

Таргетные препараты в лечении острых миелоидных лейкозов у детей

Г.З. Серегин¹, А.В. Лифшиц², Т.Т. Валиев^{1,3}

¹ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478, Москва, Каширское шоссе, 23;
²ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1; ³ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1

Контактные данные: Тимур Теймуразович Валиев timurvaliev@mail.ru

Возможности современной полихимиотерапии острых миелоидных лейкозов (ОМЛ) достигли своего предела, позволив получить общую выживаемость у 70 % больных. Дальнейшая эскалация химиотерапевтических режимов невозможна, поскольку сопряжена с крайне высокой токсичностью и риском развития жизнеугрожающих осложнений. Совершенствование программного лечения ОМЛ сопряжено с клиническим использованием достижений молекулярной биологии, иммунологии и цитогенетики опухолевой клетки. Исследования в области фундаментальной онкологии позволили выявить ключевые этапы лейкозогенеза и определить таргетные (молекулярно-направленные) пути воздействия в лечении ОМЛ.

Ключевые слова: острый миелоидный лейкоз, таргетная терапия, дети

Для цитирования: Серегин Г.З., Лифшиц А.В., Валиев Т.Т. Таргетные препараты в лечении острых миелоидных лейкозов у детей. Российский журнал детской гематологии и онкологии 2020;7(3):78–85.

Targeted drugs in the treatment of acute myeloid leukemia in children

G.Z. Seregin¹, A.V. Lifshits², T.T. Valiev^{1,3}

¹N.N. Blokhin National Medical Research Centre of Oncology, Ministry of Health of Russia; 23 Kashirskoe Shosse, Moscow, 115478, Russia;
²N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanova St., Moscow, 117997, Russia;
³Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Ministry of Health of Russia;
 Bld. 1, 2/1 Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia

The recent chemotherapeutic approaches to acute myeloid leukemia (AML) management reached the limits, achieving overall survival rate of approximately 70 %. An intensification of chemotherapeutic regimens is barely possible due to high level of toxicity and risk of life-threatening complications. The modernization of program therapy of AML involves the clinical application of achievements in molecular biology, immunology and cytogenetic of the tumor cell. The researches in fundamental oncology revealed the phases of leukemogenesis and defined selective ways of targeted therapy in the treatment of AML.

Key words: acute myeloid leukemia, targeted therapy, children

For citation: Seregin G.Z., Lifshits A.V., Valiev T.T. Targeted drugs in the treatment of acute myeloid leukemia in children. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology 2020;7(3):78–85.

Информация об авторах

Г.З. Серегин: врач-ординатор НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: george.seregin@inbox.ru; <http://orcid.org/0000-0003-3880-4402>
 А.В. Лифшиц: студентка 6-го курса педиатрического факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова, e-mail: lifshitsanna@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-9095-1771>
 Т.Т. Валиев: д.м.н., заведующий детским отделением химиотерапии гемобластозов отдела гематологии и трансплантации костного мозга НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, профессор кафедры детской онкологии РМАНПО, e-mail: timurvaliev@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0002-1469-2365>

Information about the authors

G.Z. Seregin: Clinical Resident Research Center Of Pediatric Oncology and Hematology of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: george.seregin@inbox.ru; <http://orcid.org/0000-0003-3880-4402>
 A.V. Lifshits: 6th year Student of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, e-mail: lifshitsanna@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-9095-1771>
 T.T. Valiev: Dr. of Sci. (Med.), Head of the Children's Department of Hemoblastosis Chemotherapy of the Department of Hematology and Bone Marrow Transplantation of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, Professor at the Department of Pediatric Oncology, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, e-mail: timurvaliev@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1469-2365>

Вклад авторов

Г.З. Серегин, А.В. Лифшиц: обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных, написание текста рукописи, подготовка списка литературы, подготовка иллюстративного материала, составление резюме
 Т.Т. Валиев: анализ научного материала, разработка дизайна статьи, научное редактирование статьи

Authors' contributions

G.Z. Seregin, A.V. Lifshits: review of publications on the topic of the article, analysis of the data obtained, writing the text of the article, preparation of a list of reference, preparation of illustrative material, composing a resume

T.T. Valiev: analysis of scientific material, design of the article, scientific edition of the article

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. / **Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки. / **Funding.** The study was performed without external funding.

Введение

В структуре заболеваемости лейкозами детского населения острые миелоидные лейкозы (ОМЛ) составляют 20 % и характеризуются клинко-морфологической, иммунологической, молекулярно-биологической и цитогенетической гетерогенностью. Программная полихимиотерапия (ПХТ) (протоколы AIEOP AML, COG AAML, NOPHO AML, AML BFM, St Jude AML), основанная на риск-адаптированном подходе в лечении, позволяет получить общую выживаемость (ОВ) у 65–70 % больных. Подобные результаты оказались возможными благодаря стратификации пациентов на прогностические группы риска, совершенствованию сопроводительного и химиотерапевтического лечения. Тем не менее, высокая частота рецидивов ОМЛ, достигающая 35 %, предопределяет необходимость поиска новых путей терапевтического воздействия на опухолевые клетки [1, 2].

Изучение молекулярных основ лейкозогенеза позволило определить таргетные мишени противоопухолевого воздействия. Н. Volouri et al. в 2018 г. опубликовали результаты исследования TARGET (Therapeutically Applicable Research to Generate Effective Treatments) кооперативной группы COG-NCI (Children's Oncology Group – National Cancer Institute), целью которого являлось уточнение транскрипционного, мутационного, эпигенетического «портрета» ОМЛ у детей. Благодаря методикам полногеномного секвенирования и исследованию профиля метилирования генов удалось выявить ряд химерных транскриптов, фокальных делеций и рекуррентных мутаций, уникальных для ОМЛ в педиатрической когорте пациентов, причем некоторые из выявленных aberrаций отчетливо ассоциированы с худшим прогнозом. В частности, наиболее распространенными мутированными генами при ОМЛ в детском возрасте являются *RAS*, *KIT* и *FLT3*. Кроме того, были идентифицированы новые, специфичные для педиатрических ОМЛ, мутации *FLT3*. Напротив, мутации генов *DNMT3A*, *IDH1* и *IDH2* оказались представлены в меньшинстве случаев. Обнаружены химерные гены, которые в основном или исключительно обнаруживаются при ОМЛ у детей: *CBFA2T3-GLIS2* и *NUP98-NSD1* [3].

Детальное исследование биологической специфики ОМЛ в детском возрасте открывает множество точек терапевтического приложения [4].

Антиген CD33

Являясь клеточным мембранным антигеном, CD33 экспрессируется более чем в 80 % случаев у пациентов

с ОМЛ и отсутствует на гемопоэтической стволовой клетке, что представляет данный маркер доступной мишенью для цитотоксического воздействия [5]. Первые попытки применения неконъюгированных моноклональных антител, радиоиммуноконъюгатов, препаратов, конъюгированных с антителами, и иммунотоксичных не увенчались достижением хороших терапевтических результатов [6]. Например, препарат линтузумаб, неконъюгированное гуманизированное мышиное антитело, демонстрировал мощный цитотоксический эффект в условиях *in vitro* эксперимента, что главным образом обуславливалось его антитело-зависимой цитотоксичностью с последующим фагоцитозом миелоидных бластов. Однако данная активность не была успешно транслирована в клинических испытаниях во взрослой когорте пациентов с ОМЛ [6–8].

Препарат вадастуксимаб талирин, анти-CD33-направленное антитело, связанное с димерами пиролобензодиазепина, продемонстрировал большую перспективность у пациентов с рецидивами/рефрактерными формами ОМЛ в качестве монотерапии и в сочетании с гипометилирующим агентом. В связи с неприемлемым профилем печеночной и гематологической токсичности он не прошел клиническую апробацию [6, 9, 10].

Наиболее обнадеживающим и ныне доступным таргетным препаратом, направленным против CD33 при ОМЛ как у детей, так и у взрослых, является гемтузумаб озогамидин (ГО) – гуманизированное IgG4 анти-CD33-антитело, конъюгированное с цитотоксическим агентом калихеамицином. Препарат утвержден FDA (Food and Drug Administration) в 2000 г. Исследования группы COG продемонстрировали возможность безопасного применения ГО в комбинации со стандартной интенсивной химиотерапией у детей с первичным ОМЛ в рамках пилотного исследования AAML03P [11]. В последующем контролируемом исследовании AAML0531 пациенты с впервые диагностированным ОМЛ были рандомизированы на 2 группы: в 1-й проводилось лечение с использованием стандартной ПХТ; во 2-й – к ПХТ был добавлен ГО в разовой дозе 3 мг/м² (2 введения). Трехлетняя бессобытийная выживаемость (БСВ) была достоверно выше в группе с применением ГО (53 % против 46,9 %; $p = 0,04$), а риск рецидива в данной группе оказался меньше (32,8 % против 41,3 %; $p = 0,006$), в частности у пациентов, стратифицированных в низкую и промежуточную группы риска. Данное исследование не продемонстрировало повышенного риска развития синдрома синусоидальной обструкции печени при применении ГО [5].

Результаты проведенных исследований послужили основанием для одобрения ГО организацией FDA в 2017 г. для лечения первично диагностированных CD33-позитивных рефрактерных ОМЛ или рецидивов ОМЛ у взрослых и детей старше 2 лет [12]. Дальнейшие исследования направлены на изучение эффективности ГО в комбинации с липосомальным цитарабином/даунорубицином (СРХ-351) и ГО со стандартными цитарабином и даунорубицином.

Гены *FLT3* и *KIT*

Мутации, вовлекающие гены *FLT3* и *KIT*, очень распространены среди детей с ОМЛ и в соответствии с данными исследования TARGET встречаются более чем в 20 % и 10 % случаев соответственно [13].

FLT3 (CD135, *fms*-подобная тирозинкиназа 3) – трансмембранный белок, активирующийся специфическим лигандом и регулирующий гемопоэз через фосфорилирование ряда цитоплазматических белков, включая *STAT5*. *FLT3* участвует в активации критических для онкогенеза путей передачи молекулярного сигнала, таких как *Ras/Raf/MAPK* и *PI3K/Akt/mTOR* [14]. Различают 2 основных типа активирующих мутаций *FLT3*: внутренняя тандемная дупликация (*FLT3-ITD*) и точечные мутации в тирозинкиназном домене (*FLT3-TKD*). Встречаемость данных мутаций составляет около 15 % для *FLT3-ITD* и 7 % для *FLT3-TKD* при ОМЛ в педиатрии [15]. Лиганд-независимая активация *FLT3* приводит к снижению созревания миелоидных предшественников и к усилению их деления. Для мутации *FLT3-ITD* значимая прогностическая роль отводится показателю аллельного соотношения, выражающегося в сравнении количества *ITD*-мутантных аллелей с интактными аллелями. Значение аллельного соотношения $\geq 0,5$ свидетельствует о более неблагоприятном прогнозе [15–17]. Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) после достижения первой полной ремиссии позволяет преодолеть негативное прогностическое влияние мутации *FLT3*, что демонстрируется схожей 8-летней БСВ в группах пациентов с мутацией *FLT3-ITD* и без нее [18]. В связи с тяжестью посттрансплантационных побочных эффектов и наличием детей с противопоказаниями к проведению алло-ТГСК, актуальным остается вопрос модификации существующих режимов лечения для пациентов с доказанной мутацией *FLT3*. Кроме того, мутации *FLT3* могут появиться при рецидивах ОМЛ даже при их инициальном отсутствии, что связано с селекцией опухолевых клонов на фоне проводимой терапии [19]. С учетом высокой частоты *FLT3*-мутаций при ОМЛ как у взрослых, так и у детей, и ассоциированного с ними плохого прогноза предпринимались попытки разработки таргетных *FLT3*-ингибиторов [13, 20].

Первое поколение *FLT3*-ингибиторов отличалось отсутствием большой фармакологической избирательности действия и специфичности к киназе *FLT3*. В истории лечения ОМЛ в педиатрии наиболее изученным мультикиназным ингибитором, нашедшим при-

менение в контексте воздействия на *FLT3*, является сорафениб. При ОМЛ у детей определена минимальная терапевтическая доза сорафениба, составляющая 150 мг/м² [21, 22]. Сорафениб продемонстрировал значимую антилейкемическую активность у пациентов с рецидивами/рефрактерными формами ОМЛ, в том числе с достижением редукции бластов в костном мозге более чем на 50 %, а в комбинации с цитарабином и клофарабином полная клинико-гематологическая ремиссия была достигнута у 8 из 12 больных (включая пациентов с идентифицированной *FLT3*-мутацией и без нее) [21]. В качестве монотерапии эффективность сорафениба продемонстрирована у 2 из 8 детей с рефрактерным ОМЛ с подтвержденной мутацией *FLT3-ITD* [22]. Важно подчеркнуть, что в вышеперечисленных исследованиях достигнутая ремиссия была консолидирована последующей алло-ТГСК. К другим *FLT3*-ингибиторам 1-го поколения, исследованным при ОМЛ в педиатрии, относятся сунитиниб, лестауртиниб и мидостаурин [23].

По результатам мультицентрового рандомизированного исследования III фазы *RATIFY* (NCT00651261) в 2017 г. FDA утвердила мидостаурин в комбинации с химиотерапией в лечении впервые диагностированного ОМЛ с подтвержденной мутацией *FLT3* у взрослых. Исследование демонстрирует преимущество в достижении лучших показателей ОБ и БСВ при добавлении мидостаурина к конвенциональным режимам лечения [24]. У детей мидостаурин изучен в качестве моноагента или в комбинации с ПХТ при рефрактерных формах/рецидивах ОМЛ, однако в соответствии с предварительными данными, невзирая на удовлетворительную переносимость мидостаурина в качестве монотерапии, его клиническая эффективность лимитирована [25].

Второе и 3-е поколение *FLT3*-ингибиторов обладают более выраженной специфичностью к бластам, несущим *FLT3*-мутации, что в том числе обуславливает и меньшую выраженность опосредованных ими токсических эффектов. Препарат квизартиниб изучен при рецидивах ОМЛ у детей в комбинации со стандартной химиотерапией: продемонстрировано достижение полной ремиссии у 4 из 17 пациентов и стабилизация заболевания у 10 из 17 [26]. На данный момент продолжается набор пациентов в исследование I–II фазы по оценке эффективности квизартиниба совместно с реиндуктивной химиотерапией или в монорежиме в качестве поддерживающего лечения у детей с *FLT3-ITD*-позитивным ОМЛ.

Креноланиб, тирозинкиназный ингибитор, разработанный для селективного связывания *PDGFR* α/β , также обладает высоким сродством к мутациям *FLT-ITD* и *FLT-TKD* [27]. Пилотное исследование I фазы NCT02270788 направлено на изучение профиля токсичности креноланиба в комбинации с сорафенибом у детей с рецидивами и рефрактерными ОМЛ с доказанной мутацией *FLT3*.

Еще одним новым *FLT3*-ингибитором, проявляющим высокую аффинность как к *FLT-TKD*, так

и к FLT-ITD является гилтеритиниб. В 2018 г. препарат апробирован FDA в качестве моноагента для лечения взрослых пациентов с рецидивами и рефрактерными ОМЛ при наличии FLT3-мутаций на основании промежуточного анализа результатов III фазы исследования ADMIRAL (NCT 02421939). Инициальные результаты данного клинического исследования демонстрировали большую медиану ОВ пациентов в ветви с гилтеритинибом по сравнению с ветвью, включавшей только применение химиотерапии «спасения» (9,3 мес против 5,6 мес) с более высоким уровнем достижения полной ремиссии (21 % против 11 %). Кроме того, у больных, получивших гилтеритиниб с последующей алло-ТГСК, отмечено увеличение выживаемости после трансплантации (16,2 мес против 8,4 мес) [28].

Ген *KIT*

Ген *KIT* кодирует трансмембранный гликопротеин, рецептор тирозинкиназы и обладает протоонкогенными свойствами [13]. Фактор стволовых клеток (Stem cell factor, SCF) способствует димеризации белка *KIT* с последующим ауто-фосфорилированием, что в свою очередь приводит к активации путей передачи молекулярного сигнала Ras/Erk, PI3K/Akt/mTOR, Src, а также JAK/STAT. Все вышеперечисленные пути необходимы для пролиферации, дифференцировки и выживания гемопоэтической стволовой клетки [29]. Различают несколько типов мутаций гена *KIT* при ОМЛ в педиатрии: внеклеточной части рецептора (экзон 8), трансмембранного домена (экзон 10), юкстамембранного домена (экзон 11), а также активного центра тирозинкиназного домена (экзон 17). Все эти мутации приводят к лиганд-независимой активации *KIT*. Мутации *KIT* часто ассоциированы со специфическими типами ОМЛ, включающими CBF (Core Binding Factor) ОМЛ. CBF-лейкозы характеризуются наличием определенных аберраций: t(8;21), inv(16)/t(16;16), приводящих к формированию химерных генов слияния *RUNX1-RUNX1T1* и *CBFB-MYH11*. Данные мутации воздействуют на CBF-транскрипционный комплекс, который в норме вовлечен в регуляцию гемопоэза. Таким образом инициируется лейкоэмическая трансформация через блокировку дифференцировки и активацию процессов самообновления ранних клеток-предшественниц миелоидного ряда [30]. CBF-лейкозы составляют до 20 % ОМЛ в детском возрасте и являются прогностически благоприятными [31]. Как правило, пациенты с CBF-ОМЛ относятся к стандартной группе риска и получают 4 курса интенсивной ПХТ (в ряде случаев с редукцией доз препаратов в сравнении с другими группами риска) без последующей алло-ТГСК после достижения полной ремиссии [32]. Однако в ряде современных исследований показано, что даже в прогностически благоприятной группе больных ОМЛ с транслокацией t(8;21) рецидивы встречаются в 30 % случаев [32–34]. Большинство этих пациентов достигают высокой 8-летней ОВ, составляющей до 83 %, но БСВ остается неудовлетворительной [32].

В соответствии с «многоступенчатой» патогенетической моделью лейкогенеза наличия лишь одной транслокации *RUNX1-RUNX1T1* недостаточно для формирования лейкоза, так как требуется кооперация с дополнительным генетическим событием, таким как мутация *KIT* [35]. В ретроспективном анализе, опубликованном E. Manara et al., идентифицирован ряд различий между ОМЛ, характеризующимися транслокациями t(8;21) и inv(16)/t(16;16), с более частым развитием мутаций *KIT* при наличии *RUNX1-RUNX1T1* в сравнении с *CBFB-MYH11*. [36] Важно подчеркнуть, что транслокация t(8;21), «подкрепленная» мутацией *KIT*, определяет худший прогноз в сравнении с лейкозами, несущими лишь транслокацию без мутации *KIT* [36]. Принимая во внимание сравнительно высокую встречаемость мутаций *KIT* при ОМЛ в детском возрасте (около 10 %), выраженность данных мутаций при транслокации t(8;21) и вносимый ими вклад в лейкогенез, возрастает актуальность поиска возможности их селективного ингибирования. Было исследовано включение мультикиназного ингибитора дазатиниба в режим химиотерапии в когорте взрослых пациентов с результатами, демонстрирующими благоприятный исход [37]. Проводится исследование I фазы по оценке клинической эффективности и переносимости комбинации дазатиниб + стандартная ПХТ у детей и взрослых с рецидивом ОМЛ при наличии транслокации t(8;21) и мутации *KIT*^{D816} (NCT03560908).

Сигнальный путь Hh (Hedgehog)

Одним из дерегулированных механизмов трансдукции молекулярного сигнала при ОМЛ является путь Hh (Hedgehog), в норме вовлеченный в процессы эмбрионального развития и органного морфогенеза [38]. Классический путь Hh может быть активирован одним из 3 лигандов: Sonic Hedgehog (SHH), Indian Hedgehog (IHH) и Desert Hedgehog (DHH). Лиганды связываются с трансмембранным рецептором PTCH (Patched), который выполняет роль отрицательного регулятора пути Hh благодаря ингибированию Smo (Smoothed). Связывание PTCH с лигандом приводит к последующей активации Smo и индукции сигнального каскада с переносом факторов транскрипции Gli в ядро клетки, что в свою очередь приводит к активации экспрессии генов-мишеней [38]. Учитывая физиологическую роль Hh-каскада, неудивительно, что его aberrантная активация сопровождает онкогенез ряда злокачественных новообразований, в том числе миелоидных опухолей. К настоящему времени Smo-ингибиторы висмодегид, сонидегид, гласдегид исследованы во множестве клинических испытаний I, II и III фазы у взрослых пациентов с миелоидными неоплазиями, в том числе ОМЛ [39]. В исследовании I фазы гласдегид в качестве моноагента продемонстрировал биологическую активность у 16/28 взрослых пациентов с ОМЛ с достижением 1 полной ремиссии, 4 частичных ремиссий, 4 неполных ответов и 7 случаев стабилизации заболевания [40]. J.E. Cortes et al. опубликовали результаты рандо-

мизированного исследования II фазы, направленного на оценку эффективности низких доз цитарабина в комбинации с гласдегибом или без него у взрослых пациентов с первично диагностированным ОМЛ или миелодиспластическим синдромом высокого риска. Включение гласдегиба в программу терапии увеличило медиану ОВ с 4,9 до 8,8 мес, с достижением ремиссии у 17 % пациентов по сравнению с 2 % в ветви без гласдегиба [41]. Основываясь на этих результатах, в 2018 г. гласдегиб в комбинации с низкими дозами цитарабина рекомендован к клиническому применению у пациентов старше 75 лет с коморбидным статусом при впервые диагностированном ОМЛ.

В педиатрической практике главной мутацией, потенциально позволяющей воздействовать на Hh-сигнальный путь, является СВFA2Т3-GLIS2. Данный транскрипт высоко специфичен для ОМЛ в детском возрасте [42, 43]. Этот химерный онкоген характеризует подгруппу особо агрессивных педиатрических ОМЛ с частотой встречаемости от 9 до 30 % среди ОМЛ с нормальным кариотипом [44]. GLIS2 (GLI-similar 2) – транскрипционный фактор, относящийся к семейству белков GLI, активируемых каскадом передачи молекулярного сигнала Hh, и регулирующий процесс клеточного деления и самообновления [44]. Принимая во внимание гомологичность белков GLI и GLIS2, R. Masetti et al. изучили возможность блокировки СВFA2Т3-GLIS2 соединением GAMT61 – ингибитором GLI1 и GLIS2. Примечательно, что в условиях *in vitro* происходила индукция апоптоза СВFA2Т3-GLIS2 – позитивных бластов [45]. Другой потенциальный GLI-ингибитор алисертиб продемонстрировал выраженную антилейкемическую активность на ксенографтах клеточных линий, экспрессирующих СВFA2Т3-GLIS2-транскрипт [46]. Однако в клиническом исследовании II фазы зафиксирован плохой ответ у детей и подростков как с солидными опухолями, так и с лейкозами при применении алисертиба в монорежиме [47]. Последующее изучение SMO- и GLI-ингибиторов в рамках доклинических моделей и клинических исследований представляется актуальным в вопросе лечения СВFA2Т3-GLIS2 ОМЛ в педиатрии.

Белок BCL-2

Венетоклакс – таргетный противоопухолевый агент, относящийся к классу так называемых ВНЗ-миметиков. Препараты этой категории ингибируют антиапоптотические молекулы, такие как BCL-2, BCL-w и BCL-X_L. Специфически связываясь с мишенью, венетоклакс копирует действие физиологических антагонистов BCL-2, что приводит к включению механизмов программируемой клеточной смерти через активацию проапоптотических белков (таких как BIM) и каспазного каскада [48].

В исследовании S.E. Karol et al. (NCT03194932) демонстрируется роль безопасности применения и эффективности венетоклакса в комбинации с высокодозным цитарабином у детей с рецидивом и реф-

рактерными формами ОМЛ. Все пациенты получали венетоклакс в дозе 240–360 мг/м² на 1–28-й дни лечения, высокодозный цитарабин (1000 мг/м² каждые 12 ч, 8 введений) или цитарабин в низких дозах (100 мг/м² каждые 12 ч, 20 введений). При условии ранее полученной суммарной дозы антрациклинов < 270 мг/м² эквивалентно доксорубину к программе лечения добавлялся идарубин 12 мг/м² на 8-й день. Из 18 больных лимитирующая токсичность была зафиксирована лишь у 1 (5,5 %) – глубокая миелосупрессия на день +50, в то время как остальные демонстрировали адекватную переносимость получаемого лечения. Среди 12 пациентов со снижением числа бластов после 7 дней терапии венетоклаксом более чем на 50 % полная морфологическая ремиссия была достигнута у 7 больных, а частичная – у 3. При этом отрицательного статуса по минимальной остаточной болезни удалось достичь у 4 пациентов. С учетом обнадеживающих предварительных результатов в рамках текущего исследования проводится попытка эскалации дозы венетоклакса [49].

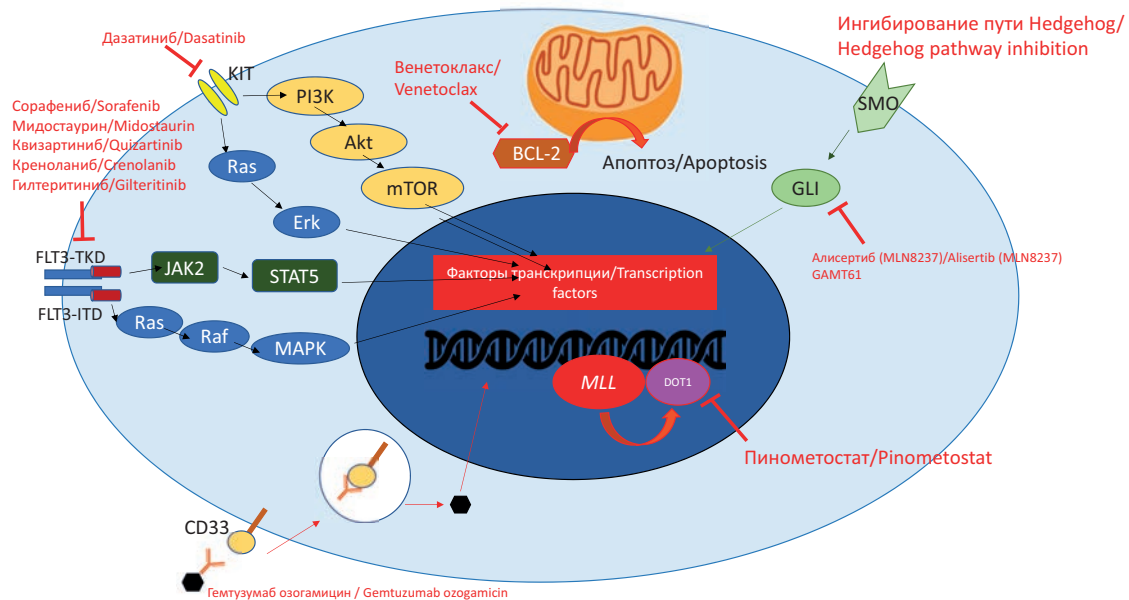
Ген MLL

Наиболее распространенные генетические события, возникающие при ОМЛ в детском возрасте и встречающиеся у 18 % пациентов, связаны с реаранжировками гена MLL. У детей первого года жизни встречаемость мутаций с вовлечением MLL выше и достигает, по данным некоторых исследований, 50 % [31, 50]. MLL – ядерный белок, критически значимый для нормального гемопоэза. MLL регулирует экспрессию генов через метилирование лизина в 4-й позиции гистона 3 (H3K4). Насчитывается до 80 генов-партнеров, формирующих транскрипт с MLL, что, в конечном счете, реализуется в нарушении регуляции экспрессии генов-мишеней и неконтролируемом делении клетки [51]. Это обусловлено aberrантной активацией сформировавшимися белками слияния гистоновой метилтрансферазы DOT1, обеспечивающей гиперметилирование гистона H3K79 [52]. Невзирая на некоторые различия, зависящие от конкретных генов, формирующих слияние с MLL, прогноз для подобных лейкозов остается крайне неблагоприятным, поэтому важна возможность оказания прицельного терапевтического воздействия на MLL-реаранжировки [51]. Впечатляющие результаты были достигнуты в рамках доклинических исследований фармакологического ингибирования DOT1 [53], и высокоселективный ингибитор DOT1 пинометостат достиг I фазы клинического исследования по лечению детей с рецидивом/рефрактерной формой ОМЛ с доказанной MLL-транслокацией (NCT 02131828). Однако, невзирая на биологическую активность пинометостата и приемлемый профиль безопасности, объективных результатов достигнуто не было [54]. В настоящее время проходят I–II фазы клинических исследований по изучению эффективности пинометостата в синергизме со стандартной химиотерапией в лечении ОМЛ с реаранжировками гена MLL у детей и взрослых (NCT03724084).

Основные таргетные мишени и лекарственные препараты молекулярно-направленной терапии ОМЛ представлены на рисунке.

Таким образом, определение сигнальных путей, генов, антигенов и молекулярно-биологических факторов, ответственных за опухолевую трансформацию миелоидной клетки-предшественницы, ее пролиферацию и автономность, не только расширяет современные представления о лейкозогенезе, но и позволяет синтезировать таргетные препараты

для лечения ОМЛ. Блокаторы CD33, BCL-2, FLT3, KIT, MLL – лишь немногие из перечня препаратов, которые активно изучаются и находят свое место в лечении первичных ОМЛ, а также рецидивов и рефрактерных форм заболевания. Полученные в клинических исследованиях данные по мере накопления результатов позволят повысить выживаемость больных ОМЛ за счет активного включения таргетных препаратов в существующие программы лечения у детей.



Основные таргетные мишени и лекарственные препараты
Main targeted targets and drugs

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Махачева Ф.А., Валиев Т.Т. Лечение острых миелоидных лейкозов у детей: современный взгляд на проблему. Онкогематология 2020;15(1):31–48. doi: 10.17650/1818-8346-2020-15-1-00-00. [Makhacheva F.A., Valiev T.T. Pediatric acute myeloid leukemias treatment: current scientific view. Onkogematologiya = Oncohematology 2020;15(1):31–48. (In Russ.)].
2. Rasche M., Zimmermann M., Borschel L., Bourquin J.P., Dworzak M., Klingebiel T., Lehrnbecher T., Creutzig U., Klusmann J.H., Reinhardt D. Successes and challenges in the treatment of pediatric acute myeloid leukemia: a retrospective analysis of the AML-BFM trials from 1987 to 2012. Leukemia 2018;32(10):2167–77. doi: 10.1038/s41375-018-0071-7.
3. Bolouri H., Farrar J.E., Triche T. Jr, Ries R.E., Lim E.L., Alonzo T.A., Ma Y., Moore R., Mungall A.J., Marra M.A., Zhang J., Ma X., Liu Y., Liu Y., Auvil J., Davidsen T.M., Gesuwan P., Hermida L.C., Salhia B., Capone S., Meshinchi S. The molecular landscape of pediatric acute myeloid leukemia reveals recurrent structural alterations and age-specific mutational interactions. Nat Med 2018;24:103–12. doi: 10.1038/nm.4439.
4. Chen J., Glasser C.L. New and Emerging Targeted Therapies for Pediatric Acute Myeloid Leukemia (AML). Children 2020;7(2):12. doi: 10.3390/children7020012.
5. Gamis A.S., Alonzo T.A., Meshinchi S., Sung L., Gerbing R.B., Raimondi S.C., Hirsch B.A., Kahwash S.B., Heerema-McKenney A., Winter L., Glick K., Davies S.M., Byron P., Smith F.O., Aplenc R. Gemtuzumab ozogamicin in children and adolescents with de novo acute myeloid leukemia improves event-free survival by reducing relapse risk: results from the randomized phase III Children's Oncology Group trial AAML0531. J Clin Oncol 2014;32(27):3021–32. doi: 10.1200/JCO.2014.55.3628.
6. Walter R.B. Investigational CD33-targeted therapeutics for acute myeloid leukemia. Expert Opin Investig Drugs 2018;27:339–48. doi: 10.1080/13543784.2018.1452911.
7. Raza A., Jurcic J.G., Roboz G.J., Maris M., Stephenson J.J., Wood B.L., Feldman E.J., Galili N., Grove L.E., Drachman J.G., Sievers E.L. Complete remissions observed in acute myeloid leukemia following prolonged exposure to lintuzumab: a phase 1 trial. Leuk Lymph 2009;50(8):1336–44. doi: 10.1080/10428190903050013.
8. Feldman E.J., Brandwein J., Stone R., Kalaycio M., Moore J., O'Connor J., Wedel N., Roboz G.J., Miller C., Chopra R., Jurcic J.C., Brown R., Ehmann W.C., Schulman P., Frankel S.R., DeAngelo D., Scheinberg D. Phase III Randomized Multicenter Study of a Humanized Anti-CD33 Monoclonal Antibody, Lintuzumab, in Combination With Chemotherapy, Versus Chemotherapy Alone in Patients With Refractory or First-Relapsed Acute Myeloid Leukemia. J Clin Oncol 2005;23(18):4110–6. doi: 10.1200/JCO.2005.09.133.
9. Fathi A.T., Erba H.P., Lancet J.E., Stein E.M., Ravandi F., Faderl S., Walter R.B., Advani A.S., DeAngelo D.J., Kovacsovic T.J., Jillella A., Bixby D., Levy M.Y., O'Meara M.M., Ho P.A., Voellinger J., Stein A.S. A phase 1 trial of vadastuximab talirine combined with hypomethylating agents in patients with CD33-positive AML. Blood 2018;132(11):1125–33. doi: 10.1182/blood-2018-03-841171.
10. Stein E.M., Walter R.B., Erba H.P., Fathi A.T., Advani A.S., Lancet J.E., Ravandi F., Kovacsovic T., DeAngelo D.J., Bixby D., Faderl S., Jillella A.P., Ho P.A., O'Meara M.M., Zhao B., Biddle-Snead C., Stein A.S. A phase 1 trial of vadastuximab talirine as monotherapy in

- patients with CD33-positive acute myeloid leukemia. *Blood* 2018;131(4):387–96. doi: 10.1182/blood-2017-06-789800.
11. Cooper T.M., Franklin J., Gerbing R.B., Alonzo T.A., Hurwitz C., Raimondi S.C., Hirsch B., Smith F.O., Mathew P., Arceci R.J., Feusner J., Iannone R., Lavey R.S., Meshinchi S., Gams A. AAML03P1, a pilot study of the safety of gemtuzumab ozogamicin in combination with chemotherapy for newly diagnosed childhood acute myeloid leukemia. *Cancer* 2012;118:761–9. doi: 10.1002/ncr.26190.
 12. Norsworthy K.J., Ko C.W., Lee J.E., Liu J., John C.S., Przepiorka D., Farrell A.T., Pazdur R. FDA Approval Summary: Mylotarg for Treatment of Patients with Relapsed or Refractory CD33-Positive Acute Myeloid Leukemia. *Oncologist* 2018;23(9):1103–8. doi: 10.1634/theoncologist.2017-0604.
 13. Mercher T., Schwaller J. Pediatric Acute Myeloid Leukemia (AML): From Genes to Models Toward Targeted Therapeutic Intervention. *Front Pediatr* 2019;7:401. doi:10.3389/fped.2019.00401.
 14. Sexauer A.N., Tasian S.K. Targeting FLT3 Signaling in Childhood Acute Myeloid Leukemia. *Front Pediatr* 2017;5:248. doi: 10.3389/fped.2017.00248.
 15. Meshinchi S., Alonzo T.A., Stirewalt D.L., Zwaan M., Zimmerman M., Reinhardt D., Kaspers G.J., Heerema N.A., Gerbing R., Lange B.J., Radich J.P. Clinical implications of FLT3 mutations in pediatric AML. *Blood* 2006;108(12):3654–61. doi: 10.1182/blood-2006-03-009233.
 16. Park D., Kim M., Kim Y., Han K., Lee J.W. Molecular Features of Three Children Diagnosed With Early T-Cell Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia. *Ann Lab Med* 2016;36(4):384–6. doi: 10.3343/alm.2016.36.4.384.
 17. Manara E., Basso G., Zampini M., Buldini B., Tregnago C., Rondelli R., Masetti R., Bisio V., Frison M., Polato K., Cazzaniga G., Menna G., Fagioli F., Merli P., Biondi A., Pession A., Locatelli F., Pigazzi M. Characterization of children with FLT3-ITD acute myeloid leukemia: a report from the AIEOP AML-2002 study group. *Leukemia* 2017;31:18–25. doi: 10.1038/leu.2016.177.
 18. Locatelli F., Masetti R., Rondelli R., Zecca M., Fagioli F., Rovelli A., Messina C., Lanino E., Bertaina A., Favre C., Giorgiani G., Ripaldi M., Ziino O., Palumbo G., Pillon M., Pession A., Rutella S., Prete A. Outcome of children with high-risk acute myeloid leukemia given autologous or allogeneic hematopoietic cell transplantation in the aieop AML-2002/01 study. *Bone Marrow Transplant* 2015;50:181–8. doi: 10.1038/bmt.2014.246.
 19. Cloos J., Goemans B.F., Hess C.J., van Oostveen J.W., Waisfisq Z., Corthals S., de Lange D., Boeckx N., Hählen K., Reinhardt D., Creutzig U., Schuurhuis G.J., Zwaan Ch.M., Kaspers G.J.L. Stability and prognostic influence of FLT3 mutations in paired initial and relapsed AML samples. *Leukemia* 2006;20:1217–20. doi: 10.1038/sj.leu.2404246.
 20. Papaemmanuil E., Gerstung M., Bullinger L., Gaidzik V.I., Paschka P., Roberts N.D., Potter N.E., Heuser M., Thol F., Bolli N., Gundem G., Van Loo P., Martincorena J., Ganly P., Mudie L., McLaren S., O'Meara S., Raine K., Jones D.R., Teague J.W., Campbell P.J. Genomic Classification and Prognosis in Acute Myeloid Leukemia. *N Engl J Med* 2016;374(23):2209–21. doi: 10.1056/NEJMoa1516192.
 21. Inaba H., Rubnitz J.E., Coustan-Smith E., Li L., Furmanski B.D., Mascara G.P., Heym K.M., Christensen R., Onciu M., Shurtleff S.A., Pounds S.B., Pui C.H., Ribeiro R.C., Campana D., Baker S.D. Phase I pharmacokinetic and pharmacodynamic study of the multikinase inhibitor sorafenib in combination with clofarabine and cytarabine in pediatric relapsed/refractory leukemia. *J Clin Oncol* 2011;29(24):3293–300. doi: 10.1200/JCO.2011.34.7427.
 22. Widemann B.C., Kim A., Fox E., Baruchel S., Adamson P.C., Ingle A.M., Glade Bender J., Burke M., Weigel B., Stempak D., Balis F.M., Blaney S.M. A phase I trial and pharmacokinetic study of sorafenib in children with refractory solid tumors or leukemias: a Children's Oncology Group Phase I Consortium report. *Clin Cancer Res* 2012;18(21):6011–22. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-11-3284.
 23. Baker S.D., Zimmerman E.I., Wang Y.-D., Orwick S., Zatechka D.S., Buaboonnam J., Neale G.A., Olsen S.R., Enemark E.J., Shurtleff S., Rubnitz J.E., Mullighan C.G., Inaba H. Emergence of polyclonal FLT3 tyrosine kinase domain mutations during sequential therapy with sorafenib and sunitinib in FLT3-ITD-positive acute myeloid leukemia. *Clin Cancer Res* 2013;19(20):5758–68. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-13-1323.
 24. Stone R.M., Mandrekar S.J., Sanford B.L., Laumann K., Geyer S., Bloomfield C.D., Thiede C., Prior T.W., Döhner K., Marcucci G., Lo-Coco F., Klisovic R.B., Wei A., Sierra J., Sanz M.A., Brandwein J.M., de Witte T., Niederwieser D., Appelbaum F.R., Medeiros B.C., Tallman M.S., Krauter J., Schlenk R.F., Ganser A., Serve H., Ehninger G., Amadori S., Larson R.A., Döhner H. Midostaurin plus Chemotherapy for Acute Myeloid Leukemia with a FLT3 Mutation. *N Engl J Med* 2017;377(5):454–64. doi: 10.1056/NEJMoa1614359.
 25. Zwaan C.M., Söderhäll S., Brethon B., Luciani M., Rizzari C., Stam R.W., Besse E., Dutreix C., Fagioli F., Ho P.A., Dufour C., Pieters R. A phase 1/2, open-label, dose-escalation study of midostaurin in children with relapsed or refractory acute leukaemia. *Br J Haematol* 2019;185:623–7. doi: 10.1111/bjh.15593.
 26. Cooper T.M., Cassar J., Eckroth E., Malvar J., Sposto R., Gaynon P., Chang B.H., Gore L., August K., Pollard J.A., DuBois S.G., Silverman L.B., Oesterheld J., Gammon G., Magoon D., Annesley C., Brown P.A. A Phase I Study of Quizartinib Combined with Chemotherapy in Relapsed Childhood Leukemia: A Therapeutic Advances in Childhood Leukemia & Lymphoma (TACL) Study. *Clin Cancer Res* 2016;22(16):4014–22. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-15-1998.
 27. Zimmerman E.I., Turner D.C., Buaboonnam J., Hu S., Orwick S., Roberts M.S., Janke L.J., Ramachandran A., Stewart C.F., Inaba H., Baker S.D. Crenolanib is active against models of drug-resistant FLT3-ITD-positive acute myeloid leukemia. *Blood* 2013;122(22):3607–15. doi: 10.1182/blood-2013-07-513044.
 28. Zhao J., Song Y., Liu D. Gilteritinib: a novel FLT3 inhibitor for acute myeloid leukemia. *Biomark Res* 2019;7:19. doi: 10.1186/s40364-019-0170-2.
 29. Liang J., Wu Y.L., Chen B.J., Zhang W., Tanaka Y., Sugiyama H. The C-kit receptor-mediated signal transduction and tumor-related diseases. *Int J Biol Sci* 2013;9(5):435–43. doi: 10.1155/ijbs.6087.
 30. Lin S., Mulloy J.C., Goyama S. RUNX1-ETO leukemia. *Adv Exp Med Biol* 2017;962:151–73. doi:10.1007/978-981-10-3233-2-11.
 31. Pui C., Carroll W.L., Meshinchi S., Arceci R.J. Biology, risk stratification, and therapy of pediatric acute leukemias: an update. *J Clin Oncol* 2011;29(5):551–65. doi: 10.1200/JCO.2010.30.7405.
 32. Pession A., Masetti R., Rizzari C., Putti C., Casale F., Fagioli F., Luciani M., Nigro L.L., Menna G., Micalizzi C., Santoro N., Testi A.M., Zecca M., Biondi A., Pigazzi M., Rutella S., Rondelli R., Basso G., Locatelli F. Results of the AIEOP AML 2002/01 multicenter prospective trial for the treatment of children with acute myeloid leukemia. *Blood* 2013;122:170–8. doi: 10.1182/blood-2013-03-491621.
 33. Gibson B.E.S., Webb D.K.H., Howman A.J., De Graaf S.S.N., Harrison C.J., Wheatley K. Results of a randomized trial in children with Acute Myeloid Leukaemia: medical research council AML12 trial. *Brit J Haematol* 2011;155(3):366–76. doi: 10.1111/j.1365-2141.2011.08851.x.
 34. Ustun C., Morgan E., Moodie E., Pullarkat S., Yeung C., Broesby-Olsen S., Ohgami R., Kim Y., Sperr W., Vestergaard H., Chen D., Kluin P.M., Dolan M., Mrózek K., Czuchlewski D., Horny H.P., George T.I., Kristensen T.K., Ku N.K., Yi C.A., Borthakur G. Core-binding factor acute myeloid leukemia with t(8;21): Risk factors and a novel scoring system (I-CBfit). *Cancer Med* 2018;7(9):4447–55. doi: 10.1002/cam4.1733.
 35. Wang Y., Zhao L., Wu C., Liu P., Shi L., Liang Y., Xiong S., Mi J., Chen Z., Ren R., Chen S. C-KIT mutation cooperates with full-length AML1-ETO to induce acute myeloid leukemia in mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011;108(6):2450–5. doi: 10.1073/pnas.1019625108.
 36. Manara E., Bisio V., Masetti R., Beqiri V., Rondelli R., Menna G., Micalizzi C., Santoro N., Locatelli F., Basso G., Pigazzi M. Core-binding factor acute myeloid leukemia in pediatric patients enrolled in the AIEOP AML 2002/01 trial: screening and prognostic impact of c-KIT mutations. *Leukemia* 2014;28(5):1132–4. doi: 10.1038/leu.2013.339.
 37. Paschka P., Schlenk R.F., Weber D., Benner A., Bullinger L., Heuser M., Gaidzik V., Thol F., Agrawal M., Teleanu V., Lübbert M., Fiedler W., Radsak M., Krauter J., Horst H.-A., Greil R., Mayer K., Kündgen A., Martens U., Heil G., Salih H.R., Hertenstein B., Schwänen C., Wulf G., Lange E., Pfreundschuh M., Ringhoffer M., Girschikofsky M., Heinicke T., Kraemer D., Göhring G., Ganser A., Döhner K., Döhner H. Adding dasatinib to intensive treatment in core-binding factor acute myeloid leukemia – results of the AMLSG 11-08 trial. *Leukemia* 2018;32:1621–30. doi: 10.1038/s41375-018-0129-6.

38. Briscoe J., Théron P. The mechanisms of Hedgehog signalling and its roles in development and disease. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2013;14:416–29. doi: 10.1038/nrm3598.
39. Campbell V., Copland M. Hedgehog signaling in cancer stem cells: a focus on hematological cancers. *Stem Cells Cloning* 2015;8:27–38. doi: 10.2147/S1093429215000064.
40. Martinelli G., Oehler V.G., Papayannidis C., Courtney R., Shaik M.N., Zhang X., O'Connell A., McLachlan K.R., Zheng X., Radich J., Baccarani M., Kantarjian H.M., Levin W.J., Cortes J.E., Jamieson C. Treatment with PF-04449913, an oral smoothened antagonist, in patients with myeloid malignancies: a phase I safety and pharmacokinetics study. *Lancet Haematol* 2015;2:e339–46. doi: 10.1016/S2352-3026(15)00096-4.
41. Cortes J.E., Heidel F.H., Hellmann A., Fiedler W., Smith B.D., Robak T., Montesinos P., Pollyea D.A., Des Jardins P., Ottmann O., Ma W.W., Shaik M.N., Laird A.D., Zeremski M., O'Connell A., Chan G., Heuser M. Randomized comparison of low dose cytarabine with or without glasdegib in patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia or high-risk myelodysplastic syndrome. *Leukemia* 2019;33(2):379–89. doi: 10.1038/s41375-018-0312-9.
42. Gruber T.A., Gedman A.L., Zhang J., Koss C.S., Marada S., Huy Q.T., Chen S.C., Su X., Oden S.K., Dang J., Wu G., Gupta V., Andersson A.K., Pounds S., Shi L., Easton J., Barbato M.I., Mulder H.L., Manne J., Wang J., Rusch M., Ranade S., Ganti R., Parker M., Ma J., Radtke I., Ding L., Cazzaniga G., Biondi A., Kornblau S.M., Ravandi F., Kantarjian H., Nimer S.D., Döhner K., Döhner H., Ley T.J., Ballerini P., Shurtleff S., Tomizawa D., Adachi S., Hayashi Y., Tawa A., Shih L.-Y., Liang D.-C., Rubnitz J.E., Pui C.-H., Mardis E.R., Wilson R.K., Downing J.R. An Inv(16)(p13.3q24.3)-encoded CBFA2T3-GLIS2 fusion protein defines an aggressive subtype of pediatric acute megakaryoblastic leukemia. *Cancer Cell* 2012;22(5):683–97. doi: 10.1016/j.ccr.2012.10.007.
43. Masetti R., Pigazzi M., Togni M., Astolfi A., Indio V., Manara E., Casadio R., Pession A., Basso G., Locatelli F. CBFA2T3-GLIS2 fusion transcript is a novel common feature in pediatric, cytogenetically normal AML, not restricted to FAB M7 subtype. *Blood* 2013;121(17):3469–72. doi: 10.1182/blood-2012-11-469825.
44. Masetti R., Bertuccio S.N., Pession A., Locatelli F. CBFA2T3-GLIS2-positive acute myeloid leukaemia. A peculiar paediatric entity. *Br J Haematol* 2019;184(3):337–47. doi: 10.1111/bjh.15725.
45. Masetti R., Bertuccio S.N., Astolfi A., Chiarini F., Lonetti A., Indio V., De Luca M., Bandini J., Serravalle S., Franzoni M., Pigazzi M., Maria Martelli A., Basso G., Locatelli F., Pession A. Hh/Gli antagonist in acute myeloid leukemia with CBFA2T3-GLIS2 fusion gene. *J Hematol Oncol* 2017;10(1):26. doi: 10.1186/s13045-017-0396-0.
46. Thiollier C., Lopez C.K., Gerby B., Ignacimoutou C., Poglio S., Duffourd Y., Guégan J., Rivera-Munoz P., Bluteau O., Mabalalah V., Diop M., Wen Q., Petit A., Bauchet A.L., Reinhardt D., Bornhauser B., Gautheret D., Lecluse Y., Landman-Parker J., Radford I., Vainchenker W., Dastugue N., de Botton S., Dessen P., Bourquin J.-P., Crispino J.D., Ballerini P., Bernard O.A., Pflumio F., Mercher T. Characterization of novel genomic alterations and therapeutic approaches using acute megakaryoblastic leukemia xenograft models. *J Exp Med* 2012;209(11):2017–31. doi: 10.1084/jem.20121343.
47. Mosse Y.P., Fox E., Teachey D.T., Reid J.M., Sagfren S.L., Carol H., Lock R.B., Houghton P.J., Smith M.A., Hall D.C., Barkauskas D.A., Krailo M., Voss S.D., Berg S.L., Blaney S., Weigel B.J. A Phase II Study of Alisertib in Children with Recurrent/Refractory Solid Tumors or Leukemia: Children's Oncology Group Phase I and Pilot Consortium (ADVL0921) *Clin Cancer Res* 2019;25(11):3229–38. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-18-2675.
48. Juárez-Salcedo L.M., Desai V., Dalia S. Venetoclax: evidence to date and clinical potential. *Drugs Context* 2019;8:212574. doi: 10.7573/dic.212574.
49. Karol S.E., Alexander T., Das Gupta S., Pounds S.B., Canavera K., Klcio J.M., Lacayo N.J., Pui C.-H., Opferman J.T., Rubnitz J.E. Safety and activity of venetoclax in combination with high-dose cytarabine in children with relapsed or refractory acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 2019;37:15. doi: 10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.10004
50. Masetti R., Vendemini F., Zama D., Biagi C., Pession A., Locatelli F. Acute myeloid leukemia in infants: biology and treatment. *Front Pediatr* 2015;3:37. doi: 10.3389/fped.2015.00037.
51. Winters A.C., Bernt K.M. MLL-Rearranged Leukemias—An Update on Science and Clinical Approaches. *Front Pediatr* 2017;5:4. doi: 10.3389/fped.2017.00004.
52. Steger D.J., Lefterova M.I., Ying L., Stonestrom A.J., Schupp M., Zhuo D., Vakoc A.L., Kim J.E., Chen J., Lazar M.A., Blobel G.A., Vakoc C.R. DOT1L/KMT4 recruitment and H3K79 methylation are ubiquitously coupled with gene transcription in mammalian cells. *Mol Cell Biol* 2008;28(8):2825–39. doi: 10.1128/MCB.02076-07.
53. Daigle S.R., Olhava E.J., Therkelsen C.A., Basavapathruni A., Jin L., Boriack-Sjodin P.A., Allain C.J., Klaus C.R., Raimondi A., Scott M.P., Waters N.J., Chesworth R., Moyer M.P., Copeland R.A., Richon V.M., Pollock R.M. Potent inhibition of DOT1L as treatment of MLL-fusion leukemia. *Blood* 2013;122(6):1017–25. doi: 10.1182/blood-2013-04-497644.
54. Stein E.M., Garcia-Manero G., Rizzieri D.A., Tibes R., Berdeja J.G., Savona M.R., Jongen-Lavrenic M., Altman J.K., Thomson B., Blakemore S.J., Daigle S.R., Waters N.J., Suttle A.B., Clawson A., Pollock R., Krivtsov A., Armstrong S.A., DiMartino J., Hedrick E., Löwenberg B., Tallman M.S. The DOT1L inhibitor pinometostat reduces H3K79 methylation and has modest clinical activity in adult acute leukemia. *Blood* 2018;131(24):2661–9. doi: 10.1182/blood-2017-12-818948.

Статья поступила в редакцию: 24.03.2020. Принята в печать: 13.07.2020.
 Article was received by the editorial staff: 24.03.2020. Accepted for publication: 13.07.2020.