

Аманкулова А.А.

Национальный центр онкологии и гематологии МЗ КР,

Кыргызская Государственная

Медицинская Академия им. И.К. Ахунбаева

г. Бишкек, Кыргызстан

Эралиева М.О.

Национальный центр онкологии и гематологии МЗ КР,

Кыргызская Государственная

Медицинская Академия им. И.К. Ахунбаева

г. Бишкек, Кыргызстан

Макимбетов Э.К.

Национальный центр онкологии и гематологии МЗ КР,

Кыргызская Государственная

Медицинская Академия им. И.К. Ахунбаева

г. Бишкек, Кыргызстан

ГЛАВНОЕ ОТКРЫТИЕ, ИЗМЕНИВШЕЕ ЛЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКОГО МИЕЛОЛЕЙКОЗА

Аннотация: Хромосомная транслокация t(9;22)(q34;q11), известная как филадельфийская (Ph) хромосома, приводит к слиянию генов BCR-ABL, что вызывает хронический миелоидный лейкоз (ХМЛ) — медленно прогрессирующее гематологическое заболевание, начинающееся в костном мозге пациента. Составляя около 15% всех новых случаев лейкемии, ХМЛ остается критически важным объектом исследований и лечения рака из-за своего характерного генетического признака — слияния генов BCR-ABL. Хотя для лечения ХМЛ используются многочисленные ингибиторы тирозин-киназы (ИТК), нацеленные именно на этот ген, появляются новые методы терапии, позволяющие преодолеть резистентность, возникающую при лечении этого заболевания с помощью ИТК. Открытие филадельфийской хромосомы и последующее определение белка

слияния BCR-ABL стали парадигмой для понимания генетической основы рака и разработки подходов к персонализированной медицине.

Ключевые слова: хронический миелолейкоз, открытие, филадельфийская хромосома, ген BCR -ABL, лечение, ингибиторы тирозинкиназы.

Annotation: Chromosomal translocation of t(9;22)(q34;q11), known as the Philadelphia (Ph) chromosome, leads to the fusion of BCR-ABL genes, which causes chronic myeloid leukemia (CML), a slowly progressive hematological disease that begins in the patient's bone marrow. Accounting for about 15% of all new leukemia cases, CML remains a critically important cancer research and treatment facility due to its characteristic genetic trait, the BCR-ABL gene fusion. Although numerous tyrosine kinase (TIC) inhibitors targeting this particular gene are used to treat CML, new therapies are emerging to overcome the resistance that occurs when treating this disease with TIC. The discovery of the Philadelphia chromosome and the subsequent determination of the BCR-ABL fusion protein became a paradigm for understanding the genetic basis of cancer and developing approaches to personalized medicine.

Keywords: chronic myeloid leukemia, discovery, Philadelphia chromosome, BCR -ABL gene, treatment, tyrosine kinase inhibitors.

Введение.

Хронический миелолейкоз (ХМЛ) - это медленно развивающееся онкогематологическое заболевание. Ежегодная заболеваемость составляет 1 - 2 случая на 100 000 человек, а общая распространенность в популяции достигает порядка 5 - 15 случаев на 100 000 населения. ХМЛ составляет около 15% всех лейкозов, чаще выявляясь у взрослых старше 50-60 лет. Подробная и актуальная эпидемиология ХМЛ выглядит следующим образом. Ежегодно регистрируется около 1 - 2 новых случаев на каждые 100000 населения. В связи с внедрением высокоэффективных препаратов (ингибиторов тирозинкиназы) и увеличением продолжительности жизни

пациентов, общая распространенность возросла и в некоторых регионах составляет от 4,7 до 15 человек на 100000 населения. Демографически болезнь чаще поражает взрослых; средний возраст на момент постановки диагноза составляет около 60 лет. Среди детей ХМЛ встречается крайне редко (около 3 - 5% от общего числа). Около 50% пациентов не имеют симптомов на момент выявления диагноза, заболевание случайно обнаруживается в обычном анализе крови (повышенный лейкоцитоз) [1, 2].

Цель исследования - провести обзор литературных источников, касающихся открытия филадельфийской хромосомы, сыгравшей ключевую роль в лечении ХМЛ.

Материал и методы исследования. Обзор проведен с использованием ключевых слов «хронический миелолейкоз», «открытие филадельфийской хромосомы», «ген BCR -ABL», «лечение ХМЛ», «ингибиторы тирозинкиназы».

Результаты обзора. В 1956 году Питер Ноуэлл разработал «гипотоническую методику» для визуализации и подсчета хромосом в метафазных хромосомных препаратах. В 1960 году Ноуэлл вместе с Дэвидом Хангерфордом, изучая лейкемические клетки пациентов с хроническим миелоидным лейкозом (ХМЛ), идентифицировали необычно малую хромосому, позже названную филадельфийской (Ph) хромосомой в честь города, где она была обнаружена. Это был первый случай, когда устойчивая хромосомная аномалия была связана с конкретным типом рака. После дальнейших исследований в 1970-х годах, проведенных Джанет Роули, было установлено, что филадельфийская хромосома образовалась в результате транслокации между хромосомами 9 и 22 [3]. Эта транслокация создала новый ген слияния, *BCR-ABL* (см. рис. 1).

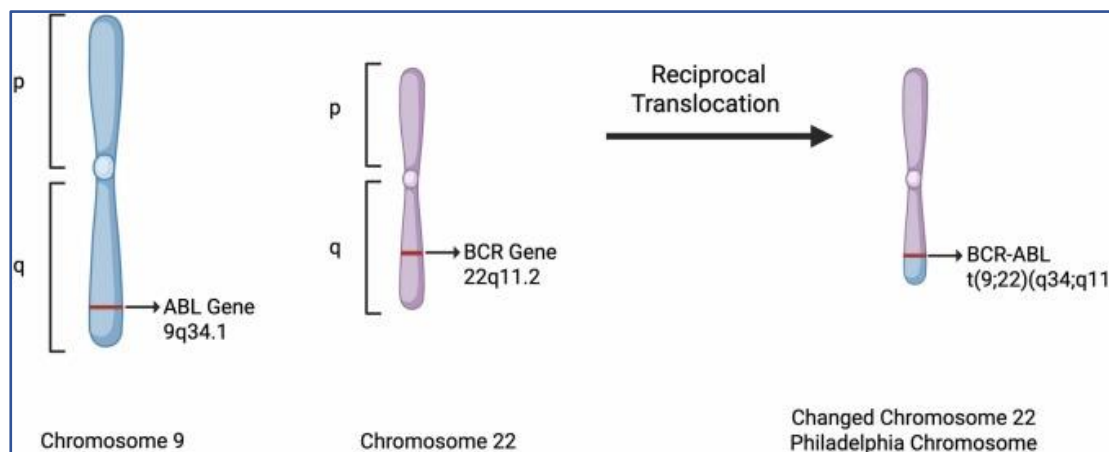


Рис. 1. Реципрокная транслокация создает филадельфийскую хромосому. Транслокация, затрагивающая ген *ABL* на 9q34.1 и ген *BCR* на 22q11.2, приводит к образованию филадельфийской хромосомы, обозначенной как t(9;22)(q34;q11). Измененная хромосома 9 не показана.

В 1983 году Нора Хайстеркамп и Джон Гроффен одними из первых идентифицировали слияние *BCR-ABL* как транслокацию между хромосомами 9 и 22, кодирующую новый белок [4]. Оуэн Н. Витте и его коллеги продемонстрировали, что белок BCR-ABL обладает конститутивной активностью тирозин-киназы — характерной особенностью, которая, как было показано, является движущей силой неконтролируемой пролиферации лейкемических клеток при ХМЛ [5].

Идентификация и характеристика гена слияния *BCR-ABL* проложили путь к разработке таргетной терапии, такой как иматиниб (Гливек), который произвел революцию в лечении этого заболевания. Исследования в области ингибиторов тирозин-киназы имели решающее значение для разработки иматиниба, который специфически нацелен на белок слияния BCR-ABL [6].

Методы обнаружения гена слияния *BCR-ABL* значительно усовершенствовались с момента его открытия. Методы полимеразной цепной реакции (ПЦР), в частности количественная ПЦР в реальном времени (RT-qPCR), стали стандартом для мониторинга минимальной остаточной болезни (МОБ). Флуоресцентная гибридизация *in situ* (FISH) обеспечивает

прямую визуализацию транслокации в клетках, в то время как секвенирование нового поколения (NGS) и цифровая ПЦР обеспечивают еще большую чувствительность для обнаружения редких вариантов и низких уровней *BCR-ABL*. Эти достижения значительно повысили точность и эффективность диагностики и лечения ХМЛ [7].

Ген слияния *BCR-ABL* не наследуется генетически, а является результатом соматической мутации – хромосомной транслокации, которая происходит в клетках индивида в течение его жизни. Во время деления клеток ДНК должна быть точно реплицирована и распределена в дочерние клетки. Однако ошибки могут возникать, когда хромосомы разрываются и неправильно восстанавливаются. Если механизмы восстановления ошибочно соединяют разорванные фрагменты хромосомы 9 и хромосомы 22, результатом является образование филадельфийской хромосомы.

В большинстве случаев транслокации происходят случайным образом и спонтанно, без видимой внешней причины. Эти ошибки являются естественной частью клеточных процессов, хотя обычно они редки и исправляются механизмами клеточной репарации. Хотя точные причины транслокации до конца не изучены, некоторые факторы могут повышать риск таких хромосомных аномалий. Высокие уровни радиации, например, от ядерных аварий или лучевой терапии, связаны с повышенным риском хромосомных транслокаций, включая транслокацию, приводящую к *BCR-ABL* [8]. Некоторые химические вещества, такие как бензол, который содержится в некоторых промышленных условиях и в сигаретном дыме, связаны с повышенным риском лейкемии, потенциально через механизмы, вызывающие повреждение ДНК и повышающие вероятность хромосомных транслокаций. Риск развития соматических мутаций, включая хромосомные транслокации, такие как *BCR-ABL*, увеличивается с возрастом [9]. Вероятно, это связано с накоплением повреждений ДНК с течением времени и постепенным снижением эффективности механизмов клеточной репарации.

Гены *BCR* и *ABL* расположены в активных областях соответствующих хромосом в гемопоэтических стволовых клетках. Активные области транскрипции чаще находятся в открытом состоянии хроматина, что делает их более восприимчивыми к разрывам ДНК. Когда происходят эти разрывы, близкое физическое расположение этих активных областей на хромосомах 9 и 22 может способствовать ошибочному соединению, приводящему к транслокации. Тот факт, что транслокация t(9;22) является повторяющимся событием при ХМЛ, предполагает, что пространственное расположение этих хромосом постоянно приводит к тесному контакту областей генов *BCR* и *ABL*, что делает эту конкретную транслокацию более вероятной, чем другие [10].

Обсуждение и заключение. Открытие филадельфийской хромосомы сделало революцию в лечении ХМЛ. Вслед за этим был синтезирован препарат Гливек, который значительно повысил выживаемость. За последние пять лет исследования позволили глубже понять механизмы резистентности к Гливеку у пациентов с *BCR-ABL*-позитивным лейкозом, в частности ХМЛ. Основной причиной резистентности является появление точечных мутаций в киназном домене *BCR-ABL*, которые препятствуют связывающей эффективности иматиниба. Примечательно, что мутация T315I связана с резистентностью к множеству ингибиторов тирозинкиназы (ИТК), включая иматиниб и несколько ИТК второго поколения. Помимо мутаций в киназном домене, в резистентности также участвует сверхэкспрессия гена слияния *BCR-ABL*. Повышенные уровни *BCR-ABL* могут усиливать пролиферацию и выживаемость лейкемических клеток, снижая терапевтическое воздействие иматиниба.

Недавние исследования также подчеркнули роль комбинированных мутаций, множественных мутаций в домене киназы *BCR-ABL*, которые в совокупности изменяют конформацию белка, что приводит к снижению связывания лекарственных препаратов и повышению устойчивости к ингибиторам тирозинкиназы. *BCR-ABL*-независимые механизмы, такие как

активация альтернативных сигнальных путей, были определены как факторы, способствующие резистентности к иматинибу. Эти пути могут обеспечивать сигналы выживания и пролиферации лейкемическим клеткам, обходя ингибированную киназу BCR-ABL.

Список литературы:

1. P.C. Nowell. Discovery of the Philadelphia chromosome: a personal perspective. *J. Clin. Invest.*, 117 (8) (2007), pp. 2033-2035
2. J.D. Rowley. Letter: A new consistent chromosomal abnormality in chronic myelogenous leukaemia identified by quinacrine fluorescence and Giemsa staining. *Nature*, 243 (5405) (1973), pp. 290-293.
3. N. Heisterkamp, J. Groffen. Philadelphia-positive leukemia: a personal perspective. *Oncogene*, 21 (56) (2002), pp. 8536-8540
4. N. Heisterkamp, J.R. Stephenson, J. Groffen, P.F. Hansen, A. de Klein, C.R. Bartram, G. Grosveld. Localization of the c-abl oncogene adjacent to a translocation break point in chronic myelocytic leukaemia. *Nature*, 306 (5940) (1983), pp. 239-242
5. J.B. Konopka, S.M. Watanabe, O.N. Witte. An alteration of the human c-abl protein in K562 leukemia cells unmasks associated tyrosine kinase activity. *Cell*, 37 (3) (1984), pp. 1035-1042.
6. K. Stam, N. Heisterkamp, G. Grosveld, A. de Klein, R.S. Verma, M. Coleman, H. Dosik, J. Groffen. Evidence of a new chimeric bcr/c-abl mRNA in patients with chronic myelocytic leukemia and the Philadelphia chromosome. *N. Engl. J. Med*, 313 (23) (1985), pp. 1429-1433
7. O.N. Witte, A. Dasgupta, D. Baltimore. Abelson murine leukaemia virus protein is phosphorylated in vitro to form phosphotyrosine. *Nature*, 283 (5750) (1980), pp. 826-831
8. T. Sacha. Imatinib in chronic myeloid leukemia: an overview. *Mediterr. J. Hematol. Infect. Dis.*, 6 (1) (2014), Article e2014007.
9. B.J. Druker, S. Tamura, E. Buchdunger, S. Ohno, G.M. Segal, S. Fanning, J. Zimmermann, N.B. Lydon. Effects of a selective inhibitor of the Abl

tyrosine kinase on the growth of Bcr-Abl positive cells. *Nat. Med*, 2 (5) (1996), pp. 561-566

10. B.J. Druker, M. Talpaz, D.J. Resta, B. Peng, E. Buchdunger, J.M. Ford, N.B. Lydon, H. Kantarjian, R. Capdeville, S. Ohno-Jones, C.L. Sawyers. Efficacy and safety of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in chronic myeloid leukemia. *N. Engl. J. Med*, 344 (14) (2001), pp. 1031-1037.