



New Day in Medicine
Новый День в Медицине

NDM



TIBBIYOTDA YANGI KUN

Ilmiy referativ, marifiy-ma'naviy jurnal



AVICENNA-MED.UZ



ISSN 2181-712X.
EiSSN 2181-2187

4 (78) 2025

**Сопредседатели редакционной
коллекции:**

**Ш. Ж. ТЕШАЕВ,
А. Ш. РЕВИШВИЛИ**

Ред. коллегия:

М.И. АБДУЛЛАЕВ
А.А. АБДУМАЖИДОВ
Р.Б. АБДУЛЛАЕВ
Л.М. АБДУЛЛАЕВА
А.Ш. АБДУМАЖИДОВ
М.А. АБДУЛЛАЕВА
Х.А. АБДУМАДЖИДОВ
Б.З. АБДУСАМАТОВ
М.М. АКБАРОВ
Х.А. АКИЛОВ
М.М. АЛИЕВ
С.Ж. АМИНОВ
Ш.Э. АМОНОВ
Ш.М. АХМЕДОВ
Ю.М. АХМЕДОВ
С.М. АХМЕДОВА
Т.А. АСКАРОВ
М.А. АРТИКОВА
Ж.Б. БЕКНАЗАРОВ (главный редактор)
Е.А. БЕРДИЕВ
Б.Т. БУЗРУКОВ
Р.К. ДАДАБАЕВА
М.Н. ДАМИНОВА
К.А. ДЕХКОНОВ
Э.С. ДЖУМАБАЕВ
А.А. ДЖАЛИЛОВ
Н.Н. ЗОЛотова
А.Ш. ИНОЯТОВ
С. ИНДАМИНОВ
А.И. ИСКАНДАРОВ
А.С. ИЛЬЯСОВ
Э.Э. КОБИЛОВ
А.М. МАННАНОВ
Д.М. МУСАЕВА
Т.С. МУСАЕВ
М.Р. МИРЗОЕВА
Ф.Г. НАЗИРОВ
Н.А. НУРАЛИЕВА
Ф.С. ОРИПОВ
Б.Т. РАХИМОВ
Х.А. РАСУЛОВ
Ш.И. РУЗИЕВ
С.А. РУЗИБОВЕВ
С.А.ГАФФОРОВ
С.Т. ШАТМАНОВ (Кыргызстан)
Ж.Б. САТТАРОВ
Б.Б. САФОВЕВ (отв. редактор)
И.А. САТИВАЛДИЕВА
Ш.Т. САЛИМОВ
Д.И. ТУКСАНОВА
М.М. ТАДЖИЕВ
А.Ж. ХАМРАЕВ
Д.А. ХАСАНОВА
А.М. ШАМСИЕВ
А.К. ШАДМАНОВ
Н.Ж. ЭРМАТОВ
Б.Б. ЕРГАШЕВ
Н.Ш. ЕРГАШЕВ
И.Р. ЮЛДАШЕВ
Д.Х. ЮЛДАШЕВА
А.С. ЮСУПОВ
Ш.Ш. ЯРИКУЛОВ
М.Ш. ХАКИМОВ
Д.О. ИВАНОВ (Россия)
К.А. ЕГЕЗАРЯН (Россия)
DONG JINCHENG (Китай)
КУЗАКОВ В.Е. (Россия)
Я. МЕЙЕРНИК (Словакия)
В.А. МИТИШ (Россия)
В.И. ПРИМАКОВ (Беларусь)
О.В. ПЕШИКОВ (Россия)
А.А. ПОТАПОВ (Россия)
А.А. ТЕПЛОВ (Россия)
Т.Ш. ШАРМАНОВ (Казахстан)
А.А. ЩЕГОЛОВ (Россия)
С.Н. ГУСЕЙНОВА (Азербайджан)
Prof. Dr. KURBANHAN MUSLUMOV (Azerbaijan)
Prof. Dr. DENIZ UYAK (Germany)

**ТИББИЁТДА ЯНГИ КУН
НОВЫЙ ДЕНЬ В МЕДИЦИНЕ
NEW DAY IN MEDICINE**

*Илмий-рефератив, маънавий-маърифий журнал
Научно-реферативный,
духовно-просветительский журнал*

УЧРЕДИТЕЛИ:

**БУХАРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ
ООО «ТИББИЁТДА ЯНГИ КУН»**

Национальный медицинский
исследовательский центр хирургии имени
А.В. Вишневского является генеральным
научно-практическим
консультантом редакции

Журнал был включен в список журнальных
изданий, рецензируемых Высшей
Аттестационной Комиссией
Республики Узбекистан
(Протокол № 201/03 от 30.12.2013 г.)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

М.М. АБДУРАХМАНОВ (Бухара)
Г.Ж. ЖАРЫЛКАСЫНОВА (Бухара)
А.Ш. ИНОЯТОВ (Ташкент)
Г.А. ИХТИЁРОВА (Бухара)
Ш.И. КАРИМОВ (Ташкент)
У.К. КАЮМОВ (Тошкент)
Ш.И. НАВРУЗОВА (Бухара)
А.А. НОСИРОВ (Ташкент)
А.Р. ОБЛОКУЛОВ (Бухара)
Б.Т. ОДИЛОВА (Ташкент)
Ш.Т. УРАКОВ (Бухара)

4 (78)

2025

апрель

www.bsmi.uz

<https://newdaymedicine.com> E:

ndmuz@mail.ru

Тел: +99890 8061882

Received: 20.03.2025, Accepted: 06.04.2025, Published: 10.04.2025

УДК 616.155.392.036.11

МУТАЦИОННЫЙ ПРОФИЛЬ ОСНОВНОГО СВЯЗЫВАЮЩЕГО ФАКТОРА ОСТРОГО МИЕЛОИДНОГО ЛЕЙКОЗА

Эгамова Ситора Кобиловна <https://orcid.org/0000-0001-8139-3376>

e-mail: egamova.sitora@bsmi.uz

Бухарский государственный медицинский институт имени Абу Али ибн Сины, Узбекистан,
г. Бухара, ул. А. Навои. 1 Тел: +998 (65) 223-00-50 e-mail: info@bsmi.uz

✓ Резюме

Острый миелоидный лейкоз (ОМЛ) с $t(8;21)$ или $inv(16)$ были признаны уникальными находками в ОМЛ и обычно сообщаются вместе как основной фактор связывания ОМЛ (CBF- core binding factor)ОМЛ). Однако существует значительная клиническая и биологическая гетерогенность в пределах этой группы заболеваний, а частота рецидивов достигает 40%. Более того, транслокации с участием CBF недостаточны для того, чтобы вызвать ОМЛ сами по себе, и полный спектр мутаций, существующих с транслокациями CBF, не был выяснен. Для решения этих проблем мы провели обширный мутационный анализ с помощью ПЦР анализа у 52 пациентов с CBF-ОМЛ. Мутации в генах, активирующих сигнализацию тирозинкиназы (включая TP53 и FLT3), были частыми при обоих подтипах CBF-ОМЛ. Напротив, мутации в генах, которые регулируют конформацию хроматина или кодируют элементы комплекса когезина, наблюдались с высокой частотой при $t(8;21)$ ОМЛ (42% и 18% соответственно), тогда как при $inv(16)$ ОМЛ они практически отсутствовали. Высокие соотношения мутантных аллелей TP53 определяли группу пациентов с ОМЛ $t(8;21)$ с плохим прогнозом, тогда как высокие соотношения мутантных FLT3 благоприятным исходом. Эти данные предполагают, что разнообразные кооперативные мутации могут влиять на патофизиологию CBF-ОМЛ, а также на клиническое поведение, и указывают на потенциальный уникальный патогенез ОМЛ $t(8;21)$ против $inv(16)$.

Ключевые слова: острый миелоидный лейкоз, мутация, транслокация

MUTATIONAL PROFILE OF THE CORE BINDING FACTOR OF ACUTE MYELOID LEUKEMIA

Egamova Sitora Kobilovna <https://orcid.org/0000-0001-8139-3376>

e-mail: egamova.sitora@bsmi.uz

Bukhara State Medical Institute named after Abu Ali ibn Sina Uzbekistan Bukhara, A.Navoi st. 1
Tel: +998(65) 223-00-50 e-mail: info@bsmi.uz

✓ Resume

Acute myeloid leukemia (AML) with $t(8;21)$ or $inv(16)$ have been recognized as unique findings in AML and are commonly reported together as core binding factor-AML (CBF-AML). However, there is significant clinical and biological heterogeneity within this group of diseases, and relapse rates reach 40%. Moreover, translocations involving CBF are not sufficient to cause AML by themselves, and the full spectrum of mutations present with CBF translocations has not been elucidated. To address these issues, we performed extensive mutational analysis by PCR analysis in 52 patients with CBF-AML. Mutations in genes activating tyrosine kinase signaling (including TP53 and FLT3) were common in both CBF-AML subtypes. In contrast, mutations in genes that regulate chromatin conformation or encode elements of the cohesin complex were observed at high frequencies in $t(8;21)$ AML (42% and 18%, respectively), whereas they were virtually absent in $inv(16)$ AML.

Key words: acute myeloid leukemia, mutation, translocation

ЎТКИР МИЕЛОИДЛИ ЛЕЙКОЗНИНГ АСОСИЙ БОҒЛОВЧИ ОМИЛИНИНГ МУТАЦИОН ПРОФИЛИ

Эгамова Ситора Кобиловна <https://orcid.org/0000-0001-8139-3376>
e-mail: egamova.sitora@bsmi.uz

Абу али ибн Сино номидаги Бухоро давлат тиббиёт институти Ўзбекистон, Бухоро ш.,
А.Навоий кўчаси. 1 Тел: +998 (65) 223-00-50 e-mail: info@bsmi.uz

✓ Резюме

T(8;21) ёки inv(16) ўткир миелоидли лейкозда (ЎМЛ) ноёб кашфиётлар сифатида тан олинган ва одатда CBF (core binding factor) ЎМЛнинг асосий боғловчи омили деб юритилади (CBF -ЎМЛ). Бироқ, ушбу касалликлар гуруҳида сезиларли клиник ва биологик гетерогенлик мавжуд ва рецидивлик даражаси 40% га етади. Бундан ташқари, CBF билан боғлиқ транслокациялар ЎМЛни мустақил равишда келтириб чиқариш учун етарли эмас ва CBF транслокацияси мавжуд бўлган мутацияларнинг тўлиқ спектри аниқланмаган. Ушбу муаммоларни ҳал қилиш учун биз CBF -ЎМЛ бўлган 52 беморда ПЦР таҳлилидан фойдаланган ҳолда кенг мутацион таҳлилни ўтказдик. Тирозинкиназ сигналини фаоллаштирадиган генлардаги мутациялар (TP53 ва FLT3ни ўз ичига олади) иккала CBF -ЎМЛ субтипида тез-тез содир бўлган. Аксинча, хроматин конформациясини тартибга солувчи ёки коҳезин комплекси элементларини кодловчи генлардаги мутациялар юқори частотада t(8;21) ЎМЛда (мос равишда 42% ва 18%) кузатилган, ҳолбуки улар inv (16) ЎМЛда деярли йўқ эди. TP53 мутант аллелларининг юқори нисбати t(8;21) ЎМЛ билан оғриган беморлар гуруҳини ёмон прогностли, FLT3 мутант аллелларининг юқори нисбати эса ижобий натижани берди. Ушбу маълумотлар шуни кўрсатадики, турли хил кооператив мутациялар CBF-ОМЛ нинг патофизиологиясига, шунингдек, клиник ҳатти-ҳаракатларга таъсир қилиши ва t(8;21) нинг inv(16) ЎМЛ га нисбатан мураккаб потенциал патогенезга эғалигини исботлади.

Калит сўзлар: ўткир миелоидли лейкоз, мутация, транслокация

Актуальность

Острый миелоидный лейкоз (ОМЛ) с основным связывающим фактором (CBF- core binding factor) включает ОМЛ с хромосомными перестройками t(8;21)(p22;q22) и inv(16)(p13;q22)/t(16;16)(p13;q22) (сокращенно t(8;21) как inv(16) соответственно), что приводит к слиянию генов *RUNX1-RUNX1T1* и *CBF-MYH11* соответственно. *CBF-ОМЛ* является одним из наиболее распространенных цитогенетических подтипов ОМЛ, поскольку t(8;21) и inv(16) вместе составляют приблизительно 25% детей и 15% взрослых пациентов с ОМЛ де ново [1]. Их идентификация имеет решающее значение в повседневной практике, поскольку наличие этих изменений существенно влияет на клиническое ведение ОМЛ. *CBF-ОМЛ* считается имеющим хороший прогноз по сравнению с другими подтипами ОМЛ, и лечение с использованием высокодозной химиотерапии на основе цитарабина привело к заметному улучшению результатов. Тем не менее, рецидивы случаются у 40% таких пациентов, что указывает на клиническую гетерогенность среди пациентов с *CBF-ОМЛ*.

С момента первого описания ОМЛ t(8;21) и inv(16) в 1973 и 1983 годах соответственно было изучено много информации о молекулярных последствиях обеих перестроек [7,8]. Оба изменения приводят к нарушению генов, кодирующих субъединицы комплекса *CBF* (т.е. *RUNX1* и *CBFB*), гетеродимерного комплекса факторов транскрипции, который регулирует экспрессию генов, необходимых для нормального кроветворения [9,10]. Гомозиготное нарушение *RUNX1* или *CBFB* у мышей приводит к идентичным дефектам развития, включая неспособность развить окончательный кроветворение и эмбриональную смерть [11]. В то же время опыт, полученный на мышах, показал, что экспрессия белков слияния *RUNX1-RUNX1T1* или *CBFB-MYH11* сама по себе вызывает аберрантное самообновление, но недостаточна для индукции фульминантного лейкоза. В соответствии с этим, прелейкозные клетки, несущие гены слияния *RUNX1-RUNX1T1* или *CBFB-MYH11*, были идентифицированы более чем за 10 лет до

клинического развития ОМЛ, а также после длительной клинической ремиссии ОМЛ [12,13]. Таким образом, *CBF-ОМЛ* считается моделью многоступенчатого патогенеза лейкемии, в которой развитие ОМЛ требует взаимодействия от нарушения фактора транскрипции (такого как комплекс *CBF*), который нарушает дифференциацию, а также активирующих мутаций, которые увеличивают пролиферацию («модель 2-х ударов» лейкогенеза) [14]. Дополнительные доказательства, подтверждающие эту модель, исходят из того факта, что частые мутации, активирующие сигнализацию тирозинкиназы (включая гены семейства *KIT*, *FLT3* и *N/KRAS*), часто наблюдаются в обоих подтипах *CBF-ОМЛ*.

Учитывая сходство прогностических признаков и участие факторов транскрипции *CBF* в их патогенезе, ОМЛ *t(8;21)* и *inv(16)* были признаны уникальными сущностями в пределах ОМЛ и обычно группируются и сообщаются вместе в клинических исследованиях. Однако пациенты с ОМЛ *t(8;21)* или *inv(16)* отличаются по нескольким биологическим и клиническим признакам. Морфологически пациенты с ОМЛ *t(8;21)* часто имеют франко-американо-британский морфологический подтип М2 или ОМЛ с созреванием, тогда как у пациентов с *inv(16)* чаще диагностируется франко-американо-британский подтип М4Ео или острый миеломоноцитарный лейкоз с аномальными эозинофилами костного мозга. Более того, профилирование экспрессии генов *CBF-ОМЛ* разделяет пациентов *t(8;21)* и *inv(16)* на отдельные подгруппы, отражая различные пути, активированные в каждом подтипе *CBF-ОМЛ*. Хотя генетическая основа морфологических и транскрипционных различий между *t(8;21)* и *inv(16)* ОМЛ ранее была неизвестна, частые мутации в *ASXL1* и *ASXL2* были недавно описаны специально у пациентов с *t(8;21)* ОМЛ. Мутации *ASXL1/2* были описаны примерно у 35% *t(8;21)* ОМЛ, но отсутствуют при *inv(16)* ОМЛ [2,8]. Интересно, что мутации *ASXL2* не повторяются в подгруппах ОМЛ, отличие от *t(8;21)* ОМЛ, что предполагает важное потенциальное функциональное пересечение между мутациями *ASXL2* и слиянием *RUNX1-RUNX1T1* в частности. Однако, помимо мутаций *ASXL1/2*, в настоящее время не известно никаких других повторяющихся мутаций, специфичных для перых или обоих подтипов *ОМЛ- CBF*.

Учитывая, что до 40% пациентов с *ОМЛ- CBF* рецидивируют и что нарушение *CBF* само по себе недостаточно для того, чтобы вызвать ОМЛ, мы выдвинули гипотезу, что дополнительные рецидивирующие генетические аномалии могут быть обогащены в одной или более подгруппах пациентов с *ОМЛ- CBF*. Благодаря обширному мутационному анализу большой и хорошо аннотированной когорты пациентов с *ОМЛ- CBF* мы идентифицировали ряд рецидивирующих генетических изменений в генах, кодирующих эпигенетические модификаторы и члены когезина, имеющие прямое отношение, в частности, к *t(8;21)* ОМЛ. Более того, мы идентифицировали дополнительную важность аллельных соотношений мутаций, влияющих на сигнализацию тирозинкиназ через *ОМЛ- CBF*. Эти данные предполагают, что *t(8;21)* и *inv(16)* ОМЛ могут иметь различную патофизиологию и что комплексный генетический анализ может быть использован для уточнения прогноза при *ОМЛ- CBF*.

Цель исследования: изучать влияние мутационных генов в развитии *ОМЛ- CBF*.

Материалы и методы

В это исследование было включено 52 пациентов с *ОМЛ- CBF*, включая 39 с *t(8;21)* и 13 с *inv(16)* ОМЛ, которые проходили диагностические обследование и получали лечение в Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре гематологии МЗ РУз. Медианный возраст составил 32 года (возраст пациентов составил от 18 до 60 лет). Медианный период наблюдения составил 3 года. Пациенты с *inv(16)* ОМЛ были моложе (медианный возраст 25 против 37; $p = 0,004$) и имели более высокий уровень лейкоцитов (WBC) (медианный возраст 34,4 против 11,5; $p < 0,001$), чем пациенты с *t(8;21)* ОМЛ.

Диагноз в каждом наблюдении был поставлен на основании результатов исследования клеток костного мозга и периферической крови, цитохимического, клинического и цитогенетического исследований.

В качестве основного материала для исследования использовались:

костный мозг (полученный путем пункции грудины или подвздошной кости);

периферическая кровь (полученная путем венопункции или через периферический катетер).

Забор материала производился в стерильных условиях в пластиковые микропробирки емкостью 1,5 мл с добавлением 0,2 мл 0,1 М раствора ЭДТА.

Образцы костного мозга пациентов с острым миелоидным лейкозом на момент постановки диагноза были исследованы ПЦР методом.

Наличие перестроек $t(8;21)$ или $inv(16)$ определялось по кариотипу (а также по дополнительным цитогенетическим аномалиям). Минимальное остаточное заболевание оценивалось с помощью количественного анализа полимеразной цепной реакции в реальном времени *RUNX1-RUNX1T1* или *CBFB-MYH1*.

Результат и обсуждения

Среди всех проверенных генов наиболее распространенные мутации были связаны с генами, влияющими на сигнализацию тирозинкиназ (особенно мутации *KIT*, *FLT3*). Здесь была выявлена более высокая частота мутаций в этих генах по сравнению с предыдущими исследованиями с использованием стандартной полимеразной цепной реакции [3].

Мутации *KIT* были обнаружены в 40% случаев ОМЛ с $t(8;21)$ и 33% случаев ОМЛ с $inv(16)$ ($p = 0,345$). Большинство мутаций *KIT* представляли собой небольшие делеции и вставки в экзоне 8, что приводило к замене кодона D419 или точечным мутациям в экзоне 17. Все, кроме одной мутации экзона 17, включали кодоны D816 и N822 в петле активации домена киназы. Мутации экзона 11 *KIT* были обнаружены только у 2 пациентов. У двух пациентов были обнаружены редкие варианты *KIT* K509I в экзоне 9 (UPN206) и N655K в экзоне 13 (UPN3).

Мутации *FLT3*-TKD (особенно в кодоне D835) были вовлечены в 22% случаев $inv(16)$ ОМЛ, но только в 4% случаев $t(8;21)$ ОМЛ ($p < 0,001$). С другой стороны, *FLT3*-ITD присутствовал только в 3% случаев $inv(16)$ ОМЛ, тогда как они встречались в 10% случаев $t(8;21)$ ОМЛ ($p = 0,028$).

Примечательно, что взрослые и дети с $inv(16)$ ОМЛ отличаются по характеру мутаций в генах, кодирующих рецепторные тирозинкиназы *KIT* и *FLT3*, что не свойственно пациентам с $t(8;21)$ ОМЛ. Действительно, мутации *FLT3*-TKD встречаются с частотой 28% у взрослых с $inv(16)$ ОМЛ, тогда как в педиатрических случаях они составляют.

Мутации эпигенетических регуляторов и комплекса когезина часто встречаются при $t(8;21)$, но редко при $inv(16)$ ОМЛ-*CBF*. Мутации в генах, кодирующих эпигенетические регуляторы, которые контролируют конформацию хроматина, были обнаружены в 42% случаев ОМЛ $t(8;21)$, но только в 6% случаев ОМЛ $inv(16)$ ($p < 0,001$). Эти мутации были в значительной степени взаимоисключающими друг с другом.

Среди пациентов с ОМЛ $t(8;21)$ мутации *ASXL1* или *ASXL2* встречались вместе в 32% случаев. Мутации *EZH2* были обнаружены в 2% случаев ОМЛ $t(8;21)$. Аналогично, мутации в генах, кодирующих элементы комплекса когезина, были выявлены конкретно у пациентов с ОМЛ $t(8;21)$, но не с ОМЛ $inv(16)$. Мутации когезина присутствовали у 18% пациентов с ОМЛ $t(8;21)$, но ни у одного из пациентов с ОМЛ $inv(16)$ ($p < 0,001$). Все мутации когезина были взаимоисключающими друг друга. У двух пациентов был один и тот же вариант *SMC1A* R96H, ранее описанный при ОМЛ. Мы обнаружили горячую точку в *SMC3*, поскольку 3 из 5 мутаций затрагивали кодон R661 в шарнирном домене белка. Мутации, связанные с этим кодоном, ранее были описаны в раковых клетках, а также в клеточной линии MOIM-7, полученной от лейкемии.

Наконец, мутации в эффекторах, контролирующих метилирование ДНК (*TET2*, *IDH1* R132H или *IDH2* R140), были выявлены в 8% случаев ОМЛ $t(8;21)$ и в 2% случаев ОМЛ $inv(16)$ с взаимной исключительностью ($p = 0,57$).

Вывод

ОМЛ с $t(8;21)$ и $inv(16)$, совместно именуемые ОМЛ-*CBF*, представляют собой 2 наиболее распространенных генетических аномалии при ОМЛ. Оба состояния нарушают нормальную функцию комплекса гетеродимерного фактора транскрипции *CBF* и имеют схожие клинические результаты. Однако молекулярно-генетические аномалии, потенциально объясняющие различия между этими 2 подтипами ОМЛ, не были подробно изучены. Хотя роль путей тирозинкиназ в лейкозогенезе ОМЛ-*CBF* широко изучалась в нескольких отчетах были выявлены кооперативные мутации в ОМЛ-*CBF* за пределами изменений путей тирозинкиназ. Хотя «модель лейкозогенеза с двумя ударами», упомянутая ранее, биологически значима, невозможно игнорировать множество генетических и эпигенетических aberrаций, которые недавно были описаны при лейкозе человека. В рамках ОМЛ-*CBF* мутации *ASXL1* и *ASXL2* недавно были зарегистрированы исключительно при

ОМЛ с t(8;21), но не при ОМЛ с inv(16). Настоящее исследование расширяет эти результаты. Мы провели обширный мутационный анализ с помощью ПЦР диагностики у 52 пациентов с *ОМЛ-CBF* в возрасте от 18 до 60 лет. Как и ожидалось, мутации в путях тирозинкиназ были наиболее частыми абберациями в обоих подтипах (65% и 80% t(8;21) ОМЛ и inv(16) ОМЛ соответственно; $p = 0,021$). Мутации в пути тирозинкиназ, особенно мутации RTK (мутации *KIT* и *FLT3*), были связаны с более высоким ШР. Мутации *KIT* с высоким аллельным соотношением мутантов, по-видимому, значительно влияют на прогноз пациентов с t(8;21) ОМЛ. Мутации *FLT3* -TKD были связаны с более высоким СИР в настоящем исследовании, особенно при ОМЛ inv(16). Эти результаты согласуются с предыдущими исследованиями, показывающими худшую общую выживаемость при ОМЛ inv(16), хотя это остается спорным. Однако мутации путей ТК, по-видимому, составляют лишь часть генетического ландшафта *ОМЛ-CBF*. Интересно, что 2 подтипа *ОМЛ-CBF* показали сильно различающиеся мутационные профили. Мутации в генах, которые регулируют конформацию хроматина (*ASXL1/2*, *EZH2*, *KDM6A*, *BSOR/BSORL1*) или вовлечены в комплекс когезина (*RAD21*, *SMC1A*, *SMC3*, *CTAG2*), наблюдались почти исключительно в t(8;21) ОМЛ [7].

В нашей когорте 18% пациентов с ОМЛ t(8;21) имеют мутации, связанные с членом когезина, а 42% пациентов с ОМЛ t(8;21) имеют мутации, связанные с модификаторами хроматина. В целом, 52% пациентов с ОМЛ t(8;21) имеют по крайней мере 1 мутацию в 1 из этих 2 групп генов. Эти результаты указывают на важный путь, который является специфичным для лейкозогенеза ОМЛ t(8;21) и может иметь биологическое и клиническое значение. Соответственно, профилирование транскриптома подтверждает представление о том, что ОМЛ t(8;21) и inv(16) характеризуются разными генетическими программами [8]. Вероятно, что будущие исследования, сосредоточенные на молекулярной основе общих путей, а также путей, специфичных для 2 подтипов *ОМЛ-CBF*, могут направлять разработку новых подходов к лечению. Пациенты с ОМЛ t(8;21), у которых была по крайней мере одна мутация пути тирозинкиназ, связанная по крайней мере с одной мутацией в гене модификатора хроматина или когезина, имели худший прогноз, что может указывать на синергическое взаимодействие между этими событиями. Наконец, оценка препаратов, нацеленных на эти пути, и трансляционные исследования, интегрирующие эти молекулярные результаты с клиническими испытаниями, вероятно, улучшат лечение пациентов с *ОМЛ-CBF*.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Bendl J, Stourac J, Salanda O, yet al. PredictSNP: robust and accurate consensus classifier for prediction of disease-related mutations. PLOS Comput Biol. 2014;10(1):e1003440. doi: 10.1371/journal.pcbi.1003440.
2. Jourdan Ye, Boissel N, Chevret S, yet al. French OML Intergroup. Prospective yevaluation of gene mutations and minimal residual disease in patients with core binding factor acute myeloid leukemia. Blood. 2013;121(12):2213–2223. doi: 10.1182/blood-2012-10-462879.
3. Duployez N, Willekens C, Marceau-Renaut A, Boudry-Labis Ye, Preudhomme C. Prognosis and monitoring of core-binding factor acute myeloid leukemia: current and yemerging factors. Yexpert Rev Hematol. 2015;8(1):43–56. doi: 10.1586/17474086.2014.976551.
4. Duployez N, Micol J-B, Boissel N, yet al. Unlike ASXL1 and ASXL2 mutations, ASXL3 mutations are rare yevents in acute myeloid leukemia with t(8;21). Leuk Lymphoma. 2015;57(1):199–200. doi: 10.3109/10428194.2015.1037754.
5. Gröschel S, Sanders MA, Hoogenboezem R, yet al. Mutational spectrum of myeloid malignancies with inv(3)/t(3;3) reveals a predominant involvement of RAS/RTK signaling pathways. Blood. 2015;125(1):133–139. doi: 10.1182/blood-2014-07-591461.
6. Hsu C-H, Nguyen C, Yan C, yet al. Transcriptome profiling of pediatric core binding factor OML. PLoS One. 2015;10(9):e0138782. doi: 10.1371/journal.pone.0138782.
7. Micol J-B, Duployez N, Boissel N, yet al. Frequent ASXL2 mutations in acute myeloid leukemia patients with t(8;21)/RUNX1-RUNX1T1chromosomal translocations. Blood. 2014;124(9):1445–1449. doi: 10.1182/blood-2014-04-571018.
8. Metzeler KH. ASXL genes and RUNX1: an intimate connection? Blood. 2014;124(9):1382–1383. doi: 10.1182/blood-2014-07-586073.
9. Renneville A, Roumier C, Biggio V, et al. Cooperating gene mutations in acute myeloid leukemia: a review of the literature. Leukemia. 2008;22(5):915-931.
10. Speck NA, Gilliland DG. Core-binding factors in haematopoiesis and leukaemia. Nat Rev Cancer. 2002;2(7):502-513

Поступила 20.03.2025