

ОБЗОРЫ

REVIEWS

KIR-генетические факторы и ответ на терапию ингибиторами тирозинкиназ при хроническом миелоидном лейкозе

Е.В. Кузьмич¹, И.Е. Павлова¹, Л.Н. Бубнова^{1,2}, С.С. Бессмельцев¹

¹ ФГБУ «Российский НИИ гематологии и трансфузиологии ФМБА России», ул. 2-я Советская, д. 16, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 191024

² ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, ул. Льва Толстого, д. 6/8, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 197022

KIR-Genetic Factors and Response to Tyrosine Kinase Inhibitor Therapy in Chronic Myeloid Leukemia

EV Kuzmich¹, IE Pavlova¹, LN Bubnova^{1,2}, SS Bessmeltsev¹

¹ Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology, 16 2-ya Sovetskaya ul., Saint Petersburg, Russian Federation, 191024

² IP Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, 6/8 L'va Tolstogo ul., Saint Petersburg, Russian Federation, 197022

РЕФЕРАТ

ABSTRACT

Разработка и внедрение в клиническую практику ингибиторов тирозинкиназ (ИТК) значительно улучшили прогноз у пациентов с хроническим миелоидным лейкозом (ХМЛ). Примерно 50 % пациентов, у которых достигнут глубокий молекулярный ответ, могут быть кандидатами на безопасное прекращение приема ИТК. Несмотря на достигнутые результаты, до настоящего времени не существует надежных биомаркеров для прогнозирования ответа и сохранения ремиссии без лечения после прекращения приема ИТК. Поскольку ИТК не уничтожают лейкозные стволовые клетки, остающиеся потенциальным источником рецидива, важную роль при ХМЛ играют естественные киллеры (NK-клетки), обладающие противоопухолевой активностью. Функциональная активность NK-клеток определяется уровнем экспрессии и репертуаром иммуноглобулиноподобных рецепторов киллерных клеток (KIR). Современные исследования свидетельствуют о том, что KIR-генотип пациента оказывает влияние на возможность достижения раннего и глубокого молекулярных ответов на ИТК первого и второго поколений, выживаемость без прогрессирования и общую выживаемость больных, а также сохранение ремиссии без лечения. На этом основании KIR-генетические факторы могут рассматриваться в качестве перспективных предикторов ответа на терапию ИТК у пациентов с ХМЛ. Ранние клинические исследования моноклональных антител, блокирующих ингибирующие KIR с целью повысить активность NK-клеток, показали приемлемые профиль безопасности и эффективность при некоторых гематологических заболеваниях (таких, как острый миелоидный лейкоз, множественная миелома, Т-клеточная лимфома) при использовании в комбинации с цитостатическими препаратами или противоопухолевыми моноклональными антителами. Определение KIR-генотипа при ХМЛ может способствовать разработке эффективных средств иммунотерапии этой злокачественной опухоли системы крови.

The development of tyrosine kinase inhibitors (TKIs) and their introduction into clinical practice considerably improved the prognosis for chronic myeloid leukemia (CML) patients. About 50 % of patients with achieved deep molecular response are eligible for safe TKI discontinuation. Despite these advances, no reliable biomarkers are known to predict a response and sustaining treatment-free remission after TKI withdrawal. As TKIs do not destroy leukemic stem cells, which can be responsible for relapse, critical importance in CML is attached to natural killers (NK-cells) having antitumor activity. Functional activity of NK-cells is evaluated by expression level and repertoire of killer cell immunoglobulin-like receptors (KIR). Current studies demonstrate that a patient's KIR genotype affects the probability of achieving early and deep molecular responses to first- and second-generation TKIs, progression-free and overall survivals, and sustaining treatment-free remission. On that ground, KIR-genetic factors can be regarded as promising predictors of response to TKI therapy in CML. Early clinical studies, which dealt with monoclonal antibodies blocking the inhibitory KIR in order to increase NK-cell activity, revealed an acceptable safety profile and efficacy in some hematological diseases (such as acute myeloid leukemia, multiple myeloma, T-cell lymphoma) if used in combination with cytostatic drugs or antitumor monoclonal antibodies. KIR genotype determination can contribute to the development of effective therapies of this malignant hematological tumor.

Ключевые слова: гены иммуноглобулиноподобных рецепторов киллерных клеток, ингибиторы тирозинкиназ, ремиссия без лечения, хронический миелоидный лейкоз.

Получено: 8 ноября 2022 г.

Принято в печать: 1 марта 2023 г.

Для переписки: Елена Витальевна Кузьмич, канд. биол. наук, ул. 2-я Советская, д. 16, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 191024; тел.: +7(921)912-52-07; e-mail: yelenakuzmich@gmail.com

Для цитирования: Кузьмич Е.В., Павлова И.Е., Бубнова Л.Н., Бессмельцев С.С. KIR-генетические факторы и ответ на терапию ингибиторами тирозинкиназ при хроническом миелоидном лейкозе. Клиническая онкогематология. 2023;16(2):119–27.

DOI: 10.21320/2500-2139-2023-16-2-119-127

Keywords: genes of killer cell immunoglobulin-like receptors, tyrosine kinase inhibitors, treatment-free remission, chronic myeloid leukemia.

Received: November 8, 2022

Accepted: March 1, 2023

For correspondence: Elena Vital'evna Kuzmich, PhD in Biology, 16 2-ya Sovetskaya ul., Saint Petersburg, Russian Federation, 191024; Tel.: +7(921)912-52-07; e-mail: yelenakuzmich@gmail.com

For citation: Kuzmich EV, Pavlova IE, Bubnova LN, Bessmeltsev SS. KIR-Genetic Factors and Response to Tyrosine Kinase Inhibitor Therapy in Chronic Myeloid Leukemia. Clinical oncohematology. 2023;16(2):119–27. (In Russ).

DOI: 10.21320/2500-2139-2023-16-2-119-127

ВВЕДЕНИЕ

Хронический миелоидный лейкоз (ХМЛ) — это клональное опухолевое миелопролиферативное новообразование, обусловленное злокачественным переждением стволовых гемопоэтических клеток. Оно характеризуется усилением пролиферации клеток гранулоцитарного ростка без потери способности к дифференцировке, гиперплазией миелоидной ткани, миелоидной метаплазией кроветворных органов, а также связано с хромосомной аномалией — транслокацией t(9;22)(q34;q11), в результате которой образуется химерный онкоген *BCR-ABL* [1, 2]. Ежегодная частота выявления ХМЛ в мире составляет 1–2 случая на 100 000 населения, т. е. примерно 15 % всех впервые диагностированных случаев лейкоза у взрослых [3]. В основе патогенеза ХМЛ лежит транслокация t(9;22)(q34;q11) (филадельфийская хромосома, Ph-хромосома) с образованием химерного онкогена *BCR-ABL*, продуктом которого является высокоактивная тирозинкиназа, регулирующая сигналы, которые определяют клеточный рост, активацию, дифференцировку и апоптоз.

До начала 1990-х годов наиболее эффективным методом терапии ХМЛ независимо от фазы заболевания признавалась трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (аллоТГСК) [4]. Открытие и внедрение в клиническую практику ингибиторов тирозинкиназ (ИТК) способствовало радикальному изменению стандартов терапии ХМЛ [5]. В настоящее время аллоТГСК остается терапевтической опцией для пациентов с дебютом ХМЛ в фазе акселерации или бластного криза, а также при резистентности, непереносимости ИТК или утрате ответа на фоне терапии ИТК [6].

Механизм действия ИТК основан на блокаде АТФ-связывающего кармана молекулы *BCR-ABL*, что приводит к утрате тирозинкиназной активности и, как следствие, лишает опухолевые клетки пролиферативного преимущества. Цель терапии ХМЛ заключается в максимальном подавлении Ph-позитивного опухолевого клона, предупреждении

развития резистентности и обеспечении длительной выживаемости при удовлетворительном качестве жизни [1]. Согласно данным исследований, 40–60 % больных, у которых достигнут стабильный глубокий молекулярный ответ (МО) в результате применения ИТК, могут рассматриваться в качестве кандидатов на безопасное прекращение терапии [7, 8].

Несмотря на впечатляющие результаты, ответ на терапию ИТК у пациентов с ХМЛ неоднороден. Вариабельность ответа может объясняться различными причинами, среди которых соблюдение режима лечения (приверженность к терапии), мутации в химерном гене *BCR-ABL1*, клональная эволюция и амплификация гена *BCR-ABL1*. Существенное влияние на результативность терапии ИТК могут оказывать механизмы врожденного иммунитета, в частности активность естественных киллеров (NK-клеток) [9].

ЕСТЕСТВЕННЫЕ КИЛЛЕРЫ

NK-клетки — гетерогенная популяция лимфоцитов, играющая важную роль в противоопухолевом и противовирусном контроле у человека благодаря уникальной способности лизировать клетки-мишени без предварительной иммунизации, а также продуцировать широкий спектр хемокинов и цитокинов, задействованных в регуляции врожденного и адаптивного иммунных ответов [10].

Эффекторные функции NK-клеток регулируются комплексом сигналов, получаемых от их ингибирующих и активирующих рецепторов, а также от растворимых факторов. Репертуар рецепторов позволяет уничтожать клетки-мишени с измененной экспрессией молекул HLA I класса и активированными стресс-индуцированными антигенами, предупреждая аутореактивность NK-клеток по отношению к здоровым клеткам [11].

К числу рецепторов, регулирующих функциональную активность NK-клеток, относятся иммуноглобулиноподобные рецепторы киллерных клеток (killer cell immunoglobulin-like receptors, KIR), лектино-подобные кальций-зависимые рецепторы (C-type lectin

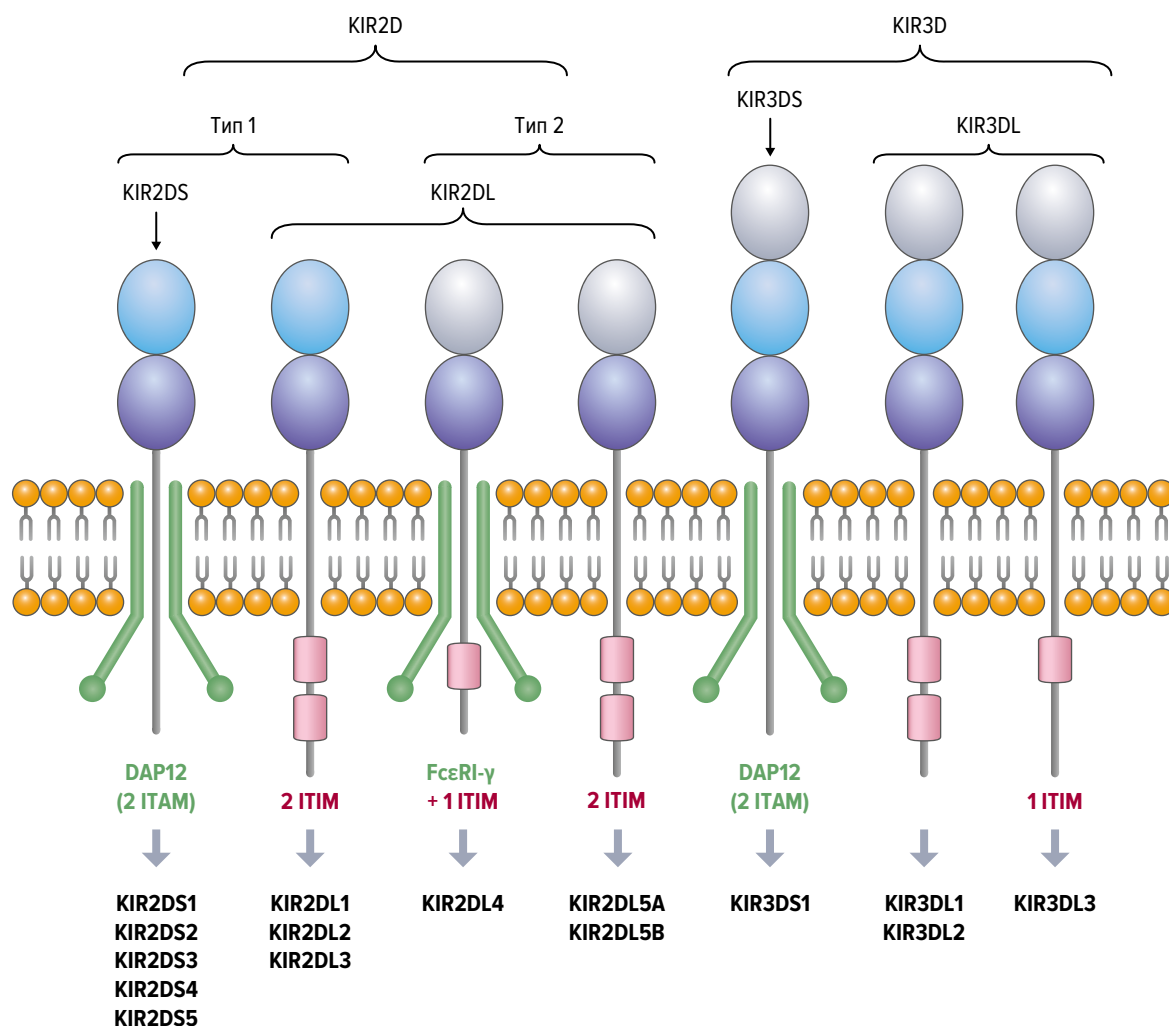


Рис. 1. Структура иммуноглобулиноподобных рецепторов NK-клеток (цит. по [16])

Fig. 1. Structure of NK-cell immunoglobulin-like receptors (quoted from [16])

receptors, CLR), рецепторы естественной цитотоксичности (natural cytotoxicity receptors, NCR) и др. [12].

РЕЦЕПТОРЫ KIR

Рецепторы KIR — трансмембранные гликопротеиды, экспрессируемые на клеточной поверхности NK- и NKT-клеток, а также некоторых популяций Т-лимфоцитов [13].

Гены, кодирующие KIR, локализованы в пределах 100–200 kb региона в составе лейкоцитарного рецепторного комплекса (Leukocyte Receptor Complex, LRC), расположенного на длинном плече хромосомы 19 (19q13.4) [14]. Наименование генов KIR, согласно номенклатуре HUGO (HUGO Genome Nomenclature Committee, HGNC), основано на структуре кодируемых молекул [15]. В соответствии с количеством внеклеточных иммуноглобулиноподобных доменов в структуре кодируемых белков гены классифицируются как *KIR2D* или *KIR3D*. В наименовании KIR-генов также отражается длина цитоплазматического региона белков (L — длинный участок, S — короткий).

KIR-система включает 15 генов (*KIR2DL1*, *KIR2DL2*, *KIR2DL3*, *KIR2DL4*, *KIR2DL5A*, *KIR2DL5B*, *KIR2DS1*,

KIR2DS2, *KIR2DS3*, *KIR2DS4*, *KIR2DS5*, *KIR3DL1*, *KIR3DL2*, *KIR3DL3*, *KIR3DS1*) и два псевдогена (*KIR2DP1* и *KIR3DP1*) [14]. Для KIR-генов характерны полиморфизм и высокая степень гомологичности. К настоящему времени открыто 1535 аллелей генов KIR, кодирующих 669 уникальных белковых последовательностей [16].

KIR-гены организованы в две группы гаплотипов, отличающиеся количеством и типом генов. Гаплотипы группы B характеризуются одним или несколькими из следующих генов: *KIR2DL5*, *KIR2DS1*, *KIR2DS2*, *KIR2DS3*, *KIR2DS5* и *KIR3DS1*. Гаплотипы группы A не имеют перечисленных генов и в отличие от гаплотипов группы B содержат только один активирующий ген — *KIR2DS4*. Гаплотипы группы A отличаются более высоким уровнем аллельного полиморфизма, а гаплотипы группы B более вариабельны по количеству генов [15].

Ингибирующие и активирующие рецепторы KIR отличаются по своей структуре. В структуре ингибирующих KIR присутствуют L-участки. Проведение сигнала осуществляется с помощью ингибирующих тирозинсодержащих иммунорецепторных мотивов (immunoreceptor-tyrosine based inhibition motif, ITIM) в составе L-участка. Молекулы активирующих KIR содержат S-участки (рис. 1). Проведение активирующей

щего сигнала осуществляется посредством взаимодействия остатка лизина в трансмембранном участке рецептора с адаптерными молекулами DAP12 (DNAX-activation protein of 12 kDa), включающими активирующий тирозинсодержащий иммунорецепторный мотив (immunoreceptor tyrosine-based activating motif, ITAM) [17].

Лигандами, влияющими на активность KIR, являются молекулы HLA I класса. Антигены HLA-C подразделяют на группы в зависимости от структурных особенностей эпитопа, взаимодействующего с KIR. Молекулы, объединенные в группу HLA-C1, имеют остаток аспарагина (Asn) в 80-й позиции эпитопа и остаток серина (Ser) — в 77-й. Антигены этой группы являются лигандами для рецепторов KIR2DL2, KIR2DL3, KIR2DS2. Молекулы, входящие в группу HLA-C2, имеют остаток лизина (Lys) в 80-й позиции эпитопа и остаток аспарагина (Asn) — в 77-й, служат лигандами рецепторов KIR2DL1, KIR2DS1 [18]. Рецептор KIR3DL1 взаимодействует с антигенами, содержащими эпитоп HLA-Bw4. Среди них есть определенные HLA-B, а также антигены HLA-A23, -A24, -A32 [19]. Антигены HLA-A3, -A11, -A17 являются лигандами рецептора KIR3DL2. Рецептор KIR2DL4, способный передавать как активирующий, так и ингибирующий сигнал, взаимодействует с антигенами HLA-G [20]. Антигены HLA-F являются лигандами рецептора KIR3DS1 [21]. Для ряда KIR лиганды в настоящее время неизвестны.

KIR-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ И РЕЗУЛЬТАТЫ ТЕРАПИИ ХМЛ ИНГИБИТОРАМИ ТИРОЗИНКИНАЗ

По мере прогрессирования ХМЛ от хронической фазы (ХФ) к бластному кризу количество NK-клеток, участвующих в контроле опухолевого клона, постепенно уменьшается, а также снижается их цитотоксичность [21]. На поздних стадиях заболевания возможно появление *BCR/ABL*-позитивных NK-клеток [23]. Эксперименты *in vitro* демонстрируют, что трансформация NK-клеток онкогеном *BCR/ABL* лишает их зависимости от интерлейкина-2, повышает экспрессию KIR и снижает естественную цитотоксичность [12].

Применение ИТК может способствовать увеличению количества NK-клеток в периферической крови пациентов, что, в свою очередь, коррелирует с лучшими исходами терапии. Установлено, что поддержание глубокого МО после прекращения приема иматиниба связано с увеличением активированных NK-клеток, продуцирующих интерферон- γ (ИФН- γ) [24]. У пациентов, у которых во время терапии дазатинибом наблюдалось увеличение количества NK-клеток, после прекращения приема препарата сохранялась ремиссия без лечения более 1 года [25]. Ряд исследований посвящен изучению корреляции между KIR-генетическими факторами, определяющими функциональную активность NK-клеток, и эффективностью терапии ХМЛ с помощью ИТК первого и второго поколений.

Группа во главе с D. Marin изучила влияние KIR-генотипа на результаты терапии у 166 пациентов с ХФ ХМЛ с помощью ИТК первого поколения иматиниба

[26]. Согласно результатам многофакторного анализа, независимыми предикторами, связанными с невозможностью достижения полного цитогенетического ответа, были генотип *KIR2DS1* (относительный риск [OR] 1,51; $p = 0,03$) и принадлежность к группам промежуточного или высокого риска по Sokal (OR 1,53, $p = 0,04$ и OR 1,69, $p = 0,034$ соответственно). Генотип *KIR2DS1* также был единственным фактором, связанным с ухудшением выживаемости без прогрессирования (OR 3,1; $p = 0,03$) и общей выживаемости больных (OR 2,6; $p = 0,04$) [26]. Аналогичные результаты были получены в ходе многоцентрового исследования SPIRIT-1 (Великобритания), включавшего 174 больных ХМЛ, получавших иматиниб в качестве терапии первой линии. Пациенты с генотипом *KIR2DS1* имели значительно более низкую вероятность достижения полного цитогенетического ответа в течение 2 лет (76,9 vs 87,9 %; $p = 0,003$), а также статистически значимо худшие показатели выживаемости без прогрессирования (85,3 vs 98,1 %; $p = 0,007$) и общей выживаемости (94,4 vs 100 %; $p = 0,015$). Отмечено, что влияние генотипа *KIR2DS1* на невозможность достижения полного цитогенетического ответа было наиболее выраженным при отсутствии лиганда для соответствующего ингибирующего рецептора KIR2DL1 ($p = 0,00006$) [26].

ИТК второго поколения дазатиниб обладает более широким профилем ингибирования киназ, способен модифицировать иммунную систему в цитотоксическом направлении и индуцировать благоприятную олигоклональную экспансию CD8-позитивных Т-клеток или NK-клеток [27]. В рамках многоцентрового исследования SPIRIT-2 (Великобритания) изучено влияние генотипа *KIR2DS1* на результаты лечения 130 пациентов с ХФ ХМЛ, получавших дазатиниб в качестве препарата первой линии. Наличие у пациента генотипа *KIR2DS1* не оказывало влияния на достижение полного цитогенетического ответа. Высказано предположение, что механизм, позволяющий дазатинибу преодолеть негативное влияние генотипа *KIR2DS1*, может быть связан с ингибированием нецелевой киназы [28].

Согласно результатам многоцентрового исследования, включавшего 191 пациента с ХФ ХМЛ, которые получали дазатиниб в качестве терапии первой линии, отсутствие в генотипе больного одного или обоих ингибирующих генов *KIR2DL5A* и *KIR2DL5B* было связано с улучшением МО в течение 12 мес. ($p = 0,0489$, $p = 0,030$ и $p = 0,0272$ соответственно). Кроме того, выявлена тенденция к улучшению МО на терапию дазатинибом при отсутствии у пациента активирующих генов *KIR2DS1* ($p = 0,061$) и *KIR2DS2* ($p = 0,071$) [29]. К настоящему времени неизвестно, почему отсутствие активирующих KIR, которые должны стимулировать функцию NK-клеток, может быть связано с улучшением МО на терапию ИТК. Одним из возможных механизмов объяснения негативного эффекта активирующих KIR может служить тот факт, что KIR2DS1- и KIR2DS2-позитивные клетки способны секретировать трансформирующий фактор роста-1 β (TGF-1 β), ингибирующий цитотоксичность NK-клеток и выработку провоспалительных цитокинов. Возможно, NK-клетки,

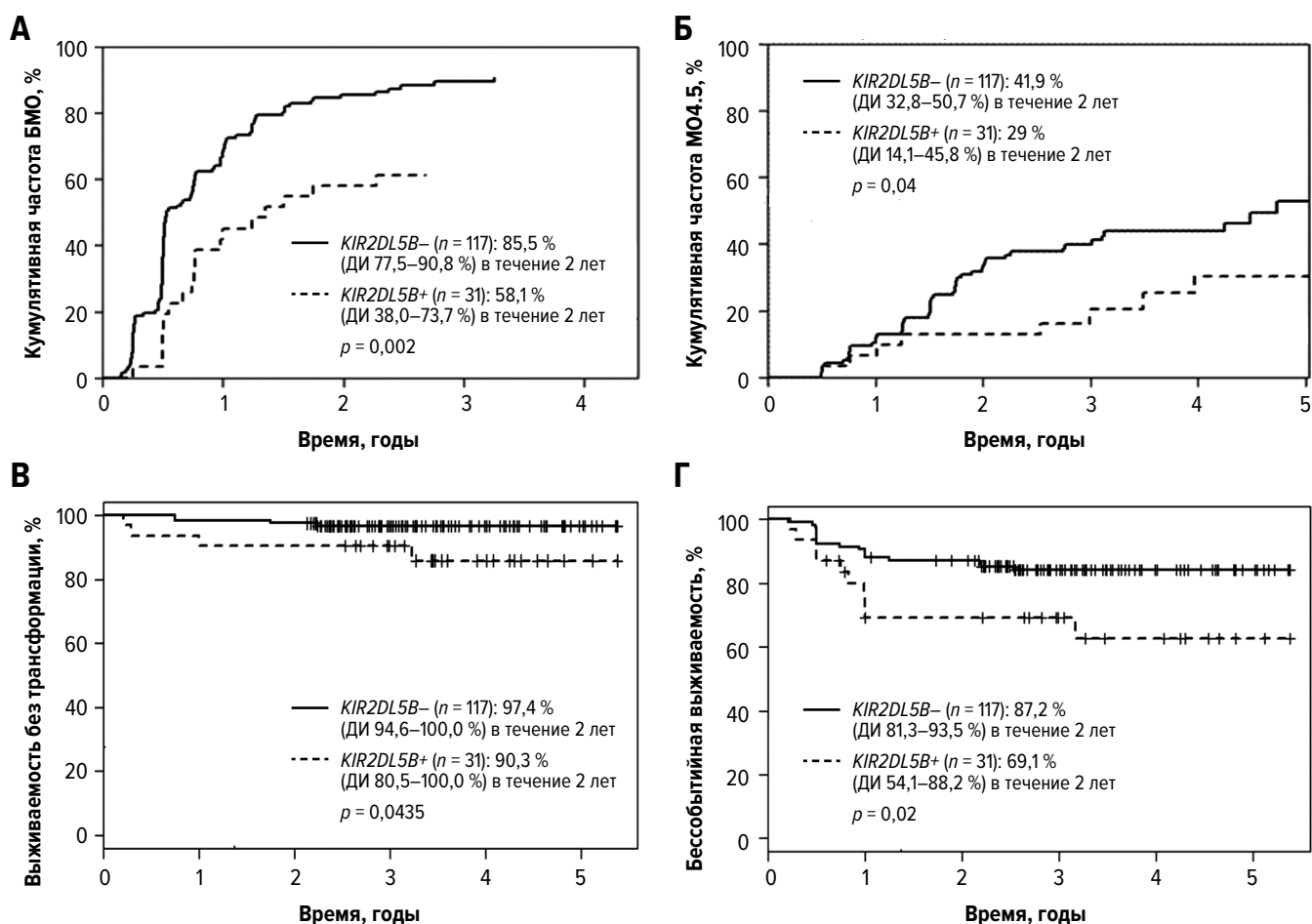


Рис. 2. Корреляция между генотипом *KIR2DL5B* и результатами терапии ИТК при хроническом миелоидном лейкозе (цит. по [31]): А — частота БМО; Б — частота МО4.5; В — выживаемость без трансформации; Г — бессобытийная выживаемость. БМО — большой молекулярный ответ; ДИ — доверительный интервал; МО — молекулярный ответ.

Fig. 2. Correlation between *KIR2DL5B* genotype and the outcomes of TKI therapy in chronic myeloid leukemia (quoted from [31]): А — MMR rate; Б — MR4.5 rate; В — transformation-free survival; Г — event-free survival. БМО — major molecular response; ДИ — confidence interval; МО — molecular response.

экспрессирующие рецепторы *KIR2DS1* и *KIR2DS2*, в отсутствие соответствующего лиганда HLA могут оказывать ингибирующее воздействие на другие клоны NK-клеток и, следовательно, способствовать развитию опухолевых клеток [30].

D.T. Yeung и соавт. изучили влияние *KIR*-генотипа на результаты лечения 148 пациентов с ХФ ХМЛ, получавших в рамках исследования Therapeutic Intensification in De Novo Leukaemia (TIDEL-II) иматиниб в качестве терапии первой линии. При отсутствии МО осуществлялся быстрый переход на нилотиниб [31]. В результате многофакторного анализа установлено, что наличие генотипа *KIR2DL5B* связано с ухудшением выживаемости без трансформации, бессобытийной выживаемости, а также с невозможностью достижения большого (МО3.0) и глубокого МО (МО4.5), что продемонстрировано на рис. 2.

Положительным предиктором достижения большого МО и МО4.5 служило наличие у пациента раннего МО. Поскольку данный показатель становится известен только спустя 3 мес. после начала терапии, несомненно прогностическая значимость *KIR*-генотипирования у пациентов с ХМЛ для своевременного принятия решения о варианте терапии. На основании результатов исследования авторы также предпо-

жили, что NK-клетки играют критически важную роль в стимуляции ответа на иматиниб с начала лечения. При отсутствии раннего МО последующая интенсификация терапии (переход на нилотиниб) не улучшала результаты лечения.

Генотип *KIR2DL5B* в качестве возможного прогностического фактора изучался в процессе многоцентровых клинических исследований STIM и STIM2 (Франция) по прекращению приема ИТК [32]. В исследуемые группы включено 240 пациентов с ХФ или фазой акселерации ХМЛ, не менее 3 лет получавших иматиниб в качестве единственного препарата и достигших глубокого МО. Пациенты, получавшие до иматиниба ИФН-α, не включались в исследование. Прекращение приема иматиниба допускалось при наличии в течение 2 лет подряд глубокого МО, подтвержденного результатами как минимум 5 определений. После корректировки с учетом стандартных факторов риска при ХМЛ было установлено, что *KIR2DL5B*-позитивный генотип был независимым предиктором задержки второй глубокой молекулярной ремиссии после повторного назначения ИТК. Корреляции со временем до первой глубокой молекулярной ремиссии или показателями ремиссии без лечения не выявлены (рис. 3).

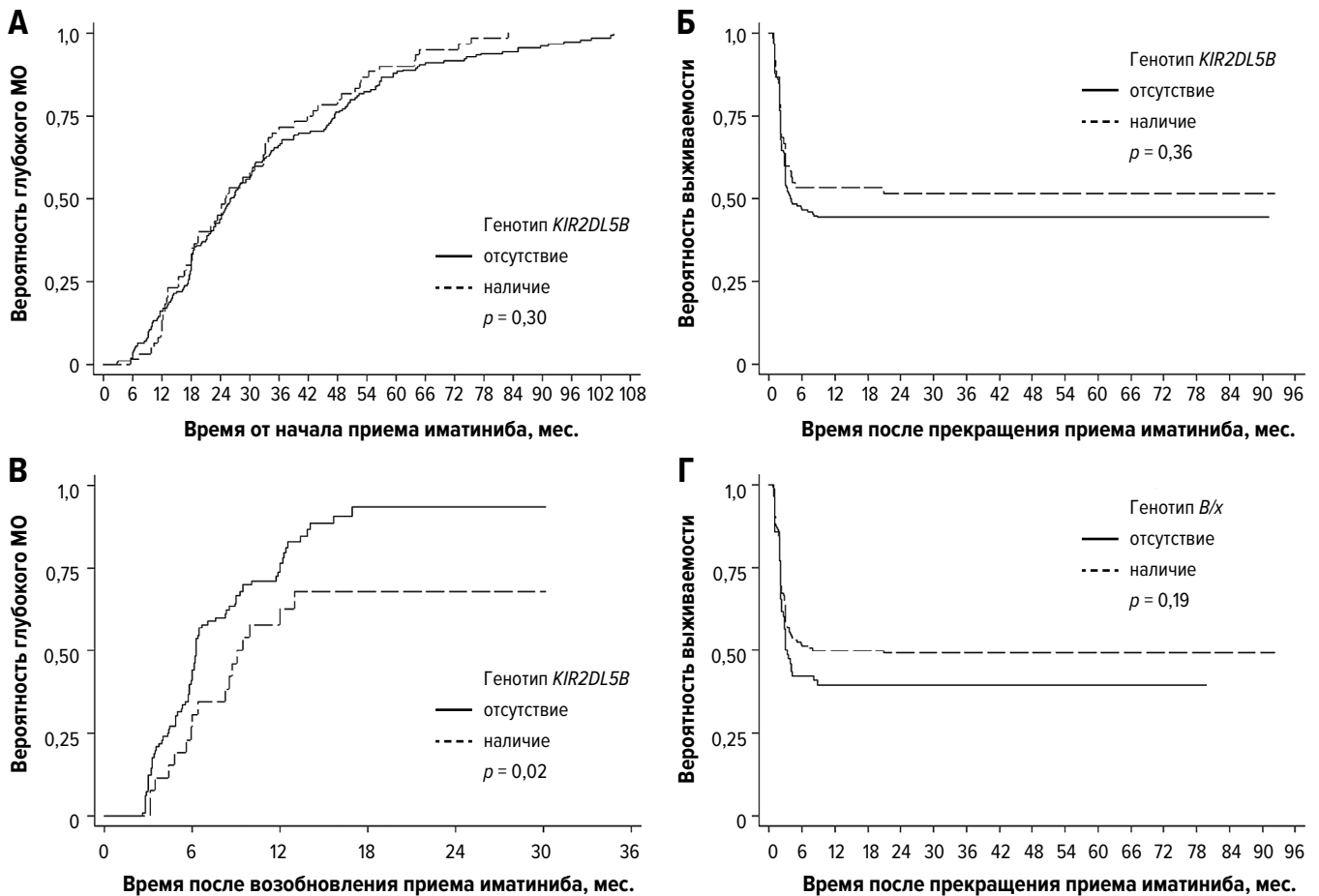


Рис. 3. Результаты лечения пациентов с ХМЛ в группах с различным KIR-генотипом (цит. по [32]):

А — первый глубокий МО; Б — ремиссия без лечения после первого глубокого МО; В — второй глубокий МО; Г — ремиссия без лечения после второго глубокого МО
МО — молекулярный ответ.

Fig. 3. CML therapy outcomes depending on KIR genotype (quoted from [32]):

А — first deep MR; Б — treatment-free remission after the first deep MR; В — second deep MR; Г — treatment-free remission after the second deep MR
MO — molecular response.

По мнению исследователей, полученные результаты свидетельствуют о том, что рецептор KIR2DL5B играет роль в опосредованном лимфоцитами контроле минимальной остаточной болезни у пациентов с рецидивами ХМЛ и может служить отрицательным прогностическим фактором для безопасного прекращения терапии иматинибом. Авторы также отметили взаимосвязь (на уровне тенденции) между наличием у пациента по крайней мере одного гаплотипа группы В (генотип В/х) и вероятностью сохранения ремиссии без лечения, что может объясняться наличием большего количества генов активирующих рецепторов KIR в составе данной группы гаплотипов.

Многоцентровое исследование, выполненное в Италии, включало 59 пациентов с ХФ ХМЛ [33]. Пациенты получали в первой линии иматиниб, нилотиниб, дазатиниб (59,3, 8,5 и 1,7 % случаев соответственно), во второй линии — дазатиниб, нилотиниб (6,8 и 18,6 % случаев соответственно), в третьей — иматиниб, нилотиниб (1,7 и 3,4 % случаев соответственно). Контрольная группа включала 121 потенциального донора костного мозга аналогичной этнической группы. Установлено, что риск развития ХМЛ коррелировал с повышенной частотой активирующего гена *KIR2DS1*

при наличии ($p = 0,03$) и отсутствии соответствующего лиганда HLA-C2 ($p = 0,05$). Выявлено значительное снижение частоты генотипа *KIR2DS2/KIR2DL2* как при наличии, так и отсутствии соответствующего лиганда HLA-C1 у пациентов с ХМЛ по сравнению с контрольной группой ($p = 0,001$). Согласно результатам исследования, гомозиготность пациента по А-гаплотипу KIR, более низкая частота гена *KIR2DL2* и уменьшение количества ингибирующих KIR-генов связаны с достижением полной молекулярной ремиссии ($p = 0,01$, $p = 0,02$ и $p = 0,05$ соответственно).

Позже эти же исследователи изучили влияние генотипов KIR и HLA на течение заболевания после прекращения терапии ИТК [34]. Обследованная группа включала 36 пациентов в ХФ ХМЛ, у которых достигнут МО4.5 после применения ИТК. В качестве препаратов первой линии применялись иматиниб и нилотиниб, второй — нилотиниб. Среднее время достижения МО4.5 составило 24 мес. от начала терапии (диапазон 5,3–93 мес.), прекращения приема ИТК — 92 мес. (диапазон 24–143 мес.). Медиана наблюдения после отмены ИТК составила 30 мес. (диапазон 18–60 мес.). Установлено, что кумулятивная вероятность ремиссии без лечения была значительно выше у

пациентов, гомозиготных по *A*-гаплотипу KIR (85,7 vs 45,5 %; $p = 0,029$). Согласно предположению авторов, более выраженный аллельный полиморфизм гаплотипов группы *A* по сравнению с гаплотипами группы *B* обеспечивает лучший иммунный контроль над опухолевыми клетками. В результате многофакторного анализа также было установлено, что более молодой возраст (45 лет), наличие генотипа *B/x* и комбинации *KIR3DS1/KIR3DL1* в присутствии лиганда HLA-Bw4 статистически значимо связаны с риском рецидива ХМЛ после прекращения терапии ИТК ($p = 0,007$, $p = 0,024$ и $p = 0,018$ соответственно). Предполагается, что наличие определенных аллелей ингибирующего гена *KIR3DL1* может быть функционально более значимым, чем наличие аллелей активирующего гена *KIR3DS1*, приводя к ингибирующему воздействию на NK-клетки, что позволяет злокачественным клеткам избегать иммунного контроля.

Н. Ureshino и соавт. (Япония) изучили распределение генотипов KIR и HLA, комбинаций KIR-HLA, а также корреляцию между перечисленными факторами и результатами лечения 76 пациентов с ХФ ХМЛ, получавших в период 2002–2016 гг. ИТК первого и второго поколений (иматиниб, дазатиниб, нилотиниб или бозутиниб) [35]. Показано, что применение в качестве терапии первой линии ИТК второго поколения и женский пол способствовали достижению MO4.0 через 2 года ($p < 0,001$ и $p = 0,002$ соответственно). Кроме того, установлены аллели KIR-генов, связанные с достижением MO4.0: *KIR2DL4*005/011* или **008* (отношение рисков 1,797; $p = 0,032$), *KIR2DS4*003* или **007/010* (отношение рисков 3,348; $p < 0,001$), *KIR3DL1*005* (отношение рисков 2,746; $p = 0,001$), *KIR3DL2*009* или **010* (отношение рисков 1,980; $p = 0,021$). Аллель *KIR3DL1*005* находится в сильном неравновесном сцеплении с *KIR2DL4*011/005* и *KIR2DS4*007*, следовательно, данные аллели могут составлять благоприятные KIR-гаплотипы. Гены *KIR3DL1* и *HLA-B* характеризуются выраженным аллельным полиморфизмом, что служит причиной дифференциальной avidности, наблюдаемой при взаимодействии пар рецептор–лиганд. Авторы исследования сообщили, что у пациентов со не взаимодействующими парами *KIR3DL1* и *HLA-B* отмечались лучшие результаты лечения ИТК, чем у пациентов, имеющих пары *KIR3DL1* и *HLA-B* с высокой avidностью. Кроме того, установлено, что наличие аллеля *KIR3DL1*005* у пациентов, имеющих пары *KIR3DL1* и *HLA-B* с низкой avidностью, положительно влияет на результаты терапии ИТК.

Многоцентровое ретроспективное исследование у 190 *BCR-ABL1*-позитивных пациентов (Испания) было посвящено изучению корреляций широкого спектра иммуногенетических факторов и результатов лечения ХМЛ [9]. Критериями включения в исследование были длительность терапии ИТК не менее 3 мес. и наличие оценки MO. Критерии исключения — предшествующая терапия ИФН- α , фаза бластного криза ХМЛ. Пациенты получали иматиниб, нилотиниб, дазатиниб, бозутиниб в качестве препаратов первой линии (80, 8,42, 6,84 и 4,74 % случаев соответственно). В результате многофакторного анализа, учитывавшего оценку риска *Socaf*, ИТК и другие показатели, установлено, что генотип *KIR2DL2/KIR2DS2* был значимым неза-

висимым предиктором достижения раннего MO в присутствии лиганда HLA-C1 ($p = 0,0354$). Наличие генотипа *KIR2DL2/KIR2DS2* было также связано с достижением MO3.0 и MO4.0 независимо от наличия либо отсутствия лиганда HLA-C1 ($p = 0,03$ и $p = 0,02$ соответственно). Гены *KIR2DL2* и *KIR2DS2* находятся в сильном неравновесном сцеплении, поэтому неясно, какой именно ген коррелирует с достижением MO. Результаты исследования не подтвердили ранее опубликованные данные о корреляции между наличием (либо отсутствием) у человека генотипа *KIR2DL2/KIR2DS2* и развитием ХМЛ [36, 37]. Кроме того, не получили подтверждения ранее опубликованные данные метаанализа, свидетельствовавшие, что группа *HLA-A*02* является фактором риска, а группа *HLA-B*35* обладает протективным свойством в отношении развития ХМЛ [38]. В то же время авторы сообщили о повышении частоты аллелей *C*04:01*, *C*07:02* и *C*16:01* в когорте обследованных больных по сравнению с контрольной группой (здоровые доноры крови) ($p = 0,0068$, $p = 0,0399$ и $p = 0,0042$ соответственно). Частота аллеля *HLA-B*51:01* в группе пациентов была ниже, чем в контрольной группе ($p = 0,0188$). Показано, что пациенты — носители аллеля *HLA-A*01:01* с большей вероятностью достигают MO3.0 к 12-му месяцу лечения ИТК, чем лица, не являющиеся носителями данного аллеля ($p = 0,039$). Исследователи также изучили взаимосвязь активирующего рецептора *NKG2D* из семейства лектиноподобных белков С-типа (CLR-рецепторы) с результатами терапии ХМЛ. Показано, что у пациентов — носителей вариантов в гене *NKG2D*, обуславливающих более высокую экспрессию, и соответствующего лиганда *MICA*009:01* можно с большей вероятностью достигать MO4.0 ($p = 0,02$).

БЛОКАТОРЫ ИНГИБИРУЮЩИХ РЕЦЕПТОРОВ KIR

ИТК высокоэффективны при лечении ХМЛ, однако эти препараты не устраняют лейкозные стволовые клетки, остающиеся потенциальным источником рецидива [39]. Сохранению стволовых клеток и клеток-предшественниц ХМЛ во время терапии ИТК могут способствовать мезенхимальные стромальные клетки посредством ингибирования апоптоза и увеличения количества неразделенных стволовых клеток и клеток-предшественниц [40]. NK-клетки, стимулированные активирующими рецепторами, играют фундаментальную роль в уничтожении остаточных опухолевых клеток. С целью повысить функциональную активность NK-клеток инициирована разработка моноклональных антител, блокирующих ингибирующие KIR. Первые клинические исследования антител, блокирующих ингибирующие рецепторы *KIR2DL1/2/3* при некоторых гематологических злокачественных новообразованиях (острый миелоидный лейкоз, множественная миелома), продемонстрировали приемлемый профиль безопасности, умеренный успех с точки зрения клинической эффективности при использовании в качестве монотерапии и лучшие результаты при применении в комбинации с цитостатическими препаратами или противоопу-

холевыми моноклональными антителами [41, 42]. Определение KIR-генетических факторов, наиболее значимых именно при ХМЛ, может способствовать разработке эффективных средств иммунотерапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Терапия ХМЛ, нацеленная на максимальное подавление Ph-позитивного опухолевого клона и предупреждение развития резистентности, должна обеспечивать длительную выживаемость больных при удовлетворительном качестве жизни.

При достижении глубокого МО на терапию ИТК возможно безопасное прекращение лечения. На основании результатов исследований, выполненных к настоящему времени, в качестве благоприятных факторов прогноза для завершения терапии рассматриваются длительные сроки лечения ИТК и/или глубокий МО [43]. В то же время отсутствуют информативные биомаркеры, позволяющие прогнозировать ответ на ИТК и сохранение ремиссии без лечения после прекращения приема препаратов.

Проанализированные нами работы содержат доказательства влияния KIR-генетических факторов, определяющих активность НК-клеток, на достижение раннего и глубокого МО на ИТК первого и второго поколений, выживаемость без прогрессирования и общую выживаемость пациентов, а также на течение ХМЛ после прекращения приема препаратов. Это дает основание рассматривать KIR-генотипы в качестве перспективных предикторов безопасного завершения терапии ИТК.

НК-клетки играют фундаментальную роль в уничтожении остаточного опухолевого клона. Повышение функциональной активности НК-клеток возможно с помощью моноклональных антител, блокирующих ингибирующие KIR. Клинические исследования антител, блокирующих ингибирующие рецепторы KIR2DL1/2/3, показали обнадеживающие результаты при использовании в комбинации с цитостатическими препаратами или другими противоопухолевыми моноклональными антителами в лечении некоторых гематологических злокачественных опухолей (таких, как острый миелоидный лейкоз, множественная миелома, Т-клеточная лимфома).

Таким образом, определение KIR-генетических особенностей при ХМЛ позволит определить информативные прогностические факторы ответа на терапию ИТК, возможность ее прекращения, а также может способствовать разработке эффективных средств иммунотерапии ХМЛ.

КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование не имело спонсорской поддержки.

ВКЛАД АВТОРОВ

Концепция и дизайн: Е.В. Кузьмич.

Сбор и обработка данных: Е.В. Кузьмич.

Предоставление материалов исследования: Е.В. Кузьмич, И.Е. Павлова.

Анализ и интерпретация данных: Е.В. Кузьмич, И.Е. Павлова.

Подготовка рукописи: Е.В. Кузьмич, И.Е. Павлова.

Окончательное одобрение рукописи: Л.Н. Бубнова, С.С. Бессмельцев.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Афанасьев Б.В., Абдуллаев А.О., Аль-Ради Л.С. и др. Хронический миелолейкоз. Клинические рекомендации, возрастная группа взрослые. М.: Ассоциация онкологов России, 2020. 87 с.
[Afanasyev BV, Abdullaev AO, Al-Radi LS, et al. Khronicheskii mieloleikoz. Klinicheskie rekomendatsii, voznrastnaya gruppa vzroslye. (Chronic myeloid leukemia. Clinical guidelines for adult patients.) Moscow: Assotsiatsiya onkologov Rossii Publ.; 2020. 87 p. (In Russ)]
2. Khoury JD, Solary E, Abla O, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. *Leukemia*. 2022;36(7):1703–19. doi: 10.1038/s41375-022-01613-1.
3. Jabbour E, Kantarjian H. Chronic myeloid leukemia: 2022 update on diagnosis, therapy, and monitoring. *Am J Hematol*. 2022;97(9):1236–56. doi: 10.1002/ajh.26642.
4. Абдулкадыров К.М., Бессмельцев С.С., Рукавицын О.А. Лечение хронического миелолейкоза. СПб.: ЛЕКА, 1999. 152 с.
[Abdulkadyrov KM, Bessmeltsev SS, Rukavitsyn OA. Lechenie khronicheskogo mieloleikoz. (Treatment of chronic myeloid leukemia.) Saint Petersburg: LEKA Publ.; 1999. 152 p. (In Russ)]
5. Chopade P, Akard LP. Improving Outcomes in Chronic Myeloid Leukemia Over Time in the Era of Tyrosine Kinase Inhibitors. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2018;18(11):710–23. doi: 10.1016/j.clml.2018.06.029.
6. Морозова Е.В., Власова Ю.Ю., Барабанщикова М.В. и др. Хронический миелоидный лейкоз: роль трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток в эру ингибиторов тирозинкиназы. *Клиническая онкогематология*. 2020;13(2):193–8. doi: 10.21320/2500-2139-2020-13-2-193-198.
[Morozova EV, Vlasova YuYu, Barabanshchikova MV, et al. Chronic Myeloid Leukemia: Role of Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation in the Era of Tyrosine Kinase Inhibitors. *Clinical oncohematology*. 2020;13(2):193–8. doi: 10.21320/2500-2139-2020-13-2-193-198. (In Russ)]
7. Mahon FX, Rea D, Guilhot J, et al. Discontinuation of imatinib in patients with chronic myeloid leukaemia who have maintained complete molecular remission for at least 2 years: the prospective, multicentre Stop Imatinib (STIM) trial. *Lancet Oncol*. 2010;11(11):1029–35. doi: 10.1016/S1470-2045(10)70233-3.
8. Saussele S, Richter J, Guilhot J, et al. Discontinuation of tyrosine kinase inhibitor therapy in chronic myeloid leukaemia (EURO-SKI): a prespecified interim analysis of a prospective, multicentre, non-randomised, trial. *Lancet Oncol*. 2018;19(6):747–57. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30192-X.
9. Closa L, Xicoy B, Zamora L, et al. Natural killer cell receptors and ligand variants modulate response to tyrosine kinase inhibitors in patients with chronic myeloid leukemia. *HLA*. 2022;99(2):93–104. doi: 10.1111/tan.14515.
10. Абакушина Е.В., Кузьмина Е.Г., Коваленко Е.И. Основные свойства и функции НК-клеток человека. *Иммунология*. 2012;33(4):220–5.
[Abakushina EV, Kuzmina EG, Kovalenko EI. The main characteristics and functions of human NK-cells. *Immunologiya*. 2012;33(4):220–5. (In Russ)]
11. Falco M, Moretta L, Moretta A, Bottino C. KIR and KIR ligand polymorphism: a new area for clinical applications? *Tissue Antigens*. 2013;82(6):363–73. doi: 10.1111/tan.12262.
12. Chiorean EG, Dylla SJ, Olsen K, et al. BCR/ABL alters the function of NK cells and the acquisition of killer immunoglobulin-like receptors (KIRs). *Blood*. 2003;101(9):3527–33. doi: 10.1182/blood-2002-04-1172.
13. Соколова Ю.В., Бубнова Л.Н., Бессмельцев С.С. Строение и функции иммуноглобулиноподобных рецепторов киллерных клеток в норме и патологии. *Medline*. 2010;11:635–57.
[Sokolova YuV, Bubnova LN, Bessmeltsev SS. Structure and functions of killer cell immunoglobulin-like receptors in normality and pathology. *Medline*. 2010;11:635–57. (In Russ)]
14. Trowsdale J. Genetic and functional relationships between MHC and NK receptor genes. *Immunity*. 2001;15(3):363–74. doi: 10.1016/s1074-7613(01)00197-2.
15. Marsh SGE, Parham P, Dupont B, et al. Killer-cell immunoglobulin-like receptors (KIR) nomenclature report, 2002. *Immunogenetics*. 2003;55(4):220–6. doi: 10.1007/s00251-003-0571-z.

16. IPD-KIR Database. (Internet) Available from: <https://www.ebi.ac.uk/ipd/kir/about/> (accessed 22.12.2022).
17. Lanier LL. NK cell receptors. *Annu Rev Immunol.* 1998;16(1):359–93. doi: 10.1146/annurev.immunol.16.1.359.
18. Vilches C, Parham P. KIR: diverse, rapidly evolving receptors of innate and adaptive immunity. *Annu Rev Immunol.* 2002;20:217–51. doi: 10.1146/annurev.immunol.20.092501.134942.
19. Stern M, Ruggeri L, Capanni M, et al. Human leukocyte antigens A23, A24, and A32 but not A25 are ligands for KIR3DL1. *Blood.* 2008;112(3):708–10. doi: 10.1182/blood-2008-02-137521.
20. Rajagopalan S, Long EO. KIR2DL4 (CD158d): an activation receptor for HLA-G. *Front Immunol.* 2012;3:258. doi: 10.3389/fimmu.2012.00258.
21. Garcia-Beltran WF, Holzemer A, Martrus G, et al. Open conformers of HLA-F are high-affinity ligands of the activating NK-cell receptor KIR3DS1. *Nat Immunol.* 2016;17(9):1067–74. doi: 10.1038/ni.3513.
22. Pierson BA, Miller JS. CD56+bright and CD56+dim natural killer cells in patients with chronic myelogenous leukemia progressively decrease in number, respond less to stimuli that recruit clonogenic natural killer cells, and exhibit decreased proliferation on a per cell basis. *Blood.* 1996;88(6):2279–87.
23. Nakajima H, Zhao R, Lund TC, et al. The BCR/ABL transgene causes abnormal NK cell differentiation and can be found in circulating NK cells of advanced phase chronic myelogenous leukemia patients. *J Immunol.* 2002;168(2):643–50. doi: 10.4049/jimmunol.168.2.643.
24. Mizoguchi I, Yoshimoto T, Katagiri S, et al. Sustained upregulation of effector natural killer cells in chronic myeloid leukemia after discontinuation of imatinib. *Cancer Sci.* 2013;104(9):1146–53. doi: 10.1111/cas.12216.
25. Imagawa J, Tanaka H, Okada M, et al. DADI Trial Group. Discontinuation of dasatinib in patients with chronic myeloid leukaemia who have maintained deep molecular response for longer than 1 year (DADI trial): A multicentre phase 2 trial. *Lancet Haematol.* 2015;2(12):528–35. doi: 10.1016/S2352-3026(15)00196-9.
26. Marin D, Gabriel IH, 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. doi: 10.1038/leu.2011.180.
27. Kreutzman A, Juvonen V, Kairisto V, et al. Mono/oligoclonal T and NK cells are common in chronic myeloid leukemia patients at diagnosis and expand during dasatinib therapy. *Blood.* 2010;116(5):772–82. doi: 10.1182/blood-2009-12-256800.
28. Ali S, Sergeant R, O'Brien SG, et al. Dasatinib may overcome the negative prognostic impact of KIR2DS1 in newly diagnosed patients with chronic myeloid leukemia. *Blood.* 2012;120(3):697–8. doi: 10.1182/blood-2012-04-421016.
29. Kreutzman A, Jaatinen T, Greco D, et al. Killer-cell immunoglobulin-like receptor gene profile predicts good molecular response to dasatinib therapy in chronic myeloid leukemia. *Exp Hematol.* 2012;40(11):906–13. doi: 10.1016/j.exphem.2012.07.007.
30. Ghio M, Contini P, Negrini S, et al. Soluble HLA-I-mediated secretion of TGF-beta1 by human NK cells and consequent down-regulation of anti-tumor cytolytic activity. *Eur J Immunol.* 2009;39(12):3459–68. doi: 10.1002/eji.200939728.
31. Yeung DT, Tang C, Vidovic L, et al. KIR2DL5B genotype predicts outcomes in CML patients treated with response-directed sequential imatinib/nilotinib strategy. *Blood.* 2015;126(25):2720–23. doi: 10.1182/blood-2015-07-655589.
32. Dumas PY, Berard E, Breal K, et al. Killer immunoglobulin-like receptor genotypes and chronic myeloid leukemia outcomes after imatinib cessation for treatment-free remission. *Cancer Med.* 2019;8(11):4976–85. doi: 10.1002/cam4.2371.
33. La Nasa G, Caocci G, Littera R, et al. Homozygosity for killer immunoglobulin-like receptor haplotype A predicts complete molecular response to treatment with tyrosine kinase inhibitors in chronic myeloid leukemia patients. *Exp Hematol.* 2013;41(5):424–31. doi: 10.1016/j.exphem.2013.01.008.
34. Caocci G, Martino B, Greco M, et al. Killer immunoglobulin-like receptors can predict TKI treatment-free remission in chronic myeloid leukemia patients. *Exp Hematol.* 2015;43(12):1015–8. doi: 10.1016/j.exphem.2015.08.004.
35. Ureshino H, Shindo T, Kojima H, et al. Allelic Polymorphisms of KIRs and HLAs Predict Favorable Responses to Tyrosine Kinase Inhibitors in CML. *Cancer Immunol Res.* 2018;6(6):745–54. doi: 10.1158/2326-6066.CCR-17-0462.
36. Verheyden S, Bernier M, Demanet C. Identification of natural killer cell receptor phenotypes associated with leukemia. *Leukemia.* 2004;18(12):2002–7. doi: 10.1038/sj.leu.2403525.
37. Middleton D, Diler AS, Meenagh A, et al. Killer immunoglobulin-like receptors (KIR2DL2 and/or KIR2DS2) in presence of their ligand (HLA-C1 group) protect against chronic myeloid leukemia. *Tissue Antigens.* 2009;73(6):553–60. doi: 10.1111/j.1399-0039.2009.01235x.
38. Naugler C, Liwski R. Human leukocyte antigen class I alleles and the risk of chronic myelogenous leukemia: a meta-analysis. *Leuk Lymphoma.* 2010;51(7):1288–92. doi: 10.3109/10428191003802340.
39. Michor F, Hughes TP, Iwasa Y, et al. Dynamics of chronic myeloid leukaemia. *Nature.* 2005;435(7046):1267–70. doi: 10.1038/nature03669.
40. Zhang B, Li M, McDonald T, et al. Microenvironmental protection of CML stem and progenitor cells from tyrosine kinase inhibitors through N-Cadherin and Wnt-b-catenin signaling. *Blood.* 2013;121(10):1824–38. doi: 10.1182/blood-2012-02-412890.
41. Li Y, Sun R. Tumor immunotherapy: New aspects of natural killer cells. *Chin J Cancer Res.* 2018;30(2):173–96. doi: 10.2147/j.issn.1000-9604.2018.02.02.
42. Khan M, Arooj S, Wang H. NK Cell-Based Immune Checkpoint Inhibition. *Front Immunol.* 2020;11:167. doi: 10.3389/fimmu.2020.00167.
43. Campiotti L, Suter MB, Guasti L, et al. Imatinib discontinuation in chronic myeloid leukaemia patients with undetectable BCR-ABL transcript level: a systematic review and a meta-analysis. *Eur J Cancer.* 2017;77:48–56. doi: 10.1016/j.ejca.2017.02.028.