

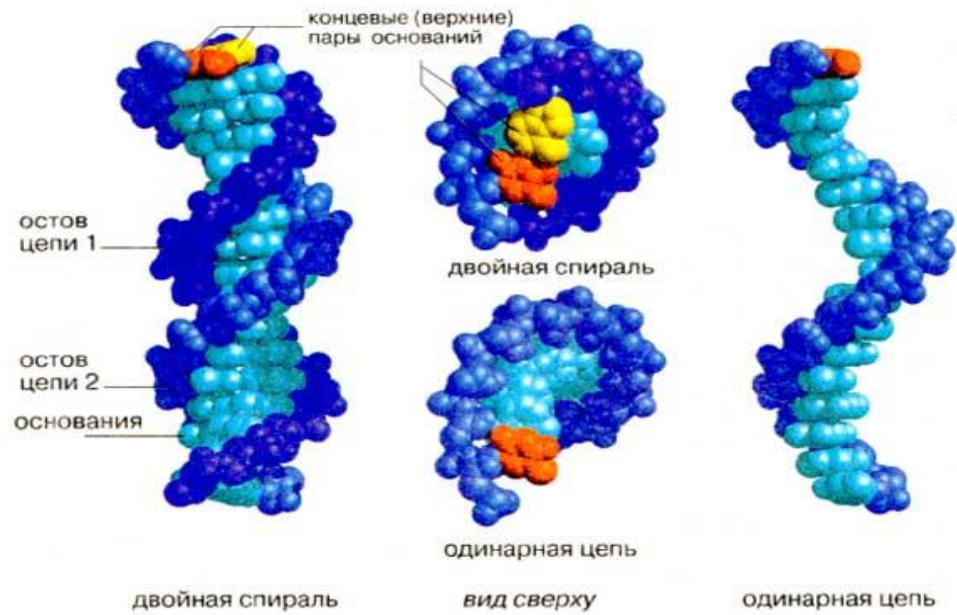
Деметилирование ДНК в лечении детей с острыми миелоидными лейкозами

Немировченко В.С., Флейшман Е.В,
Серебрякова И.Н., Сокова О.И.,
Курдюков Б.В., Попа А.В.

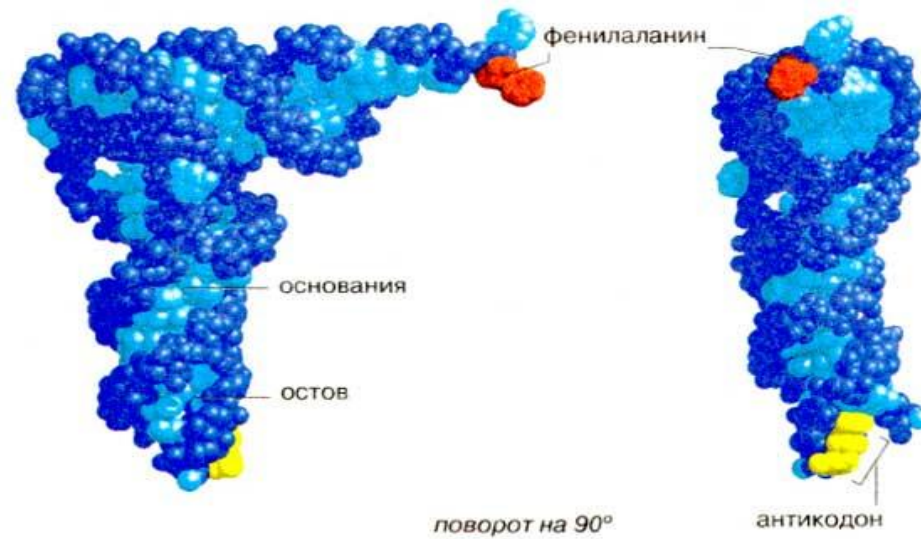
Октябрь 2006 по февраль 2012гг. –
протокол НИИ ДОГ ОМЛ 2007

Февраль 2012г. - протокол НИИ ДОГ
ОМЛ 2012

Результаты оценивались на 01 октября
2015г.

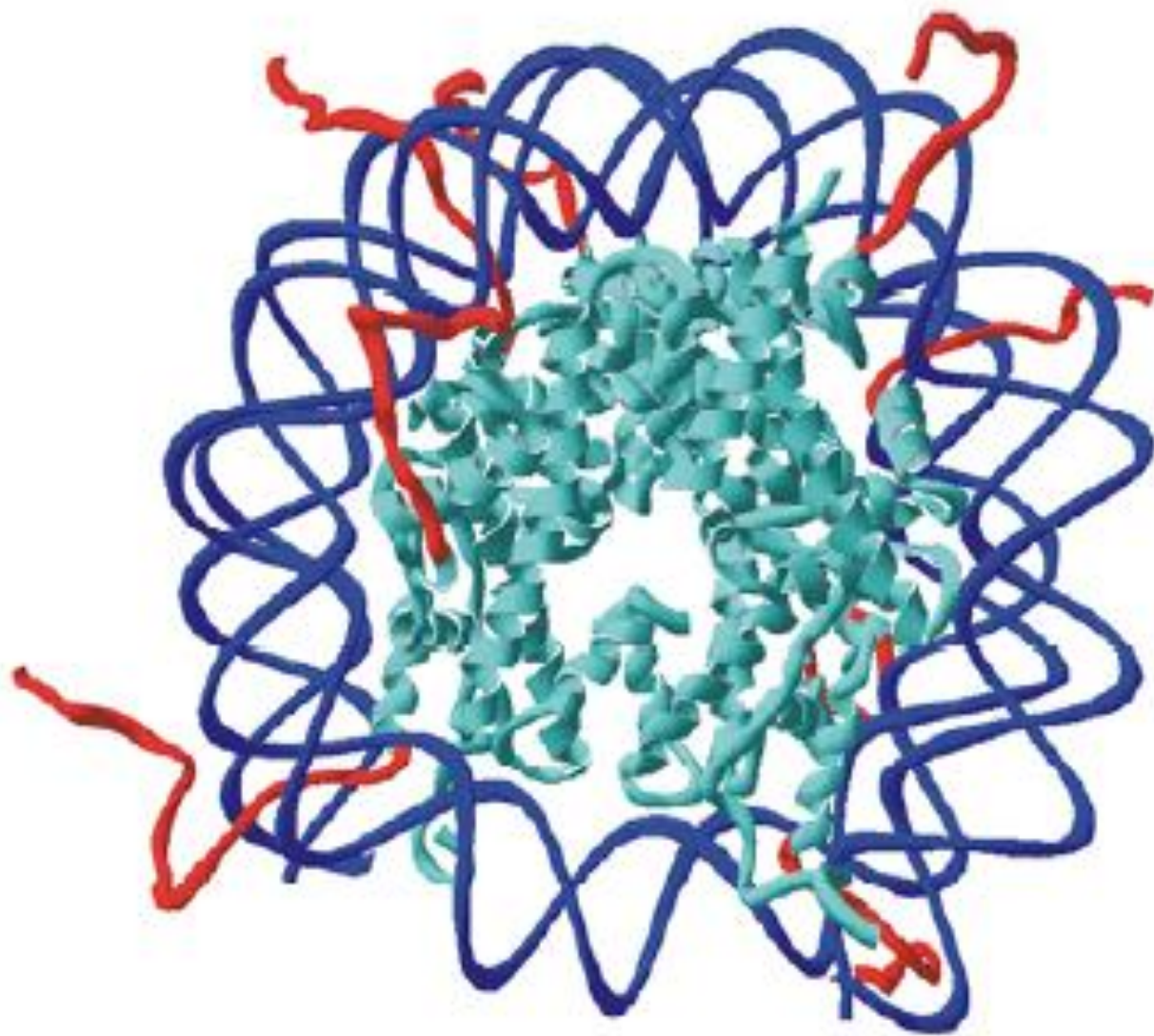


А. В-ДНК



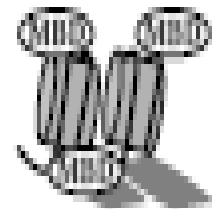
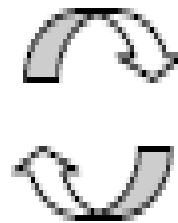
Б. Phe-тРНК^{Phe}

Гистоновый код

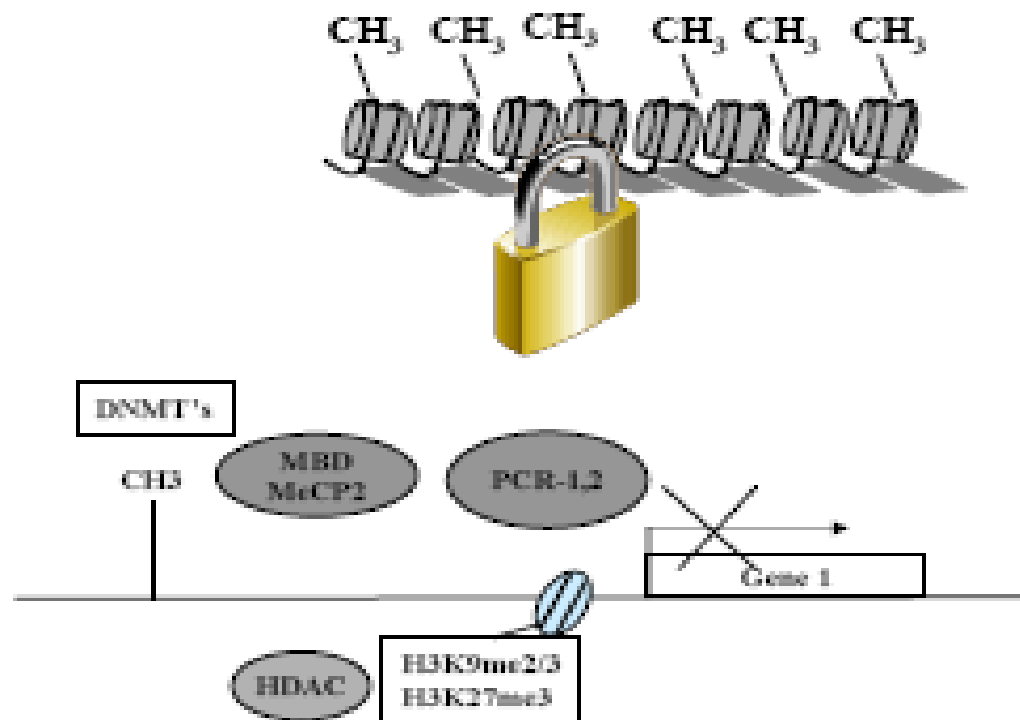




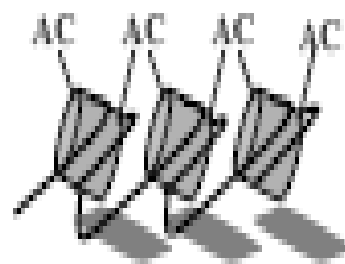
Euchromatin



Heterochromatin

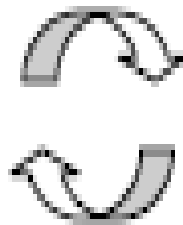


Histone acetylation



Euchromatin

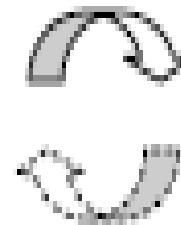
HDAC



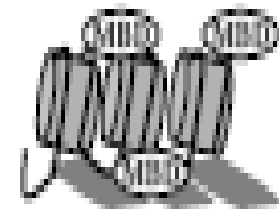
HAT

Deacetylation

DNMT

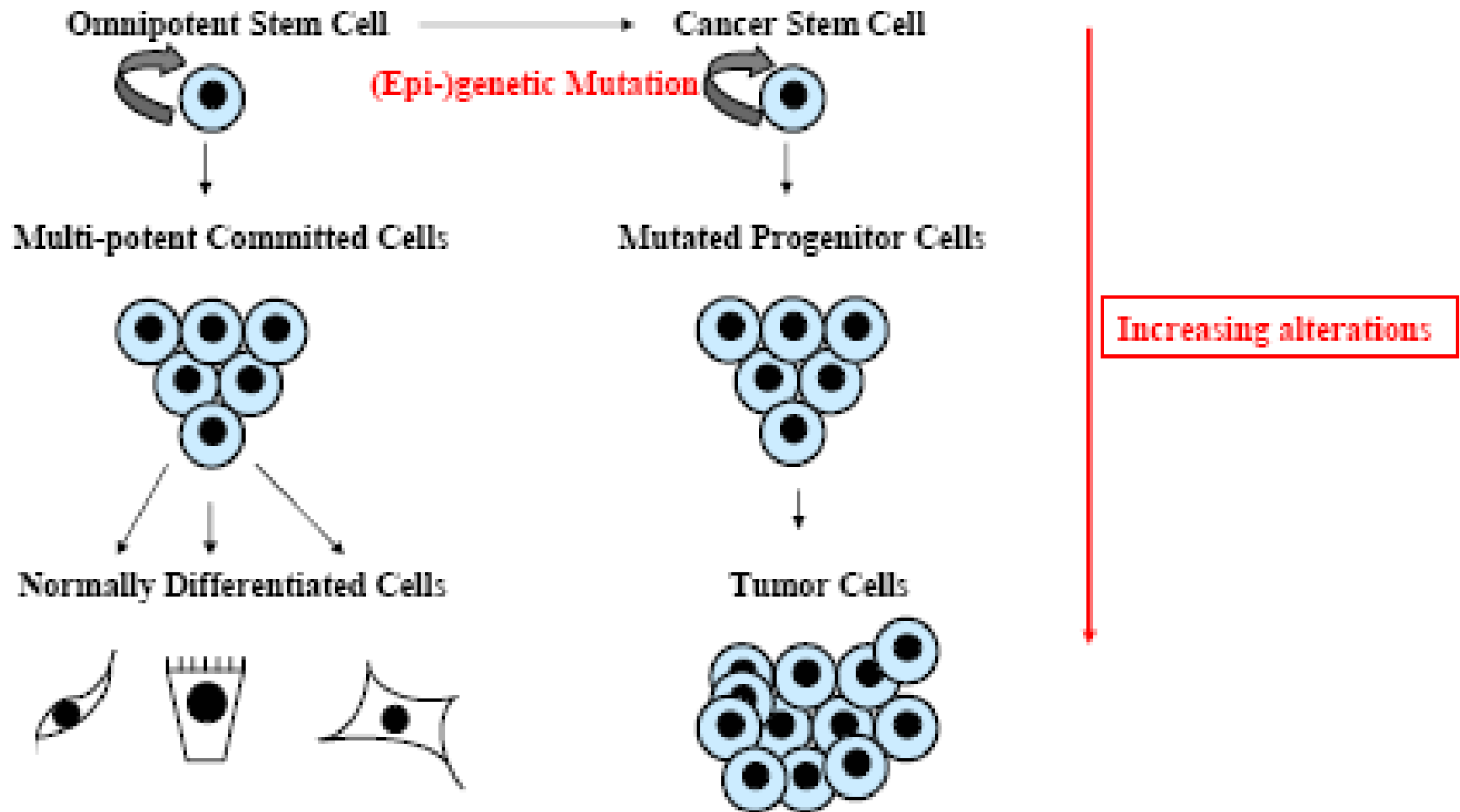


DNA Methylation
'Molecular Lock'



Heterochromatin

Стволовая клетка и опухолевая стволовая клетка

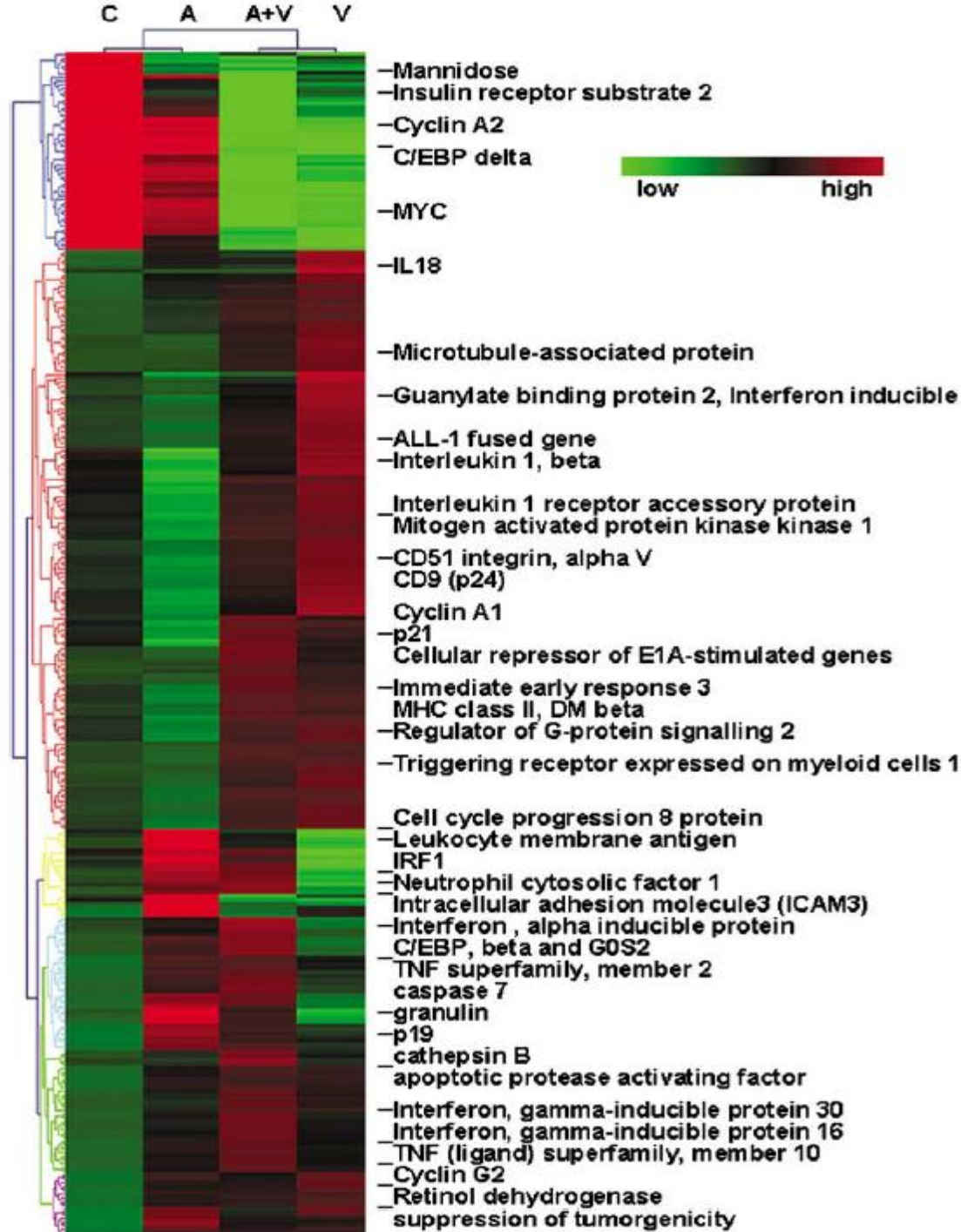


Значение гистондеацетилазного ингибитора

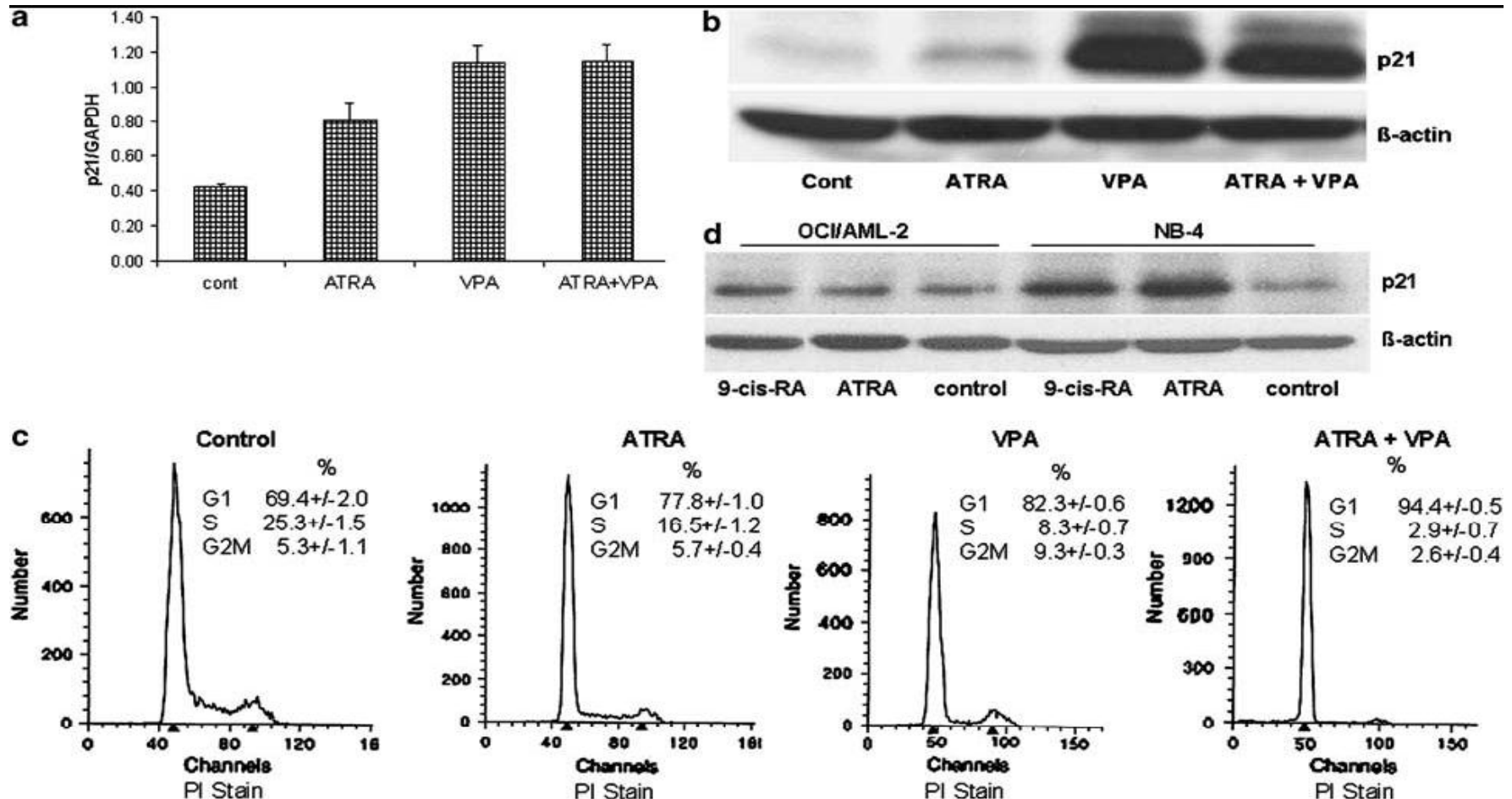


HDACi –Examples

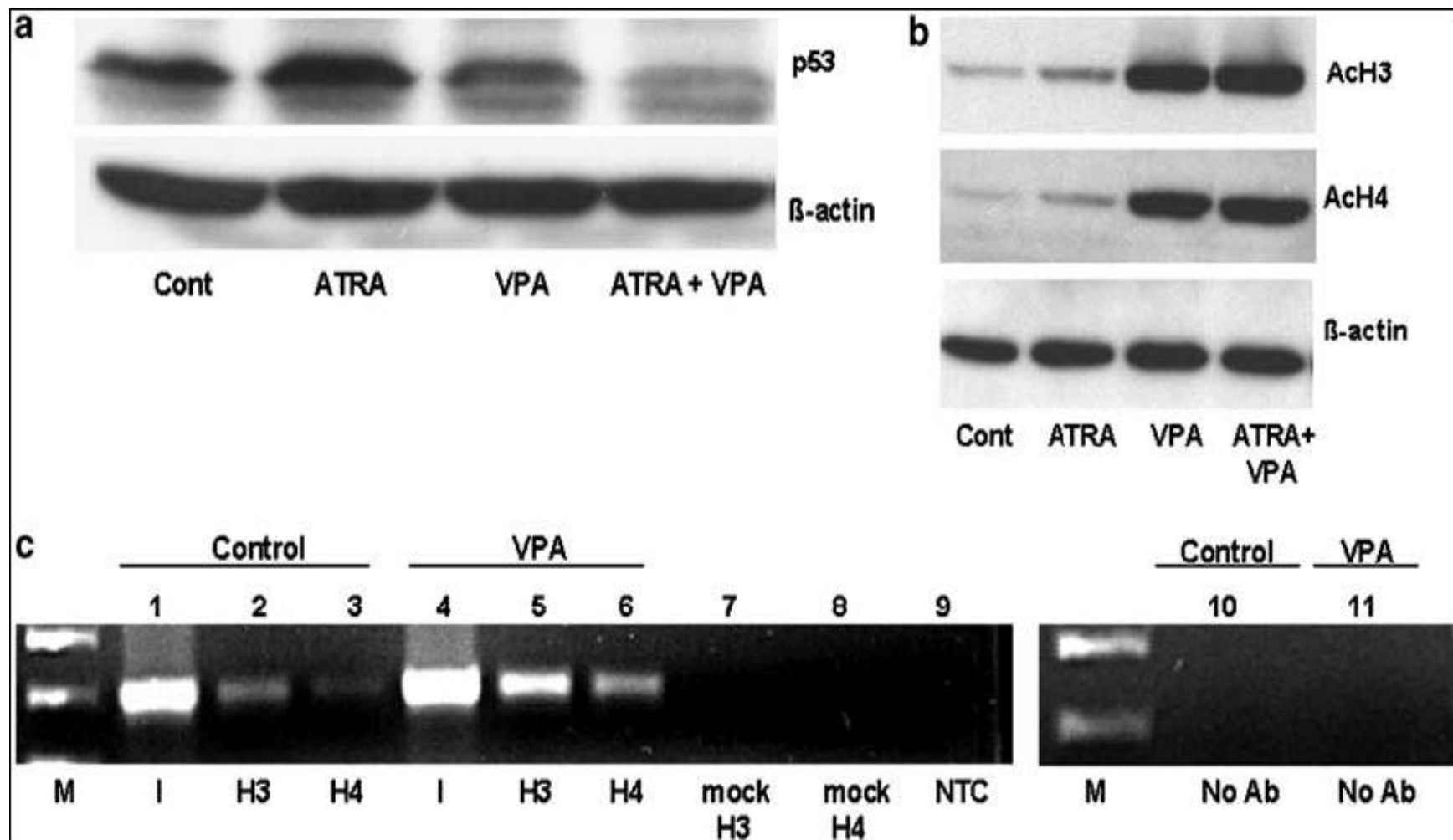
Sodium Butyrate
4-Phenylbutyrate
Trichostatin A (TSA)
Suberoylanilide Hydroxamic Acid (SAHA)



Исследование экспрессии белка p21



Исследование экспрессии белка p53



Группы риска

Стандартный риск	Средний риск	Высокий риск
ОМЛ с t(8;21), inv(16) или t(16;16).	FAB-M1, M2 или M4 вариантами, с нормальным кариотипом или утратой половой хромосомы, с вовлечением 11q23, исключая t(10;11), +8, аномалией длинного плеча хромосомы 3	FAB M0, M5, M6, M7. FAB M1, M2, M4 с t(6;9), t(10;11), t(9;22), del(7q-), del(5q-), -7, -5, t(3;5); t(3;3), кольцевидной хромосомой, более 3 хромосомными аномалиями исключая стандартные. Более чем 25% бластов в миелограмме на 15 день от начала индукции ремиссии стандартного и среднего риска

Характеристика пациентов

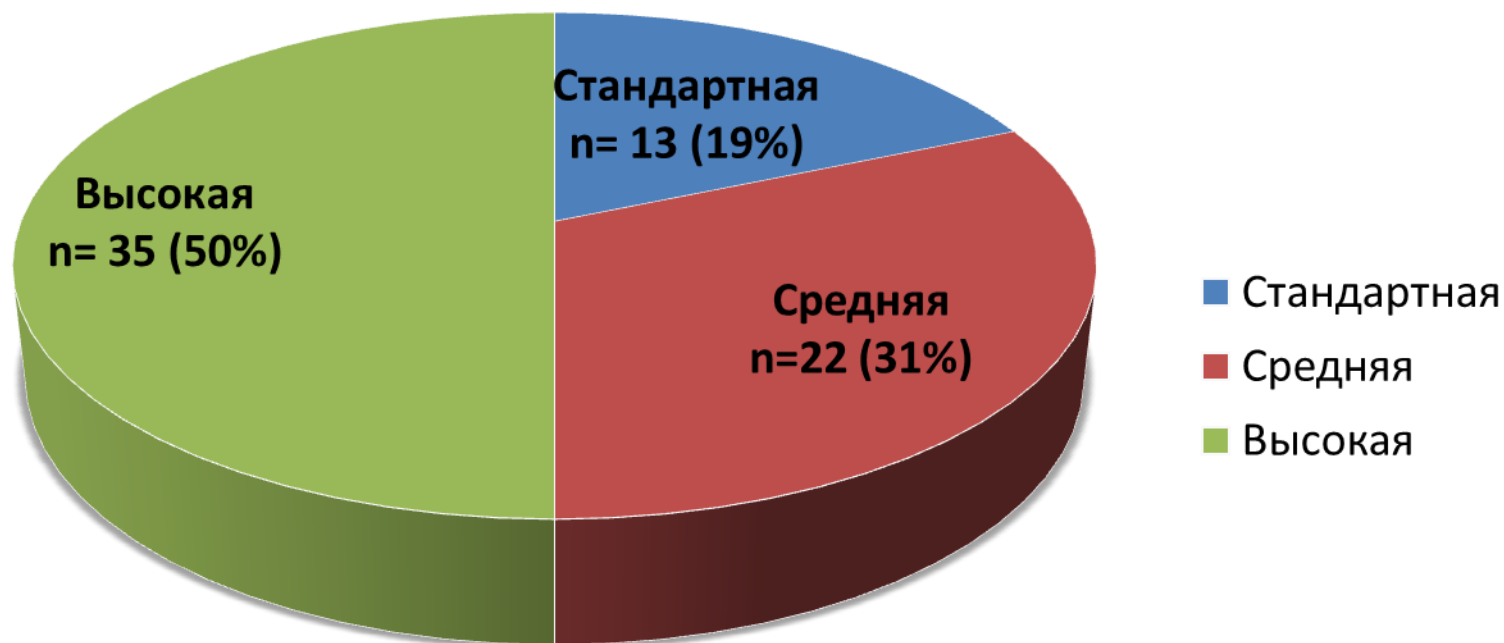
Возраст от 2 мес. до 17 лет ($7,1 \pm 5,5$ лет)

Пол	Мальчики – 42 (60%) Девочки – 28 (40%)
-----	---

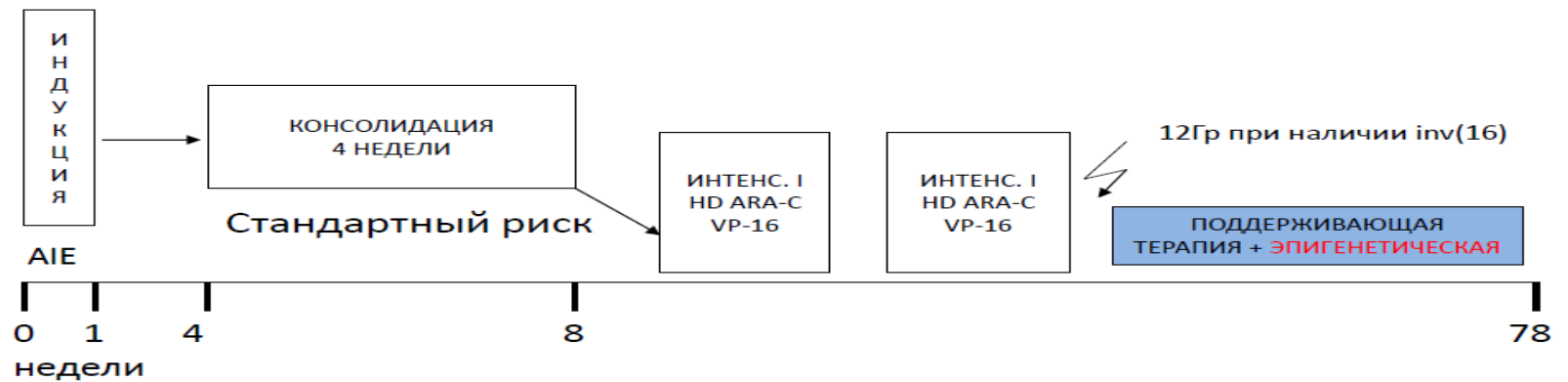
FAB- морфологический вариант	M0 – 2 (2,9%) M1 – 6 (8,6%) M2 – 19 (27,1%) M4 – 20 (28,6%) M5 – 17 (24,3%) M6 – 2 (2,9%) M7 – 4 (5,7%)
------------------------------	--

Цитогенетика (проанализирована у 47 пациентов)	Другие – 16 (35,6%) Нормальный кариотип – 8 (17,8%) inv16/t(16;16) – 7 (15,6 %) t(8;21) + другие аномалии – 4 (8,9%) Более 3 аномалий – 3 (6,7%) t(8;21) – 3 (6,7%) t(9;11)/ t(10;11) – 2 (4,4%) t(6;9) – 1 (2,2%) del 11(q23) – 1 (2,2%)
--	---

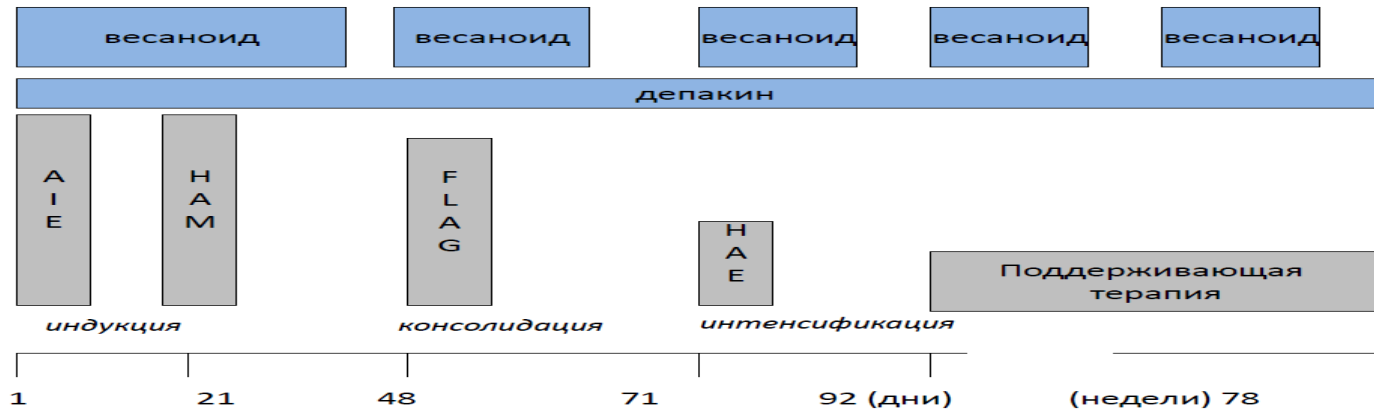
Группы риска, протокол НИИ ДОГ ОМЛ 2007



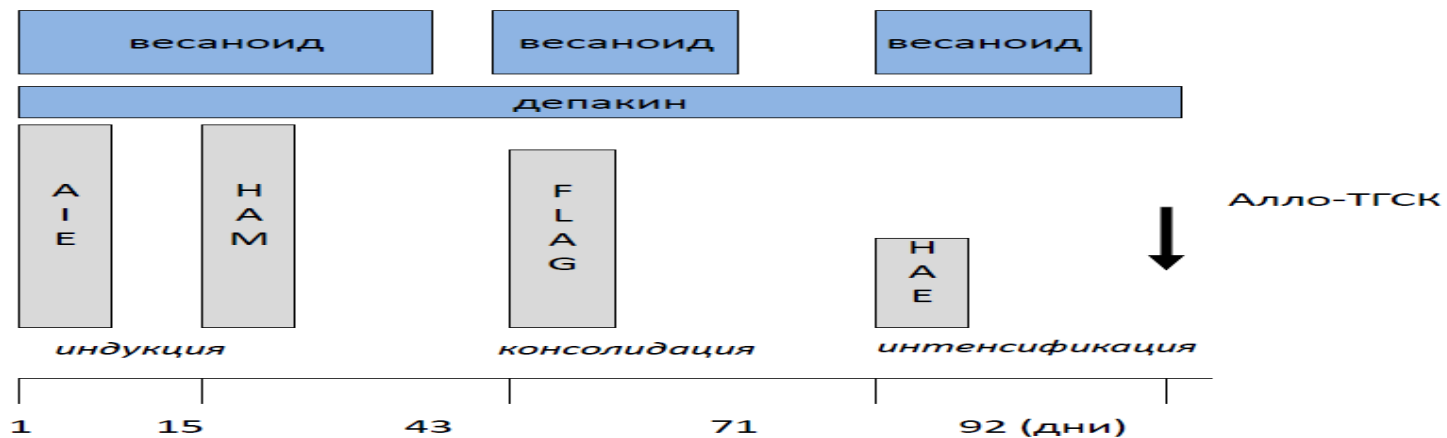
ДИЗАИН ТЕРАПИИ СТАНДАРТНОЙ ГРУППЫ РИСКА ПРОТОКОЛ НИИ ДОГ ОМЛ 2007



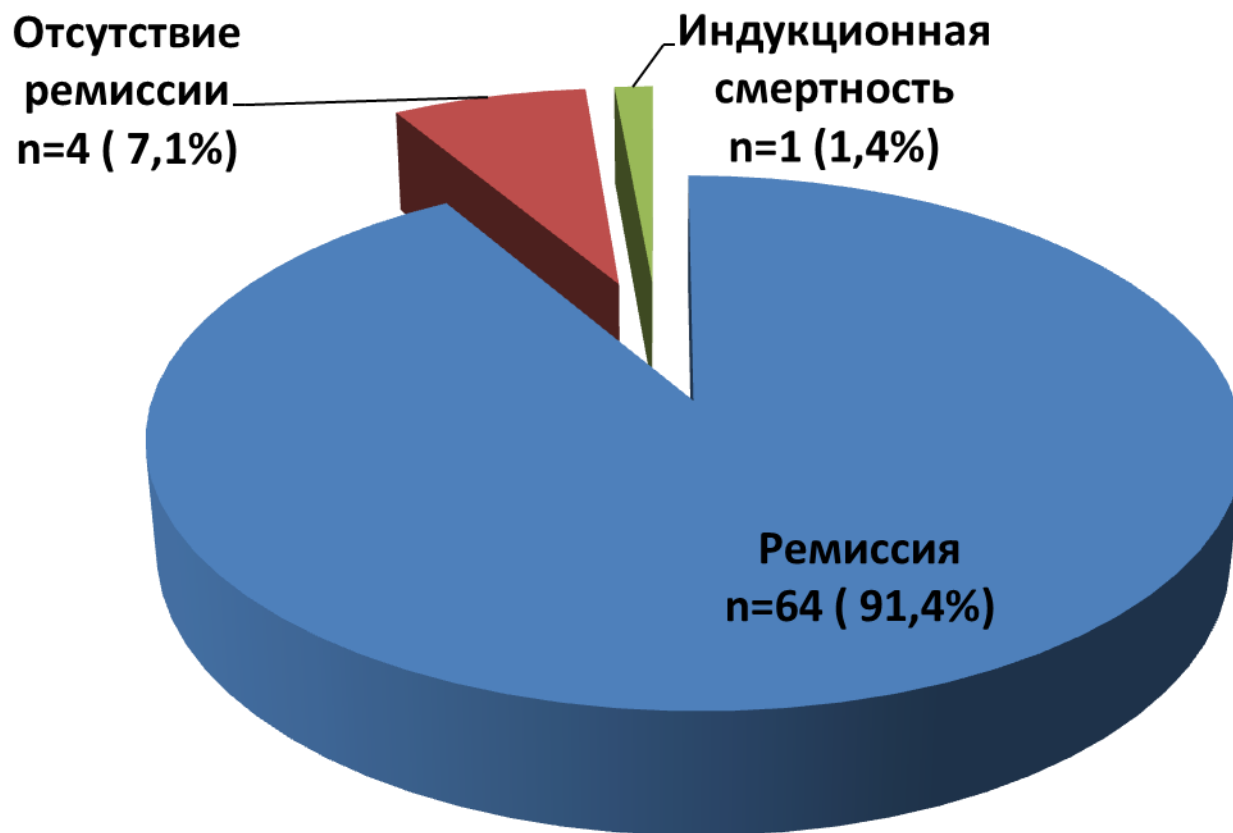
- ДИЗАИН ТЕРАПИИ СРЕДНЕЙ ГРУППЫ РИСКА

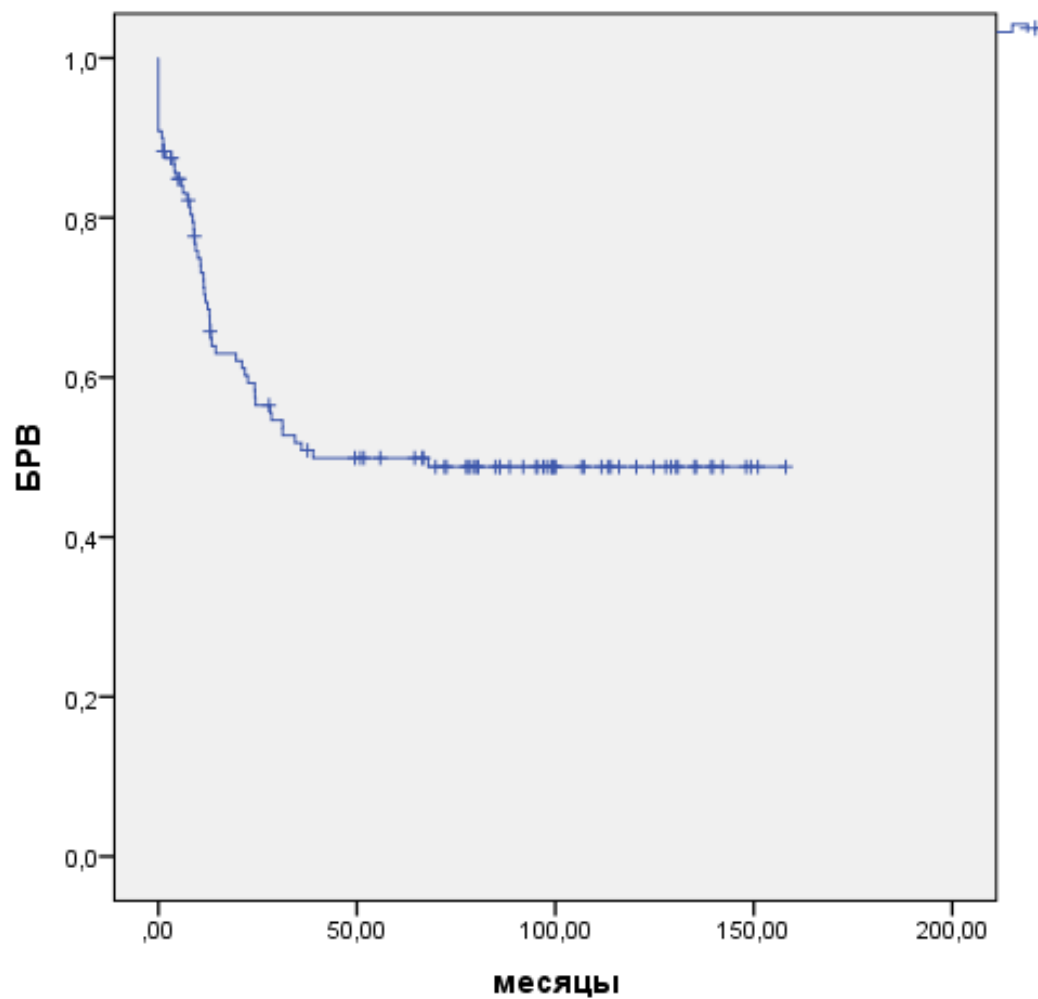


- Дизайн протокола лечения группы высокого риска



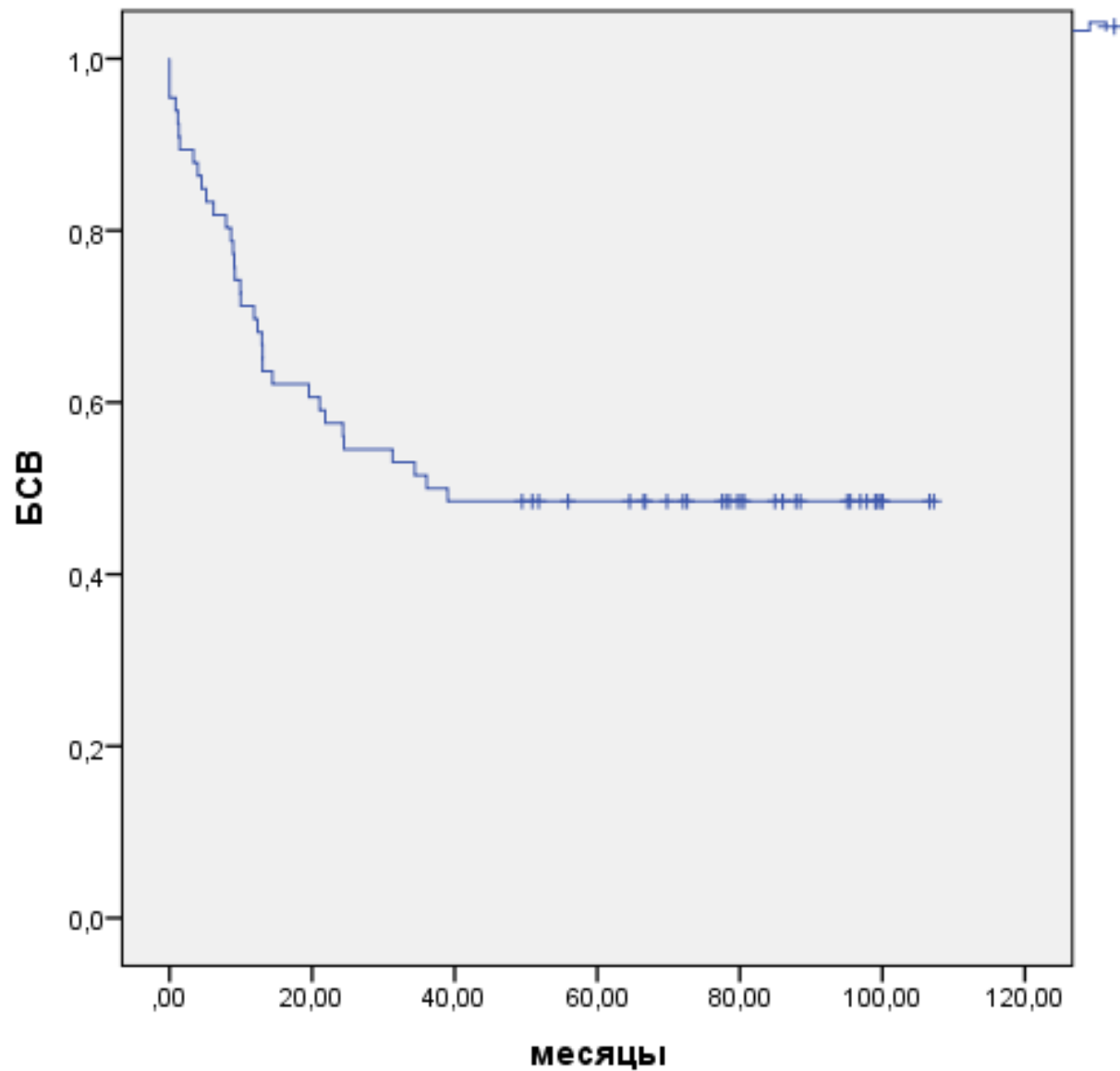
Статус в конце индукции ремиссии протокол НИИ ДОГ ОМЛ 2007





ОМЛ НИИ ДОГ 2007

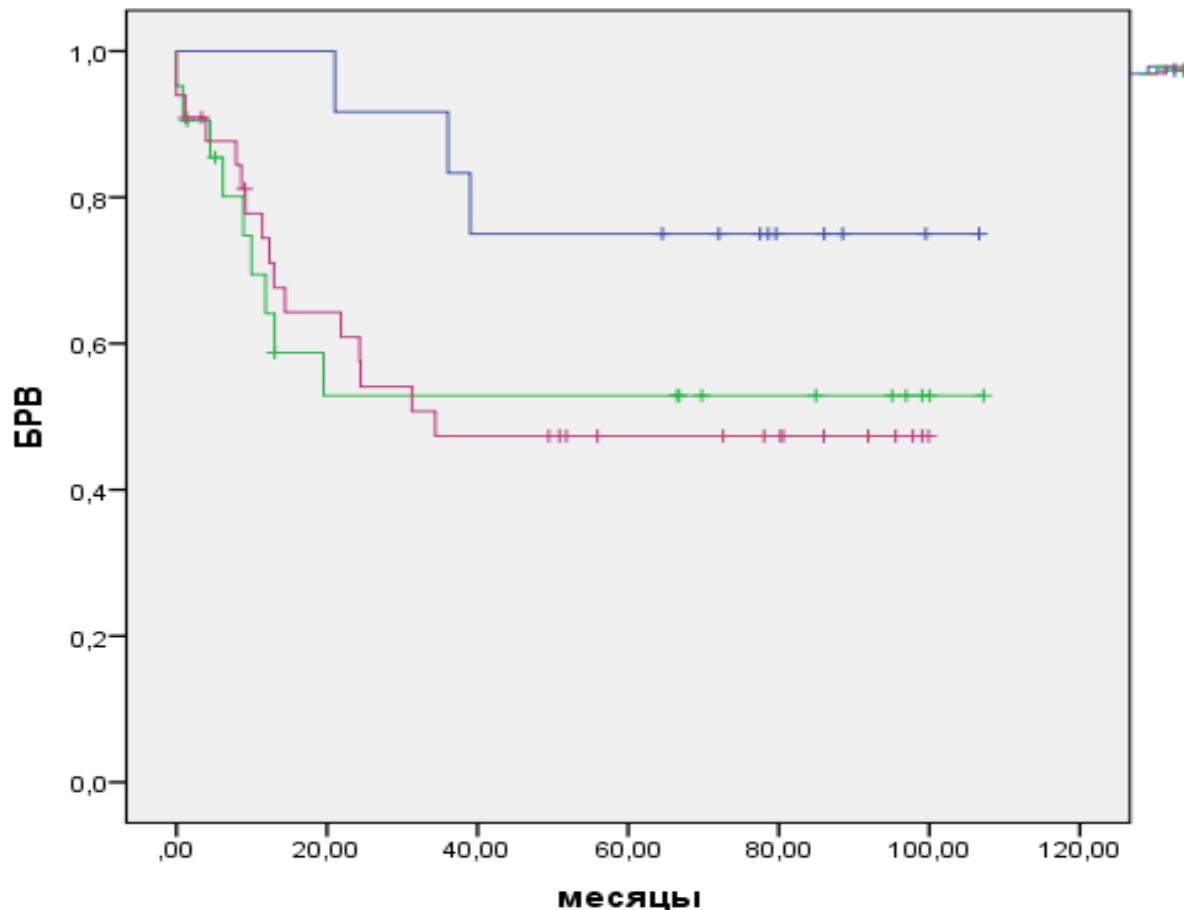
БРВ $54,2 \pm 6,4\%$ средняя продолжительность наблюдения $64,6 \pm 6,0$ мес.



ОМЛ НИИ ДОГ 2007

БСВ=50,1±6,2%, средняя продолжительность наблюдения 58,3±5,9 мес

Безрецидивная выживаемость по группам риска



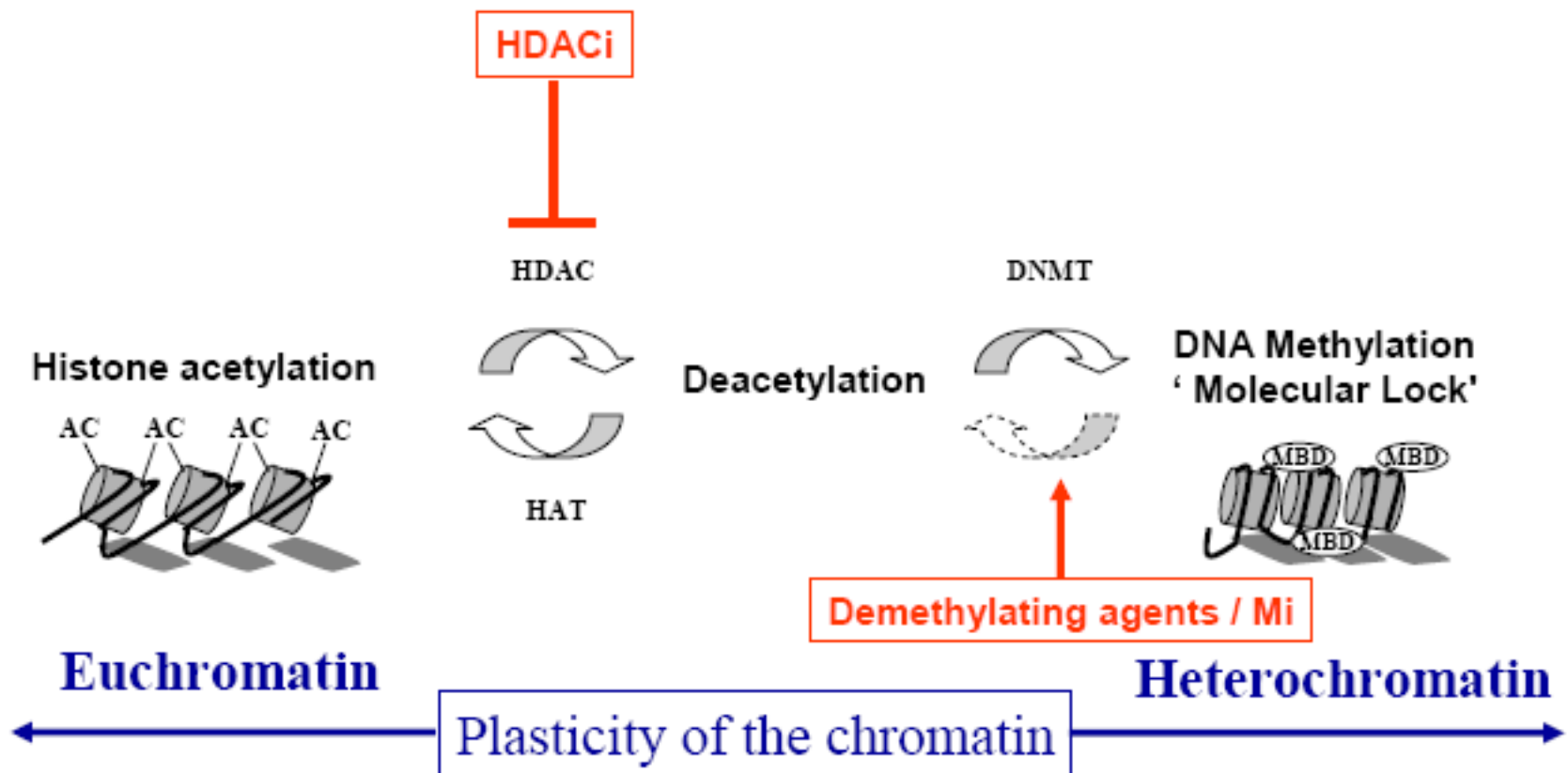
SR $75,0 \pm 12,5\%$, $87,9 \pm 9,3$ мес

IR $47,3 \pm 9,1\%$, $54,6 \pm 7,9$ мес

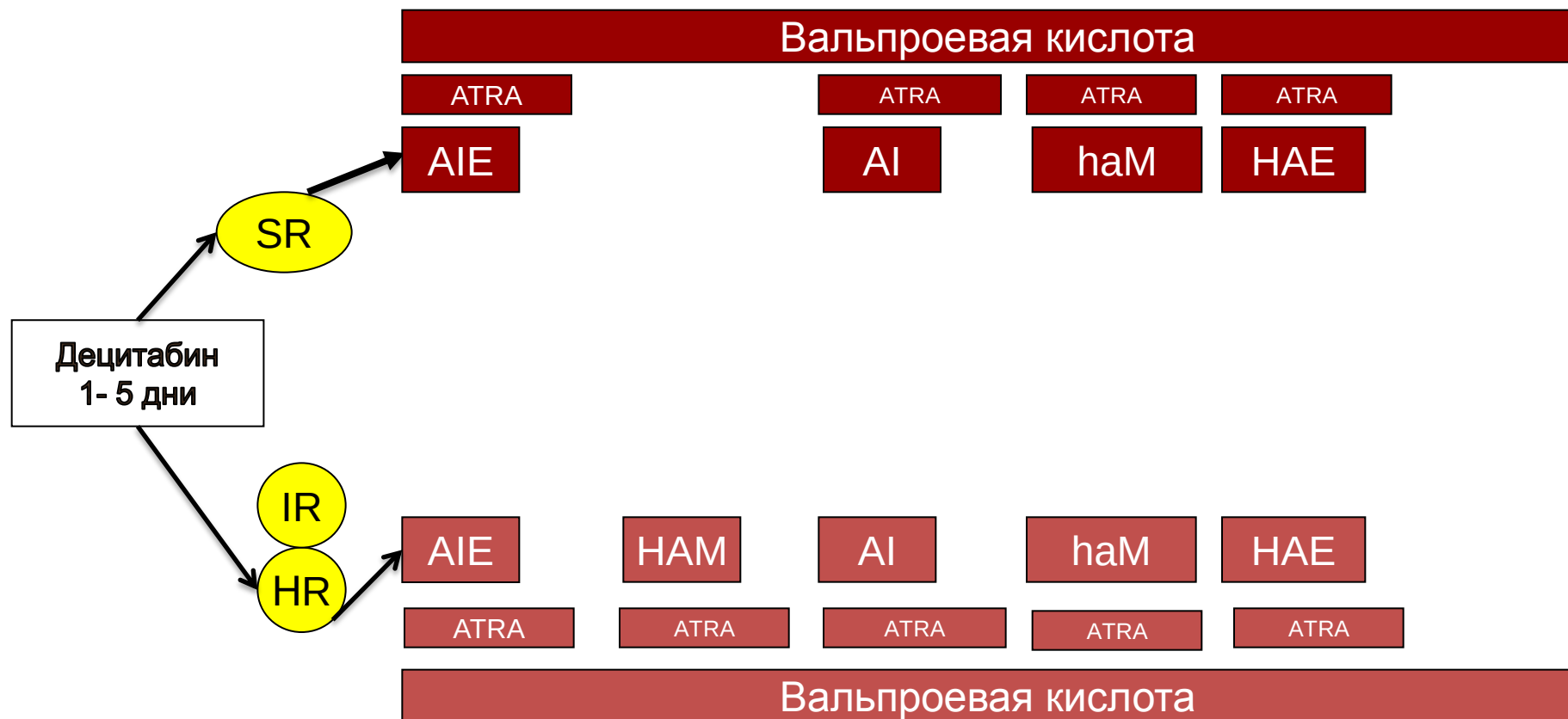
HR $52,9 \pm 11,6\%$, $60,7 \pm 11,4$ мес

$p=0,2$

Модель воздействия ингибитора деацетилазы с деметилирующим агентом



Дизайн протокола НИИ ДОГ ОМЛ 2012



	диагноз	Количество бластов в костном мозге		Ответ на 15 день	Ремиссия	Длительность наблюдения
		День 0	День 6			
1	ОМЛ, М-1, (-7)	42,4	15,0	М-1	+	27,1 мес
2	ОМЛ, М-1, 46XX	89,0	89,2	М-3	+	31,49 мес
3	ОМЛ, М-5, t(9;11)	96,0	84,6	М-1	+	24,32 мес
4	ОМЛ, М-2, t(8;21) + др. аномалии	65,8	63,2	М-2	+ (рецидив)	13,58 мес
5	ОМЛ, М-2, t(8;21) + др. аномалии	29,0	15,8	М-1	+ (смерть)	1 мес

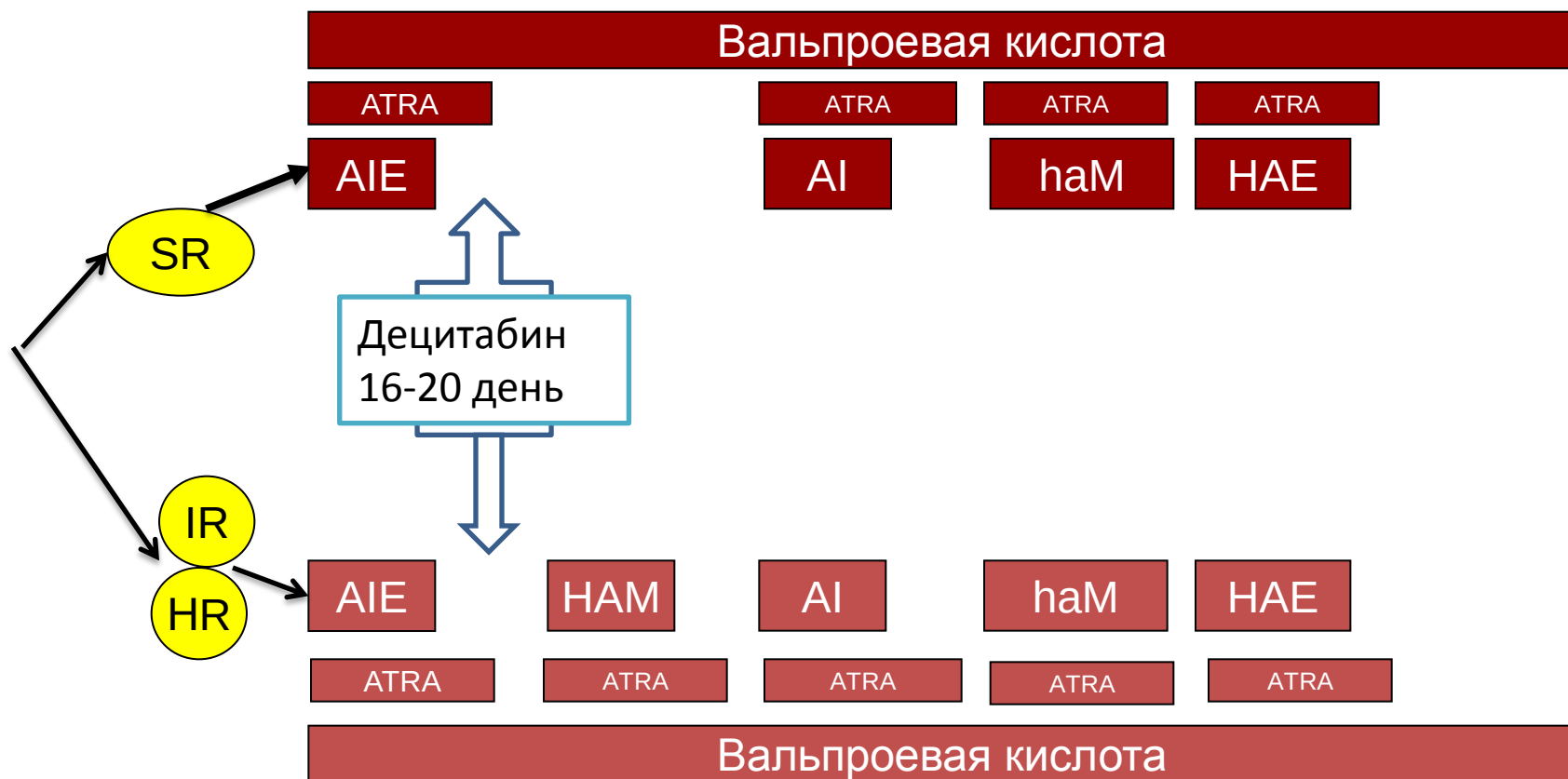
День 0 – количество бластов в пунктате костном мозге инициально

День 6 – количество бластов в пунктате костного мозга через 5 дней Децитабина

Клинический случай

- Больная Ш., 5 лет
- Диагноз «ОМЛ, М3 вариант» (отсутствие HLA-DR, CD34)
- Начато лечение по протоколу лечения острого промиелоцитарного лейкоза
- Через 10 дней цитогенетика **t (8;17)**
- Инициально в пунктате костного мозга 77% бластов
на 15 день – 74%
- С 16 по 20 день введен «Децитабин»
- На 21 день в пунктате костного мозга 5% бластов
- Жива без признаков заболевания 25,0 мес.

Дизайн протокола НИИ ДОГ ОМЛ 2012



Характеристика пациентов

Возраст от 6 мес. до 16 лет ($6,4 \pm 5,7$ лет)

Пол	Мальчики – 10 (55,6%) Девочки 8 (44,4%)
-----	--

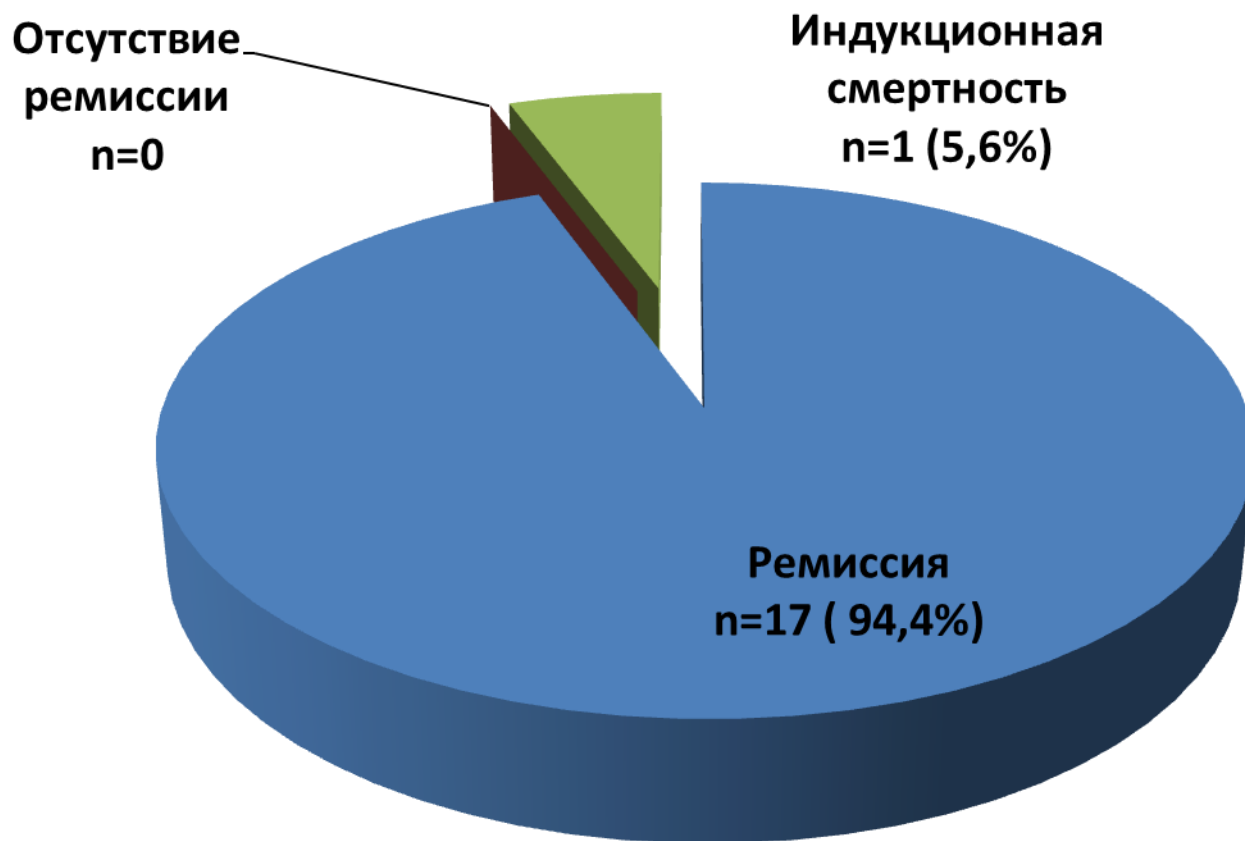
FAB- морфологический вариант	M0 – 2 (11,1%) M1 – 4 (22,2%) M2 – 5 (27,8%) M3 – 2 (11,1%) M5 – 4 (22,2%) M7 – 1 (5,6%)
------------------------------------	--

Цитогенетика	Нормальный кариотип – 9 (50,0%) t(9;11)/ t(10;11) – 2 (11,1%) t(8;21) + другие аномалии – 2 (11,1%) Другие – 2 (11,1%) t(8;21) – 1 (5,6%) Моносомия 7 – 1 (5,6%)
--------------	--

Группы риска



Статус в конце индукции ремиссии протокол НИИ ДОГ ОМЛ 2012



Средняя продолжительность наблюдения $12,3 \pm 3,8$ мес.

заключение

- Эпигенетическая терапия не увеличивает токсичность химиотерапии и хорошо переносится
- Деметилирующие препараты наиболее эффективны при минимальном количестве опухолевых клеток
- В связи с быстрым достижением ремиссии в дальнейшем можно рассмотреть вопрос о сокращении количества курсов постиндуктивной терапии

Спасибо

- Лаборатория гемоцитологии –
И.Н. Серебрякова
- Лаборатория циогенетики - Е.В. Флешман
- Лаборатория иммунологии гемопоэза -
Н.Н. Тупицын
- Отделение гематологии ОДКБ г. Ростов на
Дону, отделение гематологии КДКБ г.
Краснодар, отделение гематологии ОДКБ г.
Воронеж, отделение онкологии ООД МО г.
Балашиха, отделение ОДКБ г. Архангельск