

Новые мутации киназного домена BCR-ABL1 у Российских пациентов с хроническим миелоидным и острым лимфоидным лейкозом, резистентных ко всем поколениям ингибиторов тирозинкиназ

Научный руководитель – Абдуллаев Адхамжон Одилович

Одилов А.А.¹, Одилов А.А.²

1 - Российский университет дружбы народов, Медицинский факультет, Москва, Россия, *E-mail: a.odilov.tma@gmail.com*; 2 - Российский университет дружбы народов, Медицинский факультет, Москва, Россия, *E-mail: odilovazizbek911@gmail.com*

Введение. Мутации киназного домена (КД) BCR-ABL1 являются основной причиной резистентности к воздействию ингибиторов тирозинкиназ (ИТК) при хроническом миелоидном лейкозе (ХМЛ). Определение точного сайта и типа мутаций КД BCR-ABL1 является клинически важной задачей, поскольку часто резистентность к первому поколению ИТК, легко преодолевается заменой на ИТК второго или третьего поколения. Тем не менее, многолетний клинический опыт применения различных поколений ИТК показал безграничную изобретательность природы: в ответ на применение новых поколений ИТК появлялись новые BCR-ABL1+ клоны с ранее не описанными мутациями.

Цель исследования. Поиск новых мутаций КД BCR-ABL1 у пациентов с ХМЛ и острым лимфоидным лейкозом (ОЛЛ), резистентных ко всем поколениям ИТК.

Материалы и методы. В исследование включены 22 пациента с ХМЛ и 5 пациентов с ОЛЛ, показавших резистентность ко всем поколениям ИТК. После двух-раундовой полимеразной цепной реакции, нуклеотидная последовательность КД BCR-ABL1 была определена секвенированием по Сэнгеру, с использованием следующих праймеров:

5'-TGGTTCATCATCATTCAACGG-3' и 5'-GGACATGCCATAGGTAGCA-3'

Результаты. У трех больных ХМЛ, и у одной больной ОЛЛ, проходивших длительное лечение препаратами ИТК всех поколений, были выявлены новые клоны с ранее не описанными мутациями. Схематическая структура мутантных белков представлена на рисунке 1. Случай 1. Больная, 38 лет. Диагноз ХМЛ установлен в 2000 году. С 2001 по 2018 год больная принимала Иматиниб, Босутиниб, Дазатиниб, PF-114 и Понатиниб. У больной был обнаружен новый клон с ранее, не описанной мутацией BCR-ABL1 c.1086_1270del185 (p.R362fs*21). Случай 2. Больная, 30 лет. В 2016 году был установлен диагноз ОЛЛ. Лечение Дазатинибом в сочетании с Блинотумабом, Босутинибом и Понатинибом было без должного терапевтического эффекта. У больной был обнаружен новый клон с ранее не описанной мутацией BCR-ABL1c.908_1085del187 (p.G303Fs*9). Случай 3. Больная, 56 лет. Болеет ХМЛ с 2008 года. С момента установления диагноза, больная была пролечена тремя поколениями ИТК (Иматиниб, Дазатиниб и Понатиниб), но у нее также было выявлено развитие нового клона с ранее не описанной мутацией BCR-ABL1c.642_1025 del384 (p.Y215fs*788). Случай 4. Больная, 64 лет. Диагноз ХМЛ установлен в 2004 году. В 2013 году, после развития резистентности к Иматинибу, был обнаружен клон с мутацией BCR-ABL1c.951C>A (p.F317I). Следующие 6 лет больная безуспешно получала терапию с Нилотинибом, Понатинибом и Босутинибом. За это время из клона BCR-ABL1c.951C>A (p.F317I) развился новый клон со сложной мутацией - BCR-ABL1c.951C>A(p.F317I) и BCR-ABL1c.937del_ATCATC.

Выводы. Многолетнее использование различных поколений ИТК, согласно литературным данным, может привести к ИТК-зависимому отбору новых лейкоэмических клонов с ранее не описанными мутациями - BCR-ABL1 c.1086_1270del185, BCR-ABL1c.937del_ATCATC, BCR-ABL1c.642_1025 del384 и BCR-ABL1c.908_1085del187.

Иллюстрации

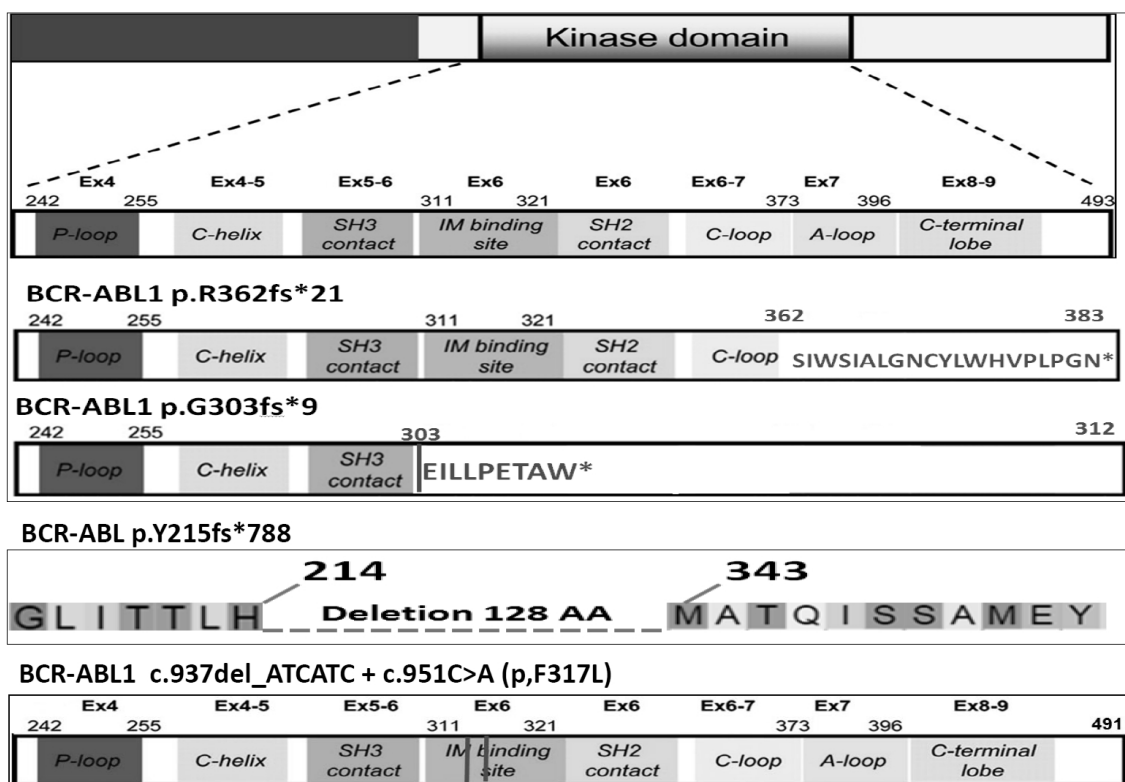


Рис. 1. Схематическая структура мутантных белков