

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ
УКРАЇНСЬКИЙ ЦЕНТР НАУКОВОЇ МЕДИЧНОЇ ІНФОРМАЦІЇ
ТА ПАТЕНТНО-ЛІЦЕНЦІЙНОЇ РОБОТИ**

**ЗНАЧЕННЯ ПОЛІМОРФІЗМУ rs6449182 ГЕНА *CD38* ДЛЯ РИЗИКУ РОЗВИТКУ І
ПРОГНОЗУ ЗАГАЛЬНОГО ВИЖИВАННЯ ХВОРИХ НА ХРОНІЧНУ
ЛІМФОЦИТАРНУ ЛЕЙКЕМІЮ**

(методичні рекомендації)

Київ – 2014

Установа-розробник:

ДУ „Національний науковий центр радіаційної медицини НАМН України” (ННЦРМ)

Укладачі:

Чумак Анатолій Андрійович, д.м.н., проф., засл. діяч науки і техніки України	(044) 452-00-24;
Абраменко Ірина Вікторівна, д.м.н.	(044) 451-82-63;
Дягіль Ірина Сергіївна, д.м.н.	(044) 451-82-12.
Білоус Надія Іванівна, к.б.н.	(044) 451-82-63;
Мартіна Зоя Володимирівна, к.м.н.	(044) 451-82-12.

Рецензент: А.І. Гордієнко, д-р.біол.наук, завідувач лабораторії онкогематології ДУ „Інститут гематології та трансфузіології НАМН України”

Рішення проблемної комісії «Гематологія та трансфузіологія», протокол № 3 від 4.11.2013 р.

Голова проблемної комісії «Гематологія та трансфузіологія» МОЗ та НАМН України
чл-кор. НАМН України, д-р мед.наук, проф. В.Г.Бебешко

ЗМІСТ

Перелік умовних позначень, скорочень і термінів	5
Вступ	6
1 Визначення поліморфізму rs6449182 гена <i>CD38</i>	8
2 Ризик розвитку хронічної лімфоцитарної лейкемії у носіїв різних генотипів гена <i>CD38</i>	10
3 Асоціація генотипів гена <i>CD38</i> з прогнозом загального виживання хворих на хронічну лімфоцитарну лейкемію	11
Висновки	17
Перелік рекомендованої літератури	18

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ

ЕДТА	-	етилендіамінотетраоцтова кислота
ПЛР	-	полімеразна ланцюгова реакція
п.н.	-	пари нуклеотидів
ХЛЛ	-	хронічна лімфоцитарна лейкемія
HR	-	відношення ризиків (hazard ratio)
<i>IGHV</i> гени	-	гени варіабельних ділянок важких ланцюгів імуноглобулінів (immunoglobulin heavy chain variable region)
<i>M IGHV</i> гени	-	мутовані гени варіабельних ділянок важких ланцюгів імуноглобулінів
OR	-	співвідношення шансів (Odds ratio)
OS	-	загальне виживання (overall survival)
SNP	-	поліморфізм заміни одного нуклеотида (single nucleotide polymorphism)
<i>UM IGHV</i> гени	-	немутовані гени варіабельних ділянок важких ланцюгів імуноглобулінів

ВСТУП

Хронічна лімфоцитарна лейкемія (ХЛЛ) належить до найбільш поширених онкогематологічних захворювань серед дорослого населення (старше за 55 років) європейських країн. Захворювання характеризується накопиченням у периферичній крові, кістковому мозку, лімфатичних вузлах та селезінці морфологічно зрілих В-лімфоцитів з типовою експресією антигенів поверхневих мембран - CD5, CD23, CD20, CD19, HLA-DR. Відомо, що хворі на ХЛЛ значно розрізняються за перебігом захворювання і чутливістю до хіміотерапевтичного лікування. Частина хворих не потребує лікування впродовж тривалого часу (роками), в інших відносно сприятливий перебіг захворювання через 2-4 роки змінюється його прогресуванням, а в деяких хворих перебіг захворювання має злоякісний характер вже на момент діагностики. Тому пошук прогностичних критеріїв при ХЛЛ залишається актуальним завданням. В теперішній час такими вважаються вік хворого, стадія захворювання, лабораторні показники (ініціальний лейкоцитоз, кількість еритроцитів та тромбоцитів в периферичній крові, характер інфільтрації кісткового мозку лейкоцитними клітинами), мутаційний статус генів варіабельних ділянок важких ланцюгів імуноглобулінів (*IGHV*) і асоційовані з ним ознаки (експресія антигенів CD38, ZAP-70, CLLU-11, LPL), сироваткові маркери, хромосомні аномалії (насамперед делеції ділянок хромосом 17p і 11q, де локалізовані гени *p53* і *ATM*, а також мутації гена *p53*), профіль експресії мікроРНК, нещодавно ідентифіковані мутації генів *NOTCH1*, *BIRC3*, *SF3B1*.

Більшість з перелічених критеріїв прогнозу стосується молекулярно-генетичних та фенотипових ознак лейкоцитних клітин, однак встановлено, що генетичні характеристики пацієнтів також впливають на ризик розвитку ХЛЛ та його перебіг. Одним з найбільш досліджених при цьому захворюванні генетичних особливостей є поліморфізм заміни одного нуклеотида (SNP - single nucleotide polymorphism) SNP rs6449182 в ділянці 1-го інтрона гена *CD38*. Асоціація між генотипами rs6449182 гена *CD38* і ризиком розвитку ХЛЛ встановлена в когорті українських та польських хворих. Результати, отримані Aurdin et al., не виявили чутливості до розвитку ХЛЛ залежно від генотипів *CD38*, однак, підвищена частота G алелі спостерігалась серед хворих з несприятливими ознаками захворювання (немутований статус *IGHV* генів, розгорнута та термінальна стадія ХЛЛ, значна кількість уражених лімфатичних вузлів, підвищений рівень лактатдегідрогенази) і ризиком розвитку трансформації Ріхтера. Значення rs6449182 для оцінки загального виживання (OS - overall survival) хворих на ХЛЛ раніш не було досліджено.

В представлених методичних рекомендаціях, які базуються на результатах дослідження поліморфізму rs6449182 гена *CD38* у 327 осіб без онкогематологічної патології і 372 хворих на ХЛЛ, які лікувались в гематологічному відділенні ННЦРМ, проаналізовано вплив генотипів гена *CD38* (генотипи CC, CG, GG) на ризик розвитку та показники виживання хворих на ХЛЛ в комбінації з іншими факторами прогнозу. Робота була виконана в рамках НДР „Дослідити внесок генетичних варіантів окремих імунорегуляторних генів в патогенез хронічної лімфоцитарної лейкемії у осіб, які постраждали внаслідок Чорнобильської катастрофи”.

Методичні рекомендації призначені для використання лікарями-гематологами, онкологами, трансплантологами обласних медичних установ і науково-дослідних інститутів, які займаються діагностикою та лікуванням цієї групи пацієнтів, а також для спеціалістів з молекулярної біології діагностичних лабораторій медичних установ України. Дані, викладені в методичних рекомендаціях, опубліковані вперше.

1 Визначення поліморфізму rs6449182 гена CD38

Матеріал для дослідження - зразки венозної крові (2-3 мл), відібрані в пробірки, що містять антикоагулянт - етилендіамінотетраоцтову кислоту (ЕДТА) або гепарин. Стандартні концентрації гепаринату натрію складають 10-20 ОД/мл зразка крові, натрієвої або калієвої солі ЕДТА – 1,2-2 мг/мл. Час з моменту взяття крові до початку молекулярно-генетичних досліджень не повинен перевищувати 24 год.

До 1 мл зразка крові додають 5 мл лізуючого розчину, який складається з амонію хлориду, NH_4Cl - 8,26 г; калію бікарбонату (KHCO_3) – 1 г; трилону Б (Na_2EDTA) —0,037 г та дистильованої води – до 1 л, ретельно перемішують, проводять інкубацію протягом 30 хв. при кімнатній температурі та центрифугують 10 хв. при 1500 об/хв. Отриманий осад клітин використовують для виділення ДНК або заморожують при -20°C та зберігають для подальшого дослідження.

Отримання ДНК проводять колонковим методом (Qiagen, Macherey-Nagel та ін.), згідно інструкції виробників наборів.

Для визначення поліморфізму rs6449182 гена *CD38* використовують наступні праймери:

прямий: 5`-CCGGGTGGTGCTGAGTAGGGAGTC-3`;

зворотний: 5`-CTACGCAGCAGAGCCACCGAGCAG-3`

Полімеразну ланцюгову реакцію (ПЛР) проводять в наступному режимі: ініціація: - 95°C , 10 хв., потім 30 циклів ампліфікації (95°C – 1 хв., 56°C – 1 хв., 72°C – 1 хв.), фінальна елонгація 72°C – 10 хв. Склад суміші для ампліфікації (загальний об'єм 30 мкл): зразок ДНК – 100-400 нг, MgCl_2 – 1,67 ммоль/л, dNTPs – 2 ммоль/л, полімераза Taq – 1 ОД, праймери - 10 пмоль/л.

При ампліфікації утворюється продукт із 128 пар нуклеотидів (п.н.), який у випадку алелі дикого типу (С) має сайт рестрикції рестриктази RvuII (CAG↓CTG), у поліморфному варіанті (алель G) сайт рестрикції відсутній. Продукт ПЛР інкубують з 10 ОД рестриктази RvuII протягом 12 годин при температурі 37°C . Потім проводять електрофорез у 3% агарозному гелі. За відсутності поліморфізму утворюються дві смуги розрізаного продукту ПЛР реакції: 63 п.н. та 65 п.н. (генотип СС) За наявності поліморфізму у двох алелях (генотип GG) спостерігається одна смуга нерозрізаного продукту ампліфікації 128 п.н. Гетерозиготний варіант (генотип CG) проявляється наявністю трьох смуг – 128, 63 та 65 п.н. (рис. 1).

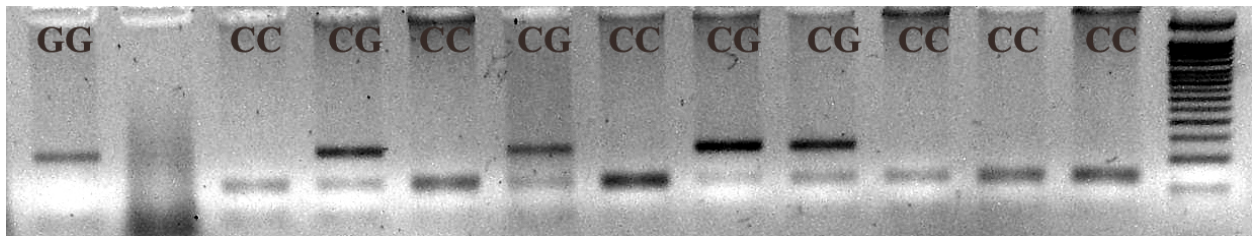


Рисунок 1 - Результати визначення поліморфізму rs6449182 гена *CD38* методом полімеразної ланцюгової реакції з наступною рестрикцією отриманих продуктів рестриктазою PvuII (CAG↓CTG).

2 Ризик розвитку хронічної лімфоцитарної лейкемії у носіїв різних генотипів гена *CD38*

Підвищений ризик розвитку ХЛЛ за умов носійства генотипу GG був встановлений при співставленні розподілу окремих генотипів гена *CD38* у хворих на ХЛЛ та в осіб без онкогематологічної патології (контроль).

Обстежена група хворих на ХЛЛ складалась з 372 осіб, 273 (73,4%) чоловіків і 99 (26,6%) жінок віком від 29 до 86 років: медіана 58 років, середній вік ($57,7 \pm 0,5$) років.

Контрольна група включала 327 осіб, 222 (67,9%) чоловіків і 105 (32,1%) жінок віком від 33 до 81 року: медіана 64 років, середній вік ($63,1 \pm 0,4$ роки).

Розподіл генотипів rs6449182 гена *CD38* в контрольній групі був наступним: CC генотип - 164 особи (50,2%), CG генотип – 141 особа (43,1%), GG генотип – 22 особи (6,7%). Він підпорядковується закону Харді-Вайнберга ($\chi^2 = 1,26$; $p = 0,967$). Частота C алелі складала 0,62, а частота поліморфної G алелі – 0,28.

Розподіл генотипів гена *CD38* за поліморфізмом rs6449182 в групі хворих на ХЛЛ був наступним: CC генотип - 196 осіб (52,7%), CG генотип – 128 осіб (34,4%), GG генотип – 48 осіб (12,9%). Відповідно, частота C алелі складала 0,7, а частота поліморфної G алелі – 0,3. Розподіл не підпорядковувався рівнянню Харді-Вайнберга ($\chi^2 = 12,38$; $p = 0,001$).

При порівнянні групи хворих на ХЛЛ і контрольної групи встановлено, що ризик розвитку ХЛЛ був підвищений у носіїв генотипу GG: показник співвідношення шансів (OR - Odds ratio) становив 2,05 (95% довірчий інтервал [CI], 1,211 – 3,48; $p = 0,001$). Це свідчить, що носії генотипу GG мають вдвічі вищий ризик захворіти на ХЛЛ порівняно з носіями інших генотипів.

3 Асоціація генотипів гена *CD38* з прогнозом загального виживання хворих на хронічну лімфоцитарну лейкемію

Діагноз ХЛЛ В-клітинного походження встановлювали за клінічними ознаками, морфологією та імунофенотиповими характеристиками лімфоїдних клітин. Стадію захворювання визначали за критеріями Binet [6] і Rai класифікації [7]. За стадією захворювання при постановці діагнозу ХЛЛ хворі розподілялись наступним чином:

- за класифікацією Binet: А стадія - 177 осіб (47,6%), В стадія - 147 осіб (39,5%), С стадія - 48 осіб (12,9%).

- за класифікацією Rai: 0 стадія – 25 осіб (9,4%), I стадія – 137 осіб (36,8%), II стадія – 147 осіб (39,5%), III стадія – 26 осіб (9,7%), IV стадія – 17 осіб (4,6%).

Вважаємо за доцільне проводити визначення хворим на ХЛЛ такого важливого прогностичного чинника, як мутаційний статус *IGHV* генів. Він був досліджений у 369 хворих, з них продуктивне реаранжування виявлено у 364 хворих. У 118 випадках лейкемічні клітини експресували мутовані (М) *IGHV* гени (32,4%), а у 246 випадках – немуровані (UM) *IGHV* гени (67,6%).

Показники загального виживання визначали як період часу від постановки діагнозу до загибелі пацієнта або останньої дати спостереження, оцінювали за методом Каплан-Майєра та порівнювали за допомогою log-rank тесту. Для верифікації незалежного впливу параметрів на прогноз використовували уніваріантну та мультиваріантну модель регресії Кокса.

Порівняння клініко-гематологічних характеристик пацієнтів та мутаційного статусу *IGHV* генів в лейкемічних клітинах залежно від генотипів *CD38* гена наведено в табл. 1.

Клінічні дані при постановці діагнозу ХЛЛ у носіїв різних генотипів rs6449182 гена *CD38* не розрізнялись, за винятком більш високого рівня ініціального лейкоцитозу ($p=0,018$) та збільшення розмірів селезінки ($p=0,069$) у хворих, гомозигот GG, порівняно з носіями інших генотипів. Носії CG генотипу частіше зустрічались в підгрупі хворих з мутованими *IGHV* генами ($p=0,002$).

Таблиця 1. Клініко-гематологічні показники обстежених хворих на хронічну лімфоцитарну лейкемію та мутаційний статус *IGHV* генів в лейкемічних клітинах, порівняння у носіїв різних генотипів гена *CD38* за поліморфізмом rs6449182

Показники		Генотипи гена <i>CD38</i> , n (%)			P при порівнянні розподілу в цілому	P при порівнянні GG проти CC+CG
		CC	CG	GG		
Всі пацієнти, n=372		196 (52,7)	128 (34,4)	48 (12,9)		
Медіана віку, роки (розкид), n=372		57 (33-78)	57 (29-86)	59 (35-80)	0,277	0,121
Чоловіки, n=273		142 (52,0)	95 (34,8)	36 (13,2)	0,894	0,777
Жінки, n=99		54 (54,5)	33 (33,3)	12 (12,1)		
Ініціальний лейкоцитоз (Г/Л), медіана (розкид), n=353		25 (6-282)	24,45 (7-357)	34,10 (8-465)	0,059	0,018
Стадія за Rai, n=372	0	16 (44,4)	14 (38,9)	6 (16,7)	0,779	0,595
	I	76 (55,5)	48 (35,0)	14 (9,5)		
	II	79 (54,5)	47 (32,4)	19 (13,1)		
	III	15 (41,7)	14 (38,9)	7 (19,4)		
	IV	10 (58,8)	5 (29,4)	2 (11,8)		
Стадія за Binet, n=372	A	93 (52,2)	65 (36,5)	21 (11,3)	0,812	0,802
	B	80 (55,2)	45 (31,0)	20 (13,8)		
	C	23 (47,9)	18 (37,5)	7 (14,6)		
Спленомегалія: є, n=24		10 (41,7)	8 (33,3)	6 (25,0)	0,176	0,069
немає, n=348		186 (53,4)	120 (34,5)	42 (12,1)		
Синдром Ріхтера: є, n=28		14 (50,0)	8 (28,6)	6 (21,4)	0,342	0,151
немає, n=344		182 (52,9)	120 (34,9)	42 (12,2)		
Мутаційний статус <i>IGHV</i> генів n=369	M	46 (39,0)	56 (47,5)	17 (13,6)	0,002	0,704
	UM	149 (59,6)	70 (28,0)	31 (12,4)		

Одним з найтяжчих ускладнень перебігу ХЛЛ є розвиток неходжкінської злоякісної лімфоми з великих лімфоцитів - трансформації Ріхтера. Серед обстежених хворих в динаміці захворювання було зареєстровано 28 випадків трансформації Ріхтера

(23 серед пацієнтів з немутуваними та 5 серед хворих з мутованими *IGHV* генами). Серед хворих з трансформацією Ріхтера була підвищена частота GG генотипу (21,4% проти 12,2% у підгрупі хворих, в яких трансформації Ріхтера не було), проте розбіжності не досягли статистичної значущості ($p=0,151$). Однак, всі 5 випадків, що розвинулись у хворих з мутованими *IGHV* генами, виявлені серед носіїв G алелі, причому 4 пацієнти мали GG генотип ($p=0,001$).

Медіана спостереження за хворими становила 56 міс. Протягом цього часу 289 (77,7%) хворих розпочали лікування, а 193 (51,9%) хворих померло. Медіана OS становила 86 міс. (95% CI 76,5-96,4 міс.).

Період від діагнозу захворювання до початку лікування у хворих з мутованими *IGHV* генами був значно коротшим при генотипі CC (медіана 96 міс.), ніж у носіїв G алелі (медіана 25 міс., $p=0,029$), однак не розрізнявся при генотипі CG (25 міс.) та генотипі GG (24 міс.). У хворих з немутуваними *IGHV* генами найкороткий період до початку лікування був у хворих за умов носійства генотипу GG (4 міс.) проти 11 міс. у носіїв генотипу CC та 12 міс. у носіїв генотипу CG ($p=0,02$).

Показники медіани прогресії захворювання були достовірно нижчими у носіїв генотипу GG (32 міс. проти 45 міс. у носіїв генотипу CC та 48 міс. у носіїв генотипу CG, $p=0,017$) серед хворих з немутуваними *IGHV* генами та не розрізнялись у хворих з мутованими *IGHV* генами, носіїв окремих генотипів *CD38* (CC генотип 108 міс., CG генотип – 120 міс., GG генотип – 91 міс., $p=0,704$).

За допомогою уніваріантного Кокс-регресійного аналізу виявлені наступні показники, асоційовані з OS хворих на ХЛЛ:

- стадія захворювання, відношення ризиків (HR) = 2,767 (95% CI 2,228-3,436; $p<0,001$);
- вік пацієнтів (старше 65 років), HR = 2,373 (95% CI 1,724-3,268; $p<0,001$);
- немутовані *IGHV* гени, HR = 2,846 (95% CI 1,920-4,219; $p<0,001$);
- ініціальний лейкоцитоз (вище 20 Г/л), HR = 2,274 (95% CI 1,64-3,153; $p<0,001$).

Хворі на ХЛЛ, носії GG генотипу, мали менш тривалий період загального виживання (медіана 56 міс.) порівняно з носіями CC і CG генотипів (медіана 91 міс. та 92 міс., відповідно) (рис.2). HR, асоційоване з GG генотипом, становило 1,731 (CI 1,146-2,616); $p=0,008$.

Серед хворих, яким було призначене лікування, від терапії (алкілюючи препарати або пуринові аналоги) не впливав на тривалість загального виживання ($p=0,908$), але

відсутність відповіді на лікування, або прогресія на терапії були асоційовані з менш тривалим OS (HR = 3,041; 95% CI 2,182-4,237, p=0,001).

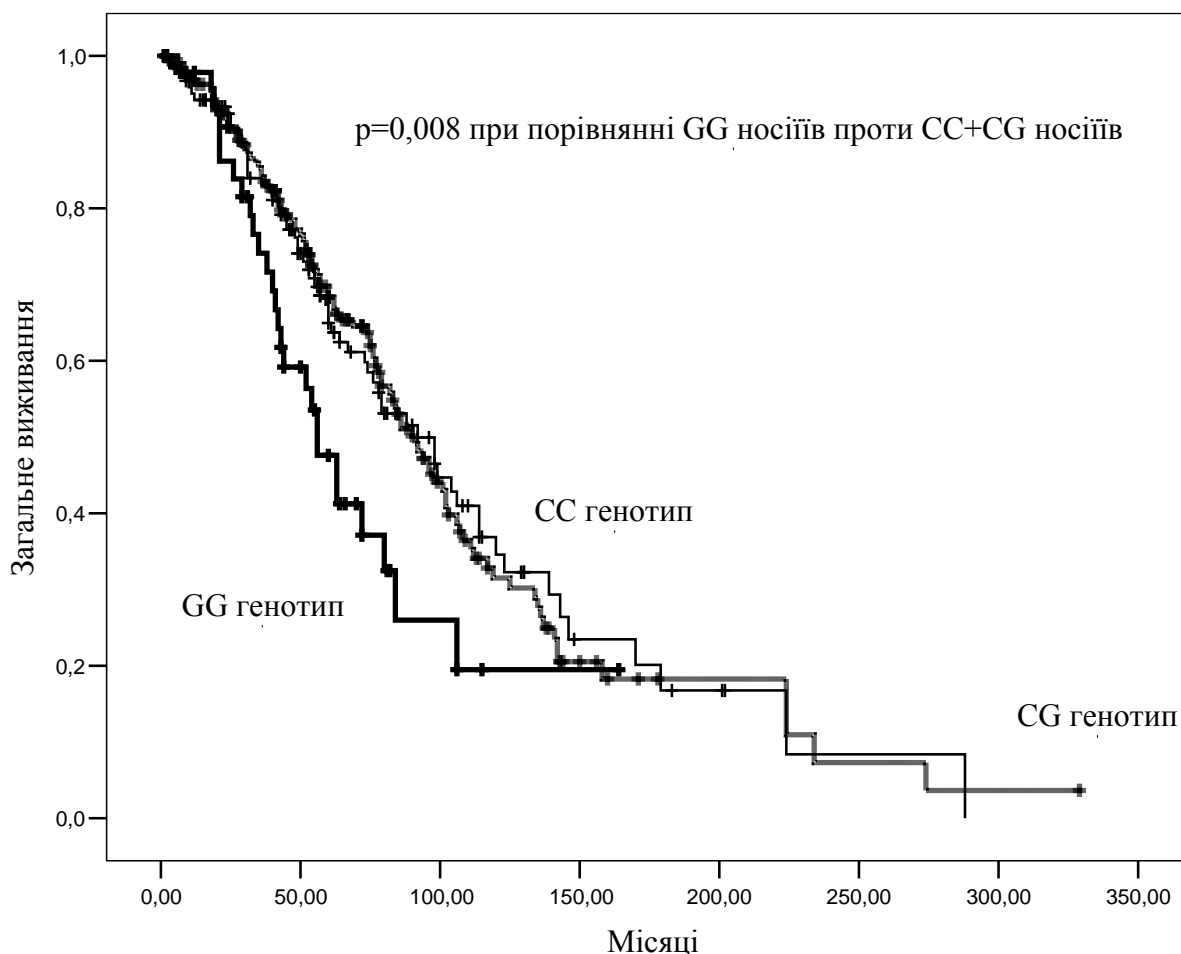


Рисунок 2 – Медіана загального виживання хворих на хронічну лімфоцитарну лейкемію залежно від генотипів гена *CD38* за поліморфізмом rs6449182.

Для всіх обстежених хворих на ХЛЛ та хворих, які перебували на різних стадіях захворювання згідно класифікації Binet був проведений мультиваріантний регресійний аналіз. Асоціація GG генотипу гена *CD38* з тривалістю загального виживання виявлена тільки у хворих на В стадії (табл. 2). Для хворих на А початковій стадії захворювання (медіана OS 125 міс.) найбільше значення мав мутаційний статус *IGHV* генів, вік, граничне значення – рівень ініціального лейкоцитозу. Залежно від генотипів гена *CD38* медіана OS на цій стадії становила: 119 міс. при генотипі CC, 139 міс. при генотипі CG і не була досягнута у носіїв GG генотипу, p=0,963.

На стадії В внесок мутаційного статусу *IGHV* генів, віку пацієнтів та GG генотипу був приблизно рівним. Медіана OS у хворих на стадії В, незалежно від генотипу *CD38*,

становила 72 міс.: 82 міс. у носіїв генотипу CC, 78 міс. – генотипу CG та 41 міс. у носіїв GG генотипу, $p=0,001$.

Медіана OS у хворих, які перебували на стадії С, становила 37 міс. і жоден з проаналізованих параметрів не впливав на прогноз загального виживання цих пацієнтів.

Таблиця 2. Вплив GG генотипу гена *CD38* за поліморфізмом rs6449182 та інших критеріїв прогнозу на загальне виживання хворих на хронічну лімфоцитарну лейкемію

Показники	HR (CI), p			
	Вся група	Стадія Binet A, n=161	Стадія Binet B, n=133	Стадія Binet C, n=46
GG генотип	Не включено до моделі	Не включено до моделі	2,178 (1,216-3,905); 0,009	Не включено до моделі
UM <i>IGHV</i> гени	3,315 (2,176-5,050); 0,001	7,304 (3,243-16,449); 0,001	2,202 (1,182-4,102); 0,013	Не включено до моделі
Вік старше за 65 років	2,747 (1,971-3,828); 0,001	3,712 (2,016-6,839); 0,001	2,034 (1,337-3,730); 0,002	Не включено до моделі
Лейкоцитоз >20 Г/л	2,093 (1,498-2,923); 0,001	1,715 (0,999-2,942); 0,050	Не включено до моделі	Не включено до моделі

Таким чином, GG генотип за поліморфізмом rs6449182 гена *CD38* асоційований з тривалістю загального виживання хворих на ХЛЛ, які знаходяться на В стадії хвороби за класифікацією Binet. Можливе пояснення виявленого ефекту, на наш погляд, обумовлено участю антигена CD38 у взаємодії лейкемічних клітин з мікрооточенням, що регулює проліферацію та виживання злоякісних клітин.

Відомо, що лейкемічні клітини при ХЛЛ В-клітинного походження за допомогою антигена CD38 розпізнають молекулу адгезії CD31/PECAM-1, яка присутня на ендотеліальних і стромальних клітинах мікрооточення, що важливо для проліферації пухлинного клону. Наявність поліморфізму rs6449182 в структурі гена *CD38* (заміна цитозину на гуанін в позиції 184 на 5' кінці 1-го інтрона в регуляторній ділянці, 184C>G) підвищує експресію гена за дії різноманітних стимулів (ретиноева кислота, інтерлейкін-2, неметильовані CpG олігодезоксинуклеотидні послідовності бактеріальних клітин) та збільшує проліферативний потенціал В-клітин [8]. Розгорнута стадія хвороби (В стадія за класифікацією Binet) характеризується ураженням трьох та більше зон лімфоїдної

тканини (шийні, підщелепні, пахвові, пахвинні групи лімфатичних вузлів, збільшення селезінки, печінки, кільця Вальдеєра). Вірогідно, значення взаємодії між лейкемічними клітинами та мікрооточенням збільшується на цій стадії захворювання (порівняно з початковими), і носії GG генотипу є більш чутливими до дії різноманітних стимулів, які підвищують проліферативний потенціал злоякісного клону, що в кінцевому підсумку проявляється гіршими показниками виживання.

ВИСНОВКИ

Нами встановлено, що носійство генотипу GG має додаткове самостійне значення для визначення прогнозу перебігу ХЛЛ, а саме оцінки загального виживання хворих на розгорнутій стадії хвороби, які складають 40-50% всіх пацієнтів на момент встановлення діагнозу. Медіана загального виживання пацієнтів на цій стадії становила 41 міс. у носіїв GG генотипу проти 79 міс. у носіїв генотипів CC+CG ($p=0,001$). Крім того, хворі з мутованими *IGHV* генами, носії генотипу GG, мають підвищений ризик розвитку синдрому Ріхтера.

Підсумовуючи, представлені дані свідчать про доцільність дослідження поліморфізму rs6449182 гена *CD38* при діагностиці хворих на ХЛЛ з метою більш точного визначення прогнозу перебігу захворювання.

ПЕРЕЛІК РЕКОМЕНДОВАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Chiorazzi N. Implications of new prognostic markers in chronic lymphocytic leukemia / N. Chiorazzi // *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. – 2012. – Vol. 2012. – P. 76-87.
2. Ferrero E. The human CD38 gene: polymorphism, CpG island, and linkage to the CD157 (BST-1) gene / E. Ferrero, F. Saccucci, F. Malavasi // *Immunogenetics*. – 1999. – Vol. 49. – P. 597-604.
3. Jamroziak K. CD38 gene polymorphisms contribute to genetic susceptibility to B-cell chronic lymphocytic leukemia: evidence from two case-control studies in Polish Caucasians / K. Jamroziak, Z. Szemraj, O. Grzybowska-Izydorczyk [et al.] // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* – 2009. – Vol.18. – P. 945–953
4. Abramenko I. CD38 gene polymorphism and risk of chronic lymphocytic leukemia / I. Abramenko, N. Bilous, G. Pleskach // *Leuk. Res.* – 2012. – Vol.36. – P.1237-1240.
5. Aydin S. CD38 gene polymorphism and chronic lymphocytic leukemia: a role in transformation to Richter syndrome? / S. Aydin, D. Rossi, L. Bergui [et al.] // *Blood*. – 2008. – Vol. 111. – P. 5646-5653.
6. Binet J.L. A new prognostic classification of chronic lymphocytic leukemia derived from a multivariate survival analysis / J.L. Binet, A. Auguier, G. Dighiero [et al.] // *Cancer*. – 1981. – Vol. 48. – P. 198-205.
7. Rai KR, Sawitzky A, Cronkite EP, Chanana AD, Levy RN, Pasternack BS. Clinical staging of chronic lymphocytic leukemia / K.R. Rai, A. Sawitzky, E.P. Cronkite [et al.] // *Blood*. – 1975. – Vol. 46. – P. 219-234.
8. Saborit-Villarroya I. E2A is a transcriptional regulator of CD38 expression in chronic lymphocytic leukemia / I. Saborit-Villarroya, T. Vaisitti, D. Rossi [et al.] // *Leukemia*. – 2011. – Vol. 25. – P. 479-488.