

**Nacionalinės mokslo programos „Sveikas senėjimas“
Mokslinio projekto
„Inovatyvių terapijų ir prognostinių įrankių, skirtų chemoterapijai
atsparios ūminės mieloleukemijos gydymui, sukūrimas”
(projekto Nr.: S-SEN-20-2)**

REKOMENDACIJA

Chemoterapijai atsparios ūminės mieloleukemijos prognostika

**Parengė prof. dr. (HP) Rūta Navakauskienė
Vilniaus universitetas
Gyvybės mokslų centras**

**Vilnius
2021**

Problematika

Ūmi mieloidinė leukemija (ŪML) – tai liga, pasireiškianti nekontroliuojamu nediferencijuotų, nenormalių kraujo ląstelių dauginimusi. Ši liga dažniausiai pasireiškia suaugusiems – vidutinis diagnozės amžius yra 68 metai. Su amžiumi žmogaus organizme genetinių pažeidimų kiekis didėja, taip pat didėja tikimybė, kad taisymo mechanizmai nesuveiks. Tokiu atveju sveikos kraujo ląstelės gali tapti vėžinėmis. Gydomo galimybės ir rekomendacijos priklauso nuo kelių veiksnių, įskaitant ŪML potipį, morfologiją ir citogenetiką, galimą šalutinį gydymo poveikį bei bendrą sveikatos būklę.

Šios ligos gydymo pagrindas yra intensyvi chemoterapija, kuri iš esmės nesikeitė nuo praeito amžiaus 8-ojo dešimtmečio. Be abejonės naujausi pažangūs molekulinės, genetinės, patologinės diagnostikos metodai ir gydymo strategijos padidino ŪML pacientų skaičių remisijos stadijoje. Tačiau pasveikti nuo leukemijos ne visada įmanoma. Kartais įprastu gydymu nepavyksta atsikratyti visų leukeminių ląstelių (gydymui atspari ŪML) arba pacientams atsinaujina liga praėjus tam tikram laikui po gydymo pabaigos (atkričio ŪML). Išgyvenamumas iki 5 metų yra maždaug 26 % vyresnio amžiaus ŪML pacientų grupėje.

Gydytojai nuolat ieško būdų, kaip gerinti gydymą bei anksčiau diagnozuoti ligas. Šiuo metu yra keletas diagnostinių testų vėžio nustatymui. Tačiau nėra jokių testų, naudojamų ŪML diagnostikai / prognostikai. Nustatyti prognostinius molekulinis žymenis ir suprasti jų biologiją yra pirmieji žingsniai link naujų ŪML diagnostikos priemonių ir / ar gydymo metodų sukūrimo.

Projekto rezultatai

Vykdamas LMT finansuojamą Nacionalinės mokslo programos „Sveikas senėjimas“ projektą „Inovatyvių terapijų ir prognostinių įrankių, skirtų chemoterapijai atsparios ūminės mieloleukemijos gydymui, sukūrimas“ (Nr. S-SEN-20-2) buvo iškeltas tikslas pagerinti leukemijos (ŪML), trumpinančios sveiko ir kokybiško gyvenimo trukmę, diagnostikos ir ligos eigos prognozavimo metodus. Projekto metu lyginome gydymui jautrius ir gydymui atsparius ūmios mieloidinės leukemijos pacientų kraujo ląstelių mėginius. Įvertinę kaulų čiulpų ląstelių genų

raišką, patvirtinome, kad gydymui atsparių ūmios mieloidinės leukemijos pacientų mėginiai pasižymi didesne onkogenų *MYC* ir *WT1*. Taip pat nustatėme, kad gydymui atspariems pacientams būdinga padidėjusi su metabolizmu susijusio geno *IDH1* bei sumažėjusi už ląstelės ciklo reguliaciją atsakingo *CDKN1A* geno raiška tiek diagnozės metu, tiek po gydymo.

Yra žinoma, kad vėžinės ląstelės pasižymi sutrikusia epigenetine reguliacija. Dėl šios priežasties įvertinome ir su epigenetine reguliacija susijusių genų raišką. Nustatėme, kad gydymui atsparūs pacientai pasižymėjo didesne *HDAC2* ir *TET1* genų raiška bei mažesne *GATAD2A* ir *KAT6A* genų raiška tiek diagnozės metu, tiek po gydymo.

Rekomendacija

Remiantis projekto metu gautais rezultatais, **rekomenduojame ūmios mieloidinės leukemijos diagnozės metu ir pacientų gydymo eigoje vertinti kaulų čiulpų ląstelių genų *MYC*, *WT1*, *IDH1*, *CDKN1A*, *HDAC2*, *TET1*, *GATAD2A* ir *KAT6A* raišką.** Manome, kad esant padidėjusiai *MYC*, *WT1*, *IDH1*, *HDAC2* ir *TET1* genų raiškai bei sumažėjusiai *CDKN1A*, *GATAD2A* ir *KAT6A* genų raiškai, yra didesnė tikimybė, kad toks pacientas bus atsparus standartinės chemoterapijos gydymui. Tokiais atvejais galėtų būti koreguojama taikoma gydymo strategija panaudojant kitokias vaistų dozes arba kombinacijas siekiant pagerinti paciento būklę.