

О.А. Винницька¹, Н.В. Дубей¹, О.І. Дорош², Л.Я. Дубей¹¹Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького²Західноукраїнський спеціалізований дитячий медичний центр, Львів

Перспективи розвитку дослідження мутаційного статусу в дітей із гострими лімфобластними лейкозіями

Мета — визначити можливості стратифікації дітей із гострими лімфобластними лейкозіями (ГЛЛ) на прогностичні групи за допомогою молекулярно-генетичних методів діагностики ізольовано чи в комплексі з іншими стратифікаційними критеріями. **Об'єкт і методи дослідження.** Здійснено аналіз вибраної літератури за період 2010–2018 рр., що стосується проблематики прогнозування ефективності терапії у дітей із ГЛЛ як до, так і після рецидивів. **Результати.** На сьогодні застосування класифікації National Cancer Institute для стратифікації дітей на прогностичні групи є найпростішим і досить ефективним методом. Однак з урахуванням розвитку молекулярно-генетичних методів аналізу мутаційного статусу генів бластних клітин і публікації даних нових досліджень, що свідчать про ефективність застосування показників мутаційного статусу для детальної стратифікації дітей із ГЛЛ, комбіноване застосування цих показників дасть змогу покращити ефективність призначеного лікування відповідно до ризик-факторів у цих осіб. Наразі найбільш дослідженими і вагомими мутаціями, що впливають на прогноз у дітей із ГЛЛ, є мутації *IKZF1*, *CDKN2A/B*, *NRAS/KRAS*, *TP53* та *PAX5*. При визначенні характеристик мутацій гена *ABL1* у пацієнтів із транслокацією *t(9;22)(BCR-ABL1)* можна досягти кращої ефективності лікування ГЛЛ препаратами групи інгібіторів протеїнкіназ завдяки застосуванню найефективнішого препарату. Наявність певних мутацій може впливати на толерантність до препаратів стандартних протоколів терапії. Так, мутації *NR3C1/BTG1* та *CREBBP* асоційовані з резистентністю до терапії глюкокортикоїдами, мутація *NT5C2* — аналогами нуклеозидів. Після рецидиву ГЛЛ мутаційний статус бластних клітин може бути відмінним від його характеристик на етапі первинної діагностики й потребує повторного визначення. **Висновки.** Для поглибленої стратифікації дітей із ГЛЛ на прогностичні групи наразі потенційно найефективнішим методом є комбінація стандартних схем і визначення мутаційного статусу бластних клітин.

Ключові слова: гостра лімфобластна лейкозія, хромосомні трансформації, точкові мутації, молекулярно-генетичні методи діагностики.

Вступ

Гостра лімфобластна лейкозія (ГЛЛ) — найчастіше злоякісне неопластичне захворювання дитячого віку, що маніфестує здебільшого у осіб віком 3–6 років (Irving J.A. et al., 2016; Moorman A.V., 2016). Хоча етіологія ГЛЛ остаточно невідома, у 75% пацієнтів виявляють хромосомні трансформації, точкові мутації, варіації кількості копій генів (Irving J.A. et al., 2016; Moorman A.V., 2016). Зазначимо, що 25% дітей становлять групу «інших гетерогенних ГЛЛ», в яких відсутні хромосомні трансформації, однак не виключені точкові мутації та варіації кількості копій генів (Moorman A.V., 2016). ГЛЛ у дітей займає 1-ше місце в рейтингу смертності від онкологічних захворювань (Vrooman L.M., Silverman L.B., 2016). Хлопчики хворіють на 40% частіше, ніж дівчатка (Moorman A.V., 2016), Т-клітинна ГЛЛ (15% усіх ГЛЛ) прогностично гірша порівняно з В-лінійною (Moorman A.V., 2016; Vrooman L.M., Silverman L.B., 2016; Brown P.A. et al., 2017).

Стандартна стратифікація прогностичних груп дітей із ГЛЛ Національного інституту раку (National Cancer Institute — NCI) включає дві групи характеристик:

1) ті, що сприяють успішності базової терапії: вік 1–10 років, кількість лейкоцитів крові $<50 \cdot 10^9/\text{л}$, В-клітинна ГЛЛ, гіперплоїдія чи *ETV6-RUNX1*-хромосомна трансформація, мінімальна залишкова хвороба (МЗХ) не виявляються під час терапії або показники МЗХ незначні;

2) несприятливі чинники базової терапії: вік >10 років або <1 року, кількість лейкоцитів крові $\geq 50 \cdot 10^9/\text{л}$, Т-клітинна ГЛЛ, наявність таких хромосомних трансформацій, як транслокації *KMT2A*, *t(9;22)(BCR-ABL1)*, *t(17;19)(TCF3-HLF)* та *AMP21*, близька гаплоїдія (24–30 хромосом), низька гіподиплоїдія (31–39 хромосом), *t(1;19)(TCF3/PBX)*, транслокації гена *IGH*, група інших В-ГЛЛ, виявлення МЗХ під час терапії (Ma X. et al., 2015; Vrooman L.M., Silverman L.B., 2016; Brown P.A. et al., 2017).

Хоча за допомогою класифікації NCI досягнуто значних успіхів у лікуванні, вона не є вичерпною; пропонується комбінований

підхід до стратифікації прогностичних груп із використанням аналізу мутаційного статусу бластних клітин (Vora A. et al., 2014; Barbosa T.C. et al., 2015; Moorman A.V., 2016; Vrooman L.M., Silverman L.B., 2016; Brown P.A. et al., 2017; Pan L. et al., 2017; Sutton R. et al., 2018). Такий поглиблений аналіз мутаційного статусу дозволить вибрати найефективніше покоління препаратів, що показано на прикладі інгібіторів тирозинкіназ (Brown P. et al., 2017).

Мета — визначення можливостей стратифікації дітей із ГЛЛ у прогностичні групи за допомогою молекулярно-генетичних методів діагностики. Проведено огляд результатів сучасних наукових праць, в яких застосовували молекулярно-генетичні методи стратифікації дітей із ГЛЛ ізольовано чи в комбінації з іншими методами стратифікації. Визначено майбутні перспективи розвитку молекулярно-генетичного підходу до діагностики ГЛЛ.

Об'єкт і методи дослідження

Здійснено аналіз літератури за період 2010–2018 рр., що стосується проблематики прогнозування ефективності терапії у дітей із ГЛЛ як до, так і після рецидивів.

Результати та їх обговорення

Генні трансформації можуть бути первинними (однакові в усіх лімфобластних клітинах хворої дитини (хромосомні трансформації) і вторинними (різними в різних клонів лімфобластної клітини — варіації кількості копій генів, точкові мутації). Первинні генні трансформації, такі як хромосомні транслокації та анеуплоїдія, ініціюють утворення прелейкемічного клону, який за умови набуття певних вторинних трансформацій може стати причиною ГЛЛ (Irving J.A. et al., 2016; Moorman A.V., 2016; Brown P.A. et al., 2017). Первинні генні трансформації визначають у $\approx 75\%$ усіх випадків ГЛЛ (Ma X. et al., 2015).

Зауважимо, що прелейкемічні клони можуть знаходитись у латентному стані до 10 років і лише при набутті вторинної транс-

формації — ініціювати ГЛЛ (Moorman A.V., 2016). Частота наявності хоча б однієї вторинної генної трансформації у пацієнтів із ГЛЛ коливається в межах 66–83% (Barbosa T.C. et al., 2015; Ma X. et al., 2015; Fang Q. et al., 2018; Kathiravan M. et al., 2018).

Важливо, що залежно від наявності певної первинної мутації можна прогнозувати виникнення конкретних вторинних. Так, під час транслокацій *IGH* виникають вторинні мутації *IKZF1* або *CDKN2A/B*, а при $t(9;22)/BCR-ABL1$ можуть виникнути мутації *CDKN2A/B* та *PAX5* (Ma X. et al., 2015; Moorman A.V. 2016; Kathiravan M. et al., 2018).

Хоча первинні генні трансформації вважають прогностично більш значущими порівняно зі вторинними, все більше досліджень спрямовані на розроблення моделей прогнозування на основі комбінованої оцінки первинних і вторинних трансформацій, що може покращити точність стратифікації дітей із ГЛЛ (Ma X. et al., 2015; Irving J.A. et al., 2016; Moorman A.V., 2016; Heerema N.A., Raimondi S.C., 2018).

Двома найголовнішими первинними хромосомними трансформаціями у дітей є транслокація $t(12;21)(p13;q22)/ETV6-RUNX1$ і гіпердиплоїдія (51–67 хромосом), що разом складають етіологію до 60% ГЛЛ (25 і 35% відповідно). Такі первинні трансформації, як транслокації $t(1;19)/TCF3/PBX$, гена *IGH* і група інших В-клітинних ГЛЛ, асоційовані з проміжним ризиком неупішності терапії (Moorman A.V., 2016; Heerema N.A., Raimondi S.C., 2018). Їх відмічають у 20–25% усіх випадків ГЛЛ (Ma X. et al., 2015).

Подальша стратифікація ризику додатковими методами в цій групі вкрай важлива. Стратифікація дітей із ГЛЛ всередині проміжної групи ризику на групи з кращим і гіршим прогнозом може бути виконана за допомогою визначення мутаційного статусу.

Найчастішими вторинними мутаціями є мутації генів *CDKN2A/2B*, *PAX5*, *ETV6* та *IKZF1* (Ma X. et al., 2015). Так, делеція *CDKN2A/B* у дітей із ГЛЛ незалежно асоційована з гіршою загальною виживаністю і частішими ранніми рецидивами порівняно з контрольною групою дітей без мутації (Kathiravan M. et al., 2018). Однак все більше вчених підтверджують роль і інших мутацій для детальної стратифікації прогностичних груп (Wang J. et al., 2015; Yohe S., 2015; Dafflon C. et al., 2017; Fang Q. et al., 2018).

Як зазначено вище, аналіз мутаційного статусу має найбільшу цінність для стратифікації групи проміжного і високого ризику. Так, наявність злиття генів *P2RY8-CRLF2* у дітей зі стандартним або проміжним ризиком, визначеним за стандартною схемою, значно погіршувало прогноз рецидиву у дослідженні С. Dafflon та співавторів (2017). Крім того, у дорослих пацієнтів визначали вплив на прогноз терапії таких варіацій числа копій генів: *IKZF1*, *CDKN2A/2B*, *PAX5*, *RB 1*, *BTG1*. Пацієнти з більше ніж трьома зазначеними варіаціями копій генів мали значуще нижчі прогностичні показники порівняно з іншими групами (Fang Q. et al., 2018).

Необхідність у визначенні нових чинників, що можуть впливати на прогноз перебігу ГЛЛ, підтверджується позитивними результатами дослідження, в якому комплексна математична оцінка 14 прогностичних факторів з 81% точністю стратифікувала пацієнтів із ГЛЛ на прогностичні групи (Pap L. et al., 2017). До того ж комбінація двох методів стратифікації ризику (NCI і методу визначення числа копій генів) дозволила підвищити 5-річну виживаність внаслідок деінтенсифікації терапії у певних груп дітей (Moorman A.V. et al., 2014).

Наявність МЗХ на 4–5-й тиждень від початку лікування є вагомим незалежним прогностичним маркером неупішності протоколу терапії та високої імовірності рецидиву (Vora A. et al., 2014; Vrooman L.M., Silverman L.B., 2016). Наразі існує багато доказів щодо використання наявності МЗХ як основного прогностичного маркера при застосуванні різних протоколів лікування (Vora A. et al., 2014; Vrooman L.M., Silverman L.B., 2016; Gupta S.K. et al., 2017; Sutton R. et al., 2018). Так, інтенсифікація терапії у дітей стандартного і проміжного ризику, в яких виявили МЗХ, значно покращує подальший прогноз (Vora A. et al., 2014).

Застосовуючи прогностичну класифікацію на основі МЗХ, вдалося досягнути покращення показників 5-річної виживаності дітей зі стандартним і проміжним прогнозом ГЛЛ з 76 до 88% за допомогою інтенсифікації терапії (Gupta S.K. et al., 2017). У пацієнтів із високим ризиком за допомогою інтенсифікації хіміотерапії і трансплантації стовбурових клітин 5-річна виживаність

підвищилася від історичних 16 до 78% (Gupta S.K. et al., 2017). Однак для дітей із МЗХ у межах 0–5% потрібні інші додаткові стратифікаційні методи для більш точного прогнозування, оскільки такий діапазон МЗХ не має достатньої прогностичної сили. Отже, вдалося виділити межі МЗХ 0,01–0,1% у пацієнтів із цитогенетично сприятливим ризиком, при яких хворі не потребують інтенсифікації терапії та добре відповідають на стандартний протокол лікування (Kathiravan M. et al., 2018).

R. Sutton та співавторами (2018) запропоновано нову комбіновану систему стратифікації прогнозу рецидиву ГЛЛ у дітей зі стандартним та проміжним ризиком неупішності терапії згідно зі стандартною класифікацією NCI. Ця нова схема включає показники наявності делеції гена *IKZF1*, злиття генів *P2RY8-CRLF2*, віку, кількості лейкоцитів у крові, наявності МЗХ на 33-й день терапії. Схема дозволяє виділити три прогностичні групи — ризик 0; 1 та 2+ — зі статистично різними показниками безрецидивної виживаності та загальної виживаності 93; 78; 49 та 99; 91; 71% відповідно.

Гіперекспресія генів *CAMSAP1*, *PCGF6*, *SH3RF3* позитивно корелювала з ефективністю стандартної терапії ГЛЛ, а гіперекспресія генів *AK022211*, *FASTKD1*, *STARD4* асоційована з негативними результатами терапії. J. Wang та співавтори (2015) запропонували класифікацію пацієнтів із прогнозовано позитивним і негативним результатами лікування, а саме: пацієнти з 1 негативним і <2 позитивними генами і хворі з ≥2 негативними генами незалежно від кількості позитивних становили групу високого ризику неупішності лікування; особи з ≤1 негативним і ≥2 позитивними генами становили групу низького ризику неупішності терапії. Цікаво, що ця методика стратифікації пацієнтів показала ефективність у поєднанні з цитогенетичною стратифікацією, наявністю МЗХ і гіперекспресією гена *CRLF2*, поглиблюючи їх прогностичну цінність.

Стратегія лікування у пацієнтів із ГЛЛ має бути переглянута після рецидиву (Hunger S.P., Mullighan C.G., 2015; Brown P.A. et al., 2017; Sutton R. et al., 2018). Навіть якщо лікування за стандартними протоколами було успішним на стадії первинної маніфестації хвороби, застосування того самого протоколу для лікування у разі рецидиву не завжди ефективне (Hunger S.P., Mullighan C.G., 2015; Brown P.A. et al., 2017; Sutton R. et al., 2018). Прогнозувати успіх подальшої терапії після рецидиву можна за допомогою трьох показників:

- 1) тривалість першої ремісії;
- 2) локалізація осередка ремісії (медулярне чи екстремедулярне);
- 3) за допомогою визначення імунофенотипу. У результаті комплексного застосування цих трьох показників виділяють групу високого, проміжного і стандартного ризиків неупішності стандартної схеми терапії після рецидиву. Визначено, що пацієнти з цитогенетично високим ризиком неупішності терапії мають лікуватися згідно з інтенсифікованим протоколом як до, так і після рецидиву, незважаючи на клінічно визначену прогностичну групу (Irving J.A. et al., 2016; Moorman A.V., 2016). Діти із клінічно стандартним або проміжним ризиком і цитогенетично низьким ризиком добре відповідають на стандартні схеми терапії, а пацієнти із клінічно високим ризиком і цитогенетично низьким ризиком неупішності терапії часто мають мутації шляху RAS (особливо діти з гіпердиплоїдією), що істотно погіршує прогноз перебігу ГЛЛ після рецидиву (Irving J.A. et al., 2016).

Зважаючи на те що первинні генні трансформації зберігаються після рецидиву ГЛЛ, однак відповідь на терапію часто змінюється, головним предиктивним фактором у групі дітей після рецидиву хвороби можна вважати саме вторинні генні трансформації. Важливо, що вторинні мутації після рецидиву змінюються, і ті, що визначені на етапі первинної діагностики, часто зникають, і виникають нові. Так, визначення мутаційного статусу дозволяє найточніше стратифікувати дітей на нові прогностичні групи після рецидиву ГЛЛ (Irving J.A. et al., 2016; Brown P.A. et al., 2017).

Делеція *IKZF1* (15–17% усіх ГЛЛ) — найчастіша після рецидиву вторинна мутація, що асоційована з гіршими результатами терапії і може застосовуватися для стратифікації дітей у групи високого ризику незалежно від інших систем, що виявлено у дослідженнях (Clappier E. et al., 2015; Boer J.M. et al., 2017; Kathiravan M. et al., 2018; Sutton R. et al., 2018).

Крім того, є дані про позитивні результати терапії дітей із делецією *IKZF1* пульс-терапією вінкристином у комплексі з глюкокортикоїдами додатково до стандартного протоколу (Clappier E. et al., 2015). Однак в інших наукових працях демонструється, що після рецидиву незалежна негативна прогностична чинність *IKZF1* втрачається (наприклад у дітей із первинною трансформцією *ETV6-RUNX1*) і залежить від інших вторинних мутацій (Irving J.A. et al., 2016; Brown P.A. et al., 2017). Мутація *TP53* в усіх прогностичних групах асоційована з поганим прогнозом успішності терапії після рецидиву (Irving J.A. et al., 2016). Делеція *NR3C1/BTG1* асоційована з резистентністю до терапії глюкокортикоїдами і корелює з гіршими результатами комбінованої терапії. В іншому дослідженні мутація *NT5C2* визнана причиною резистентності до аналогів нуклеозидів, а мутація *CREBBP* — до глюкокортикоїдів (Brown P.A. et al., 2017). Мутації *NRAS/KRAS* у дітей із гіпердиплоїдією незалежно від клінічно визначеної прогностичної групи підвищують смертність у 3–5 разів. Зазначимо, що залежно від прогностичної групи, визначеної стандартним методом, вплив цієї мутації на загальну смертність був вищим у групі високого ризику порівняно із групою стандартного ризику. Загалом результати дослідження підтверджують необхідність використання комбінованого підходу до стратифікації прогностичних груп дітей з ГЛЛ (Irving J.A. et al., 2016).

Пацієнтам із поганим післярецидивним прогнозом показана терапія аlogenними гематопоетичними стовбуровими клітинами (Vora A. et al., 2014; Hunger S.P., Mullighan C.G., 2015). Однак, зважаючи на значні побічні явища і високу вартість цього лікування, важливим завданням сучасної онкогематології є розроблення найефективніших прогностичних моделей для верифікації серед дітей із високим ризиком таких, що можуть бути вилікувані більш безпечною та дешевшою хіміотерапією.

Висновки

Точна стратифікація дітей із ГЛЛ на прогностичні групи успішності терапії є пріоритетним напрямом сучасних досліджень онкогематології та педіатрії. Стандартні методи стратифікації дітей не можуть цілком задовольнити потреби сучасної науки. Це зумовлено насамперед наявністю широкого спектра нових альтернативних хіміо- та імунотерапевтичних препаратів, що мають високу ефективність в окремих групах пацієнтів. Детальне визначення цих груп може покращити ефективність лікування дітей із проміжним і високим ризиком терапії, що часто погано відповідають на прийняті протоколи терапії.

Для поглибленої стратифікації дітей на прогностичні групи наразі потенційно найбільш ефективним методом є комбінація стандартної схеми і визначення мутаційного статусу бластних клітин. Попри наявність наукових праць, у яких розкриваються можливості окремого застосування мутаційного статусу для стратифікації дітей, незважаючи на інші методи, доказів ефективності такого підходу на великих когортах гетерогенних пацієнтів не виявлено. Насамперед це зумовлено недостатньою кількістю знань щодо впливу кожної окремої мутації та їх комбінації на прогноз.

Вплив таких вторинних мутацій, як *IKZF1*, *CDKN2A/B*, *NRAS/KRAS*, *TP53*, *PAX5*, на прогноз терапії у дітей із ГЛЛ на сьогодні є найбільш дослідженим. Розроблення схем інтеграції цих та інших показників мутаційного статусу лімфобластних клітин у стандартні схеми стратифікації дітей на прогностичні групи може поглибити стратифікацію і покращити результати лікування.

Список використаної літератури

- Barbosa T.C., Terra-Granado E., Quezado Magalhães I.M. et al. (2015) Frequency of copy number abnormalities in common genes associated with B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia cytogenetic subtypes in Brazilian children. *Cancer Genet.*, 208(10): 492–501.
- Boer J.M., Steeghs E.M., Marchante J.R. et al. (2017) Tyrosine kinase fusion genes in pediatric *BCR-ABL1*-like acute lymphoblastic leukemia. *Oncotarget.*, 8(3): 4618–4628.
- Brown P.A., Shah B., Fathi A. et al. (2017) NCCN Guidelines Insights: Acute Lymphoblastic Leukemia, Version 1.2017. *J. Natl. Compr. Canc. Netw.*, 15(9): 1091–1102.
- Clappier E., Grardel N., Bakkus M. et al.; European Organisation for Research and Treatment of Cancer, Children's Leukemia Group (EORTC-CLG) (2015) *IKZF1* deletion is an independent prognostic marker in childhood B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia, and distinguishes patients benefiting from

pulses during maintenance therapy: results of the EORTC Children's Leukemia Group study 58951. *Leukemia*, 29(11): 2154–2161.

Daffon C., Craig V.J., Méreau H. et al. (2017) Complementary activities of DOT1L and Menin inhibitors in MLL-rearranged leukemia. *Leukemia*, 31(6): 1269–1277.

Fang Q., Yuan T., Li Y. et al. (2018) Prognostic significance of copy number alterations detected by multi-link probe amplification of multiple genes in adult acute lymphoblastic leukemia. *Oncol. Lett.*, 15(4): 5359–5367.

Gupta S.K., Bakhshi S., Kumar L. et al. (2017) Gene copy number alteration profile and its clinical correlation in B-cell acute lymphoblastic leukemia. *Leuk. Lymphoma*, 58(2): 333–342.

Heerema N.A., Raimondi S.C. (2018) Cytogenetics of Acute Leukemia. In: P. Wiernik, J. Dutcher, M. Gertz (Eds.). *Neoplastic Diseases of the Blood*. Springer, Cham.

Hunger S.P., Mullighan C.G. (2015) Acute Lymphoblastic Leukemia in Children. *N. Engl. J. Med.*, 373(16): 1541–1552.

Irving J.A., Enshaei A., Parker C.A. et al. (2016) Integration of genetic and clinical risk factors improves prognostication in relapsed childhood B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *Blood*, 128(7): 911–922.

Kathiravan M., Singh M., Bhatia P. et al. (2018) Deletion of *CDKN2A/B* is associated with inferior relapse free survival in pediatric B cell acute lymphoblastic leukemia. *Leuk. Lymphoma*, Jul. 3 [Epub. ahead of print].

Ma X., Edmonson M., Yergeau D. et al. (2015) Rise and fall of subclones from diagnosis to relapse in pediatric B-acute lymphoblastic leukaemia. *Nat. Commun.*, 6: 6604.

Moorman A.V. (2016) New and emerging prognostic and predictive genetic biomarkers in B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica*, 101(4): 407–416.

Moorman A.V., Enshaei A., Schwab C. et al. (2014) A novel integrated cytogenetic and genomic classification refines risk stratification in pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Blood*, 124(9): 1434–1444.

Pan L., Liu G., Lin F. et al. (2017) Machine learning applications for prediction of relapse in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Sci. Rep.*, 7(1): 7402.

Sutton R., Venn N.C., Law T. et al. (2018) A risk score including microdeletions improves relapse prediction for standard and medium risk precursor B-cell acute lymphoblastic leukaemia in children. *Br. J. Haematol.*, 180(4): 550–562.

Vora A., Goulden N., Mitchell C. et al. (2014) Augmented post-remission therapy for a minimal residual disease-defined high-risk subgroup of children and young people with clinical standard-risk and intermediate-risk acute lymphoblastic leukaemia (UKALL 2003): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol.*, 15(8): 809–818.

Vrooman L.M., Silverman L.B. (2016) Treatment of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: Prognostic Factors and Clinical Advances. *Curr. Hematol. Malig. Rep.*, 11(5): 385–394.

Wang J., Mi J.Q., Debernardi A. et al. (2015) A six gene expression signature defines aggressive subtypes and predicts outcome in childhood and adult acute lymphoblastic leukemia. *Oncotarget.*, 6(18): 16527–16542.

Yohe S. (2015) Molecular Genetic Markers in Acute Myeloid Leukemia. *J. Clin. Med.*, 4(3): 460–478.

Перспективи розвитку дослідження мутаційного статусу у дітей з острими лімфобластними лейкеміями

Е.А. Винницька, Н.В. Дубей, О.И. Дорош, Л.Я. Дубей

Резюме. *Цель* — определить возможности стратификации детей с острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ) на прогностические группы с помощью молекулярно-генетических методов диагностики изолировано или в комплексе с другими стратификационными критериями. *Объект и методы исследования.* Осуществлен анализ литературы за период 2010–2018 гг. касаясь проблематики прогнозирования эффективности терапии у детей с ОЛЛ как до, так и после рецидивов. *Результаты.* На сегодняшний день применение классификации National Cancer Institute для стратификации детей на прогностические группы является наиболее простым и достаточно эффективным методом. Однако с учетом развития молекулярно-генетических методов анализа мутационного статуса генов бластных клеток и публикацию данных новых исследований, показывающих эффективность применения показателей мутационного статуса для детальной стратификации детей с ОЛЛ, комбинированное использование этих показателей позволит улучшить эффективность применяемого лечения в соответствии с риск-факторами у этих лиц. Сейчас наиболее исследованными и весомыми мутациями, влияющими на прогноз у детей с ОЛЛ, являются мутации *IKZF1*, *CDKN2A/B*, *NRAS/KRAS*, *TP53* и *PAX5*. При определении характеристик мутаций гена *ABL1* у пациентов с транслокацией t(9;22)/*BCR-ABL1* можно достичь лучшей эффективности лечения ОЛЛ препаратами группы

ингибиторов протеинкиназы благодаря применению наиболее эффективного препарата. Наличие определенных мутаций может влиять на толерантность к препаратам стандартных протоколов терапии. Так, мутации NR3C1/BTG1 и CREBBP ассоциированы с резистентностью к терапии глюкокортикоидами, мутация NT5C2 — аналогами нуклеозидов. После рецидива ОЛЛ мутационный статус бластных клеток может отличаться от его характеристик на этапе первичной диагностики и требовать повторного определения. **Выводы.** Для углубленной стратификации детей с ОЛЛ на прогностические группы пока потенциально наиболее эффективным методом является комбинация стандартных схем и определения мутационного статуса бластных клеток.

Prospects of the development of the mutation status in children with acute lymphoblastic leukemia

O.A. Vynnytska, N.V. Dubey, O.I. Dorosh, L.Ya. Dubey

Summary. Objectives — to determine the potential of stratification of children with acute lymphoblastic leukemia (ALL) into prognostic groups using molecular genetic diagnostic techniques apart or in combination with other stratification methods. **Materials and methods.** The analysis of the chosen literature of years 2010–2018 concerning the problems of prognostication of the effectiveness of treatment in children with ALL at initial diagnosis and after relapse has been performed. **Results.** To use National Cancer Institute classification for stratifying children into prognostic groups is the most simple and effective method. However, accord-

ing to the development of molecular genetic methods to analyze the mutational status of genes, and according to verity of publications dedicated to new strategies to use mutational status parameters for detailed stratification of children with ALL, the combined approach may improve the accuracy of prognosis of treatment. Currently, the most studied and significant mutations affecting the prognosis of children with ALL are IKZF1, CDKN2A/B, NRAS/KRAS, TP53 and PAX5 mutations. Moreover, by identifying the characteristics of the ABL1 gene mutations in patients with translocation t(9;22)/BCR-ABL1, it is possible to achieve better treatment of ALL with protein kinase inhibitors by assigning the most effective generation of the drug. The presence of certain mutations can induce tolerance to certain components of standard scheme of treatment. Thus, NR3C1/BTG1 and CREBBP mutations may be associated with resistance to glucocorticoid therapy and NT5C2 — to nucleoside analogues in children with ALL. After the relapse of ALL, the mutational status of the blast cells is different from its characteristics at the stage of primary diagnosis and should be re-determined. **Conclusion.** The potentially effective approach for the accurate and comprehensive stratification of children with ALL into prognostic groups is the combine standard scheme and mutational status parameters.

Адреса для листування:

Винницька Олена Андріївна
79000, м. Львів, вул. Пекарська, 69
Львівський національний медичний
університет імені Данила Галицького

Одержано 11.09.2018

РЕФЕРАТИВНА ІНФОРМАЦІЯ

Герпетическая инфекция и болезнь Альцгеймера взаимосвязаны

В настоящее время обосновано несколько этиологических гипотез развития болезни Альцгеймера (БА). В подтверждение одной из них — вирусной концепции нейродегенеративного процесса — отдельными исследованиями установлено, что у >50% лиц — носителей гена аполипопротеина E (APOE-ε4) в тканях головного мозга также идентифицируется вирус простого герпеса типа 1 (HSV1). Кроме того, по данным популяционных исследований, известно, что большая часть людей в возрасте 70 лет инфицирована данным вирусом. Ранее обоснованная вирусная теория развития БА предполагает инфицирование человека HSV1 в зрелом возрасте, после чего наблюдается персистенция вируса при крайнем ограничении его транскрипции и, вероятно, минимальном уровне либо полной деактивации синтеза белка. Латентные стадии периодически могут сменяться вирусной реактивацией, обусловленной явлениями иммуносупрессии, а также периферическими инфекционно-воспалительными процессами в организме. При этом накопительный эффект альтераций в результате прямого вирусного влияния и каскада воспалительных реакций, по мнению авторов вирусной концепции развития заболевания, приводит в конечном итоге к развитию БА.

В недавней статье авторы представили результаты исследования, свидетельствующие не только о том, что HSV1 может определять развитие БА, но и новые данные, подтверждающие эффективность противовирусной терапии в снижении риска развития деменции указанного типа у пациентов с тяжелыми клиническими проявлениями герпетической инфекции. По мнению исследователей, новые данные об этиологической и терапевтической взаимосвязи открывают перспективу простого и эффективного профилактического лечения деменции альцгеймеровского типа.

Руководитель научного проекта Рут Ицхаки (Ruth Itzhaki), профессор Манчестерского университета (University of Manchester), более 25 лет посвятила изучению потенциальной взаимосвязи между двумя явлениями. Комментируя исследование, профессор Р. Ицхаки отметила, что, по известным данным, инфицирование HSV1 может определяться у более чем 50% пациентов с диагнозом БА. Тем не менее HSV1 по-прежнему в большей степени известен как непосредственная причина герпетической инфекции. Ранее коллективом исследователей под руководством Р. Ицхаки было показано, что клинически инфицирование вирусом HSV1 наиболее часто встречается у носителей гена APOE-ε4 — генетического варианта, повышающего риск развития БА. «Наша теория предлагает

объяснение, согласно которому у лиц — носителей гена APOE-ε4 реактивация вируса происходит чаще или в сочетании с более неблагоприятными последствиями для инфицированных клеток головного мозга, — объяснила Р. Ицхаки. — Результатом подобного накопительного эффекта, по-видимому, и является развитие деменции альцгеймеровского типа».

В 2017–2018 гг. опубликовано три независимых масштабных исследования, основанных на статистических данных Национальной базы учета в области медицинского страхования (National Health Insurance Research Database), Тайвань. Указанные работы были сосредоточены на описании клинических характеристик сенильных деменций, среди которых лидирующие позиции занимала БА, а также на особенностях терапии пациентов с выраженными признаками инфицирования HSV1 или вирусом варицелла зостер (Varicella zoster virus — VZV). При этом результаты оценки включали доказательства того, что риск развития сенильной деменции существенно выше среди тех, которые инфицированы HSV1, и что противовирусная терапия позволяет значительно сократить число пациентов с тяжелыми проявлениями вирусной инфекции и дальнейшим развитием деменции.

В новом исследовании коллектива ученых под руководством Р. Ицхаки подтверждено наличие взаимосвязи изученных эпидемиологических данных. В частности, авторами работы установлено, что HSV1 служит триггером формирования белковых конгломератов, характерных для нейродегенеративных изменений при БА, — амилоидных бляшек и нейрофибриллярных клубков.

Несмотря на то что для достоверного подтверждения и верификации причинно-следственной взаимосвязи между инфицированием HSV1 и развитием БА в отдаленный период необходимы дальнейшие методичные исследования, авторы новой работы выражают надежду в отношении перспектив лечения деменции указанного типа. По мнению ученых, накопленный объем статистических данных оправдывает рекомендации о применении противовирусных препаратов, обладающих достаточным профилем безопасности и переносимости для пациентов с БА. Кроме того, эти данные могут служить обоснованием для интенсификации исследований по разработке целевой вакцины, которая смогла стать наиболее эффективным методом лечения.

Frontiers (2018) Does herpes cause Alzheimer's? ScienceDaily, Oct. 19.
Itzhaki R.F. (2018) Corroboration of a major role for *Herpes simplex virus type 1* in Alzheimer's disease. *Front. Aging Neurosci.*, Oct. 19 [Epub. ahead of print].

Наталья Савельева-Кулик