раннего рецидива.

Описание научных подходов и методов, используемых для решения поставленных задач

1. Метод полимеразной цепной реакции;
2. Стандартное кариотипирование;
3. Метод таргетного секвенирования (метод Сэнгера).