

УДК: 616.155.393.8–036.12–085.277.3

Телегев Г. Д.¹, Гусева С. А.²,
Дубровская А. Н.¹, Дыбков М. В.¹

¹Институт молекулярной биологии и
генетики НАН Украины

²Киевская медицинская академия
последипломного образования имени
П.Л. Шутка

Ключевые слова: ингибитор
тирозинкиназы, STI 571,
филадельфийская хромосома,
лейкемия

ИНГИБИТОР ТИРОЗИНКИНАЗ STI 571 В ТЕРАПИИ РН'-ПОЗИТИВНЫХ ЛЕЙКЕМИЙ

Резюме. Главным фактором опухолевого роста лейкоэмических клеток, содержащих филадельфийскую хромосому, является белок BCR/ABL — продукт экспрессии гибридного гена *bcr/abl*. Именно особенности структуры данного белка в сочетании с измененной тирозинкиназной активностью определяют начало и характер заболевания. STI 571 является синтетическим низкомолекулярным ингибитором тирозинкиназной активности. Конкурируя с АТФ за участок связывания с тирозинкиназой (блокируя ее действие), STI 571 селективно подавляет рост BCR/ABL содержащих клеток *in vitro* и *in vivo*. Клинические испытания I и II фазы у больных с хронической лейкоемией показали эффективность его использования. Предполагается, что STI 571 вскоре будет одним из главных средств в лечении Рн' лейкоемий.

ВВЕДЕНИЕ

Наличие в клетках крови и костного мозга филадельфийской хромосомы (Ph) установлено при нескольких опухолях гемопоэтической системы. При хронической миелоидной лейкоемии (ХМЛ) она детектируется в 95% случаев [1]. При острой лимфобластной лейкоемии (ОЛЛ) она определяется у 2—10% детей и у 30—40% взрослых [2]. Ph хромосома детектирована в 2% случаев острой миелоидной лейкоемии. Кроме того, наличие Ph-хромосомы установлено при некоторых лимфомах и миеломной болезни.

Образование данной хромосомы обусловлено реципрокной транслокацией между 9 и 22 хромосомами *t(9;22)(q34;q11)*. В результате транслокации происходит образование гибридного гена *bcr/abl* (5'-участок гена *bcr* 22 хромосомы соединяется с 3' участком гена *abl* 9-й хромосомы) [3]. В зависимости от точки разрыва гена *bcr* экспрессия этого гена определяет формирование разных белков — p190, p210, p230 [4]. Функционирование этих белков определяет развитие клинической картины ОЛЛ (p190), ХМЛ (p210) и хронической нейтрофильной лейкоемии (p230).

Все эти белки отличаются лишь их NH₂ участком, представленного *bcr* частью гибридного гена, в то время как их COOH участок представлен одним и тем же участком гена *abl* [5]. Нормальный ген *abl* (*c-abl*) представляет собой клеточный гомолог вирусного онкогена (*v-abl*), присущий вирусу лейкоемии мышей (A-MuLV) [6].

Продукт экспрессии *c-abl* — белок ABL является тирозинкиназой, т.е. ферментом переносящим фосфат с аденозинтрифосфата (АТФ) на тирозиновые остатки в субстратных белках. Эта ферментная активность регулирует многие клеточные процессы — клеточную дифференцировку, пролиферацию, выживание [7]. ABL в составе гибридного белка BCR/ABL обладает конститутивно-активированной тирозинкиназной активностью, в несколько раз превышающей активность *c*-ABL [6].

Результаты многочисленных клинических и экспериментальных исследований (*in vivo* и *in vitro*) позволили отнести ген *bcr/abl* к классу онкогенов.

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ STI 571

Наличие хорошо охарактеризованного фактора BCR/ABL тирозинкиназы, определяющего развитие заболевания, делало перспективными усилия по его блокированию. Ранние попытки блокировать тирозинкиназную активность с помощью химических соединений были неэффективны в силу отсутствия специфичности действия этих веществ. Это объяснялось наличием высокой степени гомологичности в области АТФ-связывающего участка у всех тирозинкиназ. Тем не менее, в 1988 г. [1] были представлены несколько соединений, известных как тирфостины, обладавшие определенной специфичностью. Параллельные и последующие разработки Ciba-Geigy (Novartis) показали перспективность этого направления. Первоначально это были вещества с низкой эффективностью и избирательностью, относящиеся к 2-фениламинопиримидинам. Последующие доработки позволили оптимизировать специфичность действия этих веществ.

STI 571 (от англ. signal transduction inhibitor) (рис. 1) [12] был создан как специфический ингибитор рецептора фактора роста тромбоцитов (PDGF-R). Как оказалось, он обладал еще и способностью ингибировать ABL-тирозинкиназу и, как следствие, и онкогенный белок BCR/ABL. Белок BCR/ABL фосфорилирует тирозиновые остатки различных белков. При фосфорилировании АТФ связывается в АТФ-связывающем участке, происходит активация белка с последующим переносом фосфата на тирозин. STI 571, конкурируя с АТФ, блокирует АТФ связывающие участки, ограничивая фосфорилирование субстратов (рис. 2).

Наряду с блокированием ABL и PDGF-R STI 571 действует и на *c-kit* (рецептор фактора роста стволовых клеток — stem cell factor receptor) [13], а также на продукт Arg-гена [14].

Действуя на перечисленные киназы, ингибитор тем самым определяет действие и на те белковые субстраты и сигнальные пути, с которыми они взаимодействуют. Особенности структуры гибридного белка BCR/ABL, отличающие его от белка ABL, определяются не только конститутивно повышенной тирозинкиназной активностью

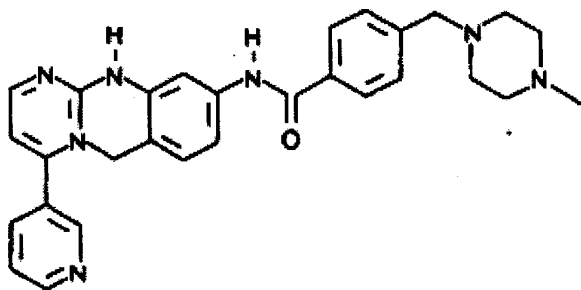


Рис.1. Структурная формула STI 571

[6] за счет, возможно, BCR части гибридного белка [15], но и характером его распределения в клетке. В отличие от c-ABL, BCR/ABL киназа не присутствует в ядре, а располагается в цитоплазме и около плазматической мембраны [16]. Она действует на сигнальные пути определяющие дифференцировку, пролиферацию и апоптоз клеток [17]. Ее действие отменяет зависимость гемопоэтических клеток от IL-3 [18], изменяет адгезивные свойства в культуре фибробластов [19], ингибирует апоптоз, действуя через PI-3 киназу и Akt [20, 21]. Ингибирование тирозинкиназной активности под влиянием STI 571 приводит к восстановлению нормального прохождения сигнала по этим путям, инициирует апоптоз [21—25], восстанавливает изменения активного цитоскелета и адгезию клеток [26, 27].

ПРОВЕРКА ДЕЙСТВИЯ STI 571

Первым этапом проверки ингибитора была оценка его действия на культуры клеток крови, экспрессирующих BCR/ABL [28,29]. Клетки мегакариоцитарного ростка, содержащие ген *bcr-abl* (культура MO7p210), погибали при обработке ингибитором в концентрации 1 – 10 $\mu\text{M/l}$ [29]. Эксперименты с культурами клеток больных ХМЛ показали значительное (до 98%) уменьшение количества *bcr/abl* образующихся колоний, в то время как развитие нормальных *bcr/abl* колоний при этом не нарушалось. Увеличение концентрации STI 571

до 10 $\mu\text{M/l}$ лишь незначительно угнетало их развитие, а при концентрации 50 $\mu\text{M/l}$ колониеобразующая активность угнеталась полностью, возможно, как считают авторы [30], за счет ингибирования другой тирозинкиназы c-kit. Эти данные хорошо коррелировали с оценкой уровня пролиферации различных BCR/ABL клеточных линий при обработке их ингибитором в концентрации 0,05—0,3 $\mu\text{M/l}$. При концентрации 1 $\mu\text{M/l}$ включение H^3 тимидина было на 95% меньше контрольного [13, 31]. Показано, что длительное воздействие ингибитора на опухолевые клетки, не оказывало токсического эффекта на нормальные клетки [28].

Ингибирующее действие STI 571 было подтверждено и на другом варианте Ph'-лейкемии, а именно на клетках культуры ОЛЛ, экспрессирующих p190 BCR/ABL, а также на бластных клетках больных ОЛЛ [32, 33]. Несмотря на то, что чувствительность к ингибитору клеток крови больных ХМЛ в хронической и в стадии бластного криза была одинаковой, эффект от воздействия был более длительным в первом случае [34]. Эти эксперименты, а также проверка препарата на мышах, позволили подобрать эффективную дозу ингибитора и определить схему его использования [35, 36].

Успешные лабораторные результаты определили начало клинической фазы исследований.

Главной целью I и II фаз клинических испытаний была оценка токсичности и лечебной эффективности STI 571 («Гливек», Novartis). Первый этап исследований проведен на 44 больных ХМЛ. Критериями отбора больных для этих исследований были хроническая стадия ХМЛ и резистентность пациентов к α -интерферону. Препарат принимался однократно per os. У больных, принимавших 140 мг препарата в сутки, отмечено снижение количества лейкоцитов более чем в два раза, а у пациентов принимавших 300 мг и более препарата в сутки — нормализация количества лейкоцитов и эритроцитов уже в течение первого месяца. Цитогенетический эффект отмечали у 45% больных (из них 10% имели полный цитогенетический ответ) [37]. При этой дозе концентрация вещества в плазме крови составляла ~ 1 $\mu\text{M/l}$, т.е. соответствовала эффективной концентрации при его тестирова-

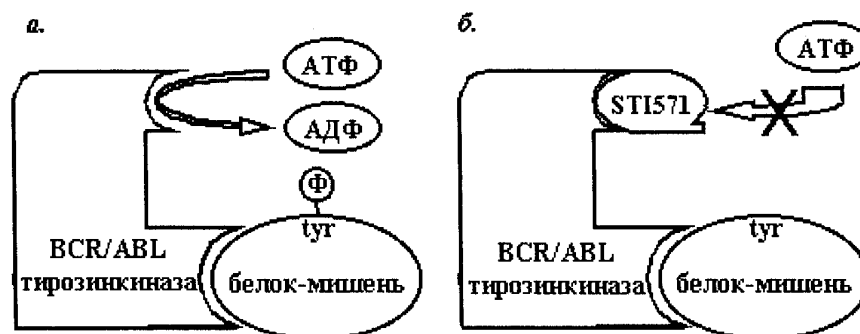


Рис. 2. Механизм действия STI 571:

- BCR/ABL тирозинкиназа связывает АТФ и фосфорилирует тирозиновые остатки в клетках мишенях, определяя активацию белка;
- STI 571, занимая место АТФ в АТФ-связывающем участке, блокирует фосфорилирование белков-мишеней, препятствуя развитию лейкемии.

нии на культурах клеток. Концентрация вещества снижалась вдвое в течение 13—16 часов.

Последующие клинические испытания, с привлечением большего числа больных подтвердили первоначальные результаты.

В 2001 году опубликованы результаты исследований Druker и соавторов [38] об эффективности и безопасности специфического ингибитора BCR/ABL тирозинкиназы при ХМЛ.

Для исследования было отобрано 83 больных ХМЛ в хронической фазе (наличие менее чем 15% бластных клеток или базофильных лейкоцитов в периферической крови или костном мозге). У всех больных, включенных в протокол, ранее проводилась альфа-интерферонотерапия, неудача которой определялась отсутствием полного гематологического ответа после трех месяцев лечения (гематологическая резистентность) и цитогенетического ответа после одного года лечения альфа-интерфероном (цитогенетическая резистентность), либо наличием гематологических и цитогенетических рецидивов.

Основной целью исследования было определение дозировки безопасности и переносимости STI 571. Доза STI 571 колебалась от 25 до 1000 мг в день, препарат принимали внутрь. Дозы препарата по 400 и 500 мг принимали дважды в день.

Оценка безопасности включала регистрацию побочных явлений, гематологический и биохимический мониторинг. Токсичность оценивалась в соответствии с Критериями Токсичности Национального Института Рака [39].

Гематологический ответ оценивали при снижении на 50% количества лейкоцитов по отношению к базовому показателю, которое поддерживалось на протяжении двух недель. Полный гематологический ответ оценивали снижением количества лейкоцитов до уровня менее чем $10,0 \times 10^9/\text{л}$ и снижением количества тромбоцитов

до $450,0 \times 10^9/\text{л}$ и менее. Такой уровень клеток должен сохраняться на протяжении четырех недель.

Цитогенетический ответ определялся процентным соотношением Ph⁺ клеток в метафазе, в костном мозге. В зависимости от количества Ph-положительных клеток цитогенетический ответ расценивали как:

- полный — отсутствие Ph⁺ клеток
- частичный — 1—35 % Ph⁺ клеток
- незначительный — 36—65% Ph⁺ клеток
- отсутствующий — более 65% Ph⁺ клеток

Все пациенты принимали продолжительную терапию STI 571 до появления тяжелых побочных явлений или прогрессирования заболевания. Средняя продолжительность лечения STI 571 составила 310 дней (17—607). Половина больных была исключена из исследования на протяжении первых двух месяцев, так как у них на фоне лечения наблюдалось повышение количества лейкоцитов или тромбоцитов, требующие цитостатической терапии.

Анализ клинических данных установил, что STI 571 (Гливек) хорошо переносился. Частота побочных эффектов, связанных с приемом STI 571, представлена в таблице 1. Наиболее частыми побочными эффектами, возникающими на фоне приема STI 571, были тошнота, отеки, миалгия и диарея. Большинство из этих побочных эффектов носили умеренный характер. Миелосупрессия, возникающая у 25% пациентов, не требовала прекращения лечения. В подобных ситуациях миелосупрессия контролировалась временным снижением дозы или приостановкой лечения.

При проведении данной фазы клинических испытаний Druker и соавторы не выявили максимально переносимую дозу STI 571, однако уничтожающие *in vitro* клетки ХМЛ уровни, соответствовали дозе в 400 мг, при которой наиболее часто развивался клинический ответ. Было обнаружено, что при дозе 400 мг существует значительное

Таблица 1

Побочные эффекты, связанные с приемом препарата STI 571* в различных дозировках

Побочный эффект	250–140 мг		200–300 мг		350–500 мг		600–100 мг		Всего n=83 степени 1–4	
	степень 1 или 2	степень 3 или 4	степень 1 или 2	степень 3 или 4	степень 1 или 2	степень 3 или 4	степень 1 или 2	степень 3 или 4	абс	%
Тошнота	21	0	30	0	50	0	59	0	36	43
Миалгия	21	0	52	0	33	6	28	14	34	41
Отеки	21	0	22	0	33	0	55	7	32	39
Диарея	14	0	4	0	33	0	38	3	21	25
Усталость	14	0	22	0	11	0	24	3	17	20
Сыпь	7	0	17	0	11	0	28	3	16	19
Диспепсия	14	0	13	0	28	0	17	0	15	18
Рвота	0	0	13	0	11	0	34	0	15	18
Тромбоцитопения	0	0	4	0	11	6	7	24	13	16
Нейтропения	0	0	9	4	6	6	0	24	12	14
Артралгия	0	0	4	0	6	0	28	3	11	13

* — побочные эффекты были связаны с приемом STI 571 и отмечались у 10% пациентов. Степень 1 означает слабый побочный эффект; 2 — умеренный; 3 — тяжелый; 4 — угрожающий жизни побочный эффект.

ингибирование ферментативной функции белка BCR/ABL, что подтверждалось сниженной фосфорилицией CRLL, субстрата белка BCR/ABL. Именно поэтому Druker и соавт. [38] для проведения дальнейших исследований рекомендуют дозу 400 мг и более.

Гематологический ответ наблюдался у всех больных, принимавших ежедневно 140 мг STI 571 и более (табл. 2). Представленные данные убедительно показывают, что наиболее часто полный гематологический ответ наблюдался при увеличении дозы с 85 до 250 мг и достигал 98% у больных, получавших 300 мг препарата. Обычно гематологический ответ регистрировался через 4 недели после начала терапии. Анализы крови возвращались к нормальным показателям в течение первого месяца лечения и оставались в пределах нормальных показателей независимо от достижения пациентами цитогенетического ответа. Это свидетельствует о том, что ингибирование BCR/ABL тирозинкиназы приводит к восстановлению нормального регуляторного поведения лейкоэмического клона.

Цитогенетический ответ был отмечен у 29 из 54 пациентов (54%), принимавших STI 571 в дозе 300 мг в сутки, а у 7 из них была достигнута полная цитогенетическая ремиссия. Самый ранний цитогенетический ответ был отмечен через 2 месяца после начала терапии STI 571, а самый поздний — через 10 месяцев. Цитогенетический ответ при применении STI 571 развивался раньше, чем при интерферонотерапии.

Целью следующего этапа клинических испытаний STI 571 было определение противолейкемического действия и безопасности препарата у больных ХМЛ в фазе бластного криза или при ОЛЛ с Ph⁺-хромосомой. Для исследований было отобрано 58 больных. Пациенты с лимфоидным бластным кризом и Ph⁺-ОЛЛ были сгруппированы вместе. У 38 больных определен миелоидный вариант ХМЛ.

Лечение STI 571 начиналось через 24 часа после прекращения приема гидроксимочевины и не ранее, чем через 4 недели после окончания стандартной химиотерапии.

В каждую группу входили 7–8 пациентов, которые принимали STI 571 внутрь один раз в день за исключением доз 800 и 100 мг, которые принимали 2 раза в день по 400 и 500 мг за прием.

Таблица 2

Гематологический ответ у больных ХМЛ, принимавших STI 571

Доза, мг/сутки	Количество больных	Количество больных с ответом		Количество больных с полным ответом	
		абс.	%	абс.	%
25–50	6	2	33	0	0
85	4	2	50	1	25
140	3	3	100	1	33
200–250	16	16	100	9	56
300–1000	54	54	100	53	98
Всего	83	77	93	64	77

Анализ полученных данных [35, 38, 40] показал, что из 38 пациентов с миелоидным вариантом бластного криза у 4-х наблюдалась полная гематологическая ремиссия, а у 17 больных зарегистрировано снижение количества бластных элементов в костном мозге (табл. 3). Из 20 пациентов с лимфоидным вариантом бластного криза и Ph⁺-ОЛЛ у 4 (20) наблюдалась полная гематологическая ремиссия, а у 50% больных зарегистрирована положительная динамика в костном мозге (табл. 4).

Средняя продолжительность лечения составила 74 дня. Из 21 больных с миелоидным бластным кризом, которые ответили на лечение STI 571, у 9 человек через 42–194 дней (в среднем 84) после начала терапии развился рецидив. Из 14 пациентов с лимфоидным вариантом бластного криза у 12 развился рецидив в среднем через 58 дней. Цитогенетические ответы отмечались у 7 из 58 пациентов (12%): у 5 больных зарегистрирована полная, а у двух — частичная цитогенетическая ремиссия.

Несмотря на то, что лабораторные и клинические испытания позволяют отнести STI 571 к перспективному и, по-видимому, в скором времени, широко используемому препарату, уже сейчас рассматриваются варианты его использования вместе с другими средствами. Это обусловлено стремлением повысить эффективность его действия, преодолеть возможное развитие устойчивых к его действию клонов.

Устойчивость к STI 571 достаточно редкий феномен, она может быть обусловлена многими факторами, однако резистентность к STI 571 определена пока только на культурах клеток. В устойчивых к ингибитору клетках определяли увеличение количества онкобелка, амплификацию онкогена *bcr/abl*, а также повышение уровня экспрессии гена *bcr/abl* и генов лекарственной устойчивости [41–43]. Возможны и другие причины устойчивости — повышение деградации вещества в клетке, связывание с компонентами плазмы [44]. Gambacorti-Passerini и соавторы [44] показали, что устойчивость к ингибитору не связана с изменениями в Abl-тирозинкиназном домене.

Действие STI 571 изучали на Ph⁺-культурах в сочетании с другими цитостатическими препаратами [45]. Показано усиление терапевтического действия для всех цитостатических (за исключением метотрексата) препаратов. Наиболее оптимальным было сочетание с альфа-интерфероном и винкристином [46], с цитарабином и этопозидом [47] и даунорубомином [48–50].

Таким образом, понимание природы патологического процесса и выделение главного этиологического фактора (белка BCR/ABL) при Ph-положительных лейкомиях определило разработку и клинические исследования веществ, блокирующих его действие. Эксперименты *in vitro*, а также клинические испытания ингибитора тирозинкиназы STI 571 показали перспективность его терапевтического использования. Ингибирование тирозинкиназной активности приводит к торможению роста и жизнеспособности трансформированных клеток, определяет развитие апоптоза, восстановление гематологических показателей. Проходящие сейчас клинические испытания позволяют определить наиболее оптимальные протоколы его

Таблиця 3

**Ответы на терапию STI 571 у пациентов с миелоидным
вариантом бластного криза**

Доза, мг/сутки	Количе- ство больных	Количество больных с полным гематологи- ческим ответом	Количество больных с ответом в костном мозге	
			до 5% бластных клеток	6—15% бластных клеток
300	6	0	1	1
400	4	1	0	1
500	5	1	1	2
600	8	0	2	1
750	7	2	1	2
800	7	0	3	1
1000	1	0	0	1
Всего: количество (%)	38 (100)	4 (11)	8 (21)	9 (24)

Таблиця 4

**Ответы на терапию STI 571 у пациентов
с лимфоидным вариантом бластного криза**

Доза, мг/сутки	Количе- ство больных	Количество больных с полным гематологи- ческим ответом	Количество больных с ответом в костном мозге	
			до 5% бластных клеток	6—15% бластных клеток
300	2	0	1	0
400	4	0	2	1
500	4	1	0	1
600	2	1	0	1
750	2	0	1	0
800	1	0	1	0
1000	5	2	2	0
Всего: количество (%)	20(100)	4 (20)	7 (35)	3 (15)

использования, в сочетании с другими препаратами [51,52]. Перспективным может оказаться использование препарата для обработки костного мозга для последующей трансплантации [45]. Ингибирующее действие и на другие тирозинкиназы (ARG, PDGFR, c-kit и др.) позволяет использовать препарат для терапии других лейкозий, включающих перестройки (TEL/Abl, TEL/PDGFR, TEL/ARG) [53]. Разработка и использование других целевых ингибиторов, направленных на другие элементы патологического процесса позволит расширить эффективное поле терапевтического воздействия.

ЛИТЕРАТУРА

1. Телегеев Г. Д., Колийчук А. Н., Дыбков М. В. Роль белка Bcr/Abl в лейкогенезе. Экспериментальная онкология 1999; 21: 182—194.
2. Amarante-Mendes G. P. et al. Bcr-Abl exerts its antiapoptotic effect against diverse apoptotic stimuli through blockage of mitochondrial release of cytochrome card activation of caspase 3. Blood 1998; 91: 1700—1705.

3. Beran M., Cao X., Estrov Z. et al. Selective inhibition of cell proliferation and BCR-ABL phosphorylation in acute lymphoblastic leukemia cells expressing Mr 190000 BCR-ABL protein by a tyrosine kinase inhibitor (CGP57148). Clin. Cancer Res. 1998; 4: 1661—1672.

4. Cancer Therapy Evaluation Program. Common toxicity criteria. Bethesda, Md.: National Cancer Institute, March 1998

5. Carrol M., Ohno-Jones S., Tamura S. et al. CGP 57148, a tyrosine kinase inhibitor, inhibits the growth of cells expressing BCR-ABL, TEL-ABL, and TEL-PDGFR fusion proteins. Blood 1997; 90: 4947—4952.

6. Daley G. D., Van Etten R. A., Jackson P. K. et al. Nonmyristylated Abl proteins transform a factor-dependent hematopoietic cell line. Mol. Cell. Biol. 1992; 12: 1864—1871.

7. Dan S., Naito M., Tsuruo T. Selective induction of apoptosis in Philadelphia chromosome-positive chronic myelogenous leukemia cells by an inhibitor of BCR-ABL tyrosine kinase CGP57148. Cell Death Differ 1998; 5: 710—715.

8. Davis R. L., Konopka J. B., Witte O. N. Activation of the c-abl oncogene by viral transduction or chromosomal translocation generates altered c-abl proteins with similar in vitro kinase properties. Mol. Cell. Biol. 1985; 5: 204—213.

9. Deininger M. W., Goldman J. M., Lydon N. et al. The tyrosine kinase CGP57148B selectively inhibits the growth of BCR-ABL-positive cells. Blood 1997; 90: 3691—3698.

10. Deininger M. W. N., Vieira S., Mendiola R. et al. BCR-ABL tyrosine kinase activity regulates the expression of multiple genes implicated in the pathogenesis of chronic myeloid leukemia. Cancer Research 2000; 60: 2049—2055.

11. Druker B. J., Lydon N. B. Lessons learned from the development of an Abl tyrosine kinase inhibitor for chronic myelogenous leukemia. J. Clin. Invest. 2000; 105: 37.

12. Druker B. J., Talpaz M., Resta D. et al. Clinical efficacy and safety of an ABL specific tyrosine kinase inhibitor as targeted therapy for chronic myelogenous leukemia. Blood 1999; 94, 10(suppl 1):368a.

13. Druker B. J., Talpaz M., Resta D. et al. Activity of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in the blast crisis of chronic myeloid leukemia and acute lymphoblastic leukemia with the Philadelphia chromosome. N. Engl. J. Med. 2001; 344: 1038—1042.

14. Druker B. J., Talpaz M., Resta D. et al. Efficacy and safety of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in chronic myeloid leukemia. N. Engl. J. Med. 2001; 344: 1031—1037.

15. Druker B. J., Tamura S., Buchdunger E. et al. Effect of a selective inhibitor of the Abl tyrosine kinase on the growth of BCR-Abl positive cells. Nat. Med. 1996; 2: 561—566.

16. Fang G., Kim C. N., Perkins C. L. et al. CGP57148B (STI 571) induces differentiation and apoptosis and sensitizes Bcr-Abl positive human leukemia cells to apoptosis due to antileukemic drugs. Blood 2000; 96: 2246—2253.

17. Gambacorti-Passerini C., Barni R., Marchesi E. et al. Sensitivity to the abl inhibitor STI571 in fresh leukaemic cells obtained from chronic myelogenous leukaemia patients in different stages of disease. Br. J. Haematol 2001; 112: 972—974.

18. Gambacorti-Passerini C., Barri R., le Goutre P. et al. Role of alpha 1 acid glycoprotein in the in vivo resistance of human BCR-ABL(+) leukemic cells to the abl inhibitor STI571. J. Nat. Cancer Inst 2000; 92: 1641—1650.

19. Gambacorti-Passerini C., le Coutre P., Mologni L. et al. Inhibition of the ABL kinase activity blocks the proliferation of BCR/ABL leukemic cells and induces apoptosis. Blood Cells Mol. Dis. 1997; 23: 380—394.

20. Gaston I., Stenberg P. E., Bhat A., Druker B. J. Abl kinase but not PI 3-kinase links to the cytoskeletal defects in BCR-Abl transformed cells. Experimental Hematology 2000; 28: 77—86.

21. Gishizky M. L. Molecular mechanisms of Bcr-Abl-induced oncogenes. *Cytokines and Molecular Therapy* 1986; 2: 251—261.
22. Heinrich M. C., Griffith D. J., Druker B. J. et al. Inhibition of c-kit receptor tyrosine kinase activity by STI571, a selective tyrosine kinase inhibitor. *Blood* 2000; 90: 925—932.
23. Kano Y., Akutsu M., Tsunoda S. In vitro cytotoxic effects of a tyrosine kinase inhibitor STI571 in combination with commonly used anti-leukemic agents. *Blood* 2001; 97: 1999—2007.
24. Kasper B., Fruehauf S., Schiedlmeier B. et al. Favorable therapeutic index of a p210 (BCR-ABL)—specific tyrosine kinase inhibitor: activity on lineage committed and primitive chronic myelogenous leukemia progenitors. *Cancer Chemother Pharmacol.* 1999; 44: 433—438.
25. Kawaguchi Y., Jinnai I., Nagai K. et al. Effect of a selective Abl tyrosine kinase inhibitor STI571, on in vitro growth of BCR-ABL-positive acute lymphoblastic leukemia cells. *Leukemia* 2001; 15: 590—594.
26. le Coutre P., Mologni L., Cleris L. et al. In vivo eradication of human BCR/ABL-positive leukemia cells with an Abl kinase inhibitor. *J. Nat. Cancer Inst.* 1999; 91: 163—168.
27. le Coutre P., Tassi E., Varella-Garcia M. et al. Induction of resistance to the Abelson inhibitor STI571 in human leukemic cells through gene amplification. *Blood* 2000; 95: 1758—1766.
28. Mahon F. X., Deininger M. W., Schultheis B., Melo J. V. Selection and characterization of BCR-ABL positive cell lines with differential sensitivity to the tyrosine kinase inhibitor STI571: diverse mechanisms of resistance. *Blood* 2000; 96: 1070—1079.
29. Maurer J., Jansen J. W., Thiel E. et al. Detection of chimeric BCR-ABL genes in acute lymphoblastic leukemia by the polymerase chain reaction. *Lancet* 1991; 8749: 1055—1058.
30. Mauro M. J., Druker B. J. Chronic myelogenous leukemia. *Current Opinion in Oncology* 2001; 13: 3—7.
31. Mc Whirter J. R., Galasso D. L., Wang J. Y. J. A coiled-coil oligomerization domain of Bcr is essential for the transforming function of BCR- Abl oncoproteins. *Mol. Cell. Biol.* 1993; 13: 7587.
32. Mc Whirter J. R., Wang J. Y. An actin-binding function contributes to transformation by the Bcr-Abl oncoprotein of Philadelphia chromosome human leukemias. *EMBOJ* 1993; 12: 1533—1546.
33. Melo J. V. The diversity of BCR-ABL fusion proteins and their relationship to leukemia phenotype. *Blood* 1996; 88: 2375—2384.
34. Nowell P. C., Hungerford D. A. A minute chromosome in human chronic granulocytic leukemia. *Science* 1960; 132: 1497—1499.
35. O'Dwyer M. E., Druker B. J. Status of bcr-abl tyrosine kinase inhibitor in chronic myelogenous leukemia. *Current Opinion in Oncology* 2000; 12: 594—597.
36. Oetzel C., Jonuleit T., Gotz A. et al. The tyrosine kinase inhibitor CGP57148(STI571) induced apoptosis in BCR-ABL positive cells by down-regulating BCL-X. *Clin. Cancer. Res.* 2000; 6: 1958—1968.
37. Okuda K., Weisberg E., Gilliland D. G., Griffin J. D. ARG tyrosine kinase activity is inhibited by STI571. *Blood* 2001; 97: 2440—2448.
38. Pear WS, Miller JP, Xu L. et al. Efficient and rapid induction of a chronic myelogenous leukemia-like myeloproliferative disease in mice receiving p210 bcr/abl-transduced bone marrow. *Blood* 1998; 92: 3780—3792.
39. Renshaw M. W., McWhirter J. R., Wang J. Y. The human leukemia oncogene bcr-abl abrogates the anchorage requirement but not the growth factor requirement for the proliferation. *Mol. Cell. Biol.* 1995; 15: 1285—1293.
40. Rowley J. D. A new consistent chromosomal abnormality in chronic myelogenous leukemia identified by quinacrine fluorescence and Giemsa staining. *Nature* 1973; 243: 290—293.
41. Sattler M., Verma S., Byrne C. H., Griffin J. D. BCR/ABL directly inhibits expression of SHIP an SH₂-containing polyinositol-5 phosphatase involved in the regulation of hematopoiesis. *Mol. Cell. Biol.* 1999; 19: 7473—7480.
42. Sawyers Ch. L. Chronic myeloid leukemia. *The New England Journal of Medicine* 1999; 340: 1330—1340.
43. Skorski T., Bellacosa A., Nieborowska-Skorska M. et al. Transformation of hematopoietic cells by BCR/ABL requires activation of a PI-3k/Akt-dependent pathway. *EMBOJ* 1997; 16: 6151—6161.
44. Sun X., Layton J. E., Elefanty A., Lieschke G. J. Comprasion of effects of the tyrosine kinase inhibitors AG957, AG490 and STI571 on BCR/ABL-expressing cells, demonstrating synergy between AG490 and STI571. *Blood* 2001; 97: 2008—2015.
45. Talpaz M., Sawyers C. L., Kantarjian H. et al. Activity of an ABL specific tyrosine kinase inhibitor in patients with Bcr-Abl positive acute leukemias, including chronic myelogenous leukemia in blast crisis. *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* 2000; 18: 4a.
46. Thiesing J. T., Ohno-Jones S., Kolibaba K. S., Druker B. J. Efficacy of STI571, an abl tyrosine kinase inhibitor, in conjunction with other antileukemic agents against bcr-abl - positive cells. *Blood* 2000; 96: 3195—3159.
47. Topaly J., Zeller W. J., Fruehauf S. Synergistic activity of the new Abl-specific tyrosine kinase inhibitor STI571 and chemotherapeutic drugs on BCR-ABL positive chronic myelogenous leukemia cells. *Leukemia* 2001; 15: 342—347.
48. Vigneri P., Wang J. Y. J. Induction of apoptosis in chronic myelogenous leukemia cells through nuclear entrapment of BCR-ABL tyrosine kinase. *Nature Medicine* 2001; 722: 228—234.
49. Waller C. F., Ali M., Heinzinger M., Lange W. Growth inhibition of Ph+ progenitor cells from CML patients using the tyrosine kinase inhibitor CGP 57148B. *Anticancer Res.* 2000; 20(2A): 809—814.
50. Wang J. Y. J. Regulation of cell death by the Abl tyrosine kinase. *Oncogene* 2000; 20: 5643—5650.
51. Warmuth M., Darhauser-Riedl S., Hallek M. Molecular pathogenesis of chronic myeloid leukemia: implications for a new therapeutic strategies. *Ann. Hematol.* 1999; 78: 49—64.
52. Weisberg E., Griffin J. D. Mechanism of resistance to the Abl tyrosine kinase inhibitor STI571 in BCR/ABL-transformed hematopoietic cell lines. *Blood* 2000; 11: 3498—3905.
53. Yaish P., Gazit A., Gilon C. et al. Blocking of EGF-dependent cell proliferation by EGF receptor kinase inhibitors. *Science* 1998; 242: 933—935.

ІНГІБІТОР ТИРОЗИНКИНАЗ STI 571 В ТЕРАПІЇ РН' ЛЕЙКЕМІЙ

Телегесв Г. Д., Гусєва С. А.,
Дубровська А. М., Дибков М. В.

Резюме. Головним фактором пухлинного росту лейкоцидних клітин, які мають філадельфійську хромосому, є білок BCR/ABL — продукт експресії гібридного гена bcr/abl. Саме особливості структури даного білка в поєднанні зі зміненою тирозинкіназною активністю визначають початок та характер захворювання. STI 571 синтетичний низькомолекулярний інгібітор тирозинкіназної активності. Конкуруючи з АТФ за ділянку зв'язування з тирозинкіназою (блокуючи її дію), він селективно пригнічує ріст in vitro та in vivo клітин, що містять BCR/ABL. Клінічні випробування I та II фази у хворих на хронічну

лейкемію показали ефективність його застосування. Вважається, що STI 571 невдовзі буде одним із головних засобів лікування Ph⁺ лейкемій.

Ключові слова: *інгібітор тирозинкінази, STI 571, філадельфійська хромосома, лейкемія*

TYROSINE KINASE INHIBITOR STI 571 IN TREATMENT OF PH⁺ LEUKEMIAS

Telegeev G., Guseva S.,
Dubrovskaya A., Dybkov M.

Summary: The principal factor of tumor development in Ph-positive leukemias is hybrid BCR/ABL protein, product of expression of bcr/abl fused gene. Namely the peculiarities of this protein in addition to deregulated tyrosine kinase activity determine the beginning and the character of disease. STI 571 is a target small molecular weight inhibitor of tyrosine kinase. Blocking ATP binding side in a kinase domain it inhibits selectively the growth of BCR/ABL cells in vitro

and in vivo. In 1 and 2 phase of clinical trials encouraging results have been obtained suggesting that STI 571 may soon need to be incorporated into treatment algorithm for Ph-leukemias.

Key words: *tyrosine kinase inhibitors, STI 571, Philadelphia chromosome, chronic myelogenous leukemia*

Адрес для переписки:

Телегеев Геннадий Дмитриевич.
ул. акад. Заболотного, 150
Київ, Україна, 03143
Институт молекулярной биологии и генетики НАН Украины
e-mail: maliuta@imbg.org.ua

Гусева Светлана Анатольевна
Київ, Дорогожицька, 9
Киевская медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, кафедра гематологии и трансфузиологии
Тел. 213-16-61

КИЇВСЬКА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ ІМ. П. Л. ШУПИКА МОЗ УКРАЇНИ
ІНСТИТУТ ГЕМАТОЛОГІЇ ТА ТРАНСФУЗІОЛОГІЇ АМН УКРАЇНИ
НАУКОВИЙ ЦЕНТР РАДІАЦІЙНОЇ МЕДИЦИНИ АМН УКРАЇНИ
ІНСТИТУТ ПАТОЛОГІЇ КРОВІ ТА ТРАНСФУЗІЙНОЇ МЕДИЦИНИ АМН УКРАЇНИ

УКРАИНСКИЙ ЖУРНАЛ
ГЕМАТОЛОГИИ И ТРАНСФУЗИОЛОГИИ

UKRAINIAN JOURNAL
OF HEMATOLOGY AND TRANSFUSIOLOGY

УКРАЇНСЬКИЙ ЖУРНАЛ ГЕМАТОЛОГІЇ ТА ТРАНСФУЗІОЛОГІЇ

3(1)' 2001

Головний редактор С. А. ГУСЕВА

Редакційна колегія:

К. М. Абдулкадіров (*Росія*), Д. А. Базика, В. Г. Бебешко, К. М. Брусова,
Я. І. Виговська (*заступник редактора*), С. М. Гайдукова, С. В. Дейнека,
І. В. Дзюблик, Г. М. Драник, М. О. Дружина, І. С. Дягіль, Л. М. Ісакова,
В. І. Кліменко, Ю. Й. Кудрявець, Г. М. Липкан, В. О. Логінський, З. В. Масляк,
В. Л. Матлан, Ж. М. Мінченко, В. Л. Новак, П. М. Перехрестенко, А. Ф. Романова,
І. О. Смірнова, М. В. Суховій, А. В. Старіков, А. С. Тимченко (*заступник редактора*),
Н. М. Третяк, О. О. Федоровська, Н. В. Харченко, А. А. Чумак, К. М. Шатрова, Я. В. Шпарик

Редакційна рада: Д. Ф. Глузман, І. С. Зозуля, Є. О. Селіванов (*Росія*), Ч. Шимоне Тачик
(*Угорщина*)

Секретаріат: В. Г. Косінова (*відповідальний секретар*), Л. М. Лукавецький

Рекомендовано

Вченою радою Київської медичної академії післядипломної освіти ім. П. Л. Шупика МОЗ
України

Протокол № 9 від 14.11.2001 р.

Генеральний спонсор

Представництво "ЕГІС Рг" в Україні

01133, м. Київ, Лабораторний провулок, 1, тел.: (044) 252-80-93, 252-88-73

Офіційний спонсор

"BIOtechna UAB"

02068, м. Київ, вул. Княжий Затон, 7а, тел. (044) 531-59-81,

офіційний дистриб'ютор, ООО "Анна", тел. (044) 417-57-97

Адреса редакції

04112, м. Київ, вул. Дорогожицька, 9, тел. (044) 213-16-61, факс (044) 295-40-41, 452-01-48

Свідоцтво про державну реєстрацію КВ № 5168 від 31.05.2001 р.

"Український журнал гематології та трансфузіології" можна передплатити у будь-якому
відділенні поштового зв'язку

Передплатний індекс журналу — 23871

Підп. до друку 27.11.2001. Формат 60 × 80¹/₈. Папір офс. Гарнітура "Таймс".

Друк офс. Ум. друк. арк. 7,0. Обл.-вид. арк. 8,9. Тираж 1000 прим. Зам. 1-361.

Видавництво "Логос", 01030, Київ-30, вул. Богдана Хмельницького, 10

Свідоцтво ДК № 201 від 27.09.2000 р.

ВАТ "Книжкова друкарня наукової книги"

04107, Київ-107, вул. Багговутівська, 17-21.

Цілковите або часткове розмножування в будь-який спосіб матеріалів, опублікованих у цьому
виданні, допускається лише з письмового дозволу редакції.

Відповідальність за зміст рекламних матеріалів несе рекламодавець.

© Редакція журналу, 2001

ЗМІСТ

ПЕРЕДОВА СТАТТЯ

<i>Бебешко В. Г., Базика Д. А., Талько В. В., Клименко В. І., Брусова К. М., Чумак А. А., Галкина С. Г., Дягіль І. С., Бєляєва Н. В., Мишченко Ж. М., Білько Н. М.</i> РАДІАЦІЙНА ІМУНОГЕМАТОЛОГІЯ ПІСЛЯ ЧОРНОБИЛЮ — ДОСВІД, РЕАЛІЇ, ПЕРСПЕКТИВИ (ДО 15-РІЧЧЯ НАУКОВОГО ЦЕНТРУ РАДІАЦІЙНОЇ МЕДИЦИНИ АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ)	6
--	---

ОГЛЯД

<i>Телегесв Г. Д., Гусєва С. А., Дубровська А. М., Дибков М. В.</i> ІНГІБІТОРИ ТИРОЗИН КІНАЗ STI571 В ТЕРАПІЇ РНГ ЛЕЙКЕМІЇ	14
<i>Гайдукова С. М., Видиборець С. В., Ковалкіна Л. О., Сивак Л. А.</i> НОВИЙ КЛАС ГЕМОТРАНСМІСИВНИХ ІНФЕКЦІЙ — ПРИОНОВІ ЗАХВОРЮВАННЯ	21

ПОГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ

<i>Глузман Д. Ф., Скрима М. Р., Гребельна Н. І., Родіонова І. О.</i> ПРИНЦИПИ І КРИТЕРИЇ СУЧАСНОЇ ДІАГНОСТИКИ ПУХЛИННИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ЛІМФОЇДНОЇ ТКАНИНИ	26
--	----

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

<i>Базика Д. А., Бєляєва Н. В., Бебешко В. Г.</i> CD34 ⁺ -ПРОГЕНІТОРИ В КРІОКОНСЕРВОВАНІЙ ТКАНИНІ ЕМБРІОНАЛЬНОЇ ПЕЧІНКИ ЛЮДИНИ	30
<i>Абдулкадіров К. М., Гріцасєв С. В., Рукавіцин О. О., Бєссємєльєв С. С., Тірапова С. А., Мартинкевич І. С., Шілова Е. Р., Удал'єва В. Ю.</i> ЗАСТОСУВАННЯ ІМУНОСУПРЕСИВНОЇ ТЕРАПІЇ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ ПЕРВИННИМ МИЄЛОДІСПЛАСТИЧНИМ СИНДРОМОМ	37
<i>Гайдукова С. М., Глузман Д. Ф., Карнабеда О. А.</i> КЛІНІКО-ГЕМАТОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ В-КЛІТИННОГО ХРОНІЧНОГО ЛІМФОЛЕЙКОЗУ У ОСІБ, ЯКІ ПОСТРАЖДАЛИ ВНАСЛІДОК АВАРІЇ НА ЧАЕС	44
<i>Гайдукова С. М., Клименко В. І., Сивак Л. А.</i> ПЕРЕБІГ ГОСТРИХ МІЄЛОЇДНИХ ЛЕЙКОЗІВ У ОСІБ, ЯКІ ПОСТРАЖДАЛИ ВНАСЛІДОК АВАРІЇ НА ЧАЕС У ВІДДАЛЕНИЙ ПЕРІОД	49
<i>Лукавецький Л. М., Мазурок А. А., Цяпка О. М., Виговська Я. І.</i> ЗАХВОРЮВАНІСТЬ НА ГОСТРУ ЛЕЙКЕМІЮ В ІВАНО-ФРАНКІВСЬКІЙ ТА РІВНЕНСЬКІЙ ОБЛАСТЯХ У ПЕРІОД З 1981 ПО 1999 РР.	52
<i>Курмишов Д. В., Гусєва С. А., Стельмах Е. О., Гончаров Я. П., Петруша О. О., Бишук В. А.</i> ЗАЛЕЖНІСТЬ ЧАСТОТИ РОЗВИТКУ ПОРУШЕНЬ МІКРОЦИКУЛЯЦІЇ ВІД КІЛЬКОСТІ ЛЕЙКОЦИТІВ ПРИ СПРАВЖНІЙ ПОЛІЦІТЕМІЇ	55

ОФІЦІЙНА ІНФОРМАЦІЯ