

ОБЗОРЫ**REVIEWS**

Цитогенетические и молекулярно-генетические факторы прогноза острых миелоидных лейкозов

Cytogenetic and Molecular Genetic Prognostic Factors of Acute Myeloid Leukemia

А.В. Мисюрин

AV Misyurin

ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Каширское ш., д. 24, Москва, Российская Федерация, 115478

NN Blokhin Russian Cancer Research Center, 24 Kashirskoye sh., Moscow, Russian Federation, 115478

РЕФЕРАТ**ABSTRACT**

В обзоре приведены данные о диагностическом и прогностическом значении цитогенетических и молекулярно-генетических маркеров острых миелоидных лейкозов (ОМЛ). Показано, что в ряде случаев выделенные ранее на основе клинико-морфоцитохимических характеристик варианты ОМЛ можно разграничить благодаря обнаружению специфических генетических и хромосомных дефектов. Тем не менее, некоторые одинаковые повторяющиеся хромосомные аномалии могут быть обнаружены у больных ОМЛ, заболевание у которых согласно клинико-морфоцитохимическим признакам можно отнести к разным вариантам миелоидного лейкоза. В настоящее время признается, что изменение кариотипа является определяющим фактором прогноза, имеющим более существенное значение, чем критерии, основанные на морфологических и цитохимических признаках. В связи с этим выбор риск-адаптированной программы лечения ОМЛ следует проводить с учетом результатов цитогенетического исследования. В обзоре особый раздел посвящен известным к настоящему времени мутациям генов, которые могут влиять на результаты лечения ОМЛ.

The review presents data on the diagnostic and prognostic value of cytogenetic and molecular genetic markers of acute myeloid leukemia (AML). It demonstrates that some cases, different types of AML subdivided on the basis of clinical and morphological characteristics earlier may be distinguished based on identification of specific genetic and chromosomal defects. However, some repeated chromosomal abnormalities may be detected in AML patients that may be assigned to different variants based in clinical and morphocytocchemical signs. At present, it is widely accepted that changes in the karyotype are the key prognostic factors which are more important than criteria based on morphological and cytochemical signs. Therefore, the risk-adaptive therapy of AML should be chosen based on the cytogenetic test findings. The review contains a section discussing gene mutations known to date that may affect the AML treatment outcome.

Ключевые слова: ОМЛ, хромосомная аномалия, химерный онкоген, экспрессия гена, мутация гена.

Keywords: AML, chromosomal aberration, chimeric oncogene, gene expression, gene mutation.

Получено: 16 сентября 2016 г.

Received: September 16, 2016

Принято в печать: 3 января 2017 г.

Accepted: January 3, 2017

Для переписки: Андрей Витальевич Мисюрин, канд. биол. наук, Каширское ш., д. 24, Москва, Российская Федерация, 115478; e-mail: and@genetechnology.ru

For correspondence: Andrei Vital'evich Misyurin, PhD, 24 Kashirskoye sh., Moscow, Russian Federation, 115478; e-mail: and@genetechnology.ru

Для цитирования: Мисюрин А.В. Цитогенетические и молекулярно-генетические факторы прогноза острых миелоидных лейкозов. Клиническая онкогематология. 2017;10(2):227–34.

For citation: Misyurin AV. Cytogenetic and Molecular Genetic Prognostic Factors of Acute Myeloid Leukemia. Clinical oncohematology. 2017;10(2):227–34 (In Russ).

DOI: 10.21320/2500-2139-2017-10-2-227-234

DOI: 10.21320/2500-2139-2017-10-2-227-234



Таблица 1. FAB-классификация ОМЛ и характерные хромосомные аномалии

Варианты ОМЛ и их частота (В — взрослые, Д — дети)	Хромосомные аномалии	Химерные онкогены
ОМЛ-M0, с минимальной дифференцировкой; В — 5 %, Д — 2 %	t(12;22)(p13;q11), t(4;12)(q11-2;p13), t(8;21)	(TEL)ETV6/MN1, BTL/ETV6(TEL), AML1/ETO
ОМЛ-M1, без созревания; В — 15 %, Д — 10–18 %	t(8;21)	AML1/ETO
ОМЛ-M2, с созреванием; В — 25 %, Д — 27–29 %	t(6;9)(p23;q34), t(8;21), t(16;21)	DEK/NUP214, AML1/ETO, MTG16/AML1
ОМЛ-M3, острый промиелоцитарный лейкоз; В — 5 %, Д — 5–7 %	t(15;17), t(11;17), t(5;17)(q35;q21)	PML/RARa, PLZF/RARa, NuMa/RARa, NPM1/RARa
ОМЛ-M4, миеломоноцитарный лейкоз; В — 25 %, Д — 5–16 %	t(10;11)(p13;q23), t(6;11)(q27;q23), t(6;9)(p23;q34), t(16;21)	AF10/MLL, AF6/MLL, DEK/NUP214, MTG16/AML1
ОМЛ-M4 эо, миеломоноцитарный лейкоз с эозинофилией; ОМЛ-M5 (А — моноцитарный лейкоз, В — моноцитарный лейкоз с созреванием); В — 10 %, Д — 13–22 %	inv(16), t(16;16), del(16), t(10;11)(p13;q23), t(11;17)(q23;q21), t(6;11)(q27;q23)	CBFbeta/MYH11, AF10/MLL, MLL/AF17, AF6/MLL
ОМЛ-M6, эритролейкоз; В — 5 %, Д — 1–3 %	t(3;5)(q21;q31)	MLF1/NPM1
ОМЛ-M7, мегакариобластный лейкоз; В — 10 %, Д — 4–8 %	t(16;21)	MTG16/AML1

КЛАССИФИКАЦИЯ ОСТРЫХ МИЕЛОИДНЫХ ЛЕЙКОЗОВ

Острые миелоидные лейкозы (ОМЛ) — гетерогенная группа злокачественных опухолевых заболеваний системы крови, для которых характерно клональное поражение костного мозга на уровне ранних предшественников миелоидного ростка кроветворения. Заболеваемость ОМЛ составляет 2–3 случая на 100 000 населения в год, болеют основном пожилые люди (средний возраст заболевших 60–65 лет). Однако ОМЛ страдают и лица более молодого возраста, в т. ч. и дети [1]. Согласно классификации ВОЗ 2008 г. [2–4], ОМЛ разделяют на четыре категории:

- 1) связанные с характерными хромосомными дефектами (транслокациями, делециями, инверсиями), служащими маркерами опухолевых клеток;
- 2) характеризующиеся мультилинейной дисплазией (усиленной пролиферацией нескольких линий миелоидных клеток);
- 3) вторичные лейкозы, возникающие в результате применения некоторых противоопухолевых цитостатических препаратов, относящихся либо ингибиторам топоизомеразы II, либо алкилирующим соединениям, которые приводят к модификации геномной ДНК. Кроме того, в эту категорию включаются лейкозы, которые возникают после лучевой терапии;
- 4) другие формы ОМЛ.

Современная классификация ВОЗ включает в себя и более раннюю классификацию ОМЛ, предложенную в 1976 г. Ассоциацией французских, американских и британских гематологов (FAB) [5]. Молекулярным субстратом диагностики вариантов ОМЛ, относящихся к первой категории согласно классификации ВОЗ, являются химерные онкогены — продукты определенных хромосомных поломок, возникающих в родоначальной опухолевой клетке и затем сохраняющихся у всех потомков, которые составляют растущий опухолевый клон. Несмотря на то что ВОЗ рассматривает все эти случаи ОМЛ в составе одной категории, при применении классификации FAB отдельные варианты ОМЛ с той или иной хромосомной

Таблица 2. Распределение молодых взрослых больных ОМЛ по группам риска с учетом цитогенетических маркеров [6]

Группа риска	Хромосомные аномалии
Благоприятный прогноз	t(15;17)(p22;q21) t(8;21)(q22;p22) inv(16)(p13;q22)/t(16;16)(p13;q22)
Промежуточная	Аномалии, не позволяющие отнести больного к группк благоприятного и неблагоприятного прогноза
Неблагоприятный прогноз	При отсутствии хромосомных маркеров благоприятного прогноза: abn(3q) [за исключением t(3;5)(q21–25;q31–35)] inv(3)(q21;q26)/t(3;3)(q21;q26) add(5q)/del(5q), –5 add(7q)/del(7q), –7 t(11q23) [за исключением t(9;11)(p21–22;q23) и t(11;19)(q23;p13)] t(9;22)(q34;p11) –17/abn(17p) Сложный кариотип (≥ 4 независимых аномалий)

поломкой распределяются среди разных категорий, предусмотренных FAB. В классификации FAB на основании морфологического исследования бластных клеток костного мозга/крови и цитохимических реакций выделяется 8 типов ОМЛ (M0–M7) (табл. 1).

Лейкозный кариотип является наиболее важным фактором прогноза ОМЛ. В зависимости от результатов цитогенетического исследования используют различную риск-адаптированную тактику лечения ОМЛ. Среди молодых взрослых больных ОМЛ на основе кариотипа принято выделять три группы риска:

- 1) благоприятный прогноз (20–25 %);
- 2) промежуточная (55–70 %);
- 3) неблагоприятный прогноз (10–20 %).

В то время как критерии благоприятного прогноза ОМЛ не вызывают разногласий, относительно того, каких больных следует включать в группу промежуточного риска, единого мнения не существует. В табл. 2 представлены хромосомные нарушения, на основании которых выделяют три группы риска при ОМЛ, обозначенные выше. Около 40–45 % молодых взрослых больных ОМЛ имеют нормальный кариотип. Этим больным принято относить к промежуточной группе риска. С некоторыми оговорками выделенные критерии риска распространяются и на пожилых больных ОМЛ. Однако следует помнить о том, что

пожилой возраст сам по себе является фактором, снижающим вероятность благоприятного исхода заболевания.

ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ ПРОГНОЗА ОМЛ

Группа больных ОМЛ благоприятного прогноза включает 3 сбалансированных хромосомных аномалии: транслокацию $t(15;17)(q22;q21)$, характерную для острого промиелоцитарного лейкоза (ОПЛ) (химерный онкоген *PML-RARA*), а также транслокацию $t(8;21)(q22;q22)/RUNX1-RUNX1T1$ и инверсию $inv(16)(p13.1;q22)/CBFB-MYH11$, характерные для так называемых CBF-лейкозов (core binding factor leukemias) [6]. При ОМЛ из этой группы риска частота полных ремиссий (ПР) составляет 90 %, а 5-летняя общая выживаемость — 55–85 % [7, 8]. У этих больных проводить трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) в состоянии первой ПР не рекомендуется. При этом появление у этой категории пациентов дополнительных хромосомных аномалий не ухудшает прогноз. Более того, если одновременно с $inv(16)(p13.1;q22)$ у больного ОМЛ обнаруживается трисомия 22 или другая поломка, то это, как правило, даже увеличивает вероятность успешного лечения.

Больные ОМЛ из группы неблагоприятного прогноза демонстрируют снижение частоты ПР до 60 % и ухудшение показателей 5-летней общей выживаемости до 10–20 % [9, 10]. Для этих больных рекомендованы ТГСК в первой ПР и включение в клинические исследования. Различные исследовательские группы считают хромосомные аномалии $-5/del(5q)$, $-7, abn(3q)$, а также транслокации, вовлекающие ген *MLL* из локуса 11q23, факторами неблагоприятного прогноза ОМЛ.

Хромосомные перестройки, связанные с геном *MLL* из локуса 11q23, обычно рассматривают в качестве факторов неблагоприятного прогноза. Однако в действительности влияние этих хромосомных аномалий на исход заболевания существенно зависит от того, с каким именно геном-партнером ген *MLL* образует химеру. Показано, что транслокации $t(6;11)(q27;q23)$ и $t(10;11)(q12;q23)$, вовлекающие гены *AF6* и *AF10* в слияние с геном *MLL*, позволяют отнести больных ОМЛ к промежуточной группе риска [11, 12]. В то же время транслокации $t(9;11)(p21-22;q23)$ (ген *MLLT3-MLL*) и $t(11;19)(q23;p13)$ (гены *MLLT1(ENL)-MLL* или ген *ELL-MLL*) ряд авторов считают факторами благоприятного прогноза ОМЛ [13].

В качестве дополнительных хромосомных маркеров при ОМЛ чаще всего обнаруживают делеции локусов 5q, 7q и 17r (и/или мутации гена *TP53*), а также дополнительные локусы 8q, 11q и 21q [14, 15]. В настоящее время принято называть кариотип при ОМЛ комплексным в тех случаях, когда одновременно наблюдают не менее 4 различных независимых хромосомных дефектов [10].

Большое значение при ОМЛ в качестве фактора неблагоприятного прогноза придают моносомному кариотипу, который определяют как одновременное наличие 2 аутосомных моносомий либо сочетание

аутосомной моносомии с какой-либо транслокацией или инверсией, за исключением $t(8;21)$ и $inv(16)$ [16].

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ ПРОГНОЗА ОМЛ

У больных ОМЛ обнаружено большое число мутаций различных генов, для некоторых из которых показана высокая прогностическая значимость. Кроме того, некоторые мутации можно использовать в качестве молекулярных маркеров с целью мониторинга опухолевых клеток у больных ОМЛ для контроля эффективности лечения и обнаружения минимальной остаточной болезни. Определение этих мутаций особенно важно в случаях цитогенетически нормальных (ЦН) ОМЛ. В настоящее время не менее 90 % больных ОМЛ можно отнести к различным группам риска в зависимости от выявленных мутаций.

Наиболее изученными молекулярно-генетическими маркерами ЦН-ОМЛ с установленной прогностической значимостью являются мутации генов нуклеофозмина (*NPM1*), Fms-подобной тирозинкиназы 3 (*FLT3*), а также мутации гена *CEBPA*, который кодирует связывающий энхансер ССААТ белок С/ЕВР α [6].

Кроме того, многие исследователи считают, что мутации гена *RUNX1 (AML1)*, частичная тандемная дупликация гена *MLL (MLL-PTD)* и гиперэкспрессия гена *EVII* служат независимыми факторами неблагоприятного прогноза [17].

В связи с недостаточной доказательной базой требует дальнейшего изучения возможность использовать в качестве прогностических факторов мутации генов *TET2* [18–20], *IDH1/2* [21–27], *DNMT3A* [28–34], *WT1* [35–37], *KIT* [38–41], *ASXL1* [42–46], *BCOR* [47], *BCORL1* [48], *PHF6* [46, 49], данные о профилях экспрессии генов, полученные с помощью микрочипов [50], уровень экспрессии микроРНК [51], а также aberrантную гиперэкспрессию генов *BAALC*, *ERG*, *MN1* и др. [52].

Ген *NPM1*

Мутации экзона 12 гена *NPM1* встречаются у 30 % больных ОМЛ или, в пересчете на ЦН-ОМЛ, в 50 % случаев ОМЛ при отсутствии хромосомных аномалий. У больных ОМЛ хромосомные перестройки и наличие этого молекулярно-генетического маркера являются взаимоисключающими событиями [53–56]. Мутации гена *NPM1* могут сочетаться с мутацией *FLT3-ITD*, мутациями генов *IDH1/2* и *DNMT3A*, однако редко наблюдаются одновременно с мутациями гена *CEBPA* [56, 57]. Чаще всего в экзоне 12 гена *NPM1* находят небольшие инсерции (вставку новых нуклеотидов) размером 4 нуклеотида, которые вызывают сбой рамки считывания. В результате этой мутации белок *NPM1* задерживается в цитоплазме, в то время как для дикой формы этого белка естественным местом нахождения служит клеточное ядро. Нормальный белок *NPM1* обеспечивает транспорт белков-супрессоров p53 и ARF из цитоплазмы в ядро, способствуя их активации и защищая от дегградации [58]. Мутация гена *NPM1* считается одним из первичных генетических событий, которые имеют патогенетическое значение

для развития ОМЛ. Если эта мутация присутствует у больного, то она обнаруживается во всех клетках лейкозного клона. В связи с этим мутации *NPM1* являются надежным молекулярно-генетическим маркером, с помощью которого можно проводить количественный мониторинг опухолевой массы, а также с высокой чувствительностью обнаруживать молекулярный рецидив [59]. Мутации гена *NPM1* являются фактором благоприятного прогноза, однако это справедливо только для тех случаев, когда у больного сохраняются нормальные копии гена *FLT3* [46]. Вариант *NPM1*-мутантного ОМЛ выделен Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) в классификации опухолей кроветворной и лимфоидной тканей 2008 г. в качестве отдельной формы этого заболевания [2].

Мутации гена *FLT3*

Ген *FLT3* кодирует рецепторную тирозинкиназу, которая экспрессируется в нормальных клетках-предшественницах гемопоэза и важна для дифференцировки, пролиферации и поддержания жизнеспособности кроветворных клеток. В экзонах 14 и 15 этого гена в 20–27 % случаев ОМЛ (30–50 % случаев ЦН-ОМЛ) возникают сохраняющие рамку считывания тандемные микродупликации *FLT3-ITD* (internal tandem duplications), увеличивающие размер примембранного цитоплазматического домена *FLT3*, в результате чего значительно возрастает тирозинкиназная активность этого белка [60–62]. Вследствие этого усиливается пролиферативная активность лейкозных клеток. Больные ЦН-ОМЛ, в опухолевых клетках которых возникает мутация *FLT3-ITD*, демонстрируют существенное увеличение частоты рецидивов и снижение показателей общей выживаемости. Мутация *FLT3-ITD* является фактором неблагоприятного прогноза ОМЛ даже в случае сочетания с мутацией гена *NPM1*. Кроме мутации *ITD* в гене *FLT3* с меньшей частотой могут наблюдаться точечные мутации, приводящие к заменам в положениях D835 и I836. Эти мутации также считаются фактором неблагоприятного прогноза, однако их влияние на исход заболевания менее выражено, чем у больных с мутацией *FLT3-ITD* [63–66]. Мутации гена *FLT3* наиболее часто встречаются при ОПЛ и связаны с агрессивным микрогранулярным вариантным подтипом этого заболевания [67–69].

Мутации гена *CEBPA*

Ген *CEBPA* кодирует белок С/ЕВР α , который является важным транскрипционным фактором, вовлеченным в нормальный гемопоэз [70]. Этот ген мутантный у 5–10 % больных ОМЛ, чаще всего при ЦН-ОМЛ [56–71]. Врожденные мутации *CEBPA* описаны при семейных ОМЛ [72]. Мутации в гене *CEBPA* затрагивают участки, кодирующие N- и C-концы соответствующего белка. N-концевые мутации приводят к синтезу укороченной формы белка С/ЕВР α , а мутации C-конца нарушают способность этого белка образовывать димеры и связываться с ДНК [71]. Обычно у больных ОМЛ мутации *CEBPA* поражают оба аллеля этого гена [73]. Использование модели мышей, несущих N- и C-концевые мутации, позволило показать, что дефекты гена *CEBPA* приводят к нарушению гемопоэза и развитию у животных заболевания, по-

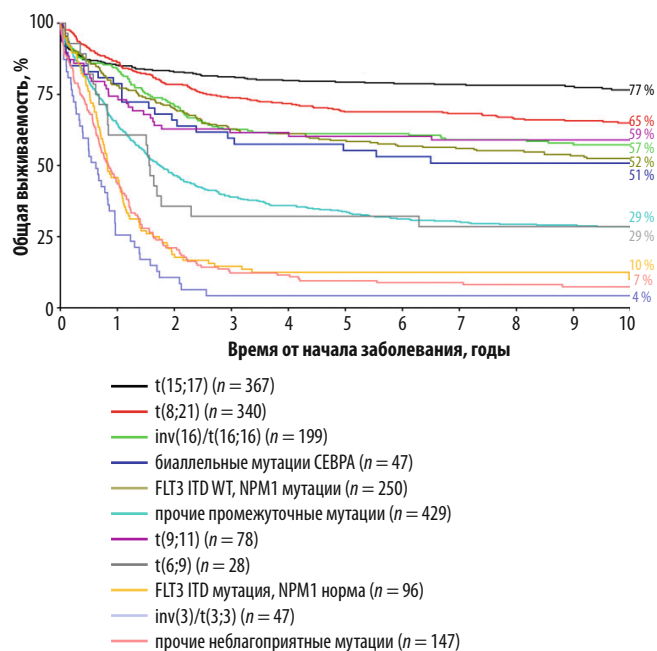


Рис. 1. Прогностическое значение молекулярно-генетических дефектов и их влияние на показатели 10-летней общей выживаемости больных ОМЛ (цит. по [6])

Fig. 1. Prognostic value of molecular genetic defects and their effect on the 10-year overall survival rate of AML patients (cited according to [6])

добного ОМЛ [74]. В ранних работах было показано, что обнаружение мутаций *CEBPA* у больных ОМЛ свидетельствует о благоприятном прогнозе течения этого заболевания. Однако позже выяснилось, что этот эффект относится только к случаям биаллельных мутаций *CEBPA* при условии отсутствия мутации *FLT3-ITD* [75, 76]. Вариант *CEBPA*-мутантного ОМЛ выделен ВОЗ в классификации опухолей кроветворной и лимфоидной тканей 2008 г. в качестве отдельной формы этого заболевания [2].

Сочетания мутаций *NPM1*, *FLT3* и *CEBPA* у больных ОМЛ изучены многими исследователями (рис. 1). Важно подчеркнуть, что при нормальном гене *FLT3* мутации *NPM1* и биаллельные мутации *CEBPA* являются признаком благоприятного прогноза и приближают по клиническим особенностям больных ЦН-ОМЛ к группе ОМЛ с СВФ-транслокациями. В связи с этим ТГСК в первой ПР у этой категории больных проводить нецелесообразно [56, 73]. Генотипы «мутантный *NPM1* без *FLT3-ITD*» и «мутантный *CEBPA*» включены в категорию ОМЛ с благоприятным прогнозом экспертами европейской сети ELN (European LeukemiaNet) [77].

МУТАЦИИ ГЕНОВ — ЭПИГЕНЕТИЧЕСКИХ РЕГУЛЯТОРОВ У БОЛЬНЫХ ОМЛ

Ген *TET2*

Белок *TET2* является ферментом, каталитическая функция которого заключается в превращении 5-метилцитозина в деметилцитозин. Следствием этого служит деметилирование ДНК и изменение

транскрипционной активности генов, полный набор которых пока не установлен. Таким образом, неизвестно, какие именно внутриклеточные регуляторные механизмы зависят от активности белка TET2. Однако эксперименты *in vitro* и *in vivo* показали, что от него зависит дифференцировка миелоидных клеток, а также самообновление и самоподдержание стволовых кроветворных клеток и клеток-предшественниц [78].

Мутации гена *TET2* обнаруживаются при многих миелоидных неоплазиях, в т. ч. и в 10–20 % случаев ОМЛ [19, 20, 79, 80]. Мутации этого гена очень гетерогенны, их можно встретить на всем протяжении кодирующей последовательности. Они приводят к потере каталитической функции белка TET2 в связи со сдвигом рамки считывания и возникновением стоп-кодонов, преждевременно прерывающих трансляцию и не позволяющих синтезировать полноразмерный белок [18, 81–84]. В результате потери функции белка TET2 происходит глобальное гиперметилирование геномной ДНК [80].

Данные о прогностической значимости мутаций *TET2* противоречивы и неполны. Некоторые исследователи полагают, что наличие этих мутаций связано с неблагоприятным течением ОМЛ. Другие исследователи, напротив, не находят каких-либо существенных различий в течении ОМЛ с наличием или отсутствием мутаций этого гена [81].

Гены *IDH1/2*

У человека имеется два гомологичных гена *IDH*: один из них (*IDH1*) расположен в ядре, другой (*IDH2*) — в митохондриях. В 8–16 % случаев ОМЛ обнаруживают мутации в гене *IDH1* [21, 23], в 12–15 % случаев ОМЛ мутирован ген *IDH2* [22, 85]. Оба гена кодируют изоцитратдегидрогеназу, превращающую изоцитрат в α -кетоглутарат.

Мутации генов *IDH1/2* приводят к появлению у соответствующих белков новой функции, с которой связано накопление 2-гидроксиглутарата (2-HG) [85, 86]. Существует функциональный перекрест между мутациями генов *IDH1/2* и *TET2*, поэтому эти два класса мутаций не встречаются одновременно [19, 20, 73]. У больных ОМЛ с мутациями *IDH1/2*, как и в случае мутаций *TET2*, происходит глобальное гиперметилирование геномной ДНК. Показано, что метаболит 2-HG подавляет функцию белка TET2 [80].

Данные о прогностической значимости мутаций *IDH1/2* противоречивы. Опубликованы работы, в которых подтверждается отрицательное влияние этих мутаций на исход ОМЛ [24–26]. Другие авторы не находят существенного вклада мутаций *IDH1/2* в гетерогенность клинических проявлений ОМЛ [22, 23, 27]. Ряд исследователей полагает, что мутации гена *IDH1/2*, приводящие к аминокислотным заменам в положении R140, служат благоприятным прогностическим признаком [38, 46, 73].

Ген *DNMT3A*

Белковый продукт гена *DNMT3A* является метилтрансферазой, которая превращает цитозин в 5-метилцитозин. Мутации этого гена возникают у 14–18 % пациентов с ОМЛ, в т. ч. у 20–35 % больных ЦН-ОМЛ, и связаны с плохим прогнозом [28–34]. Различные мутации, приводящие к потере функции метилирования,

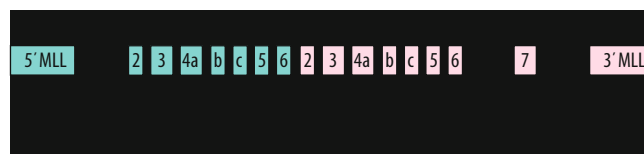


Рис. 2. Схематическое изображение частичной тандемной дупликации гена *MLL*

Fig. 2. Diagram of partial tandem duplication of the *MLL* gene

были описаны во всех экзонах *DNMT3A*. Наиболее частой мутацией являются аминокислотные замены в положении R882 [87].

Частичная тандемная дупликация гена *MLL* (*MLL-PTD*)

Ген *MLL* расположен в локусе 11q23 и кодирует гистон лизин-N-метилтрансферазу, необходимую для глобального контроля метилирования генома и поддержания эпигенетической транскрипционной памяти [88, 89].

Частичная тандемная дупликация гена *MLL* (*MLL-PTD*, partial tandem duplication) часто сопровождается случаи с трисомией 11 у первичных больных ОМЛ, а также обнаруживается в 10–20 % наблюдений ЦН-ОМЛ [90–96]. При *MLL-PTD* происходит удвоение участка гена *MLL*, включающего в себя экзоны 2–6 или 2–8 (рис. 2) [92].

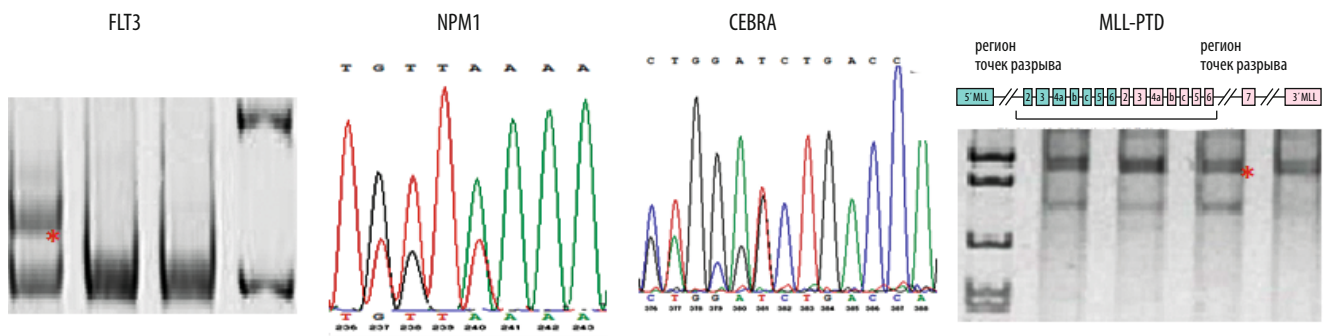
Мутация *MLL-PTD* довольно обычна для M1- и M2-вариантов ОМЛ, однако она встречается реже при ОМЛ типов M4, M5 и M6. Данная мутация затрагивает только один из аллелей гена *MLL* [93]. Большинство авторов полагают, что мутация *MLL-PTD* служит фактором неблагоприятного прогноза ОМЛ, однако это утверждение все еще нуждается в дополнительной проверке на более обширном клиническом материале [6, 17] (см. рис. 2).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Последние три десятилетия ознаменовались значительным прогрессом в понимании молекулярно-генетического патогенеза и причин клинической гетерогенности ОМЛ. Обнаружено, что для этих заболеваний характерны разнообразные дефекты генетического аппарата стволовых кроветворных клеток. При ОМЛ часто обнаруживаются хромосомные аномалии (транслокации, инверсии и делеции), в результате которых происходит перераспределение генетического материала либо между разными хромосомами (транслокации), либо в пределах одной хромосомы (делеции и инверсии). На молекулярном уровне это выражается в том, что в месте слияния генетического материала из разных хромосомных локусов возникают так называемые химерные онкогены или же создаются условия для гиперэкспрессии важных регуляторных генов [97, 98]. Кроме того, точечные мутации, микроинсерции и микроделеции некоторых генов также могут быть причиной развития ОМЛ. Прогрессия ОМЛ происходит в результате появления дополнительных генетических дефектов, приводящих к формированию более агрессивных и резистентных опухолевых клонов.

Химерные онкогены/аномалии хромосом:

BCR/ABL t(9;22), AML1/ETO t(8;21), CBFB/MYH11 inv(16), t(16;16), PML-RARα t(15;17)

Мутации генов:**Экспрессия генов:**

Уровень PRAME и WT1 в дебюте и на разных сроках терапии

Рис. 3. Минимальный набор генетических маркеров для диагностики ОМЛ**Fig. 3.** The minimal set of genetic markers for AML diagnosis

Специфические изменения генома опухолевых клеток у больных ОМЛ выявляются с помощью методов молекулярно-биологического анализа и служат ценными диагностическими и прогностическими маркерами [6, 99]. Результаты исследований, проводимых с помощью молекулярных методов, не противоречат, но существенно дополняют канонические цитоморфологические и цитохимические критерии диагностики. Особенности молекулярно-генетических характеристик отдельных вариантов ОМЛ могут быть использованы для индивидуализации противоопухолевой терапии.

В рутинной клинической практике нет необходимости исследовать все возможные цитогенетические и молекулярно-генетические маркеры ОМЛ. Можно ограничиться поиском наиболее частых и важных генетических дефектов. На рис. 3 представлен минимальный набор маркеров, которые целесообразно исследовать у больных ОМЛ.

КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ

Автор заявляет об отсутствии конфликтов интересов.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Гематология: национальное руководство. Под ред. О.А. Рукавицына. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. 776 с.
[Rukavitsyn OA, ed. Gematologiya: natsional'noe rukovodstvo. (Hematology: national guidelines.) Moscow: GEOTAR-Media Publ.; 2015. 776 p. (In Russ)]
2. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al, eds. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 4th edition. Lyon: IARC Press; 2008.
3. Vardiman JW, Thiele J, Arber DA, et al. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. *Blood*. 2009;114(5):937–51. doi: 10.1182/blood-2009-03-209262.
4. Zerbini MCN, Soares FA, Velloso EDRP, et al. World Health Organization classification of tumors of hematopoietic and lymphoid tissues, 2008: major

changes from the 3rd edition. *Revista da Associacao Medica Brasileira*. 2011;57(1): 6–73. doi: 10.1590/S0104-42302011000100019.

5. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, et al. Proposals for the classification of the acute leukaemias. French-American-British (FAB) co-operative group. *Br J Haematol*. 1976;33(4):451–8. doi: 10.1111/j.1365-2141.1976.tb03563.
6. Kuhn A, Grimwade D. Molecular markers in acute myeloid leukaemia. *Int J Hematol*. 2012;96(2):153–63. doi: 10.1007/s12185-012-1123-9.
7. Burnett AK, Wheatley K, Goldstone AH, et al. The value of allogeneic bone marrow transplant in patients with acute myeloid leukaemia at differing risk of relapse: results of the UK MRC AML 10 trial. *Br J Haematol*. 2002;118(2):385–400. doi: 10.1046/j.1365-2141.2002.03724.x.
8. Cornelissen JJ, van Putten WL, Verdonck LF, et al. Results of a HOVON/SAKK donor versus no-donor analysis of myeloablative HLA-identical sibling stem cell transplantation in first remission acute myeloid leukemia in young and middle-aged adults: benefits for whom? *Blood*. 2007;109(9):3658–66. doi: 10.1182/blood-2006-06-025627.
9. Slovak ML, Kopecky KJ, Cassileth PA, et al. Karyotypic analysis predicts outcome of preremission and postremission therapy in adult acute myeloid leukemia: a Southwest Oncology Group/Eastern Cooperative Oncology Group Study. *Blood*. 2000;96(13):4075–83.
10. Grimwade D, Hills RK, Moorman AV, et al. Refinement of cytogenetic classification in acute myeloid leukemia: determination of prognostic significance of rare recurring chromosomal abnormalities among 5876 younger adult patients treated in the United Kingdom Medical Research Council trials. *Blood*. 2010;116(3):354–65. doi: 10.1182/blood-2009-11-254441.
11. Blum W, Mrozek K, Ruppert AS, et al. Adult de novo acute myeloid leukemia with t(6;11)(q27;q23): results from Cancer and Leukemia Group B Study 8461 and review of the literature. *Cancer*. 2005;103(6):1316. doi: 10.1002/cncr.20931
12. Krauter J, Wagner K, Schafer I, et al. Prognostic factors in adult patients up to 60 years old with acute myeloid leukemia and translocations of chromosome band 11q23: individual patient data-based meta-analysis of the German Acute Myeloid Leukemia Intergroup. *J Clin Oncol*. 2009;27(18):3000–6. doi: 10.1200/jco.2008.16.7981.
13. von Neuhoff C, Reinhardt D, Sander A, et al. Prognostic impact of specific chromosomal aberrations in a large group of pediatric patients with acute myeloid leukemia treated uniformly according to trial AML-BFM 98. *J Clin Oncol*. 2010;28(16):2682–9. doi: 10.1200/JCO.2009.25.6321.
14. Rucker FG, Bullinger L, Schwaben C, et al. Disclosure of candidate genes in acute myeloid leukemia with complex karyotypes using microarray-based molecular characterization. *J Clin Oncol*. 2006;24(24):3887–94. doi: 10.1200/jco.2005.04.5450.
15. Mrozek K. Cytogenetic, molecular genetic, and clinical characteristics of acute myeloid leukemia with a complex karyotype. *Semin Oncol*. 2008;35(4):365–77. doi: 10.1053/j.seminoncol.2008.04.007.
16. Breems DA, Van Putten WL, De Greef GE, et al. Monosomal karyotype in acute myeloid leukemia: a better indicator of poor prognosis than a complex karyotype. *J Clin Oncol*. 2008;26(29):4791–7. doi: 10.1200/JCO.2008.16.0259.
17. Smith ML, Hills RK, Grimwade D. Independent prognostic variables in acute myeloid leukaemia. *Blood Rev*. 2011;25(1):39–51. doi: 10.1016/j.blre.2010.10.002.
18. Delhommeau F, Dupont S, Della Valle V, et al. Mutation in TET2 in myeloid cancers. *N Engl J Med*. 2009;360(22):2289–301. doi: 10.1056/NEJMoa0810069.
19. Metzeler KH, Maharry K, Radmacher MD, et al. TET2 mutations improve the new European LeukemiaNet risk classification of acute myeloid leukemia: a Cancer and Leukemia Group B study. *J Clin Oncol*. 2011;29(10):1373–81. doi: 10.1200/JCO.2010.32.7742.

20. Chou WC, Chou SC, Liu CY, et al. TET2 mutation is an unfavorable prognostic factor in acute myeloid leukemia patients with intermediate-risk cytogenetics. *Blood*. 2011;118(14):3803–10. doi: 10.1182/blood-2011-02-339747.
21. Mardis ER, Ding L, Dooling DJ, et al. Recurring mutations found by sequencing an acute myeloid leukemia genome. *N Engl J Med*. 2009;361(11):1058–66.
22. Thol F, Damm F, Wagner K, et al. Prognostic impact of IDH2 mutations in cytogenetically normal acute myeloid leukemia. *Blood*. 2010(4);116:614–6. doi: 10.1182/blood-2010-03-272146.
23. Chou WC, Hou HA, Chen CY, et al. Distinct clinical and biologic characteristics in adult acute myeloid leukemia bearing the isocitrate dehydrogenase 1 mutation. *Blood*. 2010;115(14):2749–54. doi: 10.1182/blood-2009-11-253070.
24. Marcucci G, Maharry K, Wu YZ, et al. IDH1 and IDH2 gene mutations identify novel molecular subsets within de novo cytogenetically normal acute myeloid leukemia: a Cancer and Leukemia Group B study. *J Clin Oncol*. 2010;28(14):2348–55. doi: 10.1200/jco.2009.27.3730.
25. Paschka P, Schlenk RF, Gaidzik VI, et al. IDH1 and IDH2 mutations are frequent genetic alterations in acute myeloid leukemia and confer adverse prognosis in cytogenetically normal acute myeloid leukemia with NPM1 mutation without FLT3 internal tandem duplication. *J Clin Oncol*. 2010;28(22):3636–43. doi: 10.1200/jco.2010.28.3762.
26. Schnittger S, Haferlach C, Ulke M, et al. IDH1 mutations are detected in 6.6% of 1414 AML patients and are associated with intermediate risk karyotype and unfavorable prognosis in adults younger than 60 years and unmutated NPM1 status. *Blood*. 2010;116(25):5486–96. doi: 10.1182/blood-2010-02-267955.
27. Ravandi F, Patel K, Luthra R, et al. Prognostic significance of alterations in IDH enzyme isoforms in patients with AML treated with high-dose cytarabine and idarubicin. *Cancer*. 2012;118(10):2665–73. doi: 10.1002/cncr.26580.
28. Ley TJ, Ding L, Walter MJ, et al. DNMT3A mutations in acute myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2010;363(25):2424–33. doi: 10.1056/NEJMoa1005143.
29. Thol F, Damm F, Ludeking A, et al. Incidence and prognostic influence of DNMT3A mutations in acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol*. 2011;29:2889–96. doi: 10.1200/JCO.2011.35.4894.
30. Shen Y, Zhu YM, Fan X, et al. Gene mutation patterns and their prognostic impact in a cohort of 1185 patients with acute myeloid leukemia. *Blood*. 2011;118(20):5593–603. doi: 10.1182/blood-2011-03-343988.
31. Hou HA, Kuo YY, Liu CY, et al. DNMT3A mutations in acute myeloid leukemia: stability during disease evolution and clinical implications. *Blood*. 2011(2);119:559–68. doi: 10.1182/blood-2011-07-369934.
32. Renneville A, Boissel N, Nibourel O, et al. Prognostic significance of DNA methyltransferase 3A mutations in cytogenetically normal acute myeloid leukemia: a study by the Acute Leukemia French Association. *Leukemia*. 2012;26(6):1247–54. doi: 10.1038/leu.2011.382.
33. Marcucci G, Metzeler KH, Schwind S, et al. Age-related prognostic impact of different types of DNMT3A mutations in adults with primary cytogenetically normal acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol*. 2012;30(7):742–50. doi: 10.1200/jco.2011.39.2092.
34. Markova J, Michkova P, Burckova K, et al. Prognostic impact of DNMT3A mutations in patients with intermediate cytogenetic risk profile acute myeloid leukemia. *Eur J Haematol*. 2012;88(2):128–35. doi: 10.1111/j.1600-0609.2011.01716.x.
35. King-Underwood L, Renshaw J, Pritchard-Jones K. Mutations in the Wilms' tumor gene WT1 in leukemias. *Blood*. 1996;87(6):2171–9.
36. Virappane P, Gale R, Hills R, et al. Mutation of the Wilms' tumor 1 gene is a poor prognostic factor associated with chemotherapy resistance in normal karyotype acute myeloid leukemia: the United Kingdom Medical Research Council Adult Leukaemia Working Party. *J Clin Oncol*. 2008;26(33):5429–35. doi: 10.1200/jco.2008.16.0333.
37. Paschka P, Marcucci G, Ruppert AS, et al. Wilms' tumor 1 gene mutations independently predict poor outcome in adults with cytogenetically normal acute myeloid leukemia: a cancer and leukemia group B study. *J Clin Oncol*. 2008;26(28):4595–602. doi: 10.1200/JCO.2007.15.2058.
38. Boissel N, Leroy H, Brethon B, et al. Incidence and prognostic impact of c-Kit, FLT3, and Ras gene mutations in core binding factor acute myeloid leukemia (CBF-AML). *Leukemia*. 2006;20(6):965–70. doi: 10.1038/sj.leu.2404188.
39. Paschka P, Marcucci G, Ruppert AS, et al. Adverse prognostic significance of KIT mutations in adult acute myeloid leukemia with inv(16) and t(8;21): a Cancer and Leukemia Group B Study. *J Clin Oncol*. 2006;24(24):3904–11. doi: 10.1200/JCO.2006.06.9500.
40. Cairoli R, Beghini A, Grillo G, et al. Prognostic impact of c-KIT mutations in core binding factor leukemias: an Italian retrospective study. *Blood*. 2006;107(9):3463–8. doi: 10.1182/blood-2005-09-3640.
41. Schnittger S, Kohl TM, Haferlach T, et al. KIT-D816 mutations in AML1-ETO-positive AML are associated with impaired event-free and overall survival. *Blood*. 2006;107(5):1791–9. doi: 10.1182/blood-2005-04-1466.
42. Gelsi-Boyer V, Trouplin V, Adelaide J, et al. Mutations of polycomb-associated gene ASXL1 in myelodysplastic syndromes and chronic myelomonocytic leukaemia. *Br J Haematol*. 2009;145(6):788–800. doi: 10.1111/j.1365-2141.2009.07697.x.
43. Chou WC, Huang HH, Hou HA, et al. Distinct clinical and biological features of de novo acute myeloid leukemia with additional sex comb-like 1 (ASXL1) mutations. *Blood*. 2010;116(20):4086–94. doi: 10.1182/blood-2010-05-283291.
44. Metzeler KH, Becker H, Maharry K, et al. ASXL1 mutations identify a high-risk subgroup of older patients with primary cytogenetically normal AML within the ELN Favorable genetic category. *Blood*. 2011;118(26):6920–9. doi: 10.1182/blood-2011-08-368225.
45. Pratorcorona M, Abbas S, Sanders MA, et al. Acquired mutations in ASXL1 in acute myeloid leukemia: prevalence and prognostic value. *Haematologica*. 2012;97(3):388–92. doi: 10.3324/haematol.2011.051532.
46. Patel JP, Gonen M, Figueroa ME, et al. Prognostic relevance of integrated genetic profiling in acute myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2012;366(12):1079–89. doi: 10.1056/NEJMoa1112304.
47. Grossmann V, Tiacci E, Holmes AB, et al. Whole-exome sequencing identifies somatic mutations of BCOR in acute myeloid leukemia with normal karyotype. *Blood*. 2011;118(23):6153–63. doi: 10.1182/blood-2011-07-365320.
48. Li M, Collins R, Jiao Y, et al. Somatic mutations in the transcriptional corepressor gene BCORL1 in adult acute myelogenous leukemia. *Blood*. 2011;118(22):5914–7. doi: 10.1182/blood-2011-05-356204.
49. Van Vlierberghe P, Patel J, Abdel-Wahab O, et al. PHF6 mutations in adult acute myeloid leukemia. *Leukemia*. 2011;25(1):130–4. doi: 10.1038/leu.2010.247.
50. Mano H. Stratification of acute myeloid leukemia based on gene expression profiles. *Int J Hematol*. 2004;80(5):389–94. doi: 10.1532/ijh97.04111.
51. Marcucci G, Mrozek K, Radmacher MD, et al. The prognostic and functional role of microRNAs in acute myeloid leukemia. *Blood*. 2011;117(4):1121–9. doi: 10.1182/blood-2010-09-191312.
52. Smith ML, Hills RK, Grimwade D. Independent prognostic variables in acute myeloid leukaemia. *Blood Rev*. 2011;25(1):39–51. doi: 10.1016/j.blre.2010.10.002.
53. Falini B, Mecucci C, Tiacci E, et al. Cytoplasmic nucleophosmin in acute myelogenous leukemia with a normal karyotype. *N Engl J Med*. 2005;352(3):254–66. doi: 10.1056/NEJMoa041974.
54. Dohner K, Schlenk RF, Habdank M, et al. Mutant nucleophosmin (NPM1) predicts favorable prognosis in younger adults with acute myeloid leukemia and normal cytogenetics: interaction with other gene mutations. *Blood*. 2005;106(12):3740–6. doi: 10.1182/blood-2005-05-2164.
55. Thiede C, Creutzig E, Illmer T, et al. Rapid and sensitive typing of NPM1 mutations using LNA-mediated PCR clamping. *Leukemia*. 2006;20(10):1897–9. doi: 10.1038/sj.leu.2404367.
56. Schlenk RF, Dohner K, Krauter J, et al. Mutations and treatment outcome in cytogenetically normal acute myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2008;358(18):1909–18. doi: 10.1056/NEJMoa074306.
57. Green CL, Koo KK, Hills RK, et al. Prognostic significance of CEBPA mutations in a large cohort of younger adult patients with acute myeloid leukemia: impact of double CEBPA mutations and the interaction with FLT3 and NPM1 mutations. *J Clin Oncol*. 2010;28(16):2739–47. doi: 10.1200/JCO.2009.26.2501.
58. Grisendi S, Mecucci C, Falini B, et al. Nucleophosmin and cancer. *Nat Rev Cancer*. 2006;6(7):493–505. doi: 10.1038/nrc1885.
59. Freeman SD, Jovanovic JV, Grimwade D. Development of minimal residual disease-directed therapy in acute myeloid leukemia. *Semin Oncol*. 2008;35(4):388–400. doi: 10.1053/j.seminoncol.2008.04.009.
60. Nakao M, Yokota S, Iwai T, et al. Internal tandem duplication of the flt3 gene found in acute myeloid leukemia. *Leukemia*. 1996;10(12):1911–8.
61. Kottaridis PD, Gale RE, Frew ME, et al. The presence of a FLT3 internal tandem duplication in patients with acute myeloid leukemia (AML) adds important prognostic information to cytogenetic risk group and response to the first cycle of chemotherapy: analysis of 854 patients from the United Kingdom Medical Research Council AML 10 and 12 trials. *Blood*. 2001;98(6):1752–9. doi: 10.1182/blood.V98.6.1752.
62. Thiede C, Studel C, Mohr B, et al. Analysis of FLT3-activating mutations in 979 patients with acute myelogenous leukemia: association with FAB subtypes and identification of subgroups with poor prognosis. *Blood*. 2002;99(12):4326–35. doi: 10.1182/blood.V99.12.4326.
63. Yanada M, Matsuo K, Suzuki T, et al. Prognostic significance of FLT3 internal tandem duplication and tyrosine kinase domain mutations for acute myeloid leukemia: a meta-analysis. *Leukemia*. 2005;19(8):1345–9. doi: 10.1038/sj.leu.2403838.
64. Mead AJ, Linch DC, Hills RK, et al. FLT3 tyrosine kinase domain mutations are biologically distinct from and have a significantly more favorable prognosis than FLT3 internal tandem duplications in patients. *Blood*. 2007;110(4):1262–70. doi: 10.1182/blood-2006-04-015826.
65. Bacher U, Haferlach C, Kern W, et al. Prognostic relevance of FLT3-TKD mutations in AML: the combination matters—an analysis of 3082 patients. *Blood*. 2008;111(5):2527–37. doi: 10.1182/blood-2007-05-091215.
66. Whitman SP, Ruppert AS, Radmacher MD, et al. FLT3 D835/1836 mutations are associated with poor disease-free survival and a distinct gene-expression signature among younger adults with de novo cytogenetically normal acute myeloid leukemia lacking FLT3 internal tandem duplications. *Blood*. 2008;111(3):1552–9. doi: 10.1182/blood-2007-08-107946.
67. Gale RE, Hills R, Pizzey AR, et al. Relationship between FLT3 mutation status, biologic characteristics, and response to targeted therapy in acute promyelocytic leukemia. *Blood*. 2005;106(12):3768–76. doi: 10.1182/blood-2005-04-1746.
68. Souza Melo CP, Campos CB, Dutra AP, et al. Correlation between FLT3-ITD status and clinical, cellular and molecular profiles in promyelocytic acute leukemias. *Leuk Res*. 2015;39(2):131–7. doi: 10.1016/j.leukres.2014.11.010.
69. Cicconi L, Divona M, Ciardi C, et al. PML-RAR α kinetics and impact of FLT3-ITD mutations in newly diagnosed acute promyelocytic leukaemia treated with ATRA and ATO or ATRA and chemotherapy. *Leukemia*. 2016;30(10):1987–92. doi: 10.1038/leu.2016.122.

70. Radomska HS, Huettner CS, Zhang P, et al. CCAAT/enhancer binding protein alpha is a regulatory switch sufficient for induction of granulocytic development from bipotential myeloid progenitors. *Mol Cell Biol.* 1998;18(7):4301–14. doi: 10.1128/mcb.18.7.4301.
71. Pabst T, Mueller BU, Zhang P, et al. Dominant-negative mutations of CEBPA, encoding CCAAT/enhancer binding protein-alpha (C/EBPalpha), in acute myeloid leukemia. *Nat Genet.* 2001;27(3):263–70. doi: 10.1038/85820.
72. Smith ML, Cavenagh JD, Lister TA, et al. Mutation of CEBPA in familial acute myeloid leukemia. *N Engl J Med.* 2004;351(23):2403–7. doi: 10.1056/NEJMoa041331.
73. Pabst T, Eycholzer M, Fos J, et al. Heterogeneity within AML with CEBPA mutations; only CEBPA double mutations, but not single CEBPA mutations are associated with a favourable prognosis. *Br J Cancer.* 2009;100(8):1343–6. doi: 10.1038/sj.bjc.6604977.
74. Kirstetter P, Schuster MB, Bereshchenko O, et al. Modeling of C/EBPalpha mutant acute myeloid leukemia reveals a common expression signature of committed myeloid leukemia-initiating cells. *Cancer Cell.* 2008;13(4):299–310. doi: 10.1016/j.ccr.2008.02.008.
75. Wouters BJ, Lowenberg B, Erpelinck-Verschueren CA, et al. Double CEBPA mutations, but not single CEBPA mutations, define a subgroup of acute myeloid leukemia with a distinctive gene expression profile that is uniquely associated with a favorable outcome. *Blood.* 2009;113(13):3088–91. doi: 10.1182/blood-2008-09-179895.
76. Taskesen E, Bullinger L, Corbacioglu A, et al. Prognostic impact, concurrent genetic mutations, and gene expression features of AML with CEBPA mutations in a cohort of 1182 cytogenetically normal AML patients: further evidence for CEBPA double mutant AML as a distinctive disease entity. *Blood.* 2011;117(8):2469–75. doi: 10.1182/blood-2010-09-307280.
77. Dohner H, Estey EH, Amadori S, et al. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: recommendations from an international expert panel, on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood.* 2010;115(3):453–74. doi: 10.1182/blood-2009-07-235358.
78. Ito S, Shen L, Dai Q, et al. Tet proteins can convert 5-methylcytosine to 5-formylcytosine and 5-carboxylcytosine. *Science.* 2011;333(6047):1300–3. doi: 10.1126/science.1210597.
79. Abdel-Wahab O, Mullally A, Hedvat C, et al. Genetic characterization of TET1, TET2, and TET3 alterations in myeloid malignancies. *Blood.* 2009;114(1):144–7. doi: 10.1182/blood-2009-03-210039.
80. Figueroa ME, Abdel-Wahab O, Lu C, et al. Leukemic IDH1 and IDH2 mutations result in a hypermethylation phenotype, disrupt TET2 function, and impair hematopoietic differentiation. *Cancer Cell.* 2010;18(6):553–67. doi: 10.1016/j.ccr.2010.11.015.
81. Ko M, Huang Y, Jankowska AM, et al. Impaired hydroxylation of 5-methylcytosine in myeloid cancers with mutant TET2. *Nature.* 2010;468(7325):839–43. doi: 10.1038/nature09586.
82. Langemeijer SM, Kuiper RP, Berends M, et al. Acquired mutations in TET2 are common in myelodysplastic syndromes. *Nat Genet.* 2009;41(7):838–42. doi: 10.1038/ng.391.
83. Jankowska AM, Szpurka H, Tiu RV, et al. Loss of heterozygosity 4q24 and TET2 mutations associated with myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms. *Blood.* 2009;113(25):6403–10. doi: 10.1182/blood-2009-02-205690.
84. Gaidzik VI, Paschka P, Spath D, et al. TET2 mutations in acute myeloid leukemia (AML): results from a comprehensive genetic and clinical analysis of the AML Study Group. *J Clin Oncol.* 2012;30(12):1350–7. doi: 10.1200/JCO.2011.39.2886.
85. Ward PS, Patel J, Wise DR, et al. The common feature of leukemia-associated IDH1 and IDH2 mutations is a neomorphic enzyme activity converting alpha-ketoglutarate to 2-hydroxyglutarate. *Cancer Cell.* 2010;17(3):225–34. doi: 10.1016/j.ccr.2010.01.020.
86. Gross S, Cairns RA, Minden MD, et al. Cancer-associated metabolite 2-hydroxyglutarate accumulates in acute myelogenous leukemia with isocitrate dehydrogenase 1 and 2 mutations. *J Exp Med.* 2010;207(2):339–44. doi: 10.1084/jem.20092506.
87. Sanz MA, Grimwade D, Tallman MS, et al. Management of acute promyelocytic leukemia: recommendations from an expert panel on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood.* 2009;113(9):1875–91. doi: 10.1182/blood-2008-04-150250.
88. Diehl F, Rossig L, Zeiher AM, et al. The histone methyltransferase MLL is an upstream regulator of endothelial-cell sprout formation. *Blood.* 2007;109(4):1472–8. doi: 10.1182/blood-2006-08-039651.
89. Li Y, Han J, Zhang Y, et al. Structural basis for activity regulation of MLL family methyltransferases. *Nature.* 2016;530(7591):447–52. doi: 10.1038/nature16952.
90. Bower M, Parry P, Carter M, et al. Prevalence and clinical correlations of MLL gene rearrangements in AML-M4/5. *Blood.* 1994;84(11):3776–80.
91. Schichman SA, Caligiuri MA, Strout MP, et al. ALL-1 tandem duplication in acute myeloid leukemia with a normal karyotype involves homologous recombination between Alu elements. *Cancer Res.* 1994;54(16):4277–80.
92. Caligiuri MA, Schichman SA, Strout MP, et al. Molecular rearrangement of the ALL-1 gene in acute myeloid leukemia without cytogenetic evidence of 11q23 chromosomal translocations. *Cancer Res.* 1994;54(2):370–3.
93. Park JP, Ladd SL, Ely P, et al. Amplification of the MLL region in acute myeloid leukemia. *Cancer Genet Cytogenet.* 2000;121(2):198–205. doi: 10.1016/S0165-4608(00)00256-9.
94. Schnittger S, Kinkelin U, Schoch C, et al. Screening for MLL tandem duplication in 387 unselected patients with AML identify a prognostically unfavorable subset of AML. *Leukemia.* 2000;14(5):796–804. doi: 10.1038/sj.leu.2041773.
95. Slovak ML, Traweek ST, Willman CL, et al. Trisomy 11: an association with stem/progenitor cell immunophenotype. *Br J Haematol.* 1995;90(2):266–73. doi: 10.1111/j.1365-2141.1995.tb05146.x.
96. Strout MP, Marcucci G, Bloomfield CD, et al. The partial tandem duplication of ALL1 (MLL) is consistently generated by Alu-mediated homologous recombination in acute myeloid leukemia. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1998;95(5):2390–5. doi: 10.1073/pnas.95.5.2390.
97. Klymenko S, Bebesko V, Bazyka D, et al. AML1 gene rearrangements and mutations in radiation-associated acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes. *J Rad Res.* 2005;46(2):249–55. doi: 10.1269/jrr.46.249.
98. Мисюрин В.А., Лукина А.Е., Мисюрин А.В. и др. Особенности соотношения уровней экспрессии генов PRAME и PML/RARA в дебюте острого промиелоцитарного лейкоза. *Российский биотерапевтический журнал.* 2014;13(1):9–16. [Misyurin VA, Lukina AE, Misyurin AV. A ratio between gene expression levels of PRAME and PML/RARA at the onset of acute promyelocytic leukemia and clinical features of the disease. *Rossiiskii bioterapevticheskii zhurnal.* 2014;13(1):9–16. (In Russ)]
99. Мисюрин А.В. Основы молекулярной диагностики онкогематологических заболеваний. *Российский биотерапевтический журнал.* 2016;15(4):18–24. doi: 10.17650/1726-9784-2016-15-4-18-24. [Misyurin AV. Fundamentals of the molecular diagnosis of oncohematological diseases. *Rossiiskii bioterapevticheskii zhurnal.* 2016;15(4):18–24. doi: 10.17650/1726-9784-2016-15-4-18-24. (In Russ)]