

Aim of the study was to evaluate the influence of rs1042522 polymorphism on incidence of p53 mutations in patients with CLL.

Methods. 242 CLL samples were analyzed by PCR and sequencing for single nucleotide polymorphism and p53 mutations.

Results. There was found no associations between rs 1042522 polymorphism and clinical data of patients at diagnosis, but the Pro/Pro genotype was associated with an increased incidence of p53 mutations after the treatment (OR = 17.75; 95% CI 3.9 – 30.74; p=0.001).

Conclusion. The study revealed that p53 codon 72 polymorphism may be used as risk factor for incidence of p53 mutations in CLL.

Key words: chronic lymphocytic leukemia, p53 mutations, rs1042522 polymorphism.

Відомості про авторів:

1. Білоус Надія Іванівна – к.б.н., с. н. с. лабораторії молекулярної біології відділу клінічної імунології Інституту клінічної радіології (ІКР) ННЦРМ. Адреса: Київ, вул. Мельникова, 53.

2. Абраменко Ірина Вікторівна – д.м.н., гол. н.с. лабораторії молекулярної біології відділу клінічної імунології ІКР ННЦРМ. Адреса: Київ, вул. Мельникова, 53.

3. Чумак Анатолій Андрійович - д.м.н., проф., завідувач лабораторії молекулярної біології відділу клінічної імунології ІКР ННЦРМ. Адреса: Київ, вул. Мельникова, 53.

4. Дягіль Ірина Сергіївна - д.м.н., завідувач відділення радіаційної онкогематології та трансплантації стовбурових клітин кісткового мозку ІКР ННЦРМ. Адреса: Київ, вул. Мельникова, 53.

5. Мартіна Зоя Володимирівна - к.м.н., завідувач відділенні гематології клініки ННЦРМ. Адреса: Київ, вул. Мельникова, 53.

УДК 616.15;615.38

© КОЛЕКТИВ АВТОРІВ, 2014

***Н.В.Горяїнова, А.І.Гордієнко, Н.М.Третьяк,
В.О.Кубарова***

РОЛЬ БІЛКА c-KIT (CD 117) У РОЗВИТКУ ГОСТРОЇ МІЄЛОЇДНОЇ ЛЕЙКЕМІЇ ТА СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО ЙОГО ІНГІБУВАННЯ

**ДУ «Інститут гематології та трансфузіології
НАМН України»**

Вступ. Ген c-KIT (CD117) кодує рецепторну тирозинкіназу, яка грає ключову роль у виживанні, проліферації та диференціюванні кровотворних клітин-попередників, а значить – у механізмі розвитку лейкемії. Висока експресія c-KIT є частою знахідкою і потенційною терапевтичною цілью при ГМЛ.

Мета. Виявити частоту наявності експресії c-KIT (CD117) на бластних клітинах хворих на ГМЛ при різних ФАБ-варіантах та встановити взаємозв'язок між експресією цього маркера, CD34 та клініко-гематологічними особливостями перебігу захворювання.

Матеріали і методи. Обстежено 47 хворих на ГМЛ. За допомогою проточної лазерної цитофлюориметрії виявляли експресію на бластних клітинах CD117 і CD34.

Результати. Експресія с-KIT на бластних клітинах периферичної крові або кісткового мозку виявлена в 83 % випадків ГМЛ (n = 39). Перебіг захворювання у цих пацієнтів відрізнявся лейкоцитозом, агресивним перебігом та первинною резистентністю до стандартної хіміотерапії. Експресія CD117+/CD34+ спостерігалась у 25 випадках (53 %), CD117+/CD34- – у 14 випадках (30 %), CD117-/CD34+ – у 4 випадках (8,5 %), CD117-/CD34- – також у 4 випадках (8,5 %). Найбільш злоякісний перебіг захворювання спостерігався у пацієнтів з коекспресією CD117+/CD34+. Достовірної кореляції коекспресії CD117/CD34 із ФАБ-варіантом ГМЛ не виявлено.

Висновки. Наявність CD117+ та CD34+ коекспресії може використовуватись як додатковий маркер мієлоїдного фенотипу гострої лейкемії. Експресія CD117+ передбачає несприятливий перебіг ГМЛ і погану відповідь на стандартну терапію. Доведено, що пацієнти з ГМЛ, в пухлинних клітинах, яких відмічається експресія с-KIT, мають більш високий рівень смертності. Ефективним методом лікування ГМЛ з експресією CD117 на сьогоднішній день може бути аллогенна трансплантація гемопоетичних стовбурових клітин (ТГСК) або таргетна терапія для інгібування с-KIT.

Ключові слова: гостра мієлоїдна лейкемія, CD117, прогноз, таргетна терапія.

ВСТУП

Значну долю серед усіх лейкемій становить гостра мієлоїдна лейкемія (ГМЛ). В пухлинних клітинах хворих на ГМЛ дуже часто виявляють мутантні форми певних онкогенів, що дозволяє вважати мутації в цих генах відповідальними за злоякісне перетворення клітин кровотворної системи.

Ген с-KIT (при імунофенотипуванні позначається як кластер диференціювання CD117) кодує рецепторну тирозинкіназу, яка, разом зі своїм лігандом-фактором стовбурових клітин (stem cell factor, SCF), грає ключову роль у виживанні, проліферації та диференціюванні кровотворних клітин-попередників, а значить – у механізмі розвитку лейкемії [2, 5].

CD117 експресується клітинами кісткового мозку здорових дорослих людей (близько 8% всіх клітин кісткового мозку), гемопоетичними стовбуровими клітинами та в периферичній крові (0,1% клітин). Експресія с-KIT відмічена також і в більш комутованих попередниках: еритроїдних та мієлоїдних, а також в попередниках мегакаріоцитів, тучних клітин та натуральних кілерів. Крім того, с-KIT приймає участь в ранньому розвитку T- і B-лімфоцитів [7, 10, 12, 22, 25].

CD117 приймає участь в таких важливих для пухлинної прогресії процесах, як стимуляція проліферації клітин, зниження чутливості до апоптотичних сигналів, їх міграції та адгезії. Гіперекспресія чи мутація с-KIT стабільно спостерігається у більшості хворих на ГМЛ та мієлодиспластичний синдром/мієлопроліферативні захворювання (МДС/МПЗ). Слід враховувати, що зниження чутливості до апоптозу сприяє виникненню лікарської резистентності [13].

В нормі с-KIT експресується тільки в недиференційованими чи слабо-диференційованими гемопоетичними клітинами. Однак, було відмічено, що у хворих на ГМЛ продукт гену с-KIT експресується і на поверхні 63-85 % повністю диференційованих клітин [17, 29]. Дослідження *in vitro* на різних клітинних лініях ГМЛ показали наявність в них продуктів гену с-KIT. В цих клітинах ступінь фосфорилювання рецептора корелює з рівнем проліферації. Внесення гену с-KIT в клітини посилює їх проліферативний потенціал. Всі ці дані наводять на думку, що активація с-KIT в пухлинних клітинах відіграє певну роль в надлишковій проліферації та порушенні диференціювання клітин крові при розвитку ГМЛ [3, 21].

Як вже було зазначено, висока експресія с-KIT є частою знахідкою при ГМЛ, а у випадках з геномними порушеннями у CBF генах зустрічається приблизно в 30 % випадків [19]. Активація мутацій с-KIT ідентифікується в 20-45 % випадків ГМЛ з *inv*(16) і в 12,8-46,8 % ГМЛ з *t*(8;21), але нерідко виявляється і при інших варіантах захворювання [2, 3, 6]. У дітей мутації в гені с-KIT спостерігаються у близько 5%. Мутації в гені с-KIT, як правило, асоціюються з високим ризиком рецидиву та зниженням загальної виживаності, особливо це стосується KIT-D816 мутації при *t*(8;21)/RUNX1-RUNX1T1-позитивних ГМЛ. Взагалі рецептор с-KIT є потенційною терапевтичною цілью при ГМЛ. Він експресується на більш ніж 10 % бластів у 64 % ГМЛ *de novo* та у 95 % рецидивів ГМЛ [1, 9].

Найбільш часто експресія с-KIT спостерігається на лейкоемічних клітинах хворих на ГМЛ, які відносяться до M0, M1 і M2 варіантів. Для M5 і M7 експресія с-KIT менш характерна [29].

Мета дослідження: виявити частоту наявності експресії с-KIT (CD117) на бластних клітинах хворих на ГМЛ при різних ФАБ-варіантах та встановити взаємозв'язок між експресією цього маркера, CD34 та клініко-гематологічними особливостями перебігу захворювання.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Дослідження проводились у відділенні захворювань системи крові та в лабораторії онкогематології ДУ «Інститут гематології та трансфузіології НАМН України». Обстежено 47 хворих на ГМЛ. Серед них M0 варіант захворювання за ФАБ-класифікацією спостерігався у 3 (6 %) пацієнтів, M1 – у 2 (4 %), M2 – у 9 (19 %), M4 - у 22 (47 %) та M5 – у 11 (23 %). Імунофенотипування лейкоемічних клітин проводилось за допомогою мультипараметричної проточної лазерної цитофлюориметрії. Бластні клітини враховувалися позитивними за експресією CD117 і CD34, якщо зазначені маркери виявлялися на 10 % з них і більше.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Експресія с-KIT на бластних клітинах периферичної крові або кісткового мозку виявлена в 83 % випадків ГМЛ (n = 39). Перебіг захворювання у цих пацієнтів відрізнявся лейкоцитозом (p < 0,05) і первинною резистентністю до стандартної хіміотерапії (p < 0,01). Жоден хворий із експресією с-KIT не досяг дворічної виживаності навіть при застосуванні агресивних схем хіміотерапії, 84 % пацієнтів мали смертельний витік захворювання протягом першого року від моменту встановлення діагнозу.

Крім того, розглядаючи с-KIT як примітивний мієлоїдний маркер і CD34 як маркер стовбурових клітин, ми розпочали вивчення взаємозв'язку між експресіями CD117 і CD34 на бластних клітинах при ГМЛ.

В результаті вивчення імунофенотипового профілю бластів у с-KIT-позитивних хворих на ГМЛ встановлено, що більшість лейкемічних клітин мієлоїдного походження несуть на собі CD117 (83 %) і CD34 (64 %). Експресія CD117+/CD34+ спостерігалась у 25 випадках (53 %), CD117+/CD34– – у 14 випадках (30 %), CD117–/CD34+ – у 4 випадках (8,5 %), CD117–/CD34– – також у 4 випадках (8,5 %).

Нами проведено аналіз клініко-гематологічних проявів хвороби в залежності від наявності експресії CD117 та CD34 (табл. 1).

Таблиця 1

**Взаємозв'язок між експресією CD117 і CD34
та клінічними і гематологічними проявами ГМЛ**

Показник	CD117+/CD34+	CD117+/CD34-	CD117- /CD34+	CD117- /CD34-
Кількість хворих, n (%)	21 (53)	11 (30)	4 (8,5)	4 (8,5)
Підвищення температури тіла, n (%)	19 (90,5)	7 (64)	3 (75)	1 (25)
Загальна слабкість, n (%)	20 (95)	9 (82)	3 (75)	1 (25)
Осалгії та/або артралгії, n (%)	16 (76)	5 (45)	2 (50)	-
Лімфаденопатія, n (%)	4 (19)	3 (27)	1 (25)	-
Гепатомегалія, n (%)	12 (57)	3 (27)	1 (25)	-
Спленомегалія, n (%)	8 (38)	3(27)	1 (25)	-
Ураження ЦНС, n (%)	2 (9,5)	-	-	-
Ураження шкіри, n (%)	11 (4,8)	-	-	-
Інфекційно-запальний процес, n (%)	15 (71)	7 (64)	2 (50)	1 (25)
Гемоглобін > 100,0 г/л, n (%)	7 (33)	9 (82)	3 (75)	2 (50)
Гемоглобін < 50,0 г/л, n (%)	4 (19)	3 (27)	1 (25)	-
Кількість лейкоцитів >30,0x10 ⁹ /л, n (%)	19 (90,5)	8(73)	1 (25)	-
Кількість лейкоцитів <3,0 x 10 ⁹ /л, n (%)	-	2 (18)	-	1 (25)

Продовження таблиці

Тромбоцити > 100,0 x 10 ⁹ /л, n (%)	4 (19)	4 (36)	-	4 (100)
Тромбоцити < 50,0 x 10 ⁹ /л, n (%)	8 (38)	4 (36)	2 (50)	-
Тумор-лізис синдром, n (%)	7 (33)	3 (27)	-	-
Рання смерть, n (%)	4 (19)	2 (18)	1 (25)	-

Як бачимо, найбільш злоякісний перебіг захворювання спостерігався у пацієнтів з коекспресією CD117+/CD34+. Найбільш сприятливий перебіг ГМЛ констатовано у CD117-/CD34- хворих. Клініко-гематологічні дані пацієнтів з CD117+/CD34- та CD117-/CD34+ за більшістю параметрів співставні.

Достовірної кореляції коекспресії CD117/CD34 із ФАБ-варіантом ГМЛ у нашому дослідженні не виявлено. Хоча CD117 є рецепторним фактором стовбурових клітин, його експресія, за попередніми даними, не корелює з CD34+.

ВИСНОВКИ

- Наявність CD117+ та CD34+ експресій може використовуватись як додатковий маркер мієлоїдного фенотипу гострої лейкемії, особливо у випадках сумнівних діагностичних ситуацій.

- Експресія CD117+ передбачає несприятливий перебіг ГМЛ і погану відповідь на стандартну терапію.

- Доведено, що пацієнти з ГМЛ, в пухлинних клітинах яких відмічається коекспресія c-KIT та CD34, мають більш високий рівень смертності.

- Ефективним методом лікування ГМЛ з наявністю експресії CD117 на сьогоднішній день може бути аллогенна трансплантація гемопоетичних стовбурових клітин (ТГСК) або таргетна терапія для інгібування c-KIT.

Подальші перспективи в лікуванні c-KIT-позитивних ГМЛ.

Враховуючи, що гіперекспресія чи мутації c-KIT стабільно спостерігаються у більшості хворих на ГМЛ та МДС/МПЗ, це стало поштовхом для розробки різноманітних хімотерапевтичних препаратів, які б інгібували активність c-KIT.

Найвідомішим з них є Глівек (Gleevec, STI571), який являється інгібітором тирозинкіназ, специфічним у відношенні BCR-ABL, PDGFR і c-KIT [6]. Дослідження, що проведені на модельних лініях лейкемічних клітин, свідчать про значне зниження проліферації та пригнічення антиапоптотичного ефекту, викликаного активацією c-KIT. На свіжих зразках клітин крові, отриманих від хворих, ці ефекти були виражені значно слабше [16, 27]. Проведені клінічні дослідження не виявили значного терапевтичного ефекту STI571 у відношенні c-KIT-позитивних хворих на ГМЛ [15, 18, 26]. Дослідження кристалічної структури рецептора та інгібітора показало, що STI571 не може бути ідеаль-

ним інгібітором c-KIT. Він діє як конкурентний інгібітор – з'єднується з АТФ-зв'язуючим сайтом і не дає рецептору активуватися. Однак молекула STI571 занадто велика і руйнує в рецепторі зв'язки, що забезпечують інактивовану конформацію [23].

SU6668 і SU5416 – це низькомолекулярні інгібітори тирозинкіназ VEGFR-1, VEGFR-2 (KDR), VEGFR-3, c-KIT, FLT3. Дослідження, проведене на модельній лінії, а також на клітинах крові хворих ГМЛ, показало ефективність цих інгібіторів – знижувалась проліферація, підвищувалась чутливість до апоптозу. В дослідах на мишах продемонстровано, що SU6668 і SU5416 інгібують метастазування, формування мікросудин і проліферацію клітин. Клінічні дослідження також були успішними, однак питання про те, чи являються ці позитивні результати наслідком пригнічення саме c-KIT, чи вся справа в інгібуванні рецептора фактора росту ендотелія (VEGFR), залишається відкритим [9, 11, 24].

Дазатиніб (Dasatinib, BMS-354825) – специфічний інгібітор кіназ Src і BCR/ABL, що показав гарні результати в клінічних дослідженнях на хворих з хронічною мієлоїдною лейкемією. На прикладі клітинних ліній встановлено, що дазатиніб інгібує ліганд-залежне фосфорилування c-KIT і проліферацію клітин. В проведених клінічних дослідженнях на чотирьох пацієнтах з c-KIT+ ГМЛ Дазатиніб також показав непогані результати – у всіх пацієнтів спостерігалось значне покращення картини крові; за допомогою додаткових препаратів у одного із пацієнтів вдалося досягти повної ремісії [20, 28, 29].

Сорафеніб (Sorafenib) – спочатку розроблявся як інгібітор тирозинкіназ C-RAF і B-RAF, проте пізніше виявилось, що він інгібує і інші тирозинкінази, в тому числі PDGFR, VEGFR, c-KIT, FLT3. На прикладі клітинних ліній доведено, що Сорафеніб інгібує ліганд-залежне фосфорилування c-KIT і проліферацію клітин. В даний час цей препарат використовується для лікування рака нирок і печінки; а також гарні результати були отримані при лікуванні раку щитовидної залози [14].

Сунітиніб (Sunitinib, SU11248) – низькомолекулярний інгібітор тирозинкіназ, в тому числі PDGFR, VEGFR, FLT3. На прикладі клітинних ліній було показано, що SU11248 інгібують ліганд-залежне фосфорилування c-KIT і проліферацію клітин; у хворих на ГМЛ сунітиніб викликає короточасну ремісію [8].

На даний час ведуться передклінічні дослідження і інших інгібіторів тирозинкіназ, що впливають, в тому числі, і на c-KIT, таких як Kill502, PD180970 і MLN518, PKC412, АВТ-869 [1]. Тому перспективи лікування резистентних форм ГМЛ с кожним днем виглядають все більш оптимістичними.

Література

1. Advani A.S. C-kit as a target in the treatment of acute myelogenous leukemia / Advani A.S. // *Curr. Hematol. Rep.* – 2005. – Vol. 4, № 1. – P. 51-58.
2. KIT activating mutations: incidence in adult and pediatric acute myeloid leukemia, and identification of an internal tandem duplication / Beghini A., Ripamonti C.B., Cairoli R. [et al.] // *Haematologica.* – 2004. – Vol. 89. – P. 920-925.
3. Amplification of a novel c-Kit activating mutation Asn(822)-Lys in the Kasumi-1 cell line: a t(8;21)-Kit mutant model for acute myeloid leukemia / Beghini A., Magnani I., Ripamonti C.B., Larizza L. // *Hematol. J.* – 2002. – № 3. – P. 157-163.

4. C-kit mutations in core binding factor leukemias / Beghini A., Peterlongo P., Ripamonti C.B. [et al.] // *Blood*. – 2000. – Vol. 95. – P. 726-727.
5. Blume-Jensen P. Oncogenic kinase signalling / Blume-Jensen P. & Hunter T. // *Nature*. – 2001. – Vol. 411. – P. 355-365.
6. Incidence and prognosis of c-KIT and FLT3 mutations in core binding factor (CBF) acute myeloid leukaemias / Care R.S., Valk P.J.M., Goodeve A.C. [et al.] // *Br. J. Haematol.* – 2003. – Vol. 121. – P. 775-777.
7. The c-kit proto-oncogene receptor is expressed on a subset of human CD3-CD4-CD8- (triple-negative) thymocytes / de Castro C.M., Denning S.M., Langdon S. [et al.] // *Exp. Hematol.* – 1994. – Vol. 22. – P. 1025-1033.
8. A phase I study of SU11248 in the treatment of patients with refractory or resistant acute myeloid leukemia (AML) or not amenable to conventional therapy for the disease / Fiedler W., Serve H., Dohner H. [et al.] // *Blood*. – 2005. – Vol. 105, № 3. – P. 986-993.
9. SU5416 is a potent and selective inhibitor of the vascular endothelial growth factor receptor (Flk-1/KDR) that inhibits tyrosine kinase catalysis, tumor vascularization, and growth of multiple tumor types / Fong T.A., Shawver L.K., Sun L. [et al.] // *Cancer Res.* – 1999. – Vol. 59, № 1. – P. 99-106.
10. SU5416, a small molecule tyrosine kinase receptor inhibitor, has biologic activity in patients with refractory acute myeloid leukemia or myelodysplastic syndromes / Giles F.J., Stopeck A.T., Silverman L.R. [et al.] // *Blood*. – 2003. – Vol. 102. – P. 795-801.
11. Hassan H.T. Adult bone-marrow stem cells and their potential in medicine / Hassan H.T., EL-Sheemy M. // *Journal of the Royal Society of Medicine*. – 2004. – Vol. 97. – P. 465-471.
12. Hassan H.T. Stem cell factor as a survival and growth factor in human normal and malignant hematopoiesis / Hassan H.T. and Zander A.R. // *Acta Haematol.* – 1996. – Vol. 95. – P. 257-262.
13. Hasskarl J. Sorafenib // *Recent. Results. Cancer Res.* – 2010. – Vol. 184. – P. 61-70.
14. Results of a multicenter phase II trial for older patients with c-kit-positive acute myeloid leukemia (AML) and high-risk myelodysplastic syndrome (HR-MDS) using low-dose ara-C and imatinib / Heidel F., Cortes J., Rucker F.G. [et al.] // *Cancer*. – 2007. – Vol. 109. – P. 907-914.
15. Inhibition of c-kit receptor tyrosine kinase activity by STI 571, a selective tyrosine kinase inhibitor / Heinrich M.C., Griffith D.J., Druker B.J. [et al.] // *Blood*. – 2000. – Vol. 96. – P. 925-932.
16. Expression and functional role of the proto-oncogene c-kit in acute myeloblastic leukemia cells / Ikeda H., Kanakura Y., Tamaki T. [et al.] // *Blood*. – 2011. – Vol. 118, № 11. – P. 2962-2968.
17. The efficacy and safety of imatinib in adult patients with c-kit positive acute myeloid leukemia / Kindler T., Breitenbuecher F., Marx A. [et al.] // *Blood*. – 2004. – Vol. 103. – P. 3644-3654.
18. KIT exon 8 mutations associated with core-binding factor (CBF)- acute myeloid leukemia (AML) cause hyperactivation of the receptor in response to stem cell factor / Kohl T.M., Schnittger S., Ellwart J.W. [et al.] // *Blood*. – 2005. – Vol. 105. – P. 3319-3321.

19. Initial testing of dasatinib by the Pediatric Preclinical Testing Program / Kolb E.A., Gorlick R., Houghton P.J. [et al.] // *Pediatric Blood & Cancer*. – 2008. Vol. 50. – P. 1198-1206.
20. Proliferation of human myeloid leukemia cell line associated with the tyrosine-phosphorylation and activation of the proto-oncogene c-kit product / Kuriu A., Ikeda H., Kanakura Y. [et al.] // *Blood*. – 2011. – Vol. 178, № 11. – P. 2834–2840.
21. c-Kit signal transduction and involvement in cancer / Lennartsson J., Voytyuk O., Heiss E. [et al.] // *Cancer Ther*. – 2005. – Vol. 3. – P. 5–28.
22. Structural basis for the autoinhibition and STI-571 inhibition of c-Kit tyrosine kinase / Mol C.D., Dougan D.R., Schneider T.R. [et al.] // *J. Biol. Chem*. – 2004. – Vol. 279. – P. 31655-31663.
23. Effects of SU5416, a small molecule tyrosine kinase receptor inhibitor, on FLT3 expression and phosphorylation in patients with refractory acute myeloid leukemia / O'Farrell A.M., Yuen H.A., Smolich B. [et al.] // *Leuk. Res*. – 2004. – Vol. 28. – P. 679-689.
24. Expression and function of c-kit in hemopoietic progenitor cells / Ogawa M., Matsuzaki Y., Nishikawa S. [et al.] // *J. Exp. Med*. – 1991. – Vol. 174. – P. 63-71.
25. Imatinib mesylate in the treatment of newly diagnosed or refractory/resistant c-KIT positive acute myeloid leukemia. Results of an Italian Multicentric Phase II Study / Piccaluga P.P., Malagola M., Rondoni M. [et al.] // *Haematologica*. – 2007. – Vol. 92, № 12. – P. 1721-1722.
26. Effects of signal transduction inhibitor 571 in acute myelogenous leukemia cells / Scappini B., Onida F., Kantarjian H.M. [et al.] // *Clin. Cancer Res*. – 2001. – Vol. 7. – P. 3884–3893.
27. Dasatinib (BMS-354825), a dual SRC/ABL kinase inhibitor, inhibits the kinase activity of wild-type, juxtamembrane, and activation loop mutant KIT isoforms associated with human malignancies / Schittenhelm M.M., Shiraga S., Schroeder A. [et al.] // *Cancer Res*. – 2006. – Vol. 66. – P. 473–481.
28. KIT-D816 mutations in AML1-ETO-positive AML are associated with impaired event-free and overall survival / Schnittger S., Kohl T.M., Haferlach T. [et al.] // *Blood*. – 2006. – Vol. 107. – P. 1791-1799.
29. Dasatinib in imatinib-resistant Philadelphia chromosome-positive leukemias / Talpaz M., Shah N.P., Kantarjian H. [et al.] // *N. Engl. J. Med*. – 2006. – Vol. 354, № 24. – P. 2531-2541.

Н.В.Горяинова, А.И.Гордиенко, Н.Н.Третьяк, В.А.Кубарова

**Роль белка с-KIT (CD 117) в развитии острой миелоидной лейкемии и современные подходы к его ингибированию
ГУ «Институт гематологии и трансфузиологии НАМН Украины»**

Вступлення. Ген с-KIT (CD117) кодує рецепторну тирозинкіназу, яка грає ключову роль в виживанні, проліферації та диференціюванні кровотворних кліток-предшественників, а значить – в механізмі розвитку лейкемії. Висока експресія с-KIT зустрічається дуже часто і являється потенціальною терапевтичною метою при ОМЛ.

Цель. Выявить частоту наличия экспрессии c-KIT (CD117) на бластных клетках больных ОМЛ при различных ФАБ-вариантах и установить взаимосвязь между экспрессией этого маркера, CD34 и клинико-гематологическими особенностями течения заболевания.

Материалы и методы. Обследовано 47 больных ОМЛ. С помощью точной лазерной цитофлюориметрии определяли экспрессию на бластных клетках CD117 и CD34.

Результаты. Экспрессия c-KIT на бластных клетках периферической крови или костного мозга выявлена в 83 % случаев ОМЛ (n = 39). Течение заболевания у этих пациентов отличалось лейкоцитозом, агрессивным течением и первичной резистентностью к стандартной химиотерапии. Экспрессия CD117+/CD34+ наблюдалась в 25 случаях (53 %), CD117+/CD34- – в 14 (30 %), CD117-/CD34+ – в 4 (8,5 %), CD117-/CD34- – также в 4 случаях (8,5 %). Наиболее злокачественное течение заболевания наблюдалось у пациентов с коэкспрессией CD117+/CD34+. Достоверной корреляции коэкспрессии CD117/CD34 с ФАБ-вариантом ОМЛ не выявлено.

Выводы. Наличие CD117+/CD34+ коэкспрессии может использоваться как дополнительный маркер миелоидного фенотипа острой лейкемии. Экспрессия CD117+ предусматривает неблагоприятное течение ОМЛ и плохой ответ на стандартную терапию. Доказано, что пациенты с ОМЛ, в опухолевых клетках которых отмечается экспрессия c-KIT, имеют более высокий уровень смертности. Эффективным методом лечения ОМЛ с экспрессией CD117 на сегодняшний день может быть аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) или таргетная терапия для ингибирования c-KIT.

Ключевые слова: острая миелоидная лейкемия, CD117, прогноз, таргетная терапия.

N.V.Horiainova, N.N.Tretiak, A.I.Hordienko, V.A.Kubarova

Role of c - KIT protein (CD 117) in acute myeloid leukemia (aml) progressing and modern approaches to its inhibition

SI «Institute of Hematology and Transfusiology of NAMS of Ukraine»

Introduction. The c-kit gene (CD117) encodes receptor tyrosinekinase which plays a key role in survival, proliferation and differentiation of haematogenic cell-predecessors, and therefore in leukemia progressing. High expression of c-KIT occurs very often and is the potential therapeutic target in AML.

Purpose. To reveal the frequency of c-KIT (CD117) expression on blast-cells of AML patients in various FAB-variants and establish interrelation between an expression of this marker, CD34 and clinical-haematological features of the disease course.

Materials and methods. 47 AML patients were involved into investigation. Expression of CD117 and SD34 on blast cells was determined by laser flow cytofluorometry.

Results. C-kit expression on the blast cells of peripheral blood or marrow was revealed in 83% of AML cases (n = 39). The disease course in these patients was rather aggressive and manifested itself as leukocytosis and primary resistance to

standard chemotherapy. The expression of CD117+/CD34+ was seen in 25 cases (53%), CD117+/CD34- – in 14 cases (30%), CD117-/CD34+ – in 4 cases (8.5%), CD117-/CD34- – in 4 cases (8.5%) too. The most malignant course of the disease was seen in patients with CD117+/CD34+ coexpression. Reliable correlation of CD117/CD34 coexpression with FAB-variants of AML has not been revealed.

Conclusions. CD117+/CD34+ coexpression can be used as an additional marker of a myeloid phenotype of acute leukemia. CD117+expression is indicative of an adverse course of AML and poor response to standard therapy. Lethality rate is proved to be higher in AML patients with C-kit expression in tumoral cells. Currently, allogeneic transplantation of haematopoietic stem cells (THSC) or target therapy for inhibition of c-kit can be effective treatment for AML with CD117 expression.

Key words: acute myeloid leukemia, CD117, prognosis, treatment, targety therapy.

Відомості про автора:

Горяїнова Надія Валеріївна - заступник директора з наукової роботи. Адреса: Київ, вул. Берлінського, 12, тел.: (044) 440-30-88.

Гордієнко Алла Іванівна - зав. лабораторії онкогематології. Адреса: Київ, вул. Берлінського, 12.

Третяк Наталія Миколаївна - зав. відділення захворювань системи крові. Адреса: Київ, вул. Берлінського, 12, тел.: (044) 440-12-20.

Кубарова Валентина Олександрівна - науковий співробітник. Адреса: Київ, вул. Берлінського, 12.

УДК 616.15;615.38

© КОЛЕКТИВ АВТОРІВ, 2014

***Т.О. Калиниченко, М.Ю. Аношина, Г.Т. Глухенька,
М.К. Алгазінова***

**ЕРИТРОЦИТИ ПУПОВИННОЇ КРОВІ ЯК ОБ'ЄКТ
ДОВГОСТРОКОВОГО ЗБЕРІГАННЯ ПРИ
НАДНИЗЬКІЙ ТЕМПЕРАТУРІ
ДУ «Інститут гематології та трансфузіології
НАМН України»**

Вступ. Пошук лікувальних засобів, альтернативних периферичній крові донора, є вкрай актуальним, особливо щодо заміни еритроцитарних компонентів крові дорослого донора у практиці педіатрії раннього дитячого віку. У якості останніх може розглядатись еритроцитарне трансфузійне середовище, отримане з пуповинної крові (ПК). Єдиним способом накопичення запасів еритроцитарної маси ПК є її кріоконсервування.

Мета. Визначити вплив кріопротекторів різного механізму дії на збереженість кріоконсервованих еритроцитів ПК.