

ГЕНЕТИЧНІ АСПЕКТИ ХРОНІЧНОЇ МІЄЛОЇДНОЇ ЛЕЙКЕМІЇ: ВІД ФУНДАМЕНТАЛЬНИХ МЕХАНІЗМІВ ДО КЛІНІЧНОЇ ПРАКТИКИ

Кучер О.В.

Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м.Київ, Україна

Ключові слова: хронічна мієлоїдна лейкемія; BCR:ABL1; філадельфійська хромосома; транскрипт e13a2; ASXL1; геномна нестабільність; безтерапевтична ремісія.

Буковинський медичний вісник.
2025. Т. 29, № 3 (115). С. 101-106.

DOI: 10.24061/2413-0737.29.3.115.2025.16

E-mail:
mormich1956@gmail.com



Резюме. З метою узагальнити сучасні знання про молекулярно-генетичні механізми хронічної мієлоїдної лейкемії (ХМЛ) виконано огляд ключового онкогена BCR:ABL1, механізмів його утворення та трансформації, а також особливостей транскрипційних варіантів, які кодують ізоформи онкопротеїну p210, p190 і p230. Висвітлено патофізіологічні ефекти конститутивної тирозинкіназної активності BCR:ABL1 та сигнальні шляхи (MAPK, PI3K/AKT, JAK/STAT), через які реалізується проліферативний і протиапоптотичний потенціал лейкоїдного клону. Особливу увагу приділено клональній еволюції ХМЛ, впливу додаткових цитогенетичних аномалій високого ризику (HR-ACA) та соматичних мутацій (особливо ASXL1) на прогноз і резистентність до інгібіторів тирозинкіназ (ITK). Доведено, що ДЦА є маркерами геномної нестабільності й предикторами несприятливого перебігу. Узагальнено дані щодо фармакогенетичних та епігенетичних механізмів резистентності, що формують потенціал лейкоїдного клону до тривалої персистенції. Підкреслено значущість комплексного геномного профілювання (OGM, NGS, LRS) у сучасній стратифікації ризику. Обґрунтовано потребу в інтеграції молекулярно-генетичних маркерів у прогностичні моделі, орієнтовані на досягнення функціонального вилікування ХМЛ, а також необхідність персоналізованої терапевтичної стратегії на основі BCR:ABL1, клонального ландшафту і фармакогенетичних особливостей пацієнта. Перспективним напрямом є розробка комбінованої терапії, яка включає таргетні агенти та засоби епігенетичної модуляції, спрямованої на ерадикацію лейкоїдних стовбурових клітин.

GENETIC ASPECTS OF CHRONIC MYELOID LEUKEMIA: FROM FUNDAMENTAL MECHANISMS TO CLINICAL PRACTICE

Kucher O.V.

Key words: chronic myeloid leukemia; BCR:ABL1; Philadelphia chromosome; e13a2 transcript; ASXL1; genomic instability; treatment-free remission.

Bukovinian Medical Herald. 2025.
V. 29, № 3 (115). P. 101-106.

Resume. In order to summarize current knowledge about the molecular genetic mechanisms of chronic myeloid leukemia (CML), a review of the key oncogene BCR:ABL1, the mechanisms of its formation and transformation, as well as the characteristics of transcriptional variants that encode the isoforms of the oncoprotein p210, p190, and p230. The pathophysiological effects of the constitutive tyrosine kinase activity of BCR:ABL1 and the signaling pathways (MAPK, PI3K/AKT, JAK/STAT) through which the proliferative and anti-apoptotic potential of the leukemic clone is realized are highlighted. Particular attention is paid to the clonal evolution of CML, the impact of additional high-risk cytogenetic abnormalities (HR-ACA) and somatic mutations (especially ASXL1) on prognosis and resistance to tyrosine kinase inhibitors (TKIs). It has been proven that AACs are markers of genomic instability and predictors of unfavorable outcomes. Data on pharmacogenetic and epigenetic mechanisms of resistance that shape the potential of the leukemic clone for long-term persistence have been summarized. The importance of comprehensive genomic profiling (OGM, NGS, LRS) in modern risk stratification has been emphasized. The need for the integration of molecular genetic markers into prognostic models aimed at achieving functional cure of CML, as well as the need for a personalized therapeutic strategy based on BCR:ABL1, clonal landscape, and pharmacogenetic characteristics of the patient, is justified. A promising direction

is the development of combination therapy that includes targeted agents and epigenetic modulation agents aimed at eradicating leukemic stem cells.

Вступ. Хронічна мієлоїдна лейкемія (ХМЛ) — перше онкологічне захворювання, для якого встановлено чіткий зв'язок зі специфічною генетичною аномалією і моделлю, на якій продемонстровано безпрецедентну ефективність молекулярно-спрямованого лікування [1].

Історія почалась у 1960 році з відкриття Новеллом і Хангерфордом аномально короткої хромосоми у пацієнтів з ХМЛ, яка згодом отримала назву Філадельфійської хромосоми (Ph) [1, 2]. Ця знахідка стала першим доказом того, що пухлинна патологія може бути пов'язана з конкретними хромосомними змінами. Подальші дослідження, зокрема роботи Джанет Роулі у 1973 році, розкрили, що Ph-хромосома є результатом реципрокної транслокації між хромосомами 9 та 22 — $t(9;22)(q34.1;q11.2)$ [3, 4]. Молекулярна розгадка цього явища призвела до ідентифікації химерного онкогена *BCR:ABL1*, продуктом якого є однойменний білок із конститутивно активованою тирозинкіназною активністю. Цей онкопротеїн став центральним патофізіологічним рушієм ХМЛ, що запускає каскад сигнальних шляхів, відповідальних за неконтрольовану проліферацію, порушення диференціації та стійкість до апоптозу [3, 4].

Це фундаментальне відкриття заклало основу для терапевтичної революції, яка відбулася на початку 21-го століття з появою інгібіторів тирозинкіназ (ІТК). Перший препарат цього класу, іматиніб, і наступні покоління ІТК (дазатиніб, нілотиніб, бозутиніб, понатиніб, асцимініб) кардинально змінили прогноз для пацієнтів з ХМЛ, смертність від ХМЛ після цього знизилася з 10–20% на рік до 1–2%, а очікувана тривалість життя пацієнтів наблизилася до показників загальної популяції [4].

Однак триумф таргетної терапії парадоксальним чином висвітлює глибоку генетичну та біологічну складність захворювання. Початкова парадигма «один ген — одна хвороба — один препарат» виявилася надто спрощеною. Клінічна практика зіткнулася з новими викликами: розвитком первинної та вторинної резистентності до ІТК, нездатністю досягти глибокої молекулярної відповіді у частини пацієнтів та рецидивами після припинення лікування [5]. Ці явища неможливо було пояснити виключно статусом гена *BCR:ABL1*. Подальші дослідження, що стали можливими завдяки розвитку геномних технологій, виявили цілий спектр додаткових факторів: *BCR:ABL1*-незалежні механізми резистентності, наявність додаткових соматичних мутацій (наприклад, у гені *ASXL1*), які сприяють прогресуванню хвороби, та персистенцію лікарсько-толерантних лейкемічних стовбурових клітин (ЛСК), джерела рецидивів [6, 7].

Сьогодні фокус досліджень та клінічної практики змістився з простого виживання пацієнтів на досягнення нових, амбітніших цілей. Головною з них є

безтерапевтична ремісія (БТР) — можливість безпечно припинити лікування ІТК без ризику рецидиву, що є синонімом «операційного одужання» [8, 9]. Досягнення БТР вимагає глибокого розуміння генетичної складності ХМЛ, включаючи клональну архітектуру, фармакогенетику, епігенетичні модифікації та взаємодію пухлини з імунною системою.

Мета дослідження — надати вичерпний аналіз генетичних аспектів ХМЛ, інтегруючи фундаментальні знання з найновішими клінічними даними шляхом розгляду молекулярного патогенезу, ролі додаткових генетичних маркерів у стратифікації ризику.

Молекулярний патогенез хронічної мієлоїдної лейкемії

Основою розуміння ХМЛ є знання про її унікальний молекулярний патогенез, що починається з однієї цитогенетичної події, але розгортається у складний каскад клітинних і молекулярних змін.

Філадельфійська хромосома та онкоген *BCR:ABL1*

Визначальною генетичною ознакою ХМЛ є наявність Філадельфійської хромосоми (Ph), яка є результатом збалансованої реципрокної транслокації між довгими плечами хромосом 9 та 22. Ця аберация позначається як $t(9;22)(q34.1;q11.2)$ [3, 4]. Під час цього процесу відбувається обмін генетичним матеріалом: дистальна частина довгого плеча хромосоми 9, що містить протоонкоген *ABL1* (англ. Abelson murine leukemia viral oncogene homolog 1), переноситься на хромосому 22, у той час як частина довгого плеча хромосоми 22 переміщується на хромосому 9 [4]. У результаті утворюється аномально коротка хромосома 22 (Ph-хромосома), та подовжена хромосома 9.

Молекулярним наслідком цієї транслокації є утворення химерного гена *BCR:ABL1*. Він виникає через злиття гена *BCR* (англ. Breakpoint Cluster Region) на хромосомі 22 з геном *ABL1* на хромосомі 9 [3, 4]. Цей новоутворений ген кодує химерний білок *BCR:ABL1*, який є онкопротеїном із конститутивно (постійно) активованою тирозинкіназною активністю. На відміну від нормального білка *ABL1*, активність якого суворо регулюється, білок *BCR:ABL1* постійно фосфорилує численні білкові субстрати в клітині, що призводить до неконтрольованої активації низки внутрішньоклітинних сигнальних шляхів [2]. Цей онкопротеїн є центральним і єдиним ініціюючим фактором, необхідним і достатнім для розвитку ХМЛ, що було доведено в експериментальних моделях. Його постійна активність призводить до ключових фенотипових проявів ХМЛ: посиленої проліферації гемопоетичних клітин, пригнічення апоптозу (запрограмованої смерті клітин) та порушення їх адгезії до стромы кісткового мозку, що сприяє виходу

Scientific reviews

незрілих клітин у периферичну кров [2].

Транскрипційні варіанти BCR:ABL1

Хоча утворення гена *BCR:ABL1* є універсальною подією для ХМЛ, точка розриву в гені *BCR* може варіюватися, що призводить до утворення різних типів транскриптів і, відповідно, білків з різною молекулярною масою та функціональними властивостями. Існує три основні ізоформи онкопротеїну: p210, p190 та p230 [10].

Варіант p210 *BCR:ABL1* — найпоширеніший. Він є «візитівкою» ХМЛ і виявляється у понад 95% пацієнтів у хронічній фазі (ХФ-ХМЛ) [11]. Він утворюється внаслідок розриву в так званій головній ділянці розривів гена *BCR* (Major-BCR, M-bcr). Залежно від того, чи відбувається злиття екзону a2 гена *ABL1* з ексоном *e13* (стара назва *b2*) або *e14* (стара назва *b3*) гена *BCR*, утворюються два підтипи транскриптів: *e13a2* (*b2a2*) та *e14a2* (*b3a2*). Обидва кодують білок з молекулярною масою 210 кДа (p210). У більшості популяцій транскрипт *e14a2* трапляється частіше, ніж *e13a2* [11].

Варіант p190 *BCR:ABL1* — трапляється за ХМЛ дуже рідко, приблизно в 1% випадків. Виникає в результаті розриву в мінорній ділянці гена *BCR* (minor-BCR, m-bcr), що призводить до утворення транскрипту *e1a2*. Кодує коротший білок з масою 190 кДа (p190). Ця ізоформа є характерною для більшості випадків Ph-позитивної гострої лімфобластної лейкемії (Ph+ ГЛЛ).

Варіант p230 *BCR:ABL1* — найрідкісніший варіант, який утворюється при розриві в мікроділянці гена *BCR* (micro-BCR, μ-bcr) і призводить до появи транскрипту *e19a2*. Він кодує найбільший білок масою 230 кДа (p230). Ця ізоформа асоційована з рідкісним варіантом ХМЛ, який характеризується переважною нейтрофільною проліферацією (нейтрофільна ХМЛ) і, як правило, має більш індолентний перебіг.

Клінічне та прогностичне значення цих транскриптів є предметом активних досліджень, і дані про них досі залишаються дещо суперечливими. З одного боку, більшість досліджень показують, що тип транскрипту (в межах p210) суттєво не впливає на довгострокові показники виживаності пацієнтів, які отримують терапію ІТК; з іншого боку, з'являється все більше доказів того, що тип транскрипту може впливати на кінетику відповіді та ймовірність досягнення найглибших терапевтичних цілей [12].

Спостереження про те, що різні транскрипти (p210, p190, p230) асоційовані з різними типами лейкемій (ХМЛ проти ГЛЛ) і мають різну біологічну активність *in vitro*, свідчить про те, що структурні відмінності в BCR-частині білка є функціонально значущими. Навіть у межах найпоширенішого варіанта p210, різниця між транскриптами *e13a2* та *e14a2* може бути клінічно релевантною. Наявність додаткових доменів у білку, що кодується транскриптом *e14a2* (наприклад, Dbf-гомологічного домену), ймовірно, модулює його сигнальні властивості, стабільність або взаємодію з іншими білками. Це може пояснити, чому пацієнти з транскриптом *e14a2* демонструють вищу ймовірність досягнення глибокої молекулярної відповіді (ГМВ) та

успішної БТР [12]. Натомість, транскрипт *e13a2* може надавати лейкемічним клітинам певну перевагу у виживанні, що стає очевидним при спробі досягти повної ерадикації пухлинного клону, необхідної для БТР. Таким чином, тип транскрипту *BCR:ABL1* перестає бути просто діагностичним маркером і перетворюється на ранній прогностичний фактор, що визначає «курабельність» захворювання в епоху БТР. Це обґрунтовує необхідність включення аналізу типу транскрипту до стандартного діагностичного алгоритму та, можливо, до майбутніх моделей стратифікації ризику, особливо при плануванні терапевтичної стратегії, націленої на досягнення БТР [1, 4, 7, 10, 13, 14].

Сигнальні шляхи, які активуються BCR:ABL1

Конститутивна тирозинкіназна активність BCR:ABL1 призводить до аберантного фосфорилування та активації багатьох внутрішньоклітинних білків, що запускає цілий каскад сигнальних шляхів, критичних для виживання та проліферації лейкемічних клітин. Розуміння цих шляхів є ключовим для усвідомлення механізмів дії ІТК та розвитку резистентності.

Основними сигнальними каскадами, які активуються BCR:ABL1, такі:

- шлях RAS/RAF/MEK/ERK (MAPK) є центральним регулятором клітинної проліферації, BCR:ABL1 активує його через адаптерні білки, такі як GRB2, що призводить до неконтрольованого поділу клітин;

- шлях PI3K/AKT/mTOR відіграє ключову роль у виживанні клітин, пригнічуючи апоптоз, активація PI3K (фосфатидилінозитол-3-кінази) та її подальшого ефектора AKT призводить до фосфорилування та інактивації проапоптотичних білків (наприклад, BAD) та активації антиапоптотичних механізмів;

- шлях JAK/STAT — BCR:ABL1 може активувати білки родини JAK (англ. Janus kinase), що, у свою чергу, фосфорилують та активують транскрипційні фактори STAT (англ. Signal Transducer and Activator of Transcription), зокрема STAT3 та STAT5, активація ж STAT5 є особливо важливою для ХМЛ, оскільки вона сприяє проліферації та виживанню лейкемічних клітин, а також індукуює експресію генів, що пригнічують апоптоз, наприклад, *BCL-XL* [2].

Крім цих основних шляхів, BCR:ABL1 впливає на клітинну адгезію, взаємодію з позаклітинним матриксом та цитоскелет, що сприяє вивільненню лейкемічних клітин з кісткового мозку. Також важливою функцією онкопротеїну є індукція геномної нестабільності. Це відбувається, зокрема, через генерацію активних форм кисню (АФК), які пошкоджують ДНК, та через пряме втручання в роботу систем репарації ДНК [6]. Ця геномна нестабільність створює підґрунтя для накопичення додаткових генетичних аберацій, що є рушійною силою прогресування ХМЛ від хронічної фази до фази акселерації та бластної кризи.

Генетичний ландшафт, клональна еволюція,

стратифікація ризику

Хоча транслокація t(9;22) є ініціюючою подією в патогенезі ХМЛ, клінічний перебіг захворювання, відповідь на терапію та ризик прогресування значною мірою визначаються подальшою генетичною еволюцією пухлинного клону. Сучасні геномні технології дозволили виявити складний ландшафт додаткових генетичних аномалій, які відіграють ключову роль у біології ХМЛ.

Додаткові цитогенетичні аномалії

Додаткові цитогенетичні аномалії (ДЦА) — це хромосомні аберації, які виникають у Ph-позитивних клітинах на додаток до стандартної транслокації t(9;22) [15]. Їхня наявність є ознакою клональної еволюції та геномної нестабільності.

Частота виявлення ДЦА є відносно низькою на момент встановлення діагнозу, становлячи, за різними даними 3–11% [16]. Однак цей показник зростає з прогресуванням захворювання, досягаючи високих значень у фазі акселерації (ФА) та бластної кризи (БК) [17]. Протягом хвороби ДЦА розвиваються у близько 30% пацієнтів, і з точки зору механізму й клінічної значущості, ДЦА класифікують на дві основні групи:

- ДЦА «великого шляху» (англ. Major Route ACAs) — найпоширеніші аномалії, до яких належать трисомія 8 (+8), додаткова Ph-хромосома (+Ph), ізохромосома 17q (i(17q)) та трисомія 19 (+19) [15];

- ДЦА високого ризику (англ. High-Risk ACAs, HR-ACA) — більш сучасна і клінічно значуща, яка включає ДЦА «великого шляху» (окрім +19, значущість якої переглядається) та низку інших аберацій з доведеним несприятливим прогнозом, до них відносять моносомію 7 (-7) або делецію довгого плеча 7q (del(7q)), аномалії в локусі 3q26.2, аномалії 11q23 та наявність комплексного каріотипу (трьох і більше хромосомних аберацій) [16].

Прогностичне значення ДЦА є надзвичайно важливим. Численні дослідження переконливо довели, що наявність ДЦА високого ризику на момент діагностики є потужним незалежним предиктором несприятливого перебігу ХМЛ. Такі пацієнти мають значно вищий ризик прогресування до ФА й БК, гіршу виживаність без прогресування (англ. progression-free survival, PFS) та вищу смертність, пов'язану з ХМЛ [16]. Цей несприятливий вплив ДЦА є незалежним від традиційних прогностичних шкал, таких як Sokal та ELTS (англ. European Treatment and Outcome Study Long-Term Survival), які базуються на клініко-лабораторних показниках [16]. Цитогенетичний аналіз надає прогностичну інформацію, яка доповнює існуючі системи стратифікації ризику. Пацієнти з HR-ACA також демонструють нижчі показники досягнення великої молекулярної відповіді (ВМВ) на терапію ІТК [18].

Таким чином, геном ХМЛ не є статичним. Наявність ДЦА або інших високоризикових соматичних мутацій на момент постановки діагнозу є не просто маркером «поганого» клону, а прямим свідченням глибинної геномної нестабільності, яка є

двигуном майбутньої резистентності та прогресування. Транслокація *BCR:ABL1* є «першим ударом», а наявність додаткових аномалій — «другим ударом» або доказом того, що клітина має високу схильність до їхнього набуття. Це свідчить про те, що лейкоемічний процес вже пройшов певний еволюційний шлях і має вищий внутрішній потенціал до адаптації під терапевтичним тиском. Отже, ДЦА є не пасивними прогностичними маркерами, а функціональним відображенням еволюційного потенціалу хвороби. Пацієнт зі «складним» геномом на момент діагностики з високою ймовірністю вже має мінорні резистентні субклони та більшу здатність генерувати нові. Це фундаментально змінює підхід до початкового лікування, обґрунтовуючи застосування більш потужних ІТК другого покоління у таких «геномно високоризикових» пацієнтів, незалежно від їхнього клінічного ризику за шкалами Sokal чи ELTS, з метою якомога швидшого та глибшого пригнічення всього нестабільного геномного комплексу для запобігання клональній еволюції [16, 18].

Соматичні мутації поза геном *BCR:ABL1*

Із впровадженням секвенування нового покоління (NGS) стало очевидно, що генетичний ландшафт ХМЛ є набагато складнішим, ніж вважалося раніше. На додаток до цитогенетичних аномалій, у пацієнтів з ХМЛ, особливо при прогресуванні або резистентності, виявляється значна кількість соматичних мутацій у генах, не пов'язаних із *BCR:ABL1* [7].

Ці мутації найчастіше уражають гени, що відіграють ключову роль у регуляції фундаментальних клітинних процесів:

- епігенетичні регулятори: *ASXL1*, *DNMT3A*, *TET2*, *IDH1/2*, *EZH2*;

- транскрипційні фактори: *RUNX1*, *IKZF1*, *TP53*;

- компоненти сплайсингу: *SF3B1*, *SRSF2*.

Наявність цих мутацій, навіть у вигляді мінорних клонів на момент діагностики, має глибоке прогностичне значення. Вони асоційовані з вищим ризиком трансформації у ФА й БК, резистентністю до терапії ІТК та гіршими показниками виживаності [7].

Особливу увагу привертають мутації в гені *ASXL1* (англ. additional sex combs like 1), який є важливим регулятором хроматину, і його мутації асоціюються з несприятливим прогнозом за ХМЛ. Пацієнти з мутаціями *ASXL1* мають гіршу виживаність без подій, підвищену резистентність до ІТК та прискорене прогресування хвороби [7]. Отже, *ASXL1* — один з найважливіших незалежних прогностичних біомаркерів, який доповнює інформацію від ДЦА.

Механізм, за яким ці мутації сприяють прогресуванню, полягає у наданні клітинам додаткових переваг у виживанні та проліферації, що робить їх менш залежними від сигнального шляху *BCR:ABL1*. Під селективним тиском терапії ІТК, яка ефективно пригнічує домінантний Ph-позитивний клон, субклони з цими додатковими мутаціями отримують можливість для експансії, що призводить

Scientific reviews

до клональної еволюції, розвитку резистентності та клінічного прогресування [7]. Деякі з цих мутацій можуть існувати навіть у прелейкемічних, Ph-негативних стовбурових клітинах, створюючи схильність до розвитку не тільки ХМЛ, але й інших мієлоїдних новоутворень [15].

Інтеграція генетичних маркерів у прогностичні шкали

Традиційні прогностичні шкали, такі як Sokal та ELTS, розроблені в епоху до широкого застосування ІТК та базуються на клініко-гематологічних параметрах: вік, розмір селезінки, кількість тромбоцитів, еозинофілів, базофілів та бластів у периферичній крові [3]. Вони добре корелюють з імовірністю досягнення цитогенетичної відповіді та загальною виживаністю, але мають суттєве обмеження — не враховують прямої інформації про геномну нестабільність пухлинного клону.

Наявність ДЦА високого ризику та певних соматичних мутацій (зокрема, *ASXL1*) є потужними незалежними предикторами несприятливого прогнозу [7]. Це створює нагальну потребу в розробці нових, інтегрованих систем стратифікації ризику. Майбутнє прогнозування за ХМЛ, ймовірно, полягатиме у створенні композитних прогностичних моделей, які б поєднували надійність існуючих клінічних шкал (наприклад, ELTS) з даними геномного профілювання (статус ДЦА, наявність мутацій *ASXL1*, *TP53* та інших). Такий підхід дозволить значно точніше ідентифікувати пацієнтів з високим ризиком прогресування на самому початку захворювання та обирати для них більш агресивну терапевтичну тактику, наприклад, призначення ІТК другого покоління в першій лінії, з метою запобігання клональній еволюції та покращення довгострокових результатів [16].

Через обмеженість формату публікації, за її межами залишилися такі важливі аспекти теми, як генетичні детермінанти терапевтичної відповіді й резистентності на ІТК (їхня фармакогенетика, етнічна варіативність, *BCR:ABL1*-залежні й незалежні механізми), молекулярний моніторинг у еру БТР (методи, кінетика відповіді, критерії вибору й показники успішності БТР), новітні технології та майбутні напрямки в дослідженні генетики ХМЛ (NGS, OGM) та секвенування довгих прочитань, епігенетичні модифікації як прогностичні маркери та терапевтичні мішені, дослідницькі моделі тощо, та їх буде

розглянуто у наступних роботах.

Висновки

Шлях вивчення генетики хронічної мієлоїдної лейкемії є яскравим прикладом тріумфу наукової думки та її втілення у клінічну практику. Захворювання, що колись визначалося однією хромосомною аномалією, сьогодні постає перед нами як складна екосистема з вираженою геномною та епігеномною гетерогенністю. Успіх таргетної терапії ІТК не тільки кардинально змінив долю пацієнтів, але й поставив перед науковою та медичною спільнотою нові, складніші завдання.

Парадигма ХМЛ еволюціонувала. Від простої моделі «один ген — одна хвороба» ми перейшли до розуміння ХМЛ як динамічного процесу клональної еволюції, де первинна аномалія *BCR:ABL1* створює фон геномної нестабільності, на якому виникають і відбираються додаткові генетичні та епігенетичні зміни.

Прогностична стратифікація вимагає інтегративного підходу. Традиційні клініко-гематологічні шкали ризику є недостатніми. Наявність додаткових цитогенетичних аномалій високого ризику та соматичних мутацій (зокрема, в гені *ASXL1*) на момент діагностики є потужним незалежним предиктором несприятливого прогнозу. Майбутнє належить інтегрованим прогностичним моделям, що поєднують клінічні, цитогенетичні та молекулярно-геномні дані. Кінцевою метою є перехід від стратегії нескінченного менеджменту хронічного захворювання до розробки скінчених за часом, куративних терапевтичних курсів, які б призводили до «операційного одужання» для абсолютної більшості пацієнтів. ХМЛ, яка колись була піонером таргетної терапії, має всі шанси стати піонером і в досягненні цієї амбітної мети, демонструючи повний потенціал сучасної геномної медицини.

Перспективи подальших досліджень

Науковий і практичний інтерес становить інтеграція структурного та точкового геномного профілювання (OGM, NGS, LRS) для персоналізованої стратифікації ризику, пошуку нових епігенетичних та метаболічних біомаркерів стійких лейкемічних стовбурових клітин і розробці комбінованих терапевтичних стратегій з націленням на ключові механізми резистентності, зокрема у контексті досягнення та підтримання безтерапевтичної ремісії тощо.

References

1. Kamizela AE, Leongamornlert D, Williams N, Wang X, Nyamondo K, Dawson K, et al. Timing and trajectory of BCR:ABL1-driven chronic myeloid leukaemia. *Nature*. 2025;640(8060):982-90. DOI: 10.1038/s41586-025-08817-2.
2. Haider MZ, Anwer F. Genetics, Philadelphia Chromosome. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [cited 2024 Dec 3]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560689/>
3. Jabbour E, Kantarjian H. Chronic myeloid leukemia: a review. *JAMA*. 2025 May 13;333(18):1618-29. DOI: 10.1001/jama.2025.0220.
4. Jabbour E, Kantarjian H. Chronic myeloid leukemia: 2025 update on diagnosis, therapy, and monitoring. *Am J Hematol*. 2024;99(11):2191-212. DOI: 10.1002/ajh.27443.
5. Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. SEER Hematopoietic and Lymphoid Neoplasm Database [Internet]. National Institute of Health; 2025 [cited 2025 July 30]. Available from: <https://seer.cancer.gov/seertools/hemelymph/51f6cf58e3e27c3994bd53b7/>

6. Alves R, Gonçalves AC, Rutella S, Almeida AM, De Las Rivas J, Trougakos IP, et al. Resistance to Tyrosine Kinase Inhibitors in Chronic Myeloid Leukemia - From Molecular Mechanisms to Clinical Relevance. *Cancers (Basel)*. 2021 Sept 26;13(19):4820. DOI: 10.3390/cancers13194820.
7. Sicuranza A, Cavalleri A, Bernardi S. The biology of chronic myeloid leukemia: an overview of the new insights and biomarkers. *Front Oncol*. 2025 May 8;15:1546813. DOI: 10.3389/fonc.2025.1546813.
8. Hughes TP, Ross DM. Moving treatment-free remission into mainstream clinical practice in CML. *Blood*. 2016 July 7;128(1):17-23. DOI: 10.1182/blood-2016-01-694265.
9. Patel AB, O'Hare T, Deininger MW. Mechanisms of resistance to ABL kinase inhibition in CML and the development of next generation ABL kinase inhibitors. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2017 Aug;31(4):589-612. DOI: 10.1016/j.hoc.2017.04.007.
10. Krishnan V, Kim DDH, Hughes TP, Branford S, Ong ST. Integrating genetic and epigenetic factors in chronic myeloid leukemia risk assessment: toward gene expression-based biomarkers. *Haematologica*. 2022;107(2):358-70. DOI: 10.3324/haematol.2021.279317.
11. Zenebe B, Nigussie H, Belay G, Seboka N. A review on characterization of BCR – ABL transcript variants for molecular monitoring of chronic myeloid leukemia phenotypes. *Hematology*. 2023;8(1). Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/16078454.2023.2284038>
12. Molica M, Abruzzese E, Breccia M. Prognostic Significance of Transcript-Type BCR - ABL1 in Chronic Myeloid Leukemia. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2020 Sept 1;12(1):e2020062. DOI: 10.4084/MJHID.2020.062.
13. Ercaliskan A, Eskazan AE. The impact of BCR-ABL1 transcript type on tyrosine kinase inhibitor responses and outcomes in patients with chronic myeloid leukemia. *Cancer*. 2018 Oct 1;124(19):3806-18. DOI: 10.1002/cncr.31408.
14. Nath A, Wang J, Huang RS. Pharmacogenetics and pharmacogenomics of targeted therapeutics in chronic myeloid leukemia. *Mol Diagn Ther*. 2017 Dec;21(6):621-31. DOI: 10.1007/s40291-017-0292-x.
15. Ramalingam TR, Subramanian J, Nagarathinam I, Chandran C, Vaidhyanathan L, Easow JM. An interesting case of chronic myeloid leukemia with twists and turns. *Hematol Transfus Cell Ther*. 2024 Dec 1;46(s6):S385-8. DOI: 10.1016/j.htct.2023.02.001.
16. Clark RE, Apperley JF, Copland M, Cicconi S. Additional chromosomal abnormalities at chronic myeloid leukemia diagnosis predict an increased risk of progression. *Blood Adv*. 2021 Feb 23;5(4):1102-9. DOI: 10.1182/bloodadvances.2020003570.
17. ElNahass YH, Assem MM, Saber MM, Abdalla SK, Mahmoud HK, ElRefaey FA. Prognostic impact of additional chromosomal abnormalities in Egyptian chronic myeloid leukemia patients. *Open Access Maced J Med Sci*. 2020;8(B):623-30. DOI: 10.3889/oamjms.2020.4259.
18. Kockerols CCB, Geelen IGP, Levin M-D, Janssen JJWM, Beveloo HB, Dinmohamed AG, et al. High-risk additional cytogenetic aberrations in a Dutch chronic phase chronic myeloid leukemia patient population. *Haematologica*. 2023 Nov 1;108(11):3156-9. DOI: 10.3324/haematol.2022.282447.

Відомості про авторів

Кучер О.В. – д-р мед. наук, професор, професор кафедри терапії, сімейної медицини, гематології і трансфузіології, Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна. <https://orcid.org/0000-0003-1149-546X>

Information about the author

Kucher O.V. – Doctor of Medical Sciences, Professor, Professor of the Department of Therapy, Family Medicine, Hematology, and Transfusion Medicine, Shupyk National University of Health Care of Ukraine, Kyiv, Ukraine.

Дата першого надходження рукопису до видання: 15.08.2025.

Дата прийнятого до друку рукопису після рецензування: 25.08.2025.

Дата публікації: 30.09.2025.

© Кучер О.В. 2025