Association between HLA-DRB1 alleles and response to imatinib in chronic myeloid leukemia

Ye.G. Ovsyannikova[1], I.L. Davydkin[2], Ye.A. Popov[1], L.V. Zaklyakova[1], and B.N. Levitan[1]

ABSTRACT

The article presents analysis of association between the HLA-DRB1 gene alleles and the response to imatinib in the patients with Ph-positive chronic myeloid leukemia (Ph+ CML). HLA class II alleles, DRB1 locus, were determined using PCR-SSP. The predictors of optimal response to imatinib in 3 to 18-months treatment of CML are HLA-DRB1*16(02), HLA-DRB1*17(03), and HLA-DRB1*08 specificities. Immunogenetic markers of imatinib treatment failure are HLA-DRB1*11(05), HLA-DRB1*12(05), and HLA-DRB1*14(06) alleles. The results obtained can be used for the development of individual long-term prognosis for chronic myeloid leukemia and optimization of the treatment choice.

Keywords: chronic myeloid leukemia, HLA-DRB1, imatinib, prognosis.

[1] Astrakhan' State Medical Academy, RF Ministry of Health
414000, ul. Bakinskaya, d. 121, Astrakhan, Russian Federation
[2] Research Institute of Hematology, Transfusiology, and Intensive Care, Samara State Medical University, RF Ministry of Health
443099, ul. Chapayevskaya, d. 89, Samara, Russian Federation

Ye.G. Ovsyannikova, MD, PhD, Teaching fellow, Division of intermediate course of internal medicine and occupational diseases with course of post-graduate education
elenaagma@mail.ru

I.L. Davydkin, MD, PhD, DSci, Prof., Director of Research Institute of Hematology, Transfusiology, and Intensive Care, Samara SMU. Head of Division of advanced course of internal medicine with course of transfusiology, Samara SMU

Ye.A. Popov, MD, PhD, DSci, Prof., Head of Department of outpatient and emergency care

L.V. Zaklyakova, MD, PhD, Assistant professor, Division of intermediate course of internal medicine and occupational diseases with course of post-graduate education

B.N. Levitan, MD, PhD, DSci, Prof.,Head of Division of intermediate course of internal medicine and occupational diseases with course of post-graduate education

Correspondence should be sent to E.G. Ovsyannikova
414000, ul. Bakinskaya, d. 121, Astrakhan, Russian Federation
Tel: +7(851)2524143

Принято в печать: 22 мая 2013 г.

Ассоциация аллелей HLA-DRB1 с ответом на терапию иматинибом при хроническом миелолейкозе

Е.Г. Овсянникова[1], И.Л. Давыдкин[2], Е.А. Попов[1], Л.В. Заклякова[1], Б.Н. Левитан[1]

РЕФЕРАТ

В работе анализируется ассоциация аллелей гена HLA-DRB1 у больных Ph+ хроническим миелолейкозом (ХМЛ) с ответом на терапию иматинибом. Аллельные варианты генов HLA класса II локуса DRB1 определялись методом PCR SSP. Установлены предикторы оптимального ответа на терапию иматинибом в сроки от 3 до 18 мес. лечения ХМЛ — наличие аллелей HLA-DRB1*16(02), HLA-DRB1*17(03), HLA-DRB1*08. Иммуногенетическими маркерами неудачи терапии иматинибом являются аллели HLA-DRB1*11(05), HLA-DRB1*12(05), HLA-DRB1*14(06). Полученные результаты могут использоваться для разрабки индивидуального долгосрочного прогноза исхода хронического миелолейкоза и оптимизации выбора терапии.

Ключевые слова:
хронический миелолейкоз, иматиниб, HLA-DRB1, прогнозирование.

ВВЕДЕНИЕ

Результаты терапии иматинибом мезилатом при хроническом миелолейкозе (ХМЛ) зависят от множества факторов: групп риска, мутационного статуса, наличия хромосомных аберраций [1–3]. В то же время раскрываются новые механизмы резистентности к терапии ингибиторами тирозинкиназы с участием генов-онкосупрессоров (p53 и его основного эффекторного гена p21), цитокинов [4–6]. Обсуждается роль естественных киллеров, взаимосвязанных с антигенами HLA класса I, экспрессированными на опухолевых клетках. Результаты многоцентрового исследования SPIRIT-1 показали новую роль KIR-HLA у больных ХМЛ, получающих иматиниб в первой линии терапии. Пациенты с KIR2DS1(+) имели более низкую вероятность достижения полного цитогенетического ответа и худшие показатели общей выживаемости [7].

Резистентные к лечению иматинибом больные ХМЛ нуждаются в раннем переводе на вторую линию терапии. Кроме того, более важно начинать лечение у таких больных, минуя назначение иматиниба. В данном исследовании ведется поиск возможных иммуногенетических маркеров, позволяющих на этапе установления диагноза ХМЛ в зависимости от наличия определенного аллеля гена HLA-DRB1 провести оптимальный индивидуальный подбор терапии ингибиторами тирозинкиназы.

Известны ассоциативные связи генов HLA и их продуктов более чем с 40 заболеваниями [8, 9]. HLA-фенотип используется не только для прогнозирования риска заболевания, но и в качестве самостоятельного критерия течения и исхода [10]. Вопрос о роли генов HLA класса II в развитии предрасположенности или устойчивости к онкогематологическим заболеваниям, в т. ч. ХМЛ, обсуждается в работах исследователей

[1] ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» МЗ РФ
414000, ул. Бакинская, д. 121, Астрахань, Российская Федерация
[2] НИИ гематологии, трансфузиологии и интенсивной терапии ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» МЗ РФ
443099, ул. Чапаевская, д. 89, Самара, Российская Федерация

разных стран. Полученные данные разноречивы [11–13]. При ХМЛ, несмотря на внутриклеточное размещение слитного гибридного белка BCR-ABL, в результате процессинга на клеточной поверхности образуется комплекс пептида и HLA (p-HLA). Данный комплекс распознается Т-клетками с развитием иммунного ответа [14]. Носители генов HLA, связывающих пептиды из региона слияния, могут быть устойчивы к развитию ХМЛ. Гены HLA класса II DR1, DR3, DR4, DR9 способны презентировать пептиды из региона b3a2 [15, 16]. HLA DR2 представляют более редкий вариант онкогена b2a2 [17].

Установлена связь фенотипа HLA с прогрессированием лимфопролиферативных заболеваний, включая множественную миелому [18, 19]. Имеются данные о том, что ответ на лечение бортезомибом при множественной миеломе генетически детерминирован [10, 20]. Исследования, посвященные изучению роли гена HLA-DRB1 в формировании ответа на терапию ХМЛ ингибиторами тирозинкиназы, отсутствуют. В связи с этим изучение возможной ассоциации аллелей HLA-DRB1 с вариантом ответа на лечение иматинибом у больных ХМЛ представляется актуальным. Ранее нами было показано, что устойчивость к развитию ХМЛ связана с наличием HLA-DRB1*13(06). Маркерами быстрой прогрессии ХМЛ с летальным исходом служат аллели HLA-DRB1*01 и HLA-DRB1*12(05). Имеется ассоциативная связь гена HLA-DRB1 с ответом на терапию иматинибом в срок 6 мес. [21, 22]. Целью настоящего исследования является анализ долгосрочного прогноза течения ХМЛ с использованием аллельного профиля гена HLA-DRB1.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование включено 50 больных ХМЛ в хронической фазе заболевания, получавших лечение иматинибом в течение 36 мес. Возраст больных колебался от 23 до 78 лет (средний возраст 50,3 ± 15 лет). Соотношение мужчин и женщин равнялось 1:1. Продолжительность заболевания до начала терапии иматинибом была от 0 до 87 мес. Диагностика и мониторинг ХМЛ проводились в соответствии с рекомендациями European LeukemiaNet (2009) [23]. Из исследования были исключены больные ХМЛ, находившиеся на момент начала терапии иматинибом в стадии акселерации и бластного криза, и больные, имевшие в анамнезе заболевания, связанные с генами HLA. Аллельные варианты генов HLA класса II локуса DRB1 определялись методом PCR SSP (полимеразная цепная реакция с аллель-специфическими праймерами). Исследование проводилось в Межрегиональном центре иммуногенетических и гистотипирующих реагентов «Гисанс» (Санкт-Петербург) с помощью наборов Biotest (Германия). В качестве контрольных данных были использованы результаты генотипирования 94 доноров [24]. Все больные ХМЛ и доноры относились к группе восточно-европейских славян, проживающих в нижневолжской геногеографической зоне. Для определения статистической значимости различия в частоте регистрации аллелей гена HLA-DRB1 был использован непараметрический критерий χ^2. Критерий χ^2 вычислялся по формуле Holdene, учитывая малый объем выборок, была применена модифицированная формула с поправкой Yates на непрерывность выборки. Значение p, соответствующее величине χ^2, определялось с учетом одной степени свободы. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Дополнительно анализировались показатель силы ассоциации — относительный риск (RR), этиологическая фракция (EF), превентивная фракция (PF).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Иммуногенетический статус был оценен в стандартных контрольных точках лечения 3, 6, 12, 18 мес. с целью проследить эффект накопления дефектных генов HLA-DRB1. Пациенты разделены на две группы в зависимости от ответа на лечение: оптимальный ответ и отсутствие оптимального ответа на терапию иматинибом. Дополнительно проанализировано распределение аллелей гена HLA-DRB1 в зависимости от достижения цитогенетического и молекулярного ответов через 24 и 36 мес. терапии иматинибом. Анализ статистической значимости различия в частоте гена HLA-DRB1 у больных ХМЛ с неудачей терапии иматинибом по сравнению с контрольной группой представлен в табл. 1.

Установлена положительная ассоциативная связь неудачи терапии иматинибом с геном HLA-DRB1*14(06) ($p < 0,025$ до $p < 0,005$). Относительный риск неудачи терапии иматинибом у носителей аллеля DRB1*14(06) возрастает в 20–30 раз и в 3 мес. составляет 28,64, в 6 мес. — 32,3, в 12 и 18 мес. — 21,69, с максимальным уровнем EF = 0,126 в контрольной точке 6 мес. (подтверждая первичность выявленной ассоциации). Статистически значимая отрицательная связь с неудачей терапии иматинибом установлена с геном HLA-DRB1*15(02) начиная с 6 мес. лечения (в контрольной точке 3 мес. показатели близки к статистически значимым, составляя 29 *vs* 11 %; $\chi^2 = 3,45$; RR = 0,37; PF = 0,158). Аллель HLA-DRB1*15(02) регистрируется в контроле в 29 % случаев, в контрольных точках терапии иматинибом в 6, 12, 18 мес. — в 9, 9 и 12 % случаев соответственно ($p < 0,025$ и $p < 0,005$). HLA-DRB1*15(02) в данном случае является геном-протектором и выступает в роли предиктора оптимального ответа на терапию иматинибом, относительный риск которого возрастает при наличии указанного аллеля в 2–3 раза (RR = 0,37, RR = 0,29, RR = 0,28). Следует подчеркнуть, что обнаруженная ассоциация носит первичный характер в связи со стабильными показателями превентивной фракции в контрольных точках лечения 3, 6, 12, 18 мес. (PF = 0,158, 0,183, 0,193 и 0,174 соответственно).

При оценке статистической значимости различий в частоте отдельных аллелей HLA-DRB1 у больных ХМЛ с полным цитогенетическим (ПЦО) и большим молекулярным ответами (БМО) в контрольных точках 24 и 36 мес. лечения иматинибом подтверждены прослеженные нами закономерности в ответе на лечение в 3–18 мес. Анализ статистической значимости различий в частоте регистрации HLA-DRB1 у больных ХМЛ без ПЦО и БМО через 24 и 36 мес. лечения иматинибом по сравнению с контролем представлен в табл. 2. У больных ХМЛ констатирована статистически значимая ($p < 0,01$ до $p < 0,005$) положительная ассоциация гена HLA-DRB1*14(06) с недостижением ПЦО и БМО через 24 и 36 мес. терапии иматинибом. Относительный риск недостижения ПЦО в 24 и 36 мес. у носителей данного аллеля возрастает в 29,4 и 24,1 раза соответственно (EF = 0,116

Таблица 1. Анализ статистической значимости аллелей HLA-DRB1 у больных ХМЛ в группе с неудачей терапии иматинибом

	Больные ХМЛ. Оптимальный ответ не получен								
	3 мес., *n* = 18		6 мес., *n* = 23		12 мес., *n* = 33		18 мес., *n* = 33		Группа контроля, *n* = 94
Аллель HLA-DRB1	%	χ^2 *p* RR EF/PF	%	χ^2 *p* RR EF/PF	%	χ^2 *p* RR EF/PF	%	χ^2 *p* RR EF/PF	%
DRB1*01	28	< 1 > 0,05 2,26 0,115	26	< 1 > 0,05 2,06 0,134	21	< 1 > 0,05 1,57 0,077	21	< 1 > 0,05 1,57 0,077	15
DRB1*15(02)	11	3,45 > 0,05 0,37 0,158	9	5,12 < 0,025 0,29 0,183	9	6,36 < 0,025 0,28 0,193	12	4,60 < 0,05 0,37 0,174	29
DRB1*16(02)	6	< 1 > 0,05	4	< 1 > 0,05 1,08	3	1,02 > 0,05 0,75	3	1,02 > 0,05 0,75	5
DRB1*17(03)	11	< 1 > 0,05 1,22	9	< 1 > 0,05 0,94	18	< 1 > 0,05 1,90	21	1,53 > 0,05 2,28	11
DRB1*04	17	< 1 *p* > 0,05	22	< 1 *p* > 0,05	18	< 1 *p* > 0,05	15	< 1 *p* > 0,05	20
DRB1*11(05)	50	1,24 > 0,05 2,02	48	1,18 > 0,05 1,85 0,220	42	< 1 > 0,05 1,50 0,141	39	< 1 > 0,05 1,33 0,097	33
DRB1*12(05)	0	2,45 > 0,05 0,71	9	0,35 > 0,05 3,04	6	< 1 > 0,05 2,07	6	< 1 > 0,05 2,07	3
DRB1*13(06)	28	1,25 > 0,05 0,65	22	3,01 > 0,05 0,48	24	2,80 > 0,05 0,53	24	2,80 > 0,05 0,53	38
DRB1*14(06)	11	5,24 < 0,025 28,64	13	7,90 < 0,005 32,30, 0,126	9	5,25 < 0,025 21,69 0,087	9	5,25 < 0,025 21,69 0,087	0
DRB1*07	22	1,2 > 0,05 0,66	26	< 1 > 0,05	30	< 1 > 0,05	30	< 1 > 0,05	32
DRB1*08	0	2,51 > 0,05 0,54	0	2,71 > 0,05 0,43	3	< 1 > 0,05	3	< 1 > 0,05	4
DRB1*09	6	< 1 > 0,05	4	< 1 > 0,05	6	< 1 > 0,05	9	< 1 > 0,05	5
DRB1*10	0	2,45 > 0,05 0,71	0	2,57 > 0,05 0,56	0	2,91 > 0,05 0,39	0	2,91 > 0,05 0,39	

EF/PF — этиологическая/превентивная фракции; RR — относительный риск.

и 0,1). Относительный риск недостижения БМО в 24 и 36 мес. возрастает в 37,8 и 35,76 раза соответственно (EF = 0,15 и 0,14). Выявлена отрицательная ($p < 0,025$) ассоциация аллеля HLA-DRB1*15(02) при высоком уровне превентивной фракции (PF = 0,4) с отсутствием ПЦО и БМО в 24 и 36 мес. Риск недостижения ПЦО и БМО снижен в 3–5 раз (1/RR).

Сравнительный анализ иммуногенетического профиля в зависимости от цитогенетического и молекулярного ответов представлен на рис. 1.

Зарегистрированная ранее (при анализе ответов в 3–18 мес.) отрицательная ассоциация аллелей HLA-DRB1*05 (сплит DRB1*11 и DRB1*12) и HLA-DRB1*14(06) у больных ХМЛ с оптимальным ответом на терапию иматинибом подтверждена через 24 мес. лечения. В группе больных ХМЛ с ПЦО и БМО в 24 мес. терапии HLA-DRB1*11(05) регистрируется в 2 раза и реже, чем у больных с отсутствием ПЦО и БМО — 20 *vs* 48 % и 15 *vs* 47 % соответственно. Различия статистически значимы ($p < 0,025$ и $p < 0,01$). Первичный характер ассоциации подтверждается достаточно высоким уровнем превентивной фракции при сравнении цитогенетического (PF = 0,363) и молекулярного ответов (PF = 0,12). Ген HLA-DRB1*12(05) регистрируется только в группе больных с отсутствием ПЦО, БМО. Различия статистически значимы при анализе цитогенетического ответа ($p < 0,025$). При сравнении частоты достижения молекулярного ответа значения близки к статистически значимым ($\chi^2 = 3,67$). У носителей аллеля HLA-DRB1*12(05) относительный риск недостижения ПЦО и БМО был выше в 5 и 3 раза (1/RR) соответственно. Ген HLA-DRB1*14(06) также обнаружен только у больных ХМЛ с отсутствием ПЦО, БМО. Различия статистически значимы ($p < 0,025$), от-

Таблица 2. Анализ статистической значимости HLA-DRB1 у больных ХМЛ без полного цитогенетического и большого молекулярного ответов через 24 и 36 мес. лечения иматинибом

	Больные ХМЛ								
	24 мес., нет ПЦО, *n* = 25		36 мес., нет ПЦО, *n* = 20		24 мес., нет БМО, *n* = 30		36 мес., нет БМО, *n* = 21		Группа контроля, *n* = 94
Аллель HLA-DRB1	%	χ^2 *p* RR EF/PF	%	χ^2 *p* RR EF/PF	%	χ^2 *p* RR EF/PF	%	χ^2 *p* RR EF/PF	%
DRB1*01	20	< 1 > 0,05 1,49	25	< 1 > 0,05 1,97 0,12	20	< 1 > 0,05 1,47	24	< 1 > 0,05 1,85 0,11	15
DRB1*15(02)	8	5,79 < 0,025 0,26 0,188	5	6,37 < 0,025 0,19 0,40	10	5,43 < 0,025 0,31 0,40	10	4,45 < 0,05 0,31 0,40	29
DRB1*16(02)	0	3,02 > 0,05 0,32	0	2,74 > 0,05 0,40	3	< 1 > 0,05 0,83	0	< 2,8 > 0,05 0,38	5
DRB1*17(03)	20	< 1 > 0,05 2,16	15	< 1 > 0,05 1,61	17	< 1 > 0,05 1,74	14	< 1 > 0,05 1,52	11
DRB1*04	20	< 1 > 0,05 0,104 0,007	25	< 1 > 0,05 0,137 0,007	17	< 1 > 0,05 0,84	24	< 1 > 0,05 1,29 0,05	20
DRB1*11(05)	48	1,33 > 0,05 1,87 0,223	50	1,4 > 0,05 2,02 0,12	47	1,3 > 0,05 1,77 0,12	52	2,01 > 0,05 2,21 0,12	33
DRB1*12(05)	8	0,25 > 0,05 2,78 0,015	5	< 1 > 0,05 2,01 0,03	7	< 1 > 0,05 2,29 0,038	5	< 1 > 0,05 1,91 0,02	3
DRB1*13(06)	24	2,45 > 0,05 0,53	25	1,91 > 0,05 0,57	23	2,96 > 0,05 0,51	29	1,18 > 0,05 0,67	38
DRB1*14(06)	12	7,20 < 0,01 29,4 0,116	15	9,22 < 0,005 37,8 0,15	10	5,86 < 0,025 24,1 0,1	14	8,74 < 0,005 35,76 0,14	0
DRB1*07	24	1,02 > 0,05 0,7 0,099	20	1,76 > 0,05 0,58 0,18	27	< 1 > 0,05 0,80 0,18	19	2,05 > 0,05 0,54 0,18	32
DRB1*08	0	2,8 > 0,05 0,39	0	2,59 > 0,05 0,49	3	< 1 > 0,05 1,02	0	2,63 > 0,05 0,47	4
DRB1*09	4	< 1 > 0,05 1	5	< 1 > 0,05 1,25	7	< 1 > 0,05 1,25	5	< 1 > 0,05 1,19	5
DRB1*10	0	2,63 > 0,05 0,51	0	2,49 > 0,05 0,64	0	2,49 > 0,05 0,63	0	2,52 > 0,05 0,61	3

EF/PF — этиологическая/превентивная фракции; RR — относительный риск; БМО — большой молекулярный ответ; ПЦО — полный цитогенетический ответ.

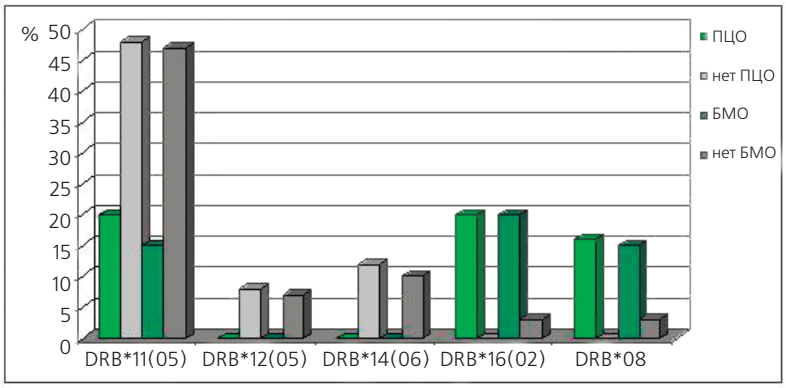

Рис. 1. Статистически значимые различия в частоте регистрации аллелей HLA-DRB1 у больных ХМЛ через 24 мес. терапии иматинибом

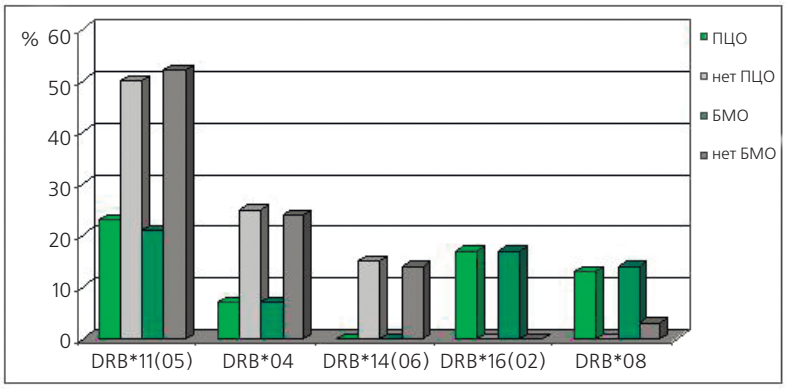

Рис. 2. Наиболее значимые различия в частоте регистрации аллелей HLA-DRB1 у больных ХМЛ через 36 мес. терапии иматинибом

носительный риск недостижения ПЦО и БМО возрастает в 7 и 5 раз (1/RR) соответственно. Статистически значимых положительных ассоциаций аллелей HLA-DRB1 с ПЦО и БМО не зарегистрировано. В то же время предикторы оптимального ответа (выявленные в предыдущих анализах аллели HLA-DRB1*16(02) и HLA-DRB1*08) регистрировались у больных, достигших ПЦО/БМО, с высоким уровнем RR и EF. Относительный риск ПЦО возрастал у носителей аллеля HLA-DRB1*16(02) в 13,68 раза (EF = 0,185), риск БМО — в 5,36 раза. У носителей гена HLA-DRB1*08 относительный риск ПЦО и БМО возрастал в 10,67 и 4,02 раза соответственно.

Через 36 мес. лечения иматинибом зарегистрирована статистически значимая ($p < 0,025$; RR = 0,25; PF = 0,12) низкая частота гена HLA-DRB1*11(05) в группе больных ХМЛ с ПЦО по сравнению с группой больных без ПЦО — 23 и 50 % соответственно (рис. 2), в отношении молекулярного ответа — 21 *vs* 52 % соответственно ($p < 0,01$; RR = 0,25; PF = 0,12).

Впервые при проведении анализа обнаружена статистически значимая ($p < 0,025$) отрицательная связь ПЦО и БМО с аллелем HLA-DRB1*04, риск недостижения ПЦО и БМО возрастает у носителей данного гена в 4 и 3,7 раза (1/RR) соответственно. Маркер неудачи терапии — ген HLA-DRB1*14(06) — не регистрируется у больных ХМЛ с ПЦО, БМО. Различия статистически значимы ($p < 0,001$) при анализе цитогенетического ответа, относительный риск недостижения ПЦО возрастает в 12,5 раза (1/RR). При сравнении молекулярного ответа различия также статистически значимы ($p < 0,05$), относительный риск возрастает в 11,1 раза (RR = 0,09). Маркер оптимального ответа на терапию иматинибом — аллель HLA-DRB1*16(02) — не зарегистрирован в группе больных ХМЛ без ПЦО, БМО. Относительный риск достижения ПЦО у носителей данного гена выше в 8,84 раза, БМО — в 9,65 раза. Аналогичные результаты получены по аллелю HLA-DRB1*08, который определяется только у больных с ПЦО и БМО, относительный риск достижения ПЦО у носителей данного гена возрастает в 6,96 раза, БМО — в 7,59 раза.

Высокие показатели относительного риска ПЦО и БМО были зарегистрированы при детекции гена HLA-DRB1*15(02): RR = 4,15 и 2,16 при сопоставлении цитогенетического и молекулярного ответов соответственно. Следует отметить высокий уровень этиологической фракции (EF = 0,4) как при ПЦО, так и при БМО. Данный факт указывает на первичный характер обнаруженной ассоциации.

Таким образом, анализ различий в регистрации генов HLA-DRB1 у больных ХМЛ в процессе лечения иматинибом в 24 и 36 мес. подтвердил выявленные ранее закономерности. Установлено несколько HLA-ассоциированных факторов, определяющих риск недостижения ПЦО и БМО через 24 и 36 мес. терапии иматинибом: группа аллелей HLA-DRB1*05 (сплит DRB1*11 и DRB1*12) и аллель HLA-DRB1*14(06). Маркером неудачи терапии (нет ПЦО, нет БМО) в 36 мес. лечения является аллель HLA-DRB1*04. Достижение ПЦО и БМО через 24 и 36 мес. терапии иматинибом связано с генами HLA-DRB1*16(02) и HLA-DRB1*08. Прослежен эффект накопления гена-протектора для оптимального ответа на лечение иматинибом — аллеля HLA-DRB1*15(02), отрицательно коррелирующего с недостижением ПЦО, БМО в 24 и 36 мес. терапии.

ВЫВОДЫ

1. Установлен «универсальный» ген-протектор при ХМЛ — аллель HLA-DRB1*15(02). Данный ген обладает протективным свойством в отношении риска неудачи терапии иматинибом в сроки от 3 до 36 мес.

2. Установлены предикторы оптимального ответа на терапию иматинибом в сроки от 3 до 18 мес. лечения ХМЛ — наличие аллелей HLA-DRB1*16(02), HLA-DRB1*17(03), HLA-DRB1*08.

3. Предикторами неудачи терапии иматинибом выступают аллели HLA-DRB1*11(05), HLA-DRB1*12(05), HLA-DRB1*14(06). Маркером повышенного риска неудачи терапии иматинибом (нет ПЦО, нет БМО) к 36 мес. лечения ХМЛ является аллель HLA-DRB1*04.

Выявление ассоциативной связи HLA-аллелей с различными вариантами ответа на терапию иматинибом при ХМЛ приближает к выяснению механизмов реализации генетически обусловленной чувствительности к лечению ингибитором тирозинкиназы первого поколения (иматинибом). Исследования, проводимые в данном направлении, позволят оценить долгосрочный прогноз ответа на лечение иматинибом, выбрать оптимальный препарат терапии первой линии, формировать группы риска неудачи терапии иматинибом и своевременно переводить больных ХМЛ на ингибиторы тирозинкиназы второго поколения.

БЛАГОДАРНОСТИ

Авторы выражают благодарность главному внештатному специалисту-гематологу Министерства здравоохранения Волгоградской области, заведующему гематологическим

отделением ГБУЗ «Волгоградский областной клинический онкологический диспансер № 1», канд. мед. наук К.Д. Капланову и врачу-гематологу гематологического отделения ГБУЗ «Волгоградский областной клинический онкологический диспансер № 1», канд. мед. наук Т.Ю. Клиточенко за содействие в сборе клинических данных.

Авторы благодарны компании Novartis Pharma за информационную поддержку, оказанную при подготовке данной статьи.

КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявили об оказании информационной поддержки компанией Novartis Pharma.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Deininger M., O'Brien S.G., Guilhot F. et al.* International randomized study of interferon vs STI571 (IRIS) 8-year follow up: sustained survival and low risk for progression or events in patients with newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase (CML-CP) treated with imatinib. Blood 2009; 114: 1126 (abstr.).

2. *Apperley J.F.* Part I: Mechanisms of resistance to imatinib in chronic myeloid leukaemia. Lancet Oncol. 2007; 8: 1018–29.

3. *Soverini S., Hochhaus A. et al.* BCR-ABL kinase domain mutation analysis in chronic myeloid leukemia patients treated with tyrosine kinase inhibitors: recommendations from an expert panel on behalf of European LeukemiaNet. Blood 2011; 18(5): 1208–15.

4. *Li L., Wang L., Li L. et al.* Activation of p53 by SIRT1 Inhibition Enhances Elimination of CML Leukemia Stem Cells in Combination with Imatinib. Cancer Cell 2012; 21: 266–81.

5. *Ferrandiz N., Caraballoa J. M., Albajara M. et al.* p21(Cip1) confers resistance to imatinib in human chronic myeloid leukaemia cells. Cancer Lett. 2010; 292(1): 133–9.

6. *Guillem V., Amat P., Cervantes F. et al.* Functional polymorphisms in SOCS1 and PTPN22 genes correlate with the response to imatinib treatment in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. Leuk. Res. 2012; 36(2): 174–81.

7. *Marin D., Gabriel I.H., Ahmad S. et al.* KIR2DS1 genotype predicts for complete cytogenetic response and survival in newly diagnosed chronic myeloid leukemia patients treated with imatinib. Leukemia 2012; 26(2): 296–302.

8. *Хаитов Р.М., Дедов И.И., Болдырева М.Н.* Новые представления о функции главного комплекса генов иммунного ответа человека. Мол. мед. 2006; 3: 47–51.

Khaitov P.M., Dedov I.I., Boldyreva M.N. Novye predstavleniya o funktsii glavnogo kompleksa genov immunnogo otveta cheloveka [New concepts of function of human major immune response gene complex. In: Mol. med.]. Mol. med. 2006; 3: 47–51.

9. *Короткова И.Ю.* Клиническая иммуногенетика заболеваний, злокачественных новообразований и хронических воспалительных процессов: Дис. … д-ра мед. наук. Новосибирск, 2007.

Korotkova I.Yu. Klinicheskaya immunogenetika zabolevaniy, zlokachestvennykh novoobrazovaniy i khronicheskikh vospalitelnykh protsessov: Dis. … d-ra med. nauk [Clinical immunogenetics of diseases, malignancies, and chronic inflammatory processes. Dissertation for the degree of DSci]. Novosibirsk, 2007.

10. *Соколова Ю.В.* Роль полиморфизма генов иммуноглобулинподобных рецепторов киллерных клеток, их лигандов и генов HLA в патогенезе и прогнозе множественной миеломы: Автореф. дис. … канд. биол. наук. СПб., 2012.

Sokolova Yu.V. Rol polimorfizma genov immunoglobulinpodobnykh retseptorov killernykh kletok, ikh ligandov i genov HLA v patogeneze i prognoze mnozhestvennoy miyelomy: Avtoref. dis. … kand. biol. nauk [Role of Ig-like killer cell receptor gene polymorphism, their ligands, and HLA genes in pathogenesis and prognosis of multiple myeloma. Author's summary of dissertation for the degree of PhD]. Spb., 2012.

11. *Villalobos C., Rivera S., Weir-Medina J. et al.* Association of HLA class I and leukemia in mestizo patients of the state of Zulia, Venezuela. Invest. Clin. 2003; 44(4): 283–9.

12. *Wei L., Xiao L., Wu X.Y. et al.* Expression and analysis of HLA-A, B and DRB1 genes in patients with chronic myelogenous leukemia in Guangdong area. Journal of experimental hematology. Chinese Assoc. Pathophysiol. 2008; 16(4): 915–8.

13. *Naugler C., Liwski R.* HLA risk markers for chronic myelogenous leukemia in Eastern Canada. Leuk. Lymphoma 2009; 50(2): 254–9.

14. *Хамаганова Е.Г.* Активная вакцинация при хроническом миелолейкозе. Гематол. и трансфузиол. 2008; 53(2): 42–8.

Khamaganova Ye.G. Aktivnaya vaktsinatsiya pri khronicheskom miyeloleykoze [Active immunization in chronic myelogenous leukemia. In: Hematol. & transfuziol.]. Gematol. i transfuziol. 2008; 53(2): 42–8.

15. *Mannering S.I., Mckenzie J.L., Feamley D.B., Hart D.N.J.* HLA-DRI-restricted bcr-abl (b3a2)-specific CD4+ T lymphocytes respond to dendritic cells pulsed with b3a2 peptide and antigen presenting cells exposed to b3a2-containing cell lysates. Blood 1997; 90: 290–7.

16. *Хамаганова Е.Г., Зарецкая Ю.М.* Молекулярные механизмы ассоциаций HLA-системы с резистентностью к развитию хронического миелолейкоза. Гематол. и трансфузиол. 2006; 1: 12–7.

Khamaganova Ye.G., Zaretskaya YU.M. Molekulyarnye mekhanizmy assotsiatsiy HLA-sistemy s rezistentnostyu k razvitiyu khronicheskogo miyeloleykoza [Molecular mechanisms of associations between HLA system and resistance to development of chronic myelogenous leukemia. In: Hematol. & transfuziol.]. Gematol. i transfuziol. 2006; 1: 12–7.

17. *Bosch ten G.J., Kessler J.H., Joosten A.C. et al.* A BCR-ABL oncoprotein p210 b2a2 fusion region sequence is recognized by HLA-DR2a-restricted cytotoxic T lymphocytes and presented by HLA-DR-matched cells transfected with an L-Ii (b2a2) construct. Blood 1999; 94: 1038–45.

18. *Максимов О.Д., Зайцев Г.А., Бутина Е.В.* Распределение HLA-маркеров при хроническом лимфолейкозе. Гематол. и трансфузиол. 2003; 1: 19–22.

Maksimov O.D., Zaytsev G.A., Butina Ye.V. Raspredeleniye HLA-markerov pri khronicheskom limfoleykoze [HLA markers distribution in chronic lymphocytic leukemia. In: Hematol. & transfuziol.]. Gematol. i transfuziol. 2003; 1: 19–22.

19. *Сенькина Е.А.* Клиническое значение полиморфизма HLA-специфичностей классов I, II и иммунных нарушений при множественной миеломе: Автореф. дис. … канд. мед. наук. СПб., 2010.

Senkina Ye.A. Klinicheskoye znacheniye polimorfizma HLA-spetsifichnostey klassov I, II i immunnykh narusheniy pri mnozhestvennoy miyelome: Avtoref. dis. … kand. med. nauk [Clinical significance of HLA class I and class II specificity polymorphism and immunological disorders in multiple myeloma]. Author's summary of dissertation for the degree of PHD]. SPb., 2010.

20. *Shi J., Tricot G.J., Garg T.K. et al.* Bortezomib down-regulates the cell surface expression of HLA-class I and enhances natural killer cell-mediated lysis of myeloma. Blood 2008; 111(3): 1309–17.

21. *Овсянникова Е.Г., Исрапилова З.М., Заклякова Л.В.* Анализ распределения аллелей гена HLA-DRB1 у больных хроническим миелолейкозом. Науч. ведомости Белгородского гос. ун-та. 2011; 22 (117): 110–4.

Ovsyannikova Ye.G., Israpilova Z.M., Zaklyakova L.V. Analiz raspredeleniya alleley gena HLA-DRB1 u bolnykh khronicheskim miyeloleykozom [Analysis of HLA DRB1 allele distribution in patients with chronic myelogenous leukemia. In: Scientif. bulletin of Belgorod St. Univers.]. Nauch. vedomosti Belgorodskogo gos. un-ta. 2011; 22 (117): 110–4.

22. *Овсянникова Е.Г., Исрапилова З.М., Заклякова Л.В., Попов Е.А.* Аллельный полиморфизм гена HLA-DRB1 при хроническом миелолейкозе. Фундамент. исслед. 2011; 10(3): 538–54.

Ovsyannikova Ye.G., Israpilova Z.M., Zaklyakova L.V., Popov Ye.A. Allelnyy polimorfizm gena HLA-DRB1 pri khronicheskom miyeloleykoze [HLA DRB1 allele polymorphism in chronic myelogenous leukemia. In: Fundament. stud.]. Fundament. issled. 2011; 10(3): 538–54.

23. *Baccarani M., Cortes J., Pane F. et al.* Chronic myeloid leukemia: an update of concepts and management recommendations of European LeukemiaNet. J. Clin. Oncol. 2009; 27(35): 6041–51.

24. *Сароянц Л.В., Болдырева М.Н., Гуськова И.А. и др.* Иммуногенетические маркеры предрасположенности к лепре у русских жителей Астраханского региона. Иммунология 2005; 5: 263–7.

Saroyants L.V., Boldyreva M.N., Guskova I.A. i dr. Immunogeneticheskiye markery predraspolozhennosti k lepre u russkikh zhiteley Astrakhanskogo regiona [Immunogenetic markers of susceptibility to leprosy in Russian population of Astrakhan' region. In: Immunology]. Immunologiya 2005; 5: 263–7.