

*А.В. Виноградов*

## **ВОЗРАСТНЫЕ ОСОБЕННОСТИ МУТАЦИЙ В ГЕНАХ c-KIT, DNMT3A, FLT3, NPM1, TP53 и WT1 ПРИ ОСТРОМ МИЕЛОМОНОБЛАСТНОМ ЛЕЙКОЗЕ**

ГАУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница №1»,  
ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский  
университет», Екатеринбург, Российская Федерация

Острые миелоидные лейкозы (ОМЛ) — это группа злокачественных опухолей крови, чаще встречающихся у взрослых в пожилом и старческом возрасте и возникающих вследствие появления соматических мутаций в геноме кроветворных клеток.

Одним из вариантов острого миелоидного лейкоза является острый миеломонобластный лейкоз (ОММЛ), характеризующийся присутствием в опухоли бластных клеток двух типов — миелобластов и монобластов, экспрессирующих антигены CD33, CD13, CD14, CD15 и реагирующих с моноклональными антителами к пероксидазе и лизоциму. В структуре ОМЛ взрослых ОММЛ составляет до 25% и является вторым по частоте встречаемости после ОМЛ с созреванием (M2 по FAB) [1-3].

Цель: определить средний возраст возникновения генных мутаций при остром миеломонобластном лейкозе (ОММЛ).

### **Материалы и методы**

Исследуемая группа состояла из 40 пациентов (средний возраст 50 лет, в том числе 13 в возрасте от 15 до 45 лет, 15 в возрасте 45-60 лет, 12 в возрасте старше 60 лет) с впервые выявленным ОММЛ. Генетический анализ проводился на образцах костного мозга и периферической крови больных Свердловского областного гематологического центра в период с 2008 по 2020 год.

Диагноз ОММЛ устанавливали в соответствии с рекомендациями ВОЗ и критериями FAB-классификации. Во всех случаях

проводили морфологическую верификацию, включая цитологические, цитохимические исследования и иммунофенотипирование [4-6]. Для детекции хромосомных аномалий выполняли стандартный цитогенетический анализ и полимеразную цепную реакцию в режиме реального времени.

Скрининг точечных мутаций осуществляли в 8 генах, в т.ч. FLT3 (n=35), NPM1 (n=25), TP53 (n=24), c-KIT (n=23), NRAS (n=19), WT1 (n=18), DNMT3A (n=13) и KRAS (n=4), методом прямого автоматического секвенирования по ранее описанным методикам [7-9]. Маркеры для генетического скрининга были выбраны в соответствии с рекомендациями ВОЗ и European Leukemia Net [1,10]. Частоту двойных мутантов рассчитывали только для случаев, при которых число обследованных на мутации генов было не меньше двух.

Сопоставление сегментов, выравнивание и сравнение нуклеотидных и аминокислотных последовательностей проводили с помощью компьютерной программы MEGA X [11]. Доверительные интервалы (ДИ) устанавливали на основе биномиального распределения.

### Результаты

У большинства больных (56,3%) определялся нормальный кариотип, в 15,6% - анеуплоидный, в 28,1% — другие структурные и количественные аномалии хромосом.

Наиболее распространенным типом хромосомных aberrаций в исследуемой группе была инверсия inv(16)(p13;q22) — 15,6%. Реже встречалась трисомия хромосомы 8, которая была выявлена в 6,3% случаев. Другие мутации были обнаружены в единичных наблюдениях (3,1%).

Точечные мутации в исследованных генах в момент диагностики ОММЛ имели 35,0% пациентов. Наиболее высокие частоты мутаций выявлены для генов DNMT3A (30,8%), NPM1 (20,0%) и FLT3 (20,0%). Более редко встречались мутации в гене c-KIT, которые были выявлены в 8,7% случаев. Мутации в генах TP53 и WT1 были обнаружены каждая в 4,2% и 5,6% наблюдений, соответственно. Мутации в исследуемых экзонах ге-

нов семейства RAS в исследуемой группе обнаружены не были, что может быть обусловлено ее недостаточным объемом.

В 22,5% проб мутации определялись лишь в одном из исследованных генов, в 15,2% — в двух. В среднем частота составила 1,4 мутированных гена на пробу. Так, большинство ОММЛ, мутантных по с-KIT (n=2), DNMT3A (n=2) и NPM1 (n=3) имели ко-мутации в других генах, тогда как ко-мутации при FLT3 ITD и TKD были менее частыми (n=3), а для TP53 и WT1 таких случаев выявлено не было. Наиболее частыми сочетаниями, присутствующими в исследуемой группе, были ко-мутации NPM1 и FLT3-ITD, DNMT3A и с-KIT, а так же NPM1 и с-KIT.

Мы определили средний возраст возникновения мутаций при ОММЛ по возрастной классификации ВОЗ [12], который для генов с-KIT и NPM1 оказался соответствующим молодому возрасту ( $33,5 \pm 2,9$  и  $44,2 \pm 11,4$  соответственно), для 3 генов – зрелому (DNMT3A –  $49,3 \pm 18,4$ ; WT1 – 51,0; FLT3 –  $54,0 \pm 12,3$ ), для гена TP53 - пожилому (n=1, 63 года). Средний возраст двойных мутантов составил  $42,2 \pm 13,7$  года за счет ко-мутаций NPM1 и с-KIT.

### **Вывод**

Средний возраст возникновения мутаций в генах с-KIT, DNMT3A, FLT3, NPM1, TP53 и WT1 при ОММЛ отличался, что может отражать патогенетические особенности лейкомогенеза у взрослых больных разного возраста.

### **ЛИТЕРАТУРА**

1. Jung J., Cho B.S., Kim H.J. et al. Reclassification of acute myeloid leukemia according to the 2016 WHO classification. *Ann. Lab. Med.* 2019. Vol. 39(3). pp. 311-316.
2. Taylor J., Xiao W., Abdel-Wahab O. Diagnosis and classification of hematologic malignancies on the basis of genetics. *Blood.* 2017. Vol. 130 (4). pp. 410-423.
3. Rose D., Haferlach T., Schnittger S. et al. Subtype-specific patterns of molecular mutations in acute myeloid leukemia. *Leukemia.* 2017. Vol. 31 (1). pp. 11-17.
4. Arber D.A., Orazi A., Hasserjian R. et al. The 2016 revision to the

- World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 2016. Vol.127 (20). pp. 2391-2405.
5. Vardiman J.V., Thiele J., Arber D.A. et al. The 2008 revision of the WHO classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. *Blood*. 2009. Vol. 114 (5). pp. 937-952.
6. Walter R.B., Othus M., Burnett A.K. et al. Significance of FAB subclassification of «acute myeloid leukemia, NOS» in the 2008 WHO classification: analysis of 5848 newly diagnosed patients. *Blood*. 2013. Vol. 121 (13). pp. 2424-2431.
7. Виноградов А.В. Разработка технологии детекции мутаций генов CDKN2A/ARF, FLT3, KIT, NPM1, NRAS, TET2, TP53, WT1 при острых миелоидных лейкозах // Российский онкологический журнал. – 2013. – №4. – С. 34-35.
8. Виноградов А.В., Резайкин А.В., Сергеев А.Г. Детекция точечных мутаций в гене DNMT3A при острых миелоидных лейкозах методом прямого автоматического секвенирования // Бюллетень сибирской медицины. – 2015. – Т.14. – №1. – С. 18-23.
9. Виноградов А.В., Резайкин А.В., Сергеев А.Г. Детекция точечных мутаций генов KRAS и NRAS при острых миелоидных лейкозах с использованием технологии прямого автоматического секвенирования // Вестник Башкирского университета. – 2014. – Т.19. - №3. – С. 845-847.
10. Döhner H., Estey E.H., Grimwade D. et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. *Blood*. 2017. Vol. 129 (4). pp. 424-447.
11. Kumar S., Stecher G., Li M., Nnyaz C., Tamura K. MEGAX: Molecular Evolutionary Genetics Analysis across Computing Platforms. *Mol. Biol. Evol.* 2018. Vol. 35(6). pp. 1547-1549.
12. Гериатрия: национальное руководство / под ред. О.Н. Ткачевой, Е.В. Фроловой, Н.Н. Яхно. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. – С. 40-66.

Для переписки:

Виноградов Александр Владимирович, [vinogradov-av@yandex.ru](mailto:vinogradov-av@yandex.ru)