

Для цитирования: Воропаева Е.Н., Бурундукова М.В., Лызлова А.А., Чухонцева И.А., Максимов В.Н., Поспелова Т.И. Мутации в «горячих» точках генов *FLT3*, *NPM1*, *IDH1*, *IDH2* и *DNMT3A* при остром миелоидном лейкозе. Сибирский онкологический журнал. 2025; 24(1): 125–141. – doi: 10.21294/1814-4861-2025-24-1-125-141
For citation: Voropaeva E.N., Burundukova M.V., Lyzlova A.A., Chukhontseva I.A., Maksimov V.N., Pospelova T.I. Mutations in the "hot spots" of the *FLT3*, *NPM1*, *IDH1*, *IDH2* and *DNMT3A* genes in acute myeloid leukemia. Siberian Journal of Oncology. 2025; 24(1): 125–141. – doi: 10.21294/1814-4861-2025-24-1-125-141

МУТАЦИИ В «ГОРЯЧИХ» ТОЧКАХ ГЕНОВ *FLT3*, *NPM1*, *IDH1*, *IDH2* И *DNMT3A* ПРИ ОСТРОМ МИЕЛОИДНОМ ЛЕЙКОЗЕ

Е.Н. Воропаева^{1,2}, М.В. Бурундукова³, А.А. Лызлова⁴, И.А. Чухонцева^{2,3},
В.Н. Максимов^{1,2}, Т.И. Поспелова²

¹НИИ терапии и профилактической медицины – филиал Института цитологии и генетики СО РАН
Россия, 630089, г. Новосибирск, ул. Б. Богаткова, 175/1

²ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России
Россия, 630091, г. Новосибирск, ул. Красный проспект, 52

³ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 2»
Россия, 630051, г. Новосибирск, ул. Ползунова, 21

⁴ГБУЗ НСО «Государственная Новосибирская областная клиническая больница»
Россия, 630087, г. Новосибирск, ул. Немировича-Данченко, 130

Аннотация

Цель исследования – систематизация и представление современных данных о распространенности, сочетанности и клиническом значении мутаций в «горячих» точках генов *FLT3*, *NPM1*, *IDH1*, *IDH2*, *DNMT3A* при остром миелоидном лейкозе (ОМЛ). **Материал и методы.** Проведен поиск доступных отечественных и зарубежных литературных источников, опубликованных в базах данных PubMed и РИНЦ за последние 10 лет. Найдено 509 источников. Из анализа были исключены публикации типа «Письма редактору» и «Комментарии» на опубликованные работы, исследования на животных и клеточных моделях, а также работы по вторичному ОМЛ, ОМЛ/миелодиспластическому синдрому. Использовались в основном более свежие работы с доступным полным текстом публикации на русском или английском языке. В результате в данную статью были включены 66 работ. Выполнен анализ результатов высокопроизводительного секвенирования (NGS) образцов ОМЛ (1 567 взрослых пациентов и 144 детей), представленных в C-Bioportal for cancer genomics database (C-Bioportal). **Результаты.** В опубликованных научных исследованиях имеют место различный спектр одновременно исследуемых мутаций, разные методические подходы и небольшой объем исследуемых выборок пациентов с ОМЛ. Установлено, что на момент диагностики заболевания у больных может быть выявлено несколько драйверных мутаций в генах *NPM1*, *IDH1/2*, *FLT3* и *DNMT3A*, что подразумевает их молекулярный синергизм, способствующий развитию опухоли. Имеющиеся данные свидетельствуют о накоплении рекуррентных мутаций генов *DNMT3A*, *NPM1*, *FLT3*, *IDH1* и *IDH2* при лейкозогенезе, начиная от этапа клонального гемопоэза неустановленного значения и заканчивая дебютом ОМЛ или его рецидивом. Согласно результатам анализа C-Bioportal, на момент диагностики заболевания у 46,6 % больных имеются изолированные или сочетанные прогностически значимые мутации *DNMT3A* p.R882, *NPM1* p.W288Cfs*12, *FLT3*-ITD и *FLT3*-TKD, *IDH1* p.R132, а также *IDH2* p.R140; у 35 % – мутации, для которых разработаны препараты таргетного воздействия (ингибиторы *FLT3*, *IDH1* и *IDH2*); в каждом пятом (18,1 %) случае ОМЛ может быть обнаружена *NPM1* p.W288Cfs*12, которая используется в качестве самостоятельной мишени для молекулярной оценки минимальной остаточной болезни (МОБ), а в трети случаев – мишени для оценки МОБ, которые должны исследоваться в сочетании с дополнительными маркерами (*FLT3*-ITD и *FLT3*-TKD, *IDH1* p.R132, *IDH2* p.R140). **Заключение.** В связи с тем, что в реальной клинической практике до настоящего времени NGS остается малодоступным для пациентов методом, целесообразно скринирование популяции пациентов с ОМЛ на наличие имеющих клиническое значение мутаций в «горячих» точках рекуррентно мутирующих генов *NPM1*, *IDH1/2*, *FLT3* и *DNMT3A*.

Ключевые слова: острый миелоидный лейкоз, клональная эволюция, «горячие» точки мутаций, *NPM1*, *IDH1*, *IDH2*, *FLT3*, *DNMT3A*, прогноз, минимальная остаточная болезнь, таргетное лечение.

MUTATIONS IN THE “HOT SPOTS” OF THE *FLT3*, *NPM1*, *IDH1*, *IDH2* AND *DNMT3A* GENES IN ACUTE MYELOID LEUKEMIA

E.N. Voropaeva^{1,2}, M.V. Burundukova³, A.A. Lyzlova⁴, I.A. Chukhontseva^{2,3},
V.N. Maksimov^{1,2}, T.I. Pospelova²

¹Institute of Therapy and Preventive Medicine – branch of the Institute of Cytology and Genetics SB RAS
175/1, Boris Bogatkov St., Novosibirsk, 630089, Russia

²Novosibirsk State Medical University of the Ministry of Health of Russia
52, Red prospect, Novosibirsk, 630091, Russia

³City Clinical Hospital No. 2
21, Polzunova St., Novosibirsk, 630051, Russia

⁴State Novosibirsk Regional Clinical Hospital
130, Nemirovicha-Danchenko St., Novosibirsk, 630087, Russia

Abstract

The purpose of the study was to systematize and present up-to-date data on the prevalence, combination and clinical significance of mutations in the “hot spots” of the *FLT3*, *NPM1*, *IDH1*, *IDH2*, *DNMT3A* genes in acute myeloid leukemia (AML). **Material and Methods.** A search was conducted for available domestic and foreign literary sources published in the PubMed and RSCI database over the past 10 years. 509 sources were found. Publications such as “Letters to the Editor” and “Comments” on published works, animal and cell model studies, as well as works on secondary AML, AML/myelodysplastic syndrome were excluded from the analysis. Mostly more recent works with the full text of the publication available in Russian or English were used. As a result, 66 papers were included in this article. The results of high-performance sequencing AML samples (1567 adults and 144 children) presented in the C-Bioportal for cancer genomics database (C-Bioportal) were analyzed. **Results.** In published scientific studies, there is a different spectrum of simultaneously investigated mutations, different methodological approaches and a small volume of studied samples of patients with AML. It was found that at the time of diagnosis of leukemia in patients, several driver mutations in the *NPM1*, *IDH1/2*, *FLT3* and *DNMT3A* genes may be detected, which implies their molecular synergy contributing to tumor development. The available scientific data indicate the accumulation of recurrent mutations of the *FLT3*, *NPM1*, *FLT3*, *IDH1* and *IDH2* genes in leukemia, starting from the stage of clonal hematopoiesis of unknown significance and ending with the debut of AML or its recurrence. According to the results of the analysis of the C-Bioportal, at the time of diagnosis of the disease, 46.6 % of patients have isolated or combined prognostically significant mutations *DNMT3A* p.R882, *NPM1* p.W288Cfs*12, *FLT3*-ITD and *FLT3*-TKD, *IDH1* p.R132, as well as *IDH2* p.R140; 35 % – mutations for which targeted drugs have been developed (*FLT3*, *IDH1* and *IDH2* inhibitors); in every fifth (18.1 %) case of AML *NPM1* p.W288Cfs*12 can be detected, which is used as an independent target for the molecular assessment of minimal residual disease (MRD), and in a third of cases, targets for the assessment of MRD, which should be studied in combination with additional markers (*FLT3*-ITD and *FLT3*-TKD, *IDH1* p.R132, *IDH2* p.R140). **Conclusion.** Due to the fact that in real clinical practice, NGS remains an inaccessible method for patients to date, it is advisable to screen the population of patients with AML for the presence of clinically significant mutations in the “hot spots” of the recurrent mutating *NPM1*, *IDH1/2*, *FLT3* and *DNMT3A* genes.

Key words: acute myeloid leukemia, clonal evolution, mutation hotspots, *NPM1*, *IDH1*, *IDH2*, *FLT3*, *DNMT3A*, prognosis, minimal residual disease, targeted treatment.

Введение

Острый миелоидный лейкоз (ОМЛ) – клональное опухолевое заболевание кроветворной ткани, связанное с мутациями в клетках-предшественниках гемопоэза, приводящими к блоку дифференцировки и бесконтрольной пролиферации незрелых миелоидных элементов [1]. Острый миелоидный лейкоз относится к группе орфанных нозологий. Анализ заболеваемости ОМЛ в 1961–2020 гг. в 39 странах мира установил, что глобальная заболеваемость данным гемобластом находится на уровне 1,54 на 100 тыс. человек с большими региональными различиями. Так, в США данный показатель составил 4,3 на 100 тыс. человек, в то время как в Европе он варьировал от 2,62 случая

на 100 тыс. в Андорре до 4,05 случая на 100 тыс. в Великобритании (все оценки были скорректированы с учетом возраста). Таким образом, доля пациентов с ОМЛ может достигать 27–28 % от всех больных с гематологическими злокачественными новообразованиями и до 1,8–2,0 % от всех онкологических больных [2].

По данным НИИ онкологии им. П.А. Герцена, ежегодно в России регистрируется более 1 800 новых случаев ОМЛ [3]. Заболеваемость находится в среднем на уровне 3–5 человек на 100 тыс. населения в год, значительно возрастает после 60 лет и составляет 12–13 человек на 100 тыс. населения в возрасте старше 80 лет, тогда как среди детского населения Российской Федерации новые случаи

Таблица 1/Table 1

Общая частота мутаций в анализируемых генах по данным C-Bioportal [14]
Total frequency of mutations in the analyzed genes according to the C-Bioportal data [14]

Ген/Gene	Частота мутаций/Mutation frequency, %		p-value
	Взрослые/Adults (n=1567)	Дети/Children (n=144)	
<i>FLT3</i>	29,8	6,9	<0,001
<i>DNMT3A</i>	22,5	0	<0,001
<i>NPM1</i>	24,5	0,7	<0,001
<i>IDH1/2</i>	20,3	2,8	<0,001
<i>RUNX1</i>	11,6	0	<0,001
<i>TP53</i>	8,8	0	<0,001
<i>CEBPA</i>	5,3	0	0,005
<i>ASXL1</i>	8,5	0	<0,001
<i>BCOR</i>	4,9	0,7	0,021
<i>EZH2</i>	3,1	1,4	0,250
<i>SF3B1</i>	4,8	1,4	0,061
<i>SRSF2</i>	10,5	0	<0,001
<i>STAG2</i>	5,7	0	0,004
<i>U2AF1</i>	4,9	0,7	0,021
<i>ZRSR2</i>	1,5	0	0,138

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: created by the authors.

ОМЛ регистрируются с частотой 0,7–1,2 на 100 тыс. в год (20 % от всех острых лейкозов и 6 % от всех опухолей у детей). Медиана возраста развития ОМЛ составляет 65 лет [1, 3].

Острый миелоидный лейкоз является одной из наиболее агрессивных форм гематологических злокачественных новообразований с плохим ответом на полихимиотерапию и общей 5-летней выживаемостью менее 26 % [4]. Классификация опухолевых заболеваний кроветворной ткани ВОЗ (2022 г.) демонстрирует изменение современных подходов к диагностике ОМЛ, является отражением выраженной гетерогенности данного гемобластоza и отдельно выделяет варианты заболевания с рекуррентными цитогенетическими и молекулярно-генетическими поломками [5]. Целесообразность вычленения их из общей массы случаев ОМЛ обусловлена возможностями таргетного лечения и выраженной прогностической значимостью данных хромосомных перестроек и генных мутаций, что позволяет использовать их в качестве маркеров для выделения группы пациентов с лейкозом, нуждающихся в выполнении в первой полной ремиссии заболевания аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (аллоТГСК) [6].

С применением технологии секвенирования следующего поколения (NGS) выявлено не только большое разнообразие генетических нарушений при ОМЛ, но и целый спектр повторяющихся мутаций [7]. Прогресс в изучении молекулярного патогенеза ОМЛ привел к разработке таргетных препаратов, механизм действия которых связан с влиянием на белки с измененной в результате точечной мутации или хромосомной транслокации

функцией. Ряд генных поломок может использоваться в качестве мишеней для контроля эффективности лечения, мониторинга минимальной остаточной болезни (МОБ) и ранней диагностики рецидивов заболевания [1].

Целью исследования явились систематизация и представление современных данных о распространённости, сочетанности и клиническом значении мутаций в «горячих» точках генов *FLT3*, *NPM1*, *IDH1*, *IDH2*, *DNMT3A* при ОМЛ. Поскольку в опубликованных научных исследованиях имеют место различный спектр исследуемых мутаций, различные методические подходы и небольшой объем обследуемых выборок [8–13], нами выполнен анализ результатов высокопроизводительного секвенирования образцов ОМЛ, представленных в C-Bioportal for cancer genomics database (C-Bioportal) [14].

Мутационный профиль образцов ОМЛ по данным C-Bioportal

По данным литературы, мутационный профиль ОМЛ характеризуется высокой степенью гетерогенности и сложности, подразумевающей наличие или отсутствие кооперирующих мутаций в генах гемопоэтических факторов транскрипции, а также ответственных за эпигенетическую регуляцию, контроль пролиферации и внутриклеточных сигнальных путей [15]. В базе C-Bioportal представлены результаты высокопроизводительного секвенирования образцов 1 567 взрослых и 144 детей, больных ОМЛ. В рамках данной работы были проанализированы частота и сочетанность мутаций в рекуррентно повреждаемых генах *FLT3*, *DNMT3A*, *NPM1* и *IDH1/2* и мутаций в генах *RUNX1*, *TP53*, *CEBPA*, *ASXL1*, *BCOR*, *EZH2*,

Таблица 2/Table 2

Оценка сочетанности мутаций в анализируемых генах у взрослых, больных ОМЛ, по данным C-Bioportal [14]

Assessment of the combination of mutations in the analyzed genes in adult patients with AML according to the C-Bioportal [14]

Мутация гена 1/ Gene 1 mutation	Мутация гена 2/ Gene 2 mutation	Log2 Odds Ratio*	p-value*	q-value*	Тенденция/Tendency
<i>NPM1</i>	<i>RUNX1</i>	<-3	<0,001	<0,001	Взаимное исключение/Mutual exclusivity
<i>NPM1</i>	<i>TP53</i>	<-3	<0,001	<0,001	Взаимное исключение/Mutual exclusivity
<i>NPM1</i>	<i>ASXL1</i>	-2,446	<0,001	<0,001	Взаимное исключение/Mutual exclusivity
<i>NPM1</i>	<i>BCOR</i>	<-3	<0,001	<0,001	Взаимное исключение/Mutual exclusivity
<i>NPM1</i>	<i>U2AF1</i>	<-3	<0,001	<0,001	Взаимное исключение/Mutual exclusivity
<i>NPM1</i>	<i>EZH2</i>	-2,482	<0,001	0,002	Взаимное исключение/Mutual exclusivity
<i>NPM1</i>	<i>SF3B1</i>	-1,643	<0,001	0,003	Взаимное исключение/Mutual exclusivity
<i>NPM1</i>	<i>SRSF2</i>	-0,908	0,002	0,007	Взаимное исключение/Mutual exclusivity
<i>DNMT3A</i>	<i>SRSF2</i>	-1,930	<0,001	<0,001	Взаимное исключение/Mutual exclusivity
<i>DNMT3A</i>	<i>TP53</i>	-1,395	<0,001	<0,001	Взаимное исключение/Mutual exclusivity
<i>DNMT3A</i>	<i>RUNX1</i>	-1,057	<0,001	0,001	Взаимное исключение/Mutual exclusivity
<i>DNMT3A</i>	<i>SF3B1</i>	-1,281	0,010	0,021	Взаимное исключение/Mutual exclusivity
<i>DNMT3A</i>	<i>ASXL1</i>	-1,038	0,003	0,007	Взаимное исключение/Mutual exclusivity
<i>FLT3</i>	<i>SRSF2</i>	-1,462	<0,001	<0,001	Взаимное исключение/Mutual exclusivity
<i>FLT3</i>	<i>STAG2</i>	-1,195	0,002	0,006	Взаимное исключение/Mutual exclusivity
<i>FLT3</i>	<i>ASXL1</i>	-0,919	0,002	0,007	Взаимное исключение/Mutual exclusivity
<i>FLT3</i>	<i>CEBPA</i>	-1,545	<0,001	<0,001	Взаимное исключение/Mutual exclusivity
<i>FLT3</i>	<i>EZH2</i>	-1,516	0,006	0,014	Взаимное исключение/Mutual exclusivity
<i>FLT3</i>	<i>TP53</i>	<-3	<0,001	<0,001	Взаимное исключение/Mutual exclusivity
<i>IDH2</i>	<i>SF3B1</i>	<-3	<0,001	<0,001	Взаимное исключение/Mutual exclusivity
<i>IDH2</i>	<i>TP53</i>	-1,369	0,006	0,014	Взаимное исключение/Mutual exclusivity
<i>IDH1</i>	<i>SF3B1</i>	<-3	0,001	0,004	Взаимное исключение/Mutual exclusivity
<i>FLT3</i>	<i>SF3B1</i>	1,607	<0,001	<0,001	Сочетание/Co-occurrence
<i>IDH2</i>	<i>SRSF2</i>	2,349	<0,001	<0,001	Сочетание/Co-occurrence
<i>IDH2</i>	<i>ASXL1</i>	0,966	0,005	0,012	Сочетание/Co-occurrence
<i>IDH2</i>	<i>RUNX1</i>	0,813	0,007	0,017	Сочетание/Co-occurrence
<i>IDH1</i>	<i>SRSF2</i>	1,242	<0,001	0,001	Сочетание/Co-occurrence

Примечания: * – приведены результаты анализа сочетанного выявления мутаций путем вычисления Log2 отношения шансов (Log2 Odds Ratio) и точного критерия Фишера (p-value) с поправкой на множественность сравнений с помощью процедуры Бенджамини–Хохберга (q-value); таблица составлена авторами.

Notes: * – the results of the analysis of the combined detection of mutations by calculating the Log2 odds Ratio and the exact Fisher criterion (p-value), adjusted for the multiplicity of comparisons using the Benjamin–Hochberg procedure (q-value) are presented; created by the authors.

SF3B1, *SRSF2*, *STAG2*, *U2AF1*, *ZRSR2*, имеющих неблагоприятное прогностическое значение при ОМЛ, согласно стратификации рисков European Leukaemia Net 2022 (Европейской сети по борьбе с лейкемией, ELN 2022 Risk Stratification) [16]. Все они, за исключением мутаций в генах *EZH2*, *SF3B1* и *ZRSR2*, значимо чаще регистрируются у взрослых пациентов с ОМЛ (табл. 1). При этом мутации в генах *FLT3*, *DNMT3A*, *NPM1* и *IDH1/2* в подавляющем большинстве носят взаимоисключающий характер либо независимы от прогностически неблагоприятных драйверных мутаций в генах *RUNX1*, *TP53*, *CEBPA*, *ASXL1*, *BCOR*, *EZH2*, *SF3B1*, *SRSF2*, *STAG2*, *U2AF1*, *ZRSR2* (табл. 2). Вместе с тем, установлена достоверная сочетаемость в образцах больных ОМЛ мутаций в гене *IDH1/2* с мутациями в *SRSF2*, в гене *IDH2* – с мутациями в *ASXL1* и *RUNX1*, а также в гене *FLT3* – с мутациями

в *SF3B1*. Ген *ASXL1*, как известно, кодирует регулирующий эпигенетическое метение и транскрипцию одноименный ядерный белок, *RUNX1* отвечает за синтез фактора транскрипции, регулирующего дифференцировку гемопоэтических стволовых клеток в зрелые клетки крови, тогда как продукты генов *SRSF2* и *SF3B1* необходимы для нормальной работы сплайсосомы [17].

Поскольку C-Bioportal аккумулирует данные различных исследований с индивидуальным набором представляемых клинических характеристик, полная клиническая информация была доступна не для всех больных ОМЛ. Дальнейший анализ с разделением взрослых пациентов в зависимости от возраста – моложе и старше 60 лет – показал, что мутации в генах *FLT3*, *DNMT3A* и *NPM1* в данных подгруппах встречаются практически с одинаковой частотой (табл. 3).

Таблица 3/Table 3

Частота мутаций в анализируемых генах по данным C-Bioportal в зависимости от возраста [14]
Frequency of mutations in the analyzed genes according to the C-Bioportal data depending on the age [14]

Ген/Gene	Частота мутаций/Mutation frequency, %		p-value
	60 лет и старше/60 years and older (n=84)	18–59 лет/18–59 years old (n=113)	
<i>FLT3</i>	27,4	29,2	0,780
<i>DNMT3A</i>	26,2	25,7	0,934
<i>NPM1</i>	26,2	28,3	0,741
<i>IDH1/2</i>	17,9	4,4	0,115
<i>RUNX1</i>	15,5	4,4	0,008
<i>TP53</i>	13,1	4,4	<0,001
<i>CEBPA</i>	2,4	9,7	0,040
<i>ASXL1</i>	4,8	0,9	0,088
<i>BCOR</i>	1,2	0,9	0,833
<i>EZH2</i>	2,4	0,9	0,397
<i>SF3B1</i>	1,2	0	0,100
<i>SRSF2</i>	1,2	0	0,100
<i>STAG2</i>	4,8	1,8	0,227
<i>U2AF1</i>	8,3	0,9	0,009
<i>ZRSR2</i>	0	0	1,000

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: created by the authors.

Таблица 4/Table 4

Ассоциация мутаций в генах *NPM1*, *FLT3*, *DNMT3A*, *IDH1* и *IDH2* с прогнозом и рецидивами у больных ОМЛ

Association of mutations in the *NPM1*, *FLT3*, *DNMT3A*, *IDH1* and *IDH2* genes with prognosis and relapses in patients with AML

Мутации в гене/ Gene mutations	Рецидив/Relapse			Группа риска по ELN 2017/Risk group according to ELN 2017			p-value 1–2 1–3 2–3
	Нет/No (n=59)	Да/Yes (n=824)	p-value	Благоприятного/ Favorable (n=142)	Промежуточного/ Intermediate (n=220)	Высокого/ Adverse (n=225)	
				1	2	3	
<i>NPM1</i>	47,5	24,3	<0,001	53,5	15,9	2,2	<0,001 <0,001 <0,001
<i>FLT3</i>	49,2	29,5	0,002	28,9	27,7	22,2	0,813 0,151 0,180
<i>DNMT3A</i>	25,4	21,5	0,479	27,5	23,2	15,1	0,358 0,004 0,031
<i>IDH1/2</i>	13,6	20,3	0,212	19,7	20,5	19,1	0,865 0,886 0,723

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: created by the authors.

В литературе имеются данные о том, что средний возраст начала заболевания у пациентов с мутациями в генах изоцитратдегидрогеназ составляет 67 лет [18]. При анализе данных C-Bioportal нами также была установлена в 4 раза большая частота мутаций в гене *IDH1/2* у пожилых больных (старше 60 лет), хотя уровень значимости различий не достиг высокой значимости ($p=0,115$), в отличие от мутаций в генах *RUNX1* ($p=0,008$), *TP53* ($p<0,001$)

и *U2AF1* ($p=0,009$), встречающихся с большей частотой у пациентов старше, или в гене *CEBPA* ($p=0,040$), встречающихся чаще у пациентов моложе 60 лет. Эти данные в независимом анализе позволили подтвердить результаты, полученные ранее на небольших выборках больных ОМЛ [19–21].

Установлено (табл. 4), что в выборке из 883 пациентов C-Bioportal с доступными по исходу заболевания данными мутации в гене *NPM1* в 2

Таблица 5/Table 5

Частоты мутаций в генах *NPM1*, *FLT3*, *DNMT3A*, *IDH1* и *IDH2* в зависимости от данных кариотипирования

Frequencies of mutations in the *NPM1*, *FLT3*, *DNMT3A*, *IDH1* and *IDH2* genes depending on karyotyping data

Мутации в гене/ Gene muta- tions	Данные кариотипа/ Karyotype data			Цитогенетические нарушения группы риска по ELN 2022/ Cytogenetic disorders of the risk group according to ELN 2022			p-value 1–2 1–3 2–3
	Норма/ Norma (n=612)	Нарушения/ Aberrations (n=757)	p-value	Благоприятного/ Favorable (n=84) 1	Промежуточного/ Intermediate (n=343) 2	Высокого/ Adverse (n=330) 3	
<i>NPM1</i>	40,0	8,6	<0,001	2,4	14,0	4,5	0,004 0,373 <0,001
<i>FLT3</i>	37,6	22,3	<0,001	10,7	29,4	17,6	<0,001 0,128 <0,001
<i>DNMT3A</i>	33,0	14,3	<0,001	4,8	18,7	12,1	0,002 0,051 0,019
<i>IDH1/2</i>	26,8	14,8	<0,001	0	21,3	11,8	<0,001 <0,001 <0,001

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: created by the authors.

раза ($p<0,001$), в гене *FLT3* в 1,7 раза чаще регистрируются у пациентов без рецидивов ($p=0,002$), а частота мутации в гене *NPM1* в отличие от мутаций в *FLT3* значительно различается в подгруппах благоприятного, промежуточного и высокого риска по ELN 2017 и составляет 53,5, 15,9 и 2,2 % соответственно ($p<0,001$). В отсутствие ассоциации мутаций в гене *DNMT3A* с рецидивами ОМЛ показано значительное снижение их частоты ($p<0,05$) в подгруппе высокого риска, согласно ELN 2017. Различий по частоте регистрации мутаций в генах *IDH1/2* в анализируемых подгруппах не выявлено.

Поскольку в 2022 г. ELN обновила свои рекомендации по стратификации рисков при ОМЛ, нами выполнен анализ частот мутаций в анализируемых генах в различных цитогенетических подгруппах [22]. Данные кариотипирования были доступны для 1 369 взрослых пациентов с ОМЛ (табл. 5). Установлено, что мутационный статус генов *NPM1*, *FLT3*, *DNMT3A* и *IDH1/2* у пациентов с нормальным кариотипом выявляется в 40,0; 37,6; 33,0 и 26,8 % случаев, что значительно чаще, чем в подгруппе больных с хромосомными aberrациями: 8,6; 22,3; 14,3 и 14,8 % ($p<0,001$).

Показана значимо более высокая частота выявления мутаций во всех анализируемых генах *NPM1*, *FLT3*, *DNMT3A* и *IDH1/2* в подгруппе промежуточного риска (табл. 5). К подгруппе благоприятного цитогенетического риска, согласно ELN 2022, отнесены случаи ОМЛ с $t(8;21)(q22;q22.1)$; $inv(16)(p13.1q22)$ и $t(16;16)(p13.1;q22)$. К подгруппе высокого риска – случаи с $t(6;9)(p23;q34.1)$; $t(v;11q23.3)$;

$t(9;22)(q34.1;q11.2)$; $inv(3)(q21.3q26.2)$ или $t(3;3)(q21.3;q26.2)$; $t(3q26.2;v)$; -5 или $del(5q)$; -7 ; $-17/abn(17p)$; комплексным или моносомным кариотипом. К группе промежуточного риска – случаи с $t(9;11)(p21.3;q23.3)$ и цитогенетическими аномалиями, не классифицируемыми как факторы благоприятного или высокого риска.

Значение мутаций в гене *DNMT3A* при ОМЛ

Ген *DNMT3A* расположен на 2p23.3 хромосомы и кодирует фермент ДНК-метилтрансферазу 3A (*DNMT3A*), ответственную за эпигенетическую регуляцию экспрессии генов путем *de novo* метилирования ДНК [23]. *DNMT3A* млекопитающих имеет в своей структуре несколько доменов: на N-концевой части располагается регуляторный PWWP домен, обеспечивающий ядерное расположение белка, связывание с хроматином и взаимодействие с регуляторными молекулами; на C-концевой части – ДНК-метилтрансферазный домен, обладающий высокой степенью консервативности и необходимый для метилирования CpG-ди-нуклеотидов ДНК [24]. Эффект инактивирующих мутаций в гене *DNMT3A* заключается в гипометилировании всего генома, включая регионы промоторных/регуляторных последовательностей различных протоонкогенов, что может приводить к активации их экспрессии [25].

Согласно данным, представленным в C-Biportal, соматические мутации *DNMT3A* достаточно широко распределены по всей последовательности открытой рамки считывания гена и могут пред-

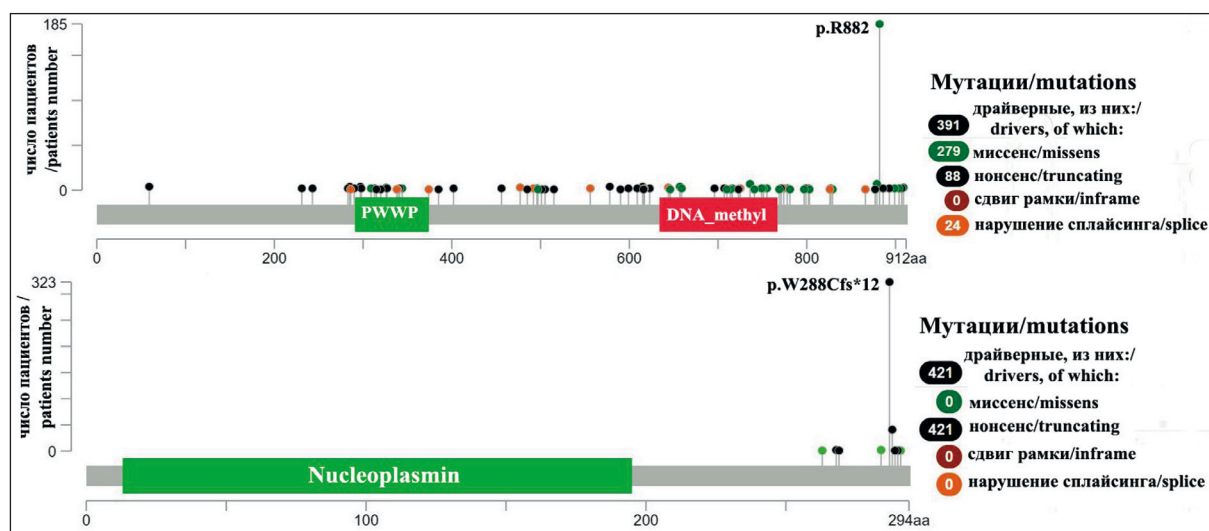


Рис. 1. Спектр мутаций в генах *DNMT3A* (вверху) и *NPM1* (внизу) при ОМЛ, полученный при анализе данных C-Bioportal [14].

Примечание: рисунок выполнен авторами

Fig. 1. The spectrum of mutations in the *DNMT3A* (top) and *NPM1* (bottom) genes in AML, obtained by analyzing data from the C-Bioportal [14]. Note: created by the authors

ставлять собой нонсенс-мутации, мутации с нарушением сплайсинга и миссенс-замены, большая часть которых приводит к аминокислотной замене в кодоне 882 (p.R882) (рис. 1).

DNMT3A p.R882 располагается в ДНК-метилтрансферазном домене. Эффектом ее является утрата не только каталитической функции, но и способности к взаимодействию с регуляторными молекулами. Показана ее корреляция с изменением паттернов метилирования ДНК и экспрессией широкого спектра генов при ОМЛ [26]. Имеются сведения о том, что у пациентов с ОМЛ и мутантным статусом *DNMT3A* уровень лейкоцитов в крови значимо выше, чем у пациентов без мутаций [27]. Установлено, что они чаще выявляются у лиц с гиперлейкоцитозом, пожилых больных, а также при М4 и М5 вариантах лейкоза, согласно FAB-классификации (франко-американско-британской) [9, 28].

подавляющая часть публикаций свидетельствует, что у пациентов с ОМЛ в условиях химиотерапии они связаны с плохим прогнозом вне зависимости от возраста пациентов, но особенно значимо у лиц старше 60 лет [29]. У больных, перенесших трансплантацию, мутации *DNMT3A* отрицательно влияют на выживаемость при нормальном кариотипе и ко-мутациях *NPM1* или *FLT3-ITD*, но не оказывают влияния на результаты после трансплантации в случае их изолированного выявления [30].

Знание о мутационном статусе *DNMT3A* может оказаться полезным при выборе терапии заболевания. Так, мутация p.R882 обуславливает снижение чувствительности к препаратам антрациклинового ряда и даунорубину [31]. Кроме того, показана потенциальная связь между мутациями в гене *DNMT3A*, снижением активности DNMT3A и более высокой чувствительностью миелобластов к

гипометилирующим препаратам. Считается, что идентификация данного типа нарушений позволит выделять подгруппу пациентов с ОМЛ с большим потенциалом ответа на лечение децитабином [30].

Мутации в гене *NPM1* и их значение у больных ОМЛ

Ген *NPM1* расположен на 5q35 и отвечает за синтез фосфопротеина, относящегося к семейству белков нуклеофосмина. Основные функции NPM1 связаны с такими внутриклеточными процессами, как обеспечение постоянства генома, ремоделирование структуры хроматина, репликация ДНК, регуляция транскрипции, формирование рибосом. Также данный белок участвует в функционировании ARF/p53-зависимого сигнального пути, необходимого для защиты клеток от опухолевой трансформации [31].

Согласно результатам анализа данных C-Bioportal (рис. 1), соматические мутации *NPM1* выявляются в каждом четвертом случае ОМЛ у взрослых, а, по данным литературы, являются специфичными для данного типа лейкоза. Так, мутации *NPM1* редко были описаны при хроническом миеломоноцитарном лейкозе, однако, как показало дальнейшее наблюдение, все эти случаи в течение короткого времени прогрессировали в ОМЛ [32]. В отличие от мутаций, связанных с клональным кроветворением (например, *DNMT3A*, *TET2*, *SF3B1* и т. д.), мутация *NPM1* действует как «мутация-привратник», способствуя запуску лейкомогенеза. Ее приобретение, по-видимому, является «первым ударом» в развитии манифестного лейкоза [33].

Наиболее частыми при ОМЛ являются мутации p.W288Cfs*12 по типу коротких вставок в гене. Они характеризуются высоким разнообразием (несколько десятков вариантов), однако наиболее

Таблица 6/ Table 6

Наиболее частые типы мутаций в экзоне 12 гена *NPM1*
The most common types of mutations in exon 12 of *NPM1* gene

Тип/Type	Транскрипты гена <i>NPM1</i> (фрагмент экзона 12)/Transcripts of <i>NPM1</i> gene (fragment of exon 12)		
Канонический/Canonical	gatctctg	—	gcagtggaggaagtctctttaagaaaatag
Мутантный A/Mutant A	gatctctg	TCTG	gcagtggaggaagtctctttaagaaaatag
Мутантный B/Mutant B	gatctctg	CATG	gcagtggaggaagtctctttaagaaaatag
Мутантный C/Mutant C	gatctctg	CGTG	gcagtggaggaagtctctttaagaaaatag
Мутантный D/Mutant D	gatctctg	CCTG	gcagtggaggaagtctctttaagaaaatag

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: created by the authors.

распространены мутации типа A-D (табл. 6), представляющие собой вставки четырех нуклеотидов в 12-м экзоне гена [14]. Результатом подобных мутаций является изменение структуры С-концевой части фосфопротеина, что делает невозможным его транспорт в ядро клетки для осуществления канонических функций. Поэтому случаи *NPM1* p.W288Cfs*12 характеризуются накоплением данного белка в цитоплазме, которое можно подтвердить с помощью иммуоцитохимического окрашивания [13]. Случаи с мутациями в *NPM1*, в том числе p.W288Cfs*12, на момент диагностики ОМЛ, как правило, характеризуются гиперлейкоцитозом с высоким процентом бластов и частыми экстрамедуллярными поражениями [32].

Согласно Классификации опухолевых заболеваний кроветворной ткани ВОЗ 2022 г., ОМЛ с мутациями *NPM1* выделен в отдельный вариант [5], поскольку выявление мутантного статуса *NPM1* в изолированном виде имеет благоприятное прогностическое значение [1]. Однако ко-мутации *FLT3*, *DNMT3A* и *IDH1/2* в значительной мере нивелируют данную ассоциацию [14], тогда как выявляемые у небольшого числа пациентов (до 15 %) дополнительные хромосомные аномалии (+8, +4, del(9q) и +21 и другие нарушения кариотипа) не имеют каких-либо прогностических последствий для общей выживаемости пациентов с ОМЛ [32].

В соответствии с современными рекомендациями ELN, вне зависимости от возраста пациенты с ОМЛ без цитогенетических нарушений, но с изолированными мутациями *NPM1* могут быть отнесены к группе благоприятного прогноза, характеризующейся отсутствием показаний к выполнению аллоТГСК в первой полной ремиссии. Вместе с тем, соматически сохраненные пациенты в возрасте до 60 лет с мутированным *NPM1* нуждаются в интенсивной химиотерапии [6, 12]. В настоящее время проводятся функциональные геномные исследования, целью которых является выявление чувствительности ОМЛ с такими комбинаторными мутационными событиями к тем или иным сочетаниям препаратов.

Варианты мутаций в гене *FLT3* у пациентов с ОМЛ

Ген *FLT3* расположен на 13q12 хромосоме и кодирует сложную по своей структуре FMS-подобную рецепторную тирозинкиназу 3-го типа, которая в основном экспрессируется стволовыми кроветворными клетками [34]. N-концевая внеклеточная рецепторная часть белка, необходимая для связывания с лигандом, и С-концевая внутриклеточная часть молекулы *FLT3*, включающая подмембранный домен и два каталитических тирозинкиназных домена (tyrosine kinase domains, TKD1 и TKD2), соединяются друг с другом трансмембранным доменом [34]. Активация рецепторной тирозинкиназы *FLT3* сопровождается запуском STAT5, RAS/MAP и PI3K/AKT сигнальных путей, регулирующих пролиферацию, дифференцировку и выживание кроветворных клеток [33, 34].

При ОМЛ рекуррентными являются internal tandem duplication (внутреннее тандемное удвоение нуклеотидов, *FLT3*-ITD) в 14–15-м экзонах гена, а также однонуклеотидные замены в 20-м экзоне, кодирующем TKD1 (*FLT3*-TKD) (рис. 2). При этом суммарно частота мутаций в *FLT3* у взрослых больных, по данным анализа C-Bioportal, составляет около 30 %.

Данные NGS свидетельствуют, что *FLT3*-ITD имеют большой полиморфизм по протяженности (от единичных до сотен нуклеотидов) повторов и их расположению в последовательности гена [14]. Результатом таких мутаций является изменение трехмерной организации тирозинкиназы, сопровождающееся переходом ее в активное состояние, независимо от наличия или отсутствия связывания внеклеточной рецепторной части белка и лиганда. Запускаемый при этом каскад реакций в конечном итоге приводит к блоку апоптоза и неконтролируемой пролиферации гемопоэтических стволовых клеток [34].

Наиболее частым вариантом *FLT3*-TKD являются замены в кодоне 835 (p.D835). Они также приводят к активации тирозинкиназы, но отличаются от *FLT3*-ITD по своим трансформирующим возможностям. В частности, показано, что лейкозные

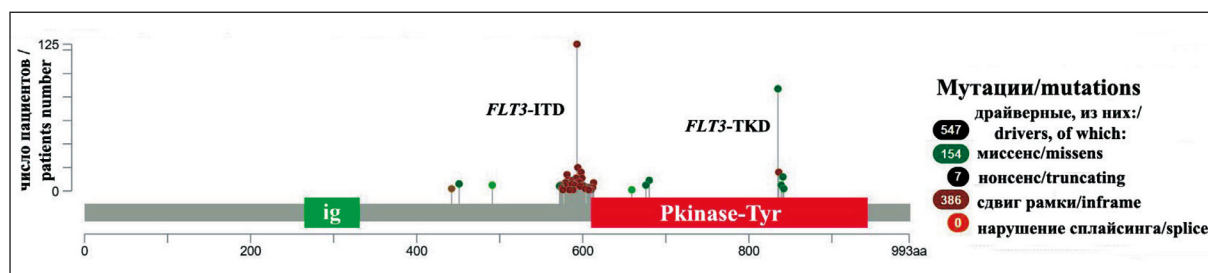


Рис. 2. Спектр мутаций в генах *FLT3* при ОМЛ, полученный при анализе данных C-Bioportal [14].

Примечание: рисунок выполнен авторами

Fig. 2. The spectrum of mutations in the genes *FLT3* in AML, obtained by analyzing data from the C-Bioportal [14].

Note: created by the authors

клетки с нормальным кариотипом в зависимости от типа мутаций в гене *FLT3* (*FLT3*-ITD или *FLT3*-TKD) имеют различный экспрессионный профиль [35].

Литературные данные свидетельствуют о наличии ассоциации мутаций *FLT3*-ITD с острым промиелоцитарным лейкозом, в основе развития которого лежат генные перестройки *DEK-NUP214* и *PML-RARA*, а также выраженным лейкоцитозом и повышенным процентом бластных клеток в периферической крови и костном мозге пациентов с ОМЛ [36]. Мутации *FLT3*-ITD имеют крайне неблагоприятное прогностическое значение, ассоциированы с высоким риском рецидива ОМЛ и значительным снижением общей выживаемости пациентов [35]. Их выявление свидетельствует о необходимости проведения у пациента аллотГСК в первой полной ремиссии [6].

В ранних исследованиях получены данные о большом прогностическом значении так называемой аллельной нагрузки – показатель соотношения доли мутантного аллеля к «дикому» типу гена, отражающий количество мутировавших клеток [1]. Однако более позднее исследование, проведенное на подгруппе пациентов с ОМЛ промежуточно-го цитогенетического риска, показало высокую частоту рецидивов (до 68–79 %) независимо от аллельной нагрузки *FLT3*-ITD [37]. Установлено, что аллотГСК способствует улучшению общей и безрецидивной выживаемости пациентов независимо от аллельной нагрузки [38].

Прогностическая значимость мутаций *FLT3*-TKD, по данным отдельных исследований, противоречива [11, 35, 39]. Однако данные метаанализа с включением 1 160 взрослых пациентов с ОМЛ показали их потенциальную клиническую значимость [40]. Важность мутаций *FLT3*-TKD становится еще более очевидной по мере появления целенаправленных ингибиторов FLT3 [7, 41, 42].

Раннее выявление мутаций в гене *FLT3* может обеспечить проведение таргетного лечения, которое позволяет пациентам с ОМЛ достигать более длительных ремиссий. В настоящее время разработан целый ряд препаратов, направленных против тирозинкиназной активности FLT3 [43]. Ингибиторы FLT3 первого поколения (сорафениб,

мидостаурин, лестауртиниб) представляют собой мультикиназные ингибиторы широкого спектра действия. Ингибиторы FLT3 второго поколения (кизартиниб, креноланиб, гилтеритиниб) более эффективны и специфичны, а, следовательно, обладают меньшей токсичностью [43].

Вместе с тем, первичная и вторичная (приобретенная) резистентность к ингибиторам FLT3 остается сложной клинической задачей, требующей изучения комбинации данных препаратов с другими подходами (стандартная химиотерапия, гипометилирующие агенты, ингибиторы контрольных иммунных точек) в различные этапы лечения (индукционная, поддерживающая терапия, на этапах рецидива или при рефрактерном течении заболевания).

Данные о мутациях в генах *IDH1* и *IDH2* при ОМЛ

Гены *IDH1* и *IDH2* расположены на 2q34 и 15q26.1 и кодируют изоцитратдегидрогеназы 1 и 2 (*IDH1* и *IDH2*) соответственно. Последние являются ключевыми компонентами цикла Кребса, а именно NADP⁺-зависимыми ферментами, которые катализируют окислительное декарбоксилирование изоцитрата до альфа-кетоглутарата. Полученная молекула альфа-кетоглутарата используется ферментами семейства ТЕТ при катализе деметилирования гистона и деметилирования ДНК в энхансерных областях генов-супрессоров опухолей [44, 45].

Мутации *IDH1* при ОМЛ по данным C-Bioportal отмечаются у 7,9 % пациентов и представлены единственной заменой в 132 кодоне гена (p.R132). Общая частота мутаций *IDH2* составляет 11,3 %, при этом наиболее распространенными являются миссенс-замены в кодоне 140 (p.R140) (рис. 3). Согласно данным литературы, они часто обнаруживаются у пациентов с нормальным кариотипом и мутациями в гене *NPM1* [39].

Случаи ОМЛ с мутациями в *IDH1/2* представляют собой классический пример злокачественных новообразований с перепрограммированием метаболизма. Мутантные формы изоцитратдегидрогеназы *IDH1* и *IDH2* производят (D)-2-гидроксиглутарат из альфа-кетоглутарата. (D)-2-гидроксиглутарат, нака-

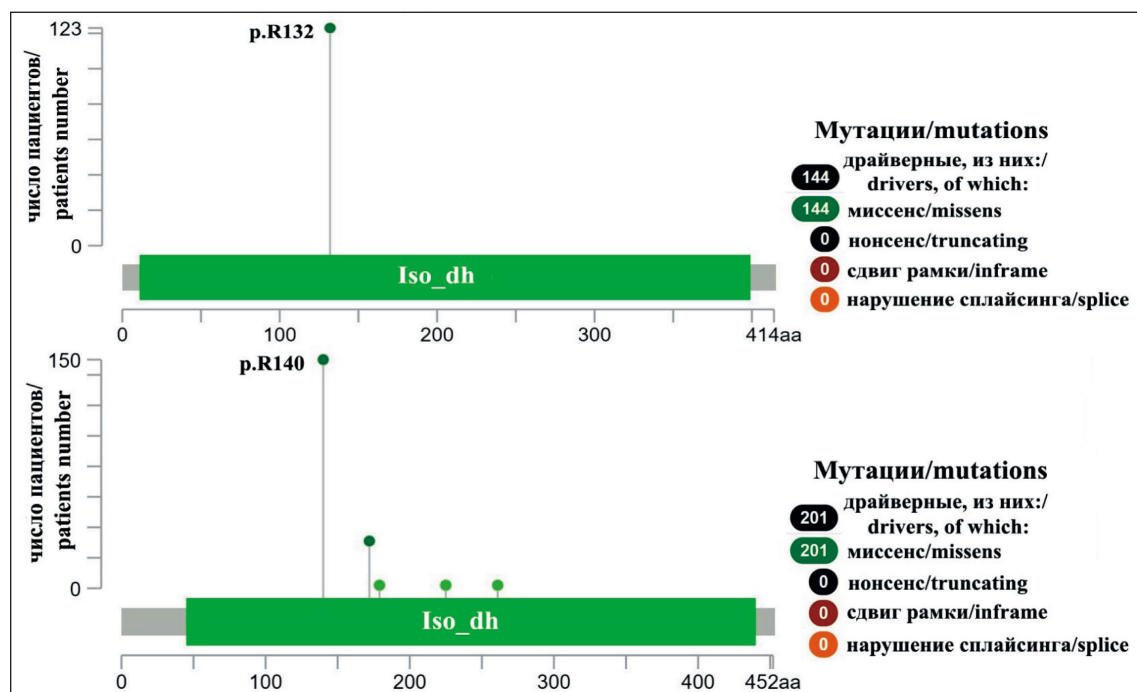


Рис. 3. Спектр мутаций в генах *IDH1* (вверху) и *IDH2* (внизу) при ОМЛ, полученный при анализе данных C-Bioportal [14]. Примечание: рисунок выполнен авторами
Fig. 3. The spectrum of mutations in the genes *IDH1* (top) and *IDH2* (bottom) in AML, obtained by analyzing data from the C-Bioportal [14]. Note: created by the authors

пливаясь в клетках в очень высоких концентрациях, ингибирует функцию ферментов, в норме зависящих от альфа-кетоглутарата (метилцитозиндиоксигеназы семейства ТЕТ и гистонлизиндеметилазы) [42]. Так, мутации *IDH1/2* приводят к гиперметилированию ДНК и гистонов. Результатом описанных эпигенетических изменений является нарушение экспрессии широкого спектра генов – активация протоонкогенов и инактивация генов-онкосупрессоров. Это, в свою очередь, усиливает пролиферацию стволовых кроветворных клеток, блокирует дифференцировку гранулоцитов и вызывает клональную экспансию генетически поврежденных клеток [42, 43].

Литературные данные свидетельствуют, что клинически пациенты с мутациями в генах изоцитратдегидрогеназ на момент постановки диагноза имеют более высокое количество тромбоцитов, костномозговых и периферических blasts, а также более выраженную нейтропению [18]. Проведен ряд работ, целью которых была оценка прогностического значения выявления у пациентов с ОМЛ мутаций в генах *IDH1* и *IDH2*, возможности использования их при планировании терапии и для выделения группы больных лейкозом высокого риска рецидива. В недавнем метаанализе Xu et al., основанном на анализе 33 исследований с общим количеством больных 12 747, было показано, что мутации *IDH1* были связаны с худшей выживаемостью и более низкой вероятностью полной ремиссии, особенно у пациентов с нормальным кариотипом. С другой стороны, показано, что в изолированном варианте мутации *IDH2* по срав-

нению с мутациями *IDH1* ассоциированы с более благоприятным прогнозом, а мутации в «горячих» точках гена *IDH2* p.R140 и p.R172 – с лучшими показателями выживаемости, особенно в подгруппе промежуточного риска, согласно ELN [43]. Следует упомянуть также данные R.J. Molenaar et al., которые показали, что germ-line мутации *IDH1* были связаны с наихудшим прогнозом по сравнению с субклональными мутациями в данном гене, такой зависимости не установлено в отношении мутаций в *IDH2* [44].

Известно также, что мутации как гена *IDH1*, так и *IDH2* в случае выявления ко-мутаций в генах *NMP1* и *FLT3-ITD* ассоциированы с неблагоприятным прогнозом заболевания и плохим клиническим исходом [45, 46]. Вариантом терапевтической тактики, способной уменьшить или преодолеть негативное прогностическое влияние мутаций *IDH1/2*, является выполнение аллотГСК в качестве консолидации ремиссии после первой линии лечения [47].

Установлено, что онкогенные эффекты мутаций *IDH1* и *IDH2* могут быть ослаблены при введении в клетки ингибиторов изоцитратдегидрогеназ. Иво-сидениб и энасидениб стали первыми применяемыми в лечении ОМЛ селективными ингибиторами мутантных *IDH1* и *IDH2* соответственно [41, 48]. Их использование у пациентов с рефрактерным и/или рецидивирующим ОМЛ – носителей мутаций *IDH1* и *IDH2* показало эффективность в виде клинического ответа у значительной части пациентов, в том числе с достижением полной ремиссии у 20 %

больных, в ряде случаев ремиссия сохранялась более 2 лет [33, 41, 49].

Вместе с тем, широкое применение данных лекарственных средств ограничено в силу наличия у них ряда тяжелых побочных реакций, включая синдром дифференцировки (фебрильная лихорадка, отек легких, увеличение массы тела, легочные инфильтраты, гипоксия и одышка) [50]. Недостаточно изученными являются и причины первичной и вторичной резистентности клеток ОМЛ к селективным ингибиторам IDH1 и IDH2 [51].

Анализ мутаций в «горячих» точках генов *FLT3*, *NPM1*, *IDH1*, *IDH2* и *DNMT3A* по данным C-Bioportal у взрослых больных ОМЛ

Выше были приведены литературные данные о клиническом значении этих мутаций при ОМЛ, а также сведения об общей частоте и вариантах мутаций *FLT3*, *NPM1*, *IDH1*, *IDH2*, *DNMT3A* при данном гемобластозе, полученные при анализе содержащихся в C-Bioportal результатов NGS.

Вместе с тем, следует отметить, что существует диспропорция в области здравоохранения между различными странами и внутри самих стран по доступности генетического тестирования онкологических больных. В мировой реальной клинической практике NGS до настоящего времени может быть выполнено, главным образом, в крупных референс-лабораториях и центрах. Оно остаётся малодоступным методом в силу как высокой стои-

мости исследования и методической сложности, так и длительных сроков ожидания до получения результатов анализа [10, 52, 53]. Последнее свидетельствует о преимуществах скрининга при ОМЛ рекуррентных мутаций в «горячих» точках описываемых генов, частота и сочетанность которых также были проанализированы по данным C-Bioportal [14].

В целом, в выборке из 1 567 пациентов, представленных в базе данных, около половины ($n=730$, 46,6 %) взрослых больных ОМЛ имели изолированные или сочетанные мутации в анализируемых «горячих» точках генов *FLT3*, *NPM1*, *IDH1*, *IDH2* и *DNMT3A*, а именно: мутацию *DNMT3A* p.R882 имели 173 (11,0 %), *NPM1* p.W288Cfs*12 – 283 (18,1 %), *FLT3*-ITD – 253 (16,1 %), *FLT3*-TKD – 91 (5,8 %), *IDH1* p.R132 – 122 (7,8 %) и *IDH2* p.R140 – 154 (9,8 %) пациента. В общей сложности 550 (35,1 %) пациентов имели анализируемые мутации в «горячих» точках генов *FLT3* и *IDH1*, *IDH2*, для которых разработаны препараты таргетного воздействия, 677 (43,2 %) – мутации, которые могут служить мишенями для отслеживания МОБ.

Как видно из рис. 4 и табл. 7, мутации *IDH1* p.R132 и *IDH2* p.R140 являются взаимоисключающими событиями при ОМЛ ($q=0,005$). Вместе с тем, лишь в трети случаев (52/173, 30,1 %) у пациентов мутация *DNMT3A* p.R882 встречается в изолированном варианте. В 47,4 % случаев данная мутация сочетается с *NPM1* p.W288Cfs*12, в 34,1 % – с мутациями в «горячих» точках *FLT3*,

Таблица 7/Table 7

Оценка сочетанности мутаций в «горячих» точках генов при ОМЛ по данным C-Bioportal [14] Assessment of the combination of mutations in the “hot spots” of genes in AML according to the C-Bioportal [14]

Мутация1/Mutation1	Мутация2/Mutation2	Log2 Odds Ratio*	p-value*	q-value*	Тенденция/Tendency
<i>DNMT3A</i> p.R882	<i>NPM1</i> p.W288Cfs*12	2,421	<0,001	<0,001	Сочетание/Co-occurrence
<i>DNMT3A</i> p.R882	<i>FLT3</i> -ITD <i>FLT3</i> -TKD	1,055	<0,001	<0,001	Сочетание/Co-occurrence
<i>DNMT3A</i> p.R882	<i>IDH1</i> p.R132	1,412	<0,001	<0,001	Сочетание/Co-occurrence
<i>FLT3</i> -ITD <i>FLT3</i> -TKD	<i>NPM1</i> p.W288Cfs*12	1,896	<0,001	<0,001	Сочетание/Co-occurrence
<i>IDH1</i> p.R132	<i>IDH2</i> p.R140	-2,216	0,002	0,005	Взаимное исключение/ Mutual exclusivity
<i>NPM1</i> p.W288Cfs*12	<i>IDH2</i> p.R140	-0,281	0,441	0,736	Взаимное исключение/ Mutual exclusivity
<i>NPM1</i> p.W288Cfs*12	<i>IDH1</i> p.R132	0,166	0,624	0,856	Сочетание/Co-occurrence
<i>DNMT3A</i> p.R882	<i>IDH2</i> p.R140	-0,228	0,685	0,856	Взаимное исключение/ Mutual exclusivity
<i>FLT3</i> -ITD <i>FLT3</i> -TKD	<i>IDH1</i> p.R132	0,057	0,909	1,000	Сочетание/Co-occurrence
<i>FLT3</i> -ITD <i>FLT3</i> -TKD	<i>IDH2</i> p.R140	-0,008	1,000	1,000	Взаимное исключение/ Mutual exclusivity

Примечания: * – приведены результаты анализа сочетанного выявления мутаций путем вычисления Log2 отношения шансов (Log2 Odds Ratio) и точного критерия Фишера (p-value) с поправкой на множественность сравнений с помощью процедуры Бенджамини–Хохберга (q-value); таблица составлена авторами.

Notes: * – the results of the analysis of the combined detection of mutations by calculating the Log2 odds Ratio and the exact Fisher criterion (p-value), adjusted for the multiplicity of comparisons using the Benjamin–Hochberg procedure (q-value); created by the authors.

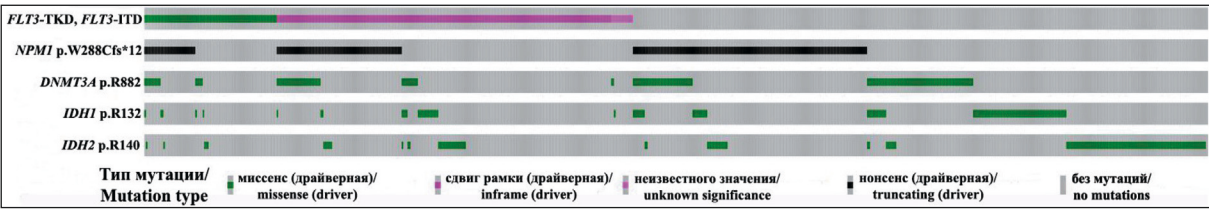


Рис. 4. Частота и спектр мутаций в анализируемых «горячих» точках генов *FLT3*, *NPM1*, *IDH1*, *IDH2*, *DNMT3A* в каждом из случаев ОМЛ по данным C-Bioportal, полученным с применением сервиса OncoPrinter [14]. Примечание: рисунок выполнен авторами

Fig. 4. The frequency and spectrum of mutations in the analyzed "hot spots" of the *FLT3*, *NPM1*, *IDH1*, *IDH2*, *DNMT3A* genes in each of the AML cases according to the C-Bioportal obtained using the OncoPrinter service [14]. Note: created by the authors

в 16,2 % – *IDH1* p.R132 и в 8,6 % – *IDH2* p.R140. Также в 42,8 % случаев наличия при ОМЛ *NPM1* p.W288Cfs*12 выявляется ко-мутация в одной из «горячих» точек гена *FLT3*. При этом сочетанность остается высокозначимой после поправки на множественность сравнений ($q < 0.001$).

Полученные данные могут быть объяснены в контексте современного понимания молекулярно-генетических механизмов инициации и прогрессирования ОМЛ [54]: доказано, что мутации появляются не случайным образом, а накапливаются на различных этапах лейкозогенеза и опухолевой прогрессии заболевания. Именно поэтому на момент диагностики ОМЛ у пациентов может быть выявлено несколько драйверных мутаций, а мутации *NPM1*, *IDH1/2*, *FLT3* и *DNMT3A* часто сочетаются при ОМЛ, что подразумевает молекулярный синергизм, способствующий развитию лейкоза (рис. 5).

Самый первый этап данного процесса – клональное кроветворение, которое представляет собой расширение клональной популяции клеток-предшественниц, несущих одну и более соматических мутаций, без признаков злокачественности [55]. Так, именно мутации *DNMT3A* являются распространенными у пациентов с клональной гемопоэзом неопределенного значения (clonal hematopoiesis of indeterminate potential – CHIP) и могут рассматриваться как маркеры клеток пред-

лейкемии [7]. Они относятся к «founder»-мутациям или мутациям-основателям и являются «стабильными», т.е. выявляются как в дебюте заболевания, так и при рецидивах и даже во время полной ремиссии ОМЛ.

Для прогрессирования клонального кроветворения в клинически манифестный ОМЛ необходимо последующее приобретение клетками мутаций в других генах, например *NPM1* [56]. Мутации *NPM1*, по данным иммуногистохимического исследования, присутствуют во всей популяции опухолевых клеток и стабильны в течение манифестного ОМЛ, в том числе обнаруживаются при рецидиве [57].

Мутации *FLT3* или *IDH1/2* считаются еще более поздними событиями, *FLT3*-ITD могут впервые определяться только в момент рецидива лейкоза. Интересны данные изучения мутационного статуса ОМЛ на различных этапах течения заболевания, которые показали, что у одного и того же больного вариант *FLT3*-ITD может различаться в дебюте и на этапе рецидива заболевания, а, следовательно, данные мутации могут независимо возникать в отдельных опухолевых клеточных субклонах [58]. Таким образом, установлено, что данные мутации являются маркерами опухолевой прогрессии и клональной эволюции данного гемобластоза [56, 59].

Данные о роли мутаций *IDH1* и *IDH2* в эволюции ОМЛ противоречивы. Ряд исследователей

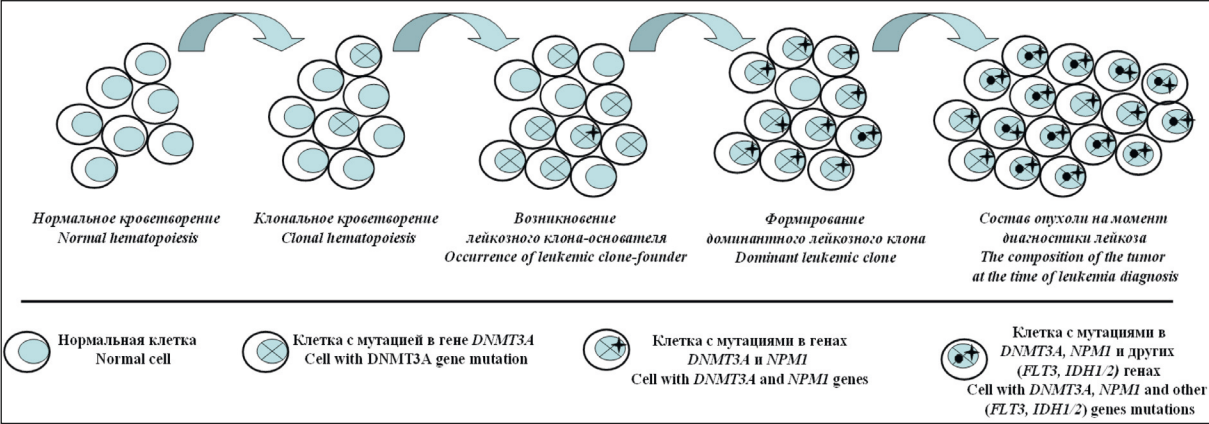


Рис. 5. Схематическое представление этапов накопления мутаций при формировании ОМЛ.

Примечание: рисунок выполнен авторами

Fig. 5. Scheme of mutation accumulation during the AML formation. Note: created by the authors

высказывают предположение, что эти мутации являются маркерами клонального гемопоэза и сохраняются в полной ремиссии ОМЛ, чаще у пациентов старшего возраста [60]. Другие авторы пришли к выводу, что только *IDH2* p.R140 является aberrацией, связанной с клональным гемопоэзом, в то время как *IDH1* p.R132 является специфичной для ОМЛ [39].

Рекуррентные мутации генов *FLT3*, *NPM1*, *IDH1*, *IDH2* и *DNMT3A* при ОМЛ как мишени для оценки минимальной остаточной болезни

Важнейшим биомаркером при ОМЛ является уровень МО, ее определение позволяет не только оценить эффективность проводимого лечения, но и проводить мониторинг глубины ремиссии, прогнозировать вероятность рецидива лейкоза и осуществлять его раннюю доклиническую диагностику. Рабочая группа ELN в 2022 г. представила новые пересмотренные рекомендации по оценке МОБ при ОМЛ с применением проточной цитометрии и молекулярно-генетических методов [61].

Существует несколько методов молекулярной оценки МОБ. Наиболее изученными являются методы на основе полимеразной цепной реакции (классическая количественная ПЦР с использованием флуоресцентных зондов и цифровая ПЦР) и NGS [62]. При этом могут быть использованы как периферическая кровь, так и костный мозг пациентов, а чувствительность исследований по периферической крови может быть в 5–10 раз ниже, чем по костному мозгу [63].

Согласно текущим рекомендациям ELN, мутации *NPM1* являются специфичными для лейкоза и могут быть самостоятельными мишенями для оценки МОБ при ОМЛ [61]. Мутации *FLT3*-ITD и *FLT3*-TKD часто являются субклональными, имеют низкую отрицательную прогностическую ценность, и по этой причине их следует исследовать в сочетании с дополнительными маркерами МОБ. В случаях, когда пациент получает терапию таргетными препаратами (ингибиторами *FLT3*, *IDH1* или *IDH2*), мутации в соответствующих генах должны быть обязательно включены в перечень оцениваемых мишеней [61]. Поскольку мутации *DNMT3A* связаны с клональным кроветворением, часто сохраняются во время ремиссии ОМЛ, а, следовательно, не отражают представленность лейкозного клона, они не могут применяться для оценки МОБ [61].

Развивающиеся в последние годы методы оценки МОБ при ОМЛ с применением single cell DNA sequencing – секвенирования одиночных клеток, например технологии Tapestry, могут способствовать решению проблем сложной клональной архитектуры данного гемобластоza и ограничений по чувствительности применяемых в настоящее

время методов [64, 65]. Показана принципиальная возможность различения с помощью данной технологии сохраняющихся у больных ОМЛ в период ремиссии прелейкемических клеток, характерных для клонального кроветворения, и лейкозных клонов, имеющих множество разнообразных мутаций. Несмотря на то, что опубликованы результаты исследований, показывающие чувствительность данного подхода на уровне 0,01 % опухолевых клеток, позволяющие отслеживание МОБ в ремиссии ОМЛ, необходимы проспективные исследования, сравнивающие его клиническую эффективность с другими методами для оценки МОБ, такими как многоцветная проточная цитометрия, цифровая ПЦР и NGS [64].

Заключение

Приведенные выше литературные данные и результаты анализа C-Bioportal свидетельствуют, что с учетом малой доступности NGS целесообразно скринирование популяции пациентов с ОМЛ на наличие имеющих клиническое значение мутаций в «горячих» точках рекуррентно мутирующих генов. В панель для скрининга в дебюте заболевания целесообразно включение *DNMT3A* p.R882, *NPM1* p.W288Cfs*12, *FLT3*-ITD и *FLT3*-TKD, *IDH1* p.R132, а также *IDH2* p.R140. С учетом знаний о клональной эволюции ОМЛ скрининг мутаций в «горячих» точках генов *FLT3*, *IDH1* и *IDH2* должен быть проведен повторно в случае рецидива гемобластоza. Такой подход позволяет эффективно охватить большую часть пациентов с ОМЛ. При исследовании в дебюте заболевания представленного базового набора мутаций более чем в 40 % случаев ОМЛ могут быть обнаружены прогностически значимые нарушения в одном или нескольких генах; более чем в трети случаев – мутации, для которых разработаны препараты таргетного воздействия (ингибиторы *FLT3*, *IDH1* и *IDH2*).

На момент диагностики заболевания у каждого пятого больного ОМЛ может быть обнаружена *NPM1* p.W288Cfs*12, которая используется в качестве самостоятельной мишени для молекулярной оценки МОБ, а в трети случаев – мишени для оценки МОБ (*FLT3*-ITD и *FLT3*-TKD, *IDH1* p.R132, *IDH2* p.R140), которые должны исследоваться в сочетании с дополнительными маркерами. Несмотря на то, что все доступные в настоящее время технологии оценки МОБ при ОМЛ пока плохо стандартизованы и мало сопоставимы, выявление остаточного опухолевого клона во время клинко-гематологической ремиссии лейкоза после стандартной химиотерапии с помощью любой методики является неблагоприятным прогностическим фактором в отношении последующего рецидива и более короткой выживаемости у пациентов с ОМЛ [66].

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. *Клинические рекомендации: Острые миелоидные лейкозы*. 2024. [Clinical Guidelines: Acute myeloid leukaemia. 2024. (in Russian)]. [cited 2025 Feb 10]. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/131_2.
2. Zhou Y, Huang G, Cai X, Liu Y, Qian B, Li D. Global, regional, and national burden of acute myeloid leukemia, 1990–2021: a systematic analysis for the global burden of disease study 2021. *Biomark Res*. 2024; 12(1): 101. doi: 10.1186/s40364-024-00649-y.
3. *Состояние онкологической помощи населению России в 2022 году*. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М., 2023. 252 с. [Cancer care for the population of Russia in 2022. Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, A.O. Shakhzadova. Moscow, 2023. 252 p. (in Russian)].
4. Anderson L.J., Girguis M., Kim E., Shewale J., Braunlin M., Werther W., Hidalgo-Lopez J.E., Zaman F., Kim C. A temporal and multinational assessment of acute myeloid leukemia (AML) cancer incidence, survival, and disease burden. *Leuk Lymphoma*. 2024; 65(10): 1482–92. doi: 10.1080/10428194.2024.2360536.
5. Khoury J.D., Solary E., Abl O., Akkari Y., Alaggio R., Apperley J.F., Bejar R., Berti E., Busque L., Chan J.K.C., Chen W., Chen X., Chng W.J., Choi J.K., Colmenero I., Coupland S.E., Cross N.C.P., De Jong D., Elghetany M.T., Takahashi E., Emile J.F., Ferry J., Fogelstrand L., Fontenay M., Germing U., Gujral S., Haferlach T., Harrison C., Hodge J.C., Hu S., Jansen J.H., Kanagal-Shamanna R., Kantarjian H.M., Kratz C.P., Li X.Q., Lim M.S., Loeb K., Lohgavi S., Marcogliese A., Meshinchi S., Michaels P., Naresh K.N., Natkunam Y., Nejati R., Ott G., Padron E., Patel K.P., Patkar N., Picarsic J., Platzbecker U., Roberts I., Schuh A., Sewell W., Siebert R., Tembhare P., Tyner J., Verstovsek S., Wang W., Wood B., Xiao W., Yeung C., Hochhaus A. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. *Leukemia*. 2022; 36(7): 1703–19. doi: 10.1038/s41375-022-01613-1.
6. Montoro J., Balaguer-Roselló A., Sanz J. Recent advances in allogeneic transplantation for acute myeloid leukemia. *Curr Opin Oncol*. 2023; 35(6): 564–73. doi: 10.1097/CCO.0000000000000992.
7. Yu J., Li Y., Zhang D., Wan D., Jiang Z. Clinical implications of recurrent gene mutations in acute myeloid leukemia. *Exp Hematol Oncol*. 2020; 9: 4. doi: 10.1186/s40164-020-00161-7.
8. Виноградов А.В., Резайкин А.В., Салахов Д.Р., Иоценко С.Е., Сергеев А.Г. Сравнительный анализ результатов типирования молекулярных повреждений гена NPM1 при острых миелоидных лейкозах с использованием прямого автоматического секвенирования и иммуногистохимического метода. *Вестник Уральской медицинской академической науки*. 2013; 4: 124–27. [Vinogradov A.V., Rezaikin A.V., Salakhov D.R., Ioshchenko S.E., Sergeev A.G. Comparative analysis of NPM1 gene mutations detection results using sequencing and immunohistochemical technique. *Bulletin of the Ural Medical Academic Science*. 2013; 4: 124–27. (in Russian)]. EDN: RUGZCT.
9. Виноградов А.В., Резайкин А.В., Сазонов С.В., Сергеев А.Г. Клинико-патогенетическая характеристика мутаций генов DNMT3A, FLT3, KIT, NPM1, NRAS, TP53 и WT1 у больных острыми миелоидными лейкозами в возрастной группе 15–45 лет. *Гены и клетки*. 2018; XIII(3): 70–74. [Vinogradov A.V., Rezaikin A.V., Sazonov S.V., Sergeev A.G. Clinical and pathological features DNMT3A, FLT3, KIT, NPM1, NRAS, TP53 and WT1 genes mutations detection in acute myeloid leukemia patients aged 15–45 years old. *Genes and Cells*. 2018; XIII(3): 70–74. (in Russian)]. doi: 10.23868/201811036. EDN: YXDIUX.
10. Кашлакова А.И., Паровичникова Е.Н., Бидерман Б.В., Сидорова Ю.В., Чабаяева Ю.А., Троицкая В.В., Лукьянова И.А., Кохно А.В., Соколов А.Н., Судариков А.Б., Обухова Т.Н., Савченко В.Г. Определение молекулярно-генетического профиля у взрослых больных острыми миелоидными лейкозами методом секвенирования нового поколения. *Гематология и трансфузиология*. 2020; 65(4): 444–59. [Kashlakova A.I., Parovichnikova E.N., Biderman B.V., Sidorova Y.V., Chabaeva Y.A., Troitskaya V.V., Lukyanova I.A., Kokhno A.V., Sokolov A.N., Sudarikov A.B., Obukhova T.N., Savchenko V.G. Next-generation sequencing-based molecular genetic profiling in adults with acute myeloid leukaemia. *Russian Journal of Hematology and Transfusiology*. 2020; 65(4): 444–59. (in Russian)]. doi: 10.35754/0234-5730-2020-65-4-444-459. EDN: TXIHDT.
11. Раджабова А.М., Волошин С.В., Мартынкевич И.С., Кузьева А.А., Шуваев В.А., Мотыко Е.В., Кувшинов А.Ю., Фоминых М.С., Шмидт А.В., Полушкина Л.Б., Бакай М.П., Тиранова С.А., Потихонова Н.А., Зенина М.Н., Кудряшова С.А., Балашова В.А., Чубукина Ж.В., Успенская О.С., Карягина Е.В., Богданов А.Н., Чететкин А.В. Роль мутаций гена FLT3 при острых миелоидных лейкозах: влияние на течение заболевания и результаты терапии. *Гены и клетки*. 2019; 14(1): 55–61. [Radzhabova A.M., Voloshin S.V., Martynkevich I.S., Kuzyaeva A.A., Shuvaev V.A., Motyko E.V., Kuvshinov A.Y., Fominykh M.S., Schmidt A.V., Polushkina L.B., Bakay M.P., Tiranova S.A., Potihonova N.A., Zenina M.N., Kudryashova S.A., Balashova V.A., Chubukina J.V., Uspenskaya O.S., Karyagina E.V., Bogdanov A.N., Chechetkin A.V. The role of FLT3 gene mutations in acute myeloid leukemia: effect on course of disease and results of therapy. *Genes and Cells*. 2019; 14(1): 55–61. (in Russian)]. doi: 10.23868/201903007. EDN: UZRFBM.
12. Петрова Е.В., Мартынкевич И.С., Полушкина Л.Б., Мартыненко Л.С., Иванова М.П., Цыбакова Н.Ю., Клеина Е.В., Шабанова Е.С., Чететкин А.В., Абдулкадыров К.М. Клинические, гематологические и молекулярно-генетические особенности острых миелоидных лейкозов с мутациями в генах FLT3, CKIT, NRAS и NPM1. *Гематология и трансфузиология*. 2016; 61(2): 72–80. [Petrova E.V., Martynkevich I.S., Polushkina L.B., Martynenko L.S., Ivanova M.P., Tsybakova N.Yu., Kleina E.V., Shabanova E.S., Chechetkin A.V., Abdulkadyrov K.M. Clinical, hematological and molecular-genetic features of acute myeloid leukemia with mutations in FLT3, CKIT, NRAS and NPM1. *Russian Journal of Hematology and Transfusiology*. 2016; 61(2): 72–80. (in Russian)]. doi: 10.18821/0234-5730-2016-61-2-72-80. EDN: ZVZYAD.
13. Виноградов А.В., Резайкин А.В., Салахов Д.Р., Изотов Д.В., Иоценко С.Е., Сергеев А.Г. Детекция мутаций генов DNMT3A, FLT3, KIT, KRAS, NRAS, NPM1, TP53 и WT1 при острых миелоидных лейкозах с нормальным кариотипом бластных клеток. *Вестник уральской медицинской академической науки*. 2016; 2: 89–101. [Vinogradov A.V., Rezaikin A.V., Salakhov D.R., Izotov D.V., Ioshchenko S.E., Sergeev A.G. Detection of mutations in the DNMT3A, FLT3, KIT, KRAS, NRAS, NPM1, TP53 and WT1 genes in acute myeloid leukemia with a normal blast cell karyotype. *Bulletin of the Ural Medical Academic Science*. 2016; 2: 89–101. (in Russian)]. doi: 10.22138/2500-0918-2016-14-2-89-101. EDN: WJBHJV.
14. Gao J., Aksoy B.A., Dogrusoz U., Dresdner G., Gross B., Sumer S.O., Sun Y., Jacobsen A., Sinha R., Larsson E., Cerami E., Sander C., Schultz N. Integrative analysis of complex cancer genomics and clinical profiles using the cBioPortal. *Sci Signal*. 2013; 6(269). doi: 10.1126/scisignal.2004088.
15. DiNardo C.D., Cortes J.E. Mutations in AML: prognostic and therapeutic implications. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2016; (1): 348–55. doi: 10.1182/asheducation-2016.1.348.
16. Döhner H., Wei A.H., Appelbaum F.R., Craddock C., DiNardo C.D., Dombret H., Ebert B.L., Fenaux P., Godley L.A., Hasserjian R.P., Larson R.A., Levine R.L., Miyazaki Y., Niederwieser D., Ossenkoppele G., Röllig C., Sierra J., Stein E.M., Tallman M.S., Tien H.F., Wang J., Wierzbowska K., Löwenberg B. Diagnosis and management of AML in adults: 2022 recommendations from an international expert panel on behalf of the ELN. *Blood*. 2022; 140(12): 1345–77. doi: 10.1182/blood.2022016867.
17. Bouligny I.M., Maher K.R., Grant S. Secondary-Type Mutations in Acute Myeloid Leukemia: Updates from ELN 2022. *Cancers (Basel)*. 2023; 15(13): 3292. doi: 10.3390/cancers15133292.
18. Byun J.M., Yoo S.J., Kim H.J., Ahn J.S., Koh Y., Jang J.H., Yoon S.S. IDH1/2 mutations in acute myeloid leukemia. *Blood Res*. 2022; 57(1): 13–19. doi: 10.5045/br.2021.2021152.
19. Greif P.A., Konstantin N.P., Metzeler K.H., Herold T., Pasalic Z., Ksienzyk B., Dufour A., Schneider F., Schneider S., Kakadia P.M., Braess J., Sauerland M.C., Berdel W.E., Büchner T., Woermann B.J., Hiddemann W., Spiekermann K., Bohlander S.K. RUNX1 mutations in cytogenetically normal acute myeloid leukemia are associated with a poor prognosis and up-regulation of lymphoid genes. *Haematologica*. 2012; 97(12): 1909–15. doi: 10.3324/haematol.2012.064667.
20. Welch J.S. Patterns of mutations in TP53 mutated AML. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2018; 31(4): 379–83. doi: 10.1016/j.beha.2018.09.010.
21. Su L., Shi Y.Y., Liu Z.Y., Gao S.J. Acute Myeloid Leukemia With CEBPA Mutations: Current Progress and Future Directions. *Front Oncol*. 2022; 12. doi: 10.3389/fonc.2022.806137.
22. Stubbs R.J., Francis A., Kuchenbauer F.C., Sanford D. Management of Acute Myeloid Leukemia: A Review for General Practitioners in Oncology. *Curr. Oncol*. 2022; 29(9): 6245–59. doi: 10.3390/curroncol2090491.
23. Liao M., Chen R., Yang Y., He H., Xu L., Jiang Y., Guo Z., He W., Jiang H., Wang J. Aging-elevated inflammation promotes DNMT3A R878H-driven clonal hematopoiesis. *Acta Pharm Sin B*. 2022; 12(2): 678–91. doi: 10.1016/j.apsb.2021.09.015.
24. Sendzikaitė G., Hanna C.W., Stewart-Morgan K.R., Ivanova E., Kelsey G. A DNMT3A PWWP mutation leads to methylation of bivalent chromatin and growth retardation in mice. *Nat Commun*. 2019; 10(1): 1884. doi: 10.1038/s41467-019-09713-w.
25. Anteneh H., Fang J., Song J. Structural basis for impairment of DNA methylation by the DNMT3A R882H mutation. *Nat Commun*. 2020; 11(1): 2294. doi: 10.1038/s41467-020-16213-9.
26. Emperle M., Adam S., Kunert S., Dukatz M., Baude A., Plass C., Rathert P., Bashtrykov P., Jeltsch A. Mutations of R882 change flanking sequence preferences of the DNA methyltransferase DNMT3A and cellular methylation patterns. *Nucleic Acids Res*. 2019; 47(21): 11355–67. doi: 10.1093/nar/gkz911.
27. Wakita S., Marumo A., Morita K., Kako S., Taya T., Najima Y., Doki N., Kanda J., Kuroda J., Mori S., Satake A., Usuki K., Ueki T,

- Uoshima N., Kobayashi Y., Kawata E., Nakayama K., Nagao Y., Shono K., Shibusawa M., Tadokoro J., Hagihara M., Uchiyama H., Uchida N., Kubota Y., Kimura S., Nagoshi H., Ichinohe T., Kurosawa S., Motomura S., Hashimoto A., Muto H., Sato E., Ogata M., Mitsuhashi K., Ando J., Tashiro H., Sakaguchi M., Yui S., Arai K., Kitano T., Miyata M., Arai H., Kanda M., Itabashi K., Fukuda T., Kanda Y., Yamaguchi H. Mutational analysis of DNMT3A improves the prognostic stratification of patients with acute myeloid leukemia. *Cancer Sci.* 2023; 14(4): 1297–308. doi: 10.1111/cas.15720.
28. Yang X., Wang X., Yang Y., Li Z., Chen Y., Shang S., Wang Y. DNMT3A mutation promotes leukemia development through NAM-NAD metabolic reprogramming. *J Transl Med.* 2023; 21(1): 481. doi: 10.1186/s12967-023-04323-z.
29. Oñate G., Bataller A., Garrido A., Hoyos M., Arnan M., Vives S., Coll R., Tormo M., Sampol A., Escoda L., Salamero O., Garcia A., Barray J., Aljarilla A., Nomdedeu J.F., Esteve J., Sierra J., Pratcorona M. Prognostic impact of DNMT3A mutation in acute myeloid leukemia with mutated NPM1. *Blood Adv.* 2022; 6(3): 882–90. doi: 10.1182/bloodadvances.202004136.
30. Metzeler K.H., Walker A., Geyer S., Garzon R., Klisovic R.B., Bloomfield C.D., Blum W., Marcucci G. DNMT3A mutations and response to the hypomethylating agent decitabine in acute myeloid leukemia. *Leukemia.* 2012; 26(5): 1106–7. doi: 10.1038/leu.2011.342.
31. Chu X., Zhong L., Dan W., Wang X., Zhang Z., Liu Z., Lu Y., Shao X., Zhou Z., Chen S., Liu B. DNMT3A R882H mutation drives daunorubicin resistance in acute myeloid leukemia via regulating NRF2/NQO1 pathway. *Cell Commun Signal.* 2022; 20(1): 168. doi: 10.1186/s12964-022-00978-1.
32. Sharma N., Liesveld J.L. NPM 1 Mutations in AML-The Landscape in 2023. *Cancers (Basel).* 2023; 15(4): 1177. doi: 10.3390/cancers15041177.
33. Stein E.M., DiNardo C.D., Fathi A.T., Pollyea D.A., Stone R.M., Altman J.K., Roboz G.J., Patel M.R., Collins R., Flinn I.W., Sekeres M.A., Stein A.S., Kantarjian H.M., Levine R.L., Vyas P., MacBeth K.J., Tosolini A., VanOostendorp J., Xu Q., Gupta I., Lila T., Risueno A., Yen K.E., Wu B., Attar E.C., Tallman M.S., de Botton S. Molecular remission and response patterns in patients with mutant-IDH2 acute myeloid leukemia treated with enasidenib. *Blood.* 2019; 133(7): 676–87. doi: 10.1182/blood-2018-08-869008.
34. Gilliland D.G., Griffin J.D. The roles of FLT3 in hematopoiesis and leukemia. *Blood.* 2002; 100(5): 1532–42. doi: 10.1182/blood-2002-02-0492.
35. Daver N., Schlenk R.F., Russell N.H., Levis M.J. Targeting FLT3 mutations in AML: review of current knowledge and evidence. *Leukemia.* 2019; 33(2): 299–312. doi: 10.1038/s41375-018-0357-9.
36. Kiyoi H., Kawashima N., Ishikawa Y. FLT3 mutations in acute myeloid leukemia: Therapeutic paradigm beyond inhibitor development. *Cancer Sci.* 2020; 111(2): 312–22. doi: 10.1111/cas.14274.
37. Linch D.C., Hills R.K., Burnett A.K., Khwaja A., Gale R.E. Impact of FLT3(ITD) mutant allele level on relapse risk in intermediate-risk acute myeloid leukemia. *Blood.* 2014; 124(2): 273–6. doi: 10.1182/blood-2014-02-554667.
38. Oran B., Cortes J., Beitinjaneh A., Chen H.C., de Lima M., Patel K., Ravandi F., Wang X., Brandt M., Andersson B.S., Ciurea S., Santos F.P., de Padua Silva L., Shpall E.J., Champlin R.E., Kantarjian H., Borthakur G. Allogeneic Transplantation in First Remission Improves Outcomes Irrespective of FLT3-ITD Allelic Ratio in FLT3-ITD-Positive Acute Myelogenous Leukemia. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2016; 22(7): 1218–26. doi: 10.1016/j.bbmt.2016.03.027.
39. Bill M., Jentzsch M., Bischof L., Kohlschmidt J., Grimm J., Schmalbrock L.K., Backhaus D., Brauer D., Goldmann K., Franke G.N., Vincin V., Niederwieser D., Mims A.S., Platzbecker U., Eisfeld A.K., Schwind S. Impact of IDH1 and IDH2 mutation detection at diagnosis and in remission in patients with AML receiving allogeneic transplantation. *Blood Adv.* 2023; 7(3): 436–44. doi: 10.1182/bloodadvances.2021005789.
40. Yanada M., Matsuo K., Suzuki T., Kiyoi H., Naoe T. Prognostic significance of FLT3 internal tandem duplication and tyrosine kinase domain mutations for acute myeloid leukemia: a meta-analysis. *Leukemia.* 2005; 19(8): 1345–49. doi: 10.1038/sj.leu.2403838.
41. DiNardo C.D., Stein E.M., de Botton S., Roboz G.J., Altman J.K., Mims A.S., Swords R., Collins R.H., Mannis G.N., Pollyea D.A., Donnellan W., Fathi A.T., Pigneux A., Erba H.P., Prince G.T., Stein A.S., Uy G.L., Foran J.M., Traer E., Stuart R.K., Arellano M.L., Slack J.L., Sekeres M.A., Willekens C., Choe S., Wang H., Zhang V., Yen K.E., Kapsalis S.M., Yang H., Dai D., Fan B., Goldwasser M., Liu H., Agresta S., Wu B., Attar E.C., Tallman M.S., Stone R.M., Kantarjian H.M. Durable Remissions with Ivosidenib in IDH1-Mutated Relapsed or Refractory AML. *N Engl J Med.* 2018; 378(25): 2386–98. doi: 10.1056/NEJMoa1716984.
42. Lu C., Ward P.S., Kapoor G.S., Rohle D., Turcan S., Abdel-Wahab O., Edwards C.R., Khanin R., Figueroa M.E., Melnick A., Wellen K.E., O'Rourke D.M., Berger S.L., Chan T.A., Levine R.L., Mellinghoff I.K., Thompson C.B. IDH mutation impairs histone demethylation and results in a block to cell differentiation. *Nature.* 2012; 483(7390): 474–78. doi: 10.1038/nature10860.
43. Махачева Ф.А., Валиев Т.Т. Лечение острых миелоидных лейкозов у детей: современный взгляд на проблему. *Онкогематология.* 2020; 15(1): 10–27. [Makhacheva F.A., Valiev T.T. Pediatric acute myeloid leukemias treatment: current scientific view. *Oncohematology.* 2020; 15(1): 10–27. (in Russian)]. doi: 10.17650/1818-8346-2020-15-1-10-27. EDN: JKSRWR.
44. Xu Q., Li Y., Lv N., Jing Y., Xu Y., Li Y., Li W., Yao Z., Chen X., Huang S., Wang L., Li Y., Yu L. Correlation Between Isocitrate Dehydrogenase Gene Aberrations and Prognosis of Patients with Acute Myeloid Leukemia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Cancer Res.* 2017; 23(15): 4511–22. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-16-2628.
45. Molenaar R.J., Thota S., Nagata Y., Patel B., Clemente M., Przychodzen B., Hirsh C., Viny A.D., Hosano N., Bleeker F.E., Meggendorfer M., Alfermann T., Shiraishi Y., Chiba K., Tanaka H., van Noorden C.J., Radivoyevitch T., Carraway H.E., Makishima H., Miyano S., Sekeres M.A., Ogawa S., Haeflrich T., Maciejewski J.P. Clinical and biological implications of ancestral and non-ancestral IDH1 and IDH2 mutations in myeloid neoplasms. *Leukemia.* 2015; 29(11): 2134–42. doi: 10.1038/leu.2015.91.
46. Meggendorfer M., Cappelli L.V., Walter W., Haeflrich C., Kern W., Falini B., Haeflrich T. IDH1R132, IDH2R140 and IDH2R172 in AML: different genetic landscapes correlate with outcome and may influence targeted treatment strategies. *Leukemia.* 2018; 32(5): 1249–53. doi: 10.1038/s41375-018-0026-z.
47. Middeke J.M., Metzeler K.H., Röhl C., Krämer M., Eckardt J.N., Stasik S., Greif P.A., Spiekermann K., Rothenberg-Thurley M., Krug U., Braess J., Krämer A., Hochhaus A., Brummendorf T.H., Naumann R., Steffen B., Einsele H., Schaich M., Burchert A., Neubauer A., Görlich D., Sauerland C., Schäfer-Eckart K., Schliemann C., Krause S.W., Hänel M., Frickhofen N., Noppeney R., Kaiser U., Kaufmann M., Kunadt D., Wörmann B., Sockel K., von Bonin M., Herold T., Müller-Tidow C., Platzbecker U., Berdel W.E., Serve H., Baldus C.D., Ehninger G., Schetelig J., Hiddemann W., Bornhäuser M., Stölzel F., Thiede C. Differential impact of IDH1/2 mutational subclasses on outcome in adult AML: results from a large multicenter study. *Blood Adv.* 2022; 6(5): 1394–405. doi: 10.1182/bloodadvances.2021004934.
48. Kunadt D., Stasik S., Metzeler K.H., Röhl C., Schliemann C., Greif P.A., Spiekermann K., Rothenberg-Thurley M., Krug U., Braess J., Krämer A., Hochhaus A., Scholl S., Hilgendorf I., Brummendorf T.H., Jost E., Steffen B., Bug G., Einsele H., Görlich D., Sauerland C., Schäfer-Eckart K., Krause S.W., Hänel M., Hanoun M., Kaufmann M., Wörmann B., Kramer M., Sockel K., Egger-Heidrich K., Herold T., Ehninger G., Burchert A., Platzbecker U., Berdel W.E., Müller-Tidow C., Hiddemann W., Serve H., Stelljes M., Baldus C.D., Neubauer A., Schetelig J., Thiede C., Bornhäuser M., Middeke J.M., Stölzel F., A. M. L. Cooperative Group (AMLCG), Study Alliance Leukemia (SAL). Impact of IDH1 and IDH2 mutational subgroups in AML patients after allogeneic stem cell transplantation. *J Hematol Oncol.* 2022; 15(1): 126. doi: 10.1186/s13045-022-01339-8.
49. Pourrajab F., Zare-Khormizi M.R., Hashemi A.S., Hekmatimoghaddam S. Genetic Characterization and Risk Stratification of Acute Myeloid Leukemia. *Cancer Manag Res.* 2020; 12: 2231–53. doi: 10.2147/CMAR.S242479.
50. Amatangelo M.D., Quek L., Shih A., Stein E.M., Roshal M., David M.D., Marteyn B., Farnoud N.R., de Botton S., Bernard O.A., Wu B., Yen K.E., Tallman M.S., Papaemmanuil E., Penard-Lacronique V., Thakurta A., Vyas P., Levine R.L. Enasidenib induces acute myeloid leukemia cell differentiation to promote clinical response. *Blood.* 2017; 130(6): 732–41. doi: 10.1182/blood-2017-04-779447.
51. Fathi A.T., DiNardo C.D., Kline I., Kenvin L., Gupta I., Attar E.C., Stein E.M., de Botton S.; AG221-C-001 Study Investigators. Differentiation Syndrome Associated With Enasidenib, a Selective Inhibitor of Mutant Isocitrate Dehydrogenase 2: Analysis of a Phase 1/2 Study. *JAMA Oncol.* 2018; 4(8): 1106–10. doi: 10.1001/jamaoncol.2017.4695.
52. Choe S., Wang H., DiNardo C.D., Stein E.M., de Botton S., Roboz G.J., Altman J.K., Mims A.S., Watts J.M., Pollyea D.A., Fathi A.T., Tallman M.S., Kantarjian H.M., Stone R.M., Quek L., Konteatis Z., Dang L., Nicolay B., Nejad P., Liu G., Zhang V., Liu H., Goldwasser M., Liu W., Marks K., Bowden C., Biller S.A., Attar E.C., Wu B. Molecular mechanisms mediating relapse following ivosidenib monotherapy in IDH1-mutant relapsed or refractory AML. *Blood Adv.* 2020; 4(9): 1894–905. doi: 10.1182/bloodadvances.2020001503.
53. Mosele F., Remon J., Mateo J., Westphalen C.B., Barlesi F., Lolkema M.P., Normanno N., Scarpa A., Robson M., Meric-Bernstam F., Wagle N., Stenzinger J., Bonastre J., Bayle A., Michiels S., Bièche I., Rouleau E., Jezdic S., Douillard J.Y., Reis-Filho J.S., Dienstmann R., André F. Recommendations for the use of next-generation sequencing (NGS) for patients with metastatic cancers: a report from the ESMO Precision Medicine Working Group. *Ann Oncol.* 2020; 31(11): 1491–505. doi: 10.1016/j.annonc.2020.07.014.

54. Ferreira-Gonzalez A., Hucum B., Ko G., Shuvo S., Appukkuttan S., Babajanyan S. Next-Generation Sequencing Trends among Adult Patients with Select Advanced Tumor Types: A Real-World Evidence Evaluation. *J Mol Diagn.* 2024; 26(4): 292–303. doi: 10.1016/j.jmoldx.2024.01.005.

55. Mat Yusoff Y., Ahid F., Abu Seman Z., Abdullah J., Kamaluddin N.R., Esa E., Zakaria Z. Comprehensive analysis of mutations and clonal evolution patterns in a cohort of patients with cytogenetically normal acute myeloid leukemia. *Mol Cytogenet.* 2021; 14(1): 45. doi: 10.1186/s13039-021-00561-2.

56. Stacey S.N., Zink F., Halldorsson G.H., Stefansdottir L., Gudjonsson S.A., Einarsson G., Hjörleifsson G., Eiríksdóttir T., Helgadóttir A., Björnsdóttir G., Thorgeirsson T.E., Ólafsdóttir T.A., Jónsdóttir I., Gretarsdóttir S., Tragante V., Magnusson M.K., Jonsson H., Gudmundsson J., Ólafsson S., Holm H., Gudbjartsson D.F., Sulem P., Helgason A., Thorsteinsdóttir U., Tryggvadóttir L., Rafnar T., Melsted P., Úlfarsson M.Ó., Vidarsson B., Thorleifsson G., Stefansson K. Genetics and epidemiology of mutational barcode-defined clonal hematopoiesis. *Nat Genet.* 2023; 55(12): 2149–59. doi: 10.1038/s41588-023-01555-z.

57. Morita K., Wang F., Jahn K., Hu T., Tanaka T., Sasaki Y., Kuipers J., Loghavi S., Wang S.A., Yan Y., Furudate K., Matthews J., Little L., Gumbs C., Zhang J., Song X., Thompson E., Patel K.P., Bueso-Ramos C.E., DiNardo C.D., Ravandi F., Jabbour E., Andreeff M., Cortes J., Bhalla K., Garcia-Manero G., Kantarjian H., Konopleva M., Nakada D., Navin N., Beerenwinkel N., Futreal P.A., Takahashi K. Clonal evolution of acute myeloid leukemia revealed by high-throughput single-cell genomics. *Nat Commun.* 2020; 11(1): 5327. doi: 10.1038/s41467-020-19119-8.

58. Yao Y., Lin X., Wang C., Gu Y., Jin J., Zhu Y., Wang H. Identification of a novel NPM1 mutation in acute myeloid leukemia. *Exp Hematol Oncol.* 2023; 12(1): 87. doi: 10.1186/s40164-023-00449-4.

59. Schmalbrock L.K., Dolnik A., Cocciardi S., Sträng E., Theis F., Jahn N., Panina E., Blätte T.J., Herzig J., Skambraks S., Rücker F.G., Gaidzik V.I., Paschka P., Fiedler W., Salih H.R., Wulf G., Schroeder T., Lübbert M., Schlenk R.F., Thol F., Heuser M., Larson R.A., Ganser A., Stunnenberg H.G., Minucci S., Stone R.M., Bloomfield C.D., Döhner H., Döhner K., Bullinger L. Clonal evolution of acute myeloid leukemia with FLT3-ITD mutation under treatment with midostaurin. *Blood.* 2021; 137(22): 3093–104. doi: 10.1182/blood.2020007626.

60. Miles L.A., Bowman R.L., Merlinsky T.R., Csete I.S., Ooi A.T., Durruthy-Durruthy R., Bowman M., Famulare C., Patel M.A., Mendez P., Ainati C., Demaree B., Delley C.L., Abate A.R., Manivannan M., Sahu S., Goldberg A.D., Bolton K.L., Zehir A., Rampal R., Carroll M.P., Meyer S.E., Viny A.D., Levine R.L. Single-cell mutation analysis of clonal evolution in myeloid malignancies. *Nature.* 2020; 587(7834): 477–82. doi: 10.1038/s41586-020-2864-x.

61. Grimm J., Bill M., Jentsch M., Beinicke S., Häntschel J., Goldmann K., Schulz J., Cross M., Franke G.N., Behre G., Vucinic V., Pönisch W.,

Lange T., Niederwieser D., Schwind S. Clinical impact of clonal hematopoiesis in acute myeloid leukemia patients receiving allogeneic transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2019; 54(8): 1189–97. doi: 10.1038/s41409-018-0413-0.

62. Heuser M., Freeman S.D., Ossenkoppele G.J., Buccisano F., Hourigan C.S., Ngai L.L., Tetters J.M., Bachas C., Baer C., Béné M.C., Bücklein V., Czyz A., Denys B., Dillon R., Feuring-Buske M., Guzman M.L., Haferlach T., Han L., Herzig J.K., Jorgensen J.L., Kern W., Konopleva M.Y., Lacombe F., Libura M., Majchrzak A., Maurillo L., Ofra Y., Philippe J., Plesa A., Preudhomme C., Ravandi F., Roumier C., Subklewe M., Thol F., van de Loosdrecht A.A., van der Reijden B.A., Venditti A., Wierzbowska A., Valk P.J.M., Wood B.L., Walter R.B., Thiede C., Döhner K., Roboz G.J., Cloos J. 2021 Update on MRD in acute myeloid leukemia: a consensus document from the European LeukemiaNet MRD Working Party. *Blood.* 2021; 138(26): 2753–67. doi: 10.1182/blood.2021013626.

63. Walter R.B., Ofra Y., Wierzbowska A., Ravandi F., Hourigan C.S., Ngai L.L., Venditti A., Buccisano F., Ossenkoppele G.J., Roboz G.J. Measurable residual disease as a biomarker in acute myeloid leukemia: theoretical and practical considerations. *Leukemia.* 2021; 35(6): 1529–38. doi: 10.1038/s41375-021-01230-4.

64. Thol F., Gabbouline R., Liebich A., Klement P., Schiller J., Kandzi-ora C., Hambach L., Stadler M., Koencke C., Flintrop M., Pankratz M., Wichmann M., Nezir B., Büttner K., Heida B., Klesse S., Chaturvedi A., Kloos A., Göhring G., Schlegelberger B., Gaidzik V.I., Bullinger L., Fiedler W., Heim A., Hamwi I., Eder M., Krauter J., Schlenk R.F., Paschka P., Döhner K., Döhner H., Ganser A., Heuser M. Measurable residual disease monitoring by NGS before allogeneic hematopoietic cell transplantation in AML. *Blood.* 2018; 132(16): 1703–13. doi: 10.1182/blood-2018-02-829911.

65. Volchkov E.V., Khozyainova A.A., Gurzhikhanova M.K., Larionova I.V., Matveev V.E., Evseev D.A., Ignatova A.K., Menyailo M.E., Vinyov D.A., Vorobev R.S., Semchenkova A.A., Olshanskaya Y.V., Denisov E.V., Maschan M.A. Potential value of high-throughput single-cell DNA sequencing of Juvenile myelomonocytic leukemia: report of two cases. *NPJ Syst Biol Appl.* 2023; 9(1): 41. doi: 10.1038/s41540-023-00303-7.

66. García-Álvarez M., Yeguas A., Jiménez C., Medina-Herrera A., González-Calle V., Hernández-Ruano M., Maldonado R., Aires I., Casquero C., Sánchez-Villares I., Balanzategui A., Sarasquete M.E., Alcoceba M., Vidriales M.B., González-Díaz M., García-Sanz R., Chillón M.C. Single-Cell DNA Sequencing and Immunophenotypic Profiling to Track Clonal Evolution in an Acute Myeloid Leukemia Patient. *Biomedicines.* 2023; 12(1): 66. doi: 10.3390/biomedicines12010066.

Поступила/Received 01.07.2024
Одобрена после рецензирования/Revised 27.11.2024
Принята к публикации/Accepted 11.02.2025

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Воропаева Елена Николаевна, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний, НИИ терапии и профилактической медицины – филиал Института цитологии и генетики СО РАН; доцент кафедры терапии, гематологии и трансфузиологии ФПК и ППВ, ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Новосибирск, Россия). SPIN-код: 4424-2094. Researcher ID (WOS): A-5360-2014. Author ID (Scopus): 36020818100. ORCID: 0000-0001-7542-7285.

Бурундукова Марина Викторовна, гематолог, ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 2» (г. Новосибирск, Россия).

Лызлова Арина Андреевна, гематолог, ГБУЗ НСО «Государственная Новосибирская областная клиническая больница» (г. Новосибирск, Россия).

Чухонцева Ирина Андреевна, аспирант кафедры терапии, гематологии и трансфузиологии ФПК и ППВ, ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России; врач клинической лабораторной диагностики, ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 2» (г. Новосибирск, Россия).

Максимов Владимир Николаевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий лабораторией молекулярно-генетических методов исследования терапевтических заболеваний, НИИ терапии и профилактической медицины – филиал Института цитологии и генетики СО РАН; профессор кафедры медицинской генетики и биологии лечебного факультета, ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Новосибирск, Россия). SPIN-код: 9953-7867. Researcher ID (WOS): H-7676-2012. Author ID (Scopus): 7202540327. ORCID: 0000-0002-7165-4496.

Поспелова Татьяна Ивановна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой терапии, гематологии и трансфузиологии ФПК и ППВ, ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Новосибирск, Россия). Author ID (Scopus): 7005792562. ORCID: 0000-0002-1261-5470.

ВКЛАД АВТОРОВ

Воропаева Елена Николаевна: разработка концепции, дизайна и структуры, сбор и обработка материала, написание черновика статьи, редактирование окончательного варианта статьи, утверждение статьи для публикации.

Бурундукова Марина Викторовна: сбор и обработка материала, написание статьи, редактирование окончательного варианта статьи.

Лызлова Арина Андреевна: анализ базы данных, написание статьи, редактирование окончательного варианта статьи.

Чухонцева Ирина Андреевна: сбор и обработка материала, написание статьи, редактирование окончательного варианта статьи.

Максимов Владимир Николаевич: участие в разработке концепции, дизайна и структуры, написание статьи, анализ статьи с точки зрения интеллектуального содержания, редактирование окончательного варианта статьи, утверждение статьи для публикации.

Поспелова Татьяна Ивановна: участие в разработке концепции, дизайна и структуры, анализ статьи с точки зрения интеллектуального содержания, редактирование окончательного варианта статьи, утверждение статьи для публикации.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой части работы.

Финансирование работы

Работа выполнена за счет средств Государственного задания по бюджетной теме № FWNR-2024-0004.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

ABOUT THE AUTHORS

Elena N. Voropaeva, MD, DSc, Leading Researcher, Laboratory of Molecular Genetic Studies of Therapeutic Diseases, Institute of Therapy and Preventive Medicine – branch of the Institute of Cytology and Genetics SB RAS; Associate Professor, Department of Therapy, Haematology and Transfusiology of the FPC and PPV, Associate Professor, Department of Therapy, Hematology and Transfusiology, Novosibirsk State Medical University (Novosibirsk, Russia). Researcher ID (WOS): A-5360-2014. Author ID (Scopus): 36020818100. ORCID: 0000-0001-7542-7285.

Marina V. Burundukova, MD, Hematologist, City Clinical Hospital No. 2 (Novosibirsk, Russia).

Arina A. Lyzlova, MD, Hematologist, State Novosibirsk Regional Clinical Hospital (Novosibirsk, Russia).

Irina A. Chukhontseva, MD, Postgraduate, Department of Therapy, Hematology and Transfusiology, Novosibirsk State Medical University of the Ministry of Health of Russia; doctor of clinical laboratory diagnostics, City Clinical Hospital No. 2 (Novosibirsk, Russia).

Vladimir N. Maksimov, MD, DSc, Professor, Head of the Laboratory of Molecular-genetic Methods for the Study of Therapeutic Diseases, Institute of Therapy and Preventive Medicine – branch of the Institute of Cytology and Genetics SB RAS; Professor, Department of Medical Genetics and Biology, Faculty of Medicine, Novosibirsk State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Novosibirsk, Russia). Researcher ID (WOS): H-7676-2012. Author ID (Scopus): 7202540327. ORCID: 0000-0002-7165-4496.

Tatiana I. Pospelova, MD, DSc, Professor, Head of the Department of Therapy, Hematology and Transfusiology, Novosibirsk State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Novosibirsk, Russia). Author ID (Scopus): 7005792562. ORCID: 0000-0002-1261-5470.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Elena N. Voropaeva: creating of the concept, design and structure, collection and analysis of material, writing a draft manuscript, editing the final version of the article, approving the manuscript for publication

Marina V. Burundukova: collection and analysis of material, writing a draft manuscript, editing the final version of the article.

Arina A. Lyzlova: database analysis, writing a draft manuscript, editing the final version of the article.

Irina A. Chukhontseva: collection and analysis of material, writing a draft manuscript, editing the final version of the article.

Vladimir N. Maksimov: participation in the creating of the concept, design and structure, analysis of the article in terms of intellectual content, writing a draft manuscript, editing the final version of the article, approval of the manuscript for publication.

Tatiana I. Pospelova: participation in the creating of the concept, design and structure, analysis of the article in terms of intellectual content, editing the final version of the article, approval of the manuscript for publication.

All authors approved the final version of the manuscript prior to publication and agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work were appropriately investigated and resolved.

Funding

This work was supported by the State task on the budget topic No. FWNR-2024-0004.

Conflict of interests

The authors declare that they have no conflict of interest.