

*Мартынкевич И. С., Мартыненко Л. С., Цыбакова Н. Ю., Иванова М. П.,
Волошин С. В., Абдулкадыров К. М.*

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства», Санкт-Петербург.

РОЛЬ ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКИХ МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ В ДИАГНОСТИКЕ И ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОГО ЛИМФОЛЕЙКОЗА

Клинические проявления и прогноз при хроническом лимфолейкозе (ХЛЛ) гетерогенны. Некоторые пациенты живут 20 и более лет, однако у 50% больных наблюдается быстрая прогрессия с последующим неблагоприятным исходом. Становится очевидным, что у этих пациентов терапию необходимо начинать, не дожидаясь прогрессии. И это обусловлено открытием новых прогностических маркеров, отражающих биологию опухолевых клеток. К одним из наиболее важных из них, обуславливающих неблагоприятное течение заболевания, относятся комплексный кариотип, делеция р53-гена (17p) и повреждения ATM-гена.

Целью нашего исследования была сравнительная характеристика частоты встречаемости цитогенетических аберраций у больных ХЛЛ в дебюте заболевания и на различных стадиях прогрессии заболевания.

Материалы и методы. В исследование включены 87 больных с хроническим лимфолейкозом (ХЛЛ), составивших две исследуемых группы: 60 пациентов с впервые диагностированным

ХЛЛ (группа 1) и 27 больных, обследованных на различных стадиях прогрессии заболевания (группа 2). По гендерному соотношению группы достоверно ($p=0,0034$) отличались друг от друга, 31 мужчина (51,7%) и 29 женщин (48,3%) в группе 1, тогда как в группе 2—16 мужчин (59%) и 11 женщин (41%). По возрасту, пациенты не отличались в группах, медиана составила 62 года и 59,3 года, соответственно. В то время как по уровню лейкоцитов были получены достоверные ($p=0,0412$) отличия между группами — $52,4 \times 10^9/\text{л}$ в 1 группе и $97,6 \times 10^9/\text{л}$ во 2 группе. У всех больных проводилось стандартное цитогенетическое исследование (СЦИ) клеток периферической крови, стимулированной В-митогенами (LPS, TPA), и FISH исследование с использованием зондов LSI ATM(11q22), LSI TP53(17p13.1), CEP12 и LSI 13q14 (Abbott).

Результаты. При цитогенетическом исследовании пациентов двух исследуемых групп нормальный кариотип определялся у 13 из 60 (21,7%) в группе 1 и у 13 (48,1%) из 27 пациентов группы 2. Как правило, выявленные хро-

мосомные aberrации были высокоспецифичными для лимфопролиферативных заболеваний в обеих группах и обнаружены у 47 (78,3%) из 60 и у 14 (51,9%) из 27 больных, соответственно. Чаще обнаруживались +12 хромосома — у 18 (30%) из 60 и у 4 (14,8%) из 27 больных; del(11q) в точке локализации прогностически значимого ATM-гена — у 14 (23,3%) из 60 и у 8 (29,6%) из 27 пациентов; аномалии 13 хромосомы — у 9 (15%) из 60 и у 5 (18,5%) из 27 исследуемых; делеция p53 гена — у 4 (6,7%) из 60 и у 3 (11,1%) из 27 больных, соответственно. При этом комплексные нарушения кариотипа обнаруживались у 12 (20%) из 60 пациентов в группе 1 и у 8 (29,6%) из 27 больных группы 2.

Сравнительный анализ цитогенетических результатов в двух изучаемых группах пациентов, полученных при проведении стандартного и молекулярно-цитогенетического FISH метода, не показали достоверных отличий в частоте вы-

явления нормального кариотипа ($p=0,0698$) и трисомии +12 хромосомы ($p=0,2330$). Однако aberrации, обуславливающие неблагоприятное течение заболевания (комплексный кариотип ($p=0,0250$); делеция ATM-гена ($p=0,0509$); делеция p53-гена ($p=0,0001$)), достоверно чаще встречались в группе резистентных пациентов в сравнении с впервые диагностированным ХЛЛ. Использование FISH анализа параллельно со стандартным кариотипированием позволило нам повысить выявляемость патологического кариотипа у больных ХЛЛ на 36%.

Таким образом, цитогенетические исследования, выполненные у больных ХЛЛ, позволяют выделить группу пациентов высокого риска с делецией p53 — и ATM-генов и комплексным кариотипом. В динамике заболевания проведение цитогенетических исследований необходимо для выявления клональной эволюции, свидетельствующей о прогрессии заболевания

Мисюрин А. В.^{1,2,3}, Кесаева Л. А.^{1,2}, Мисюрина Е. Н.^{1,2}, Крутов А. А.^{1,2}, Солдатова И. Н.^{1,2}, Кайсина К. С.¹

¹ ООО «ГеноТехнология», Москва.

² ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева МЗ РФ», Москва.

³ НИИ ЭД и ТО ФГБУ «РОИЦ им. Н. Н. Блохина» РАМН.

ЭКСПРЕССИЯ ГЕНА BCR-ABL ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ МИЕЛОПРОЛИФЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

В 2010 году мы обнаружили высокую частоту встречаемости экспрессии гена BCR-ABL (30%) в группе больных с длительно протекающими (более 5 лет) Jak2 V617F-положительными хроническими миелопролиферативными заболеваниями (хМПЗ) с признаками прогрессии и резистентности к терапии гидроксимочевинной и ИНФ-а (ЕНА 2010, #1504). Это свидетельствовало о том, что длительное течение Jak2 V617F-положительных хМПЗ предрасполагает к появлению дополнительного опухолевого клона с экспрессией химерного онкогена BCR-ABL, из-за чего заболевание прогрессирует и развивается резистентность к проводимой терапии. Недавно было опубликовано несколько случаев миелопролиферативных заболеваний, при которых наблюдалось сочетание мутации Jak2 V617F и экспрессии гена BCR-ABL. При этом некоторые авторы устанавливали своим больным диагноз BCR-ABL-положительного ХМЛ с дополнительной мутацией Jak2 V617F, другие — Jak2 V617F-положительного хМПЗ с дополнительной экспрессией гена BCR-ABL (Krämer A. (2007);

Conchon M. R. M. (2008); Jallades L. (2008); Laib S. (2009); Toogeh G. (2010); Bee P. C. (2010)). Отсутствие единого подхода к трактовке подобных случаев и различия мнений при установке диагноза может приводить к выбору неверной терапевтической тактики, поэтому феномен сочетания этих молекулярных маркеров у одного больного требует дальнейшего изучения. В настоящей работе нами был проведен анализ частоты встречаемости экспрессии гена BCR-ABL у первичных больных Jak2 V617F-положительной эритремией. Сочетание этих маркеров было обнаружено только у 2 из 55 больных (3,66%).

Таким образом, было обнаружено существенное различие ($p=0,003$) частот встречаемости сочетания экспрессии BCR-ABL и мутации Jak2 V617F у первичных больных эритремией в сравнении с длительно протекающими хМПЗ с признаками прогрессии и резистентности. Мы предположили, что причиной возникновения дополнительного клона с химерным геном BCR-ABL при хМПЗ может быть активация рекомбиназы V(D)J в результате повышенной напряженности