

МИЕЛОИДНЫЕ ОПУХОЛИ

MYELOID TUMORS

Хромотрипсис в онкологии: обзор литературы и собственное наблюдение

Н.Н. Мамаев¹, Т.Л. Гиндина¹, Э.Г. Бойченко²

¹ НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой, ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова», ул. Льва Толстого, д. 6/8, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 197022

² Детская городская больница № 1, ул. Авангардная, д. 14, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 198205

Chromothripsis in Oncology: Literature Review and Case Report

NN Mamaev¹, TL Gindina¹, EG Boichenko²

¹ RM Gorbacheva Scientific Research Institute of Pediatric Hematology and Transplantation; Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, 6/8 L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, Russian Federation, 197022

² Municipal Children's Hospital No. 1, 14 Avangardnaya str., Saint Petersburg, Russian Federation, 198205

РЕФЕРАТ

Представлено собственное наблюдение и обзор литературы, посвященный недавно открытому феномену хромотрипсиса в онкологии. Хромотрипсис — тип комплексных геномных изменений, при которых хромосома сначала разрывается на десятки и даже тысячи частей, а потом эти фрагменты соединяются в случайном порядке. Иногда в перестройке участвует несколько хромосом. В результате формируются мутантные зоны генома, провоцирующие развитие онкологических и врожденных заболеваний. Иными словами, использование определенных методических подходов (многоцветной флуоресцентной гибридизации *in situ*, метода SKY и некоторых других) позволяет увидеть под микроскопом распад на фрагменты двух или более хромосом и воссоединение этих фрагментов в новые необычные двух- или многоцветные структуры — хромосомные маркеры. Хромотрипсис — редкий феномен со своеобразной картиной, наблюдаемой в клонах клеток самых разнообразных опухолей, включая новообразования кроветворной и лимфоидной тканей. В литературе имеются указания о большей частоте этого феномена у больных с миелодиспластическим синдромом и опухолями костей. Важную роль в формировании хромотрипсиса играют мутации гена *TP53*. Использование секвенирования концевой спаренной ДНК или метода SNP в онкологии представляется перспективным как в теоретическом, так и клиническом плане. В первую очередь исследуемых должны включаться пациенты с мутациями генов *TP53* и *MLL*, со сложными хромосомными нарушениями, гиперэкспрессией гена *EVI1* и некоторые другие. В статье представлен феномен хромотрипсиса у девочки 8 мес. с M7-вариантом острого миелоидного лейкоза.

Ключевые слова: хромотрипсис, онкогематология, рак, мутации гена *TP53*.

ABSTRACT

The article presents a clinical case and literature review dwelling on the recently discovered chromothripsis phenomenon in oncology. Chromothripsis is a type of complex genome changes when a chromosome is first torn into dozens and even thousands of fragments, and then these fragments are bound in a random manner. Sometimes, several chromosomes are involved in the restructuring. As a result, genome mutant zones are formed which trigger malignancies and congenital diseases. In other words, the use of certain methodological approaches (multicolor fluorescence *in situ* hybridization, SKY technique, and some others) permits to observe under a microscope the splitting of two or more chromosomes and further reunification of these fragments into new unusual two- or multicolor structures, chromosomal markers. Chromothripsis is a rare phenomenon with a peculiar pattern observed in clones of cells of various tumors including hematopoietic and lymphoid tissue malignancies. There are published data on a higher incidence of this phenomenon in patients with myelodysplastic syndromes and bone tumors. *TP53* gene mutations play an important role in the development of chromothripsis. The use of paired-sequencing DNA or SNP approaches in oncology is promising both in theoretical and clinical application. The first subject cohort should include patients with *TP53* and *MLL* gene mutations, complex chromosomal aberrations, *EVI-1* gene overexpression, and some others. The article presents the chromothripsis phenomenon in an 8-month-old girl with M7 acute myeloid leukemia.

Keywords: chromothripsis, oncohematology, cancer, *TP53* gene mutations.

Получено: 2 октября 2016 г.

Принято в печать: 6 января 2017 г.

Received: October 2, 2016

Accepted: January 6, 2017

Для переписки: Татьяна Леонидовна Гиндина, канд. мед. наук, ул. Льва Толстого, д. 6/8, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 197022; тел.: + 7(812)233-12-43; e-mail: cytogenetics.bmt.lab@gmail.com

Для цитирования: Мамаев Н.Н., Гиндина Т.Л., Бойченко Э.Г. Хромотрипсис в онкологии: обзор литературы и собственное наблюдение. Клиническая онкогематология. 2017;10(2):191–205.

DOI: 10.21320/2500-2139-2017-10-2-191-205

For correspondence: Tat'yana Leonidovna Gindina, PhD, 6/8 L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, Russian Federation, 197022; Tel: +7(812)233-12-43; e-mail: cytogenetics.bmt.lab@gmail.com

For citation: Mamaev NN, Gindina TL, Boichenko EG. Chromothripsis in Oncology: Literature Review and Case Report. Clinical oncohematology. 2017;10(2):191–205 (In Russ).

DOI: 10.21320/2500-2139-2017-10-2-191-205

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Недавно под нашим наблюдением находилась девочка с острым мегакариобластным лейкозом (M7-вариант по ФАБ-классификации), которая заболела в возрасте 8 мес. Диагноз установлен с учетом данных проточной цитофлуориметрии (CD33+, CD61+, CD41a+, MPO+, CD34+, CD117+, HLA-DR+) и цитохимического исследования бластных клеток. Еще до начала какой-либо химиотерапии в клетках костного мозга была выявлена неординарно перестроенная хромосома 21 за счет беспорядочного внедрения в нее фрагментов распавшегося длинного плеча хромосомы 15 (рис. 1 и 2). Данные генетические изменения соответствовали феномену хромотрипсиса. Кроме того, эти клетки содержали множественные структурные поломки хромосом и имела место высокая экспрессия генов *WT1* и *EVI1* ($3210/10^4$ и 55 копий/ 10^2 копий гена *ABL* соответственно). Очевидного вовлечения локуса 3q26 по данным цитогенетического исследования и флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH) установлено не было. Анализ хромосом в клетках костного мозга с помощью методов окраски на G-полосы, многоцветной окраски на G-полосы хромосом 15, 21 и многоцветной FISH позволил обнаружить клон с однотипными сложными перестройками хромосом в 95 % метафаз. В итоге кариотип охарактеризован как 46,XX, t(3;8)(q21;q11), t(5;7;17)(p12;q21;q11), der(11)t(11;15)(p11;q11), der(15)del(15)(q11.1q14)del(15)(q21.3q26.3), r(17), der(21)ins(21;15)dup(21)(q11q22)(21pter→21q21::15q11.2→15q12::15q26.1→15q26.3::21q22.3→21q22.1::15q12→15q14::15q23→15q24::21q11.2→21q22.3::15q22.3→15q23::15q26.3→15q23) (см. рис. 1).

Главной цитогенетической находкой была упомянутая выше необычно перестроенная хромосома 21. Длинное ее плечо по всей протяженности чередовалось дублированными участками с интерстициально включенными в него участками длинного плеча хромосомы 15 (см. рис. 2). При этом методом FISH была выявлена также амплификация гена *RUNX1*, расположенного в локусе 21q22 (рис. 3). В то же время ожидаемой делеции гена *TP53* не обнаружено.

Аспират костного мозга 07.12.2015 был умеренно клеточным ($52 \times 10^9/л$) и содержал 45 % бластных клеток. В то же время в лейкоцитарной формуле крови на их долю приходилось 16 %. Цитохимические реакции бластных клеток на судан и пероксидазу были отрицательными, в то время как мелкогранулярная PAS-реакция оказалась положительной в 17 % анализируемых клеток. Учитывая возраст ребенка, сначала проведена индукционная химиотерапия по программе AIE с использованием частично сниженных доз препаратов:

- идарубицин — 4 мг в/в, 3 введения (16.12, 18.12 и 20.12.2015);
- цитарабин — 70 мг в/в капельно за 48 ч (14.12–16.12.2015);
- цитарабин — 35 мг в/в каждые 12 ч, 12 введений (16.12–21.12.2015);
- этопозид — 50 мг в/в, 3 введения (19.12–21.12.2015);
- спинномозговая пункция с интратекальным профилактическим введением цитарабина в дозе 20 мг (21.12.2015).

В миелограмме 28.12.2015 (15-й день от начала химиотерапии) при клеточности костного мозга $4 \times 10^9/л$ было всего 2 % бластных клеток. Вместе с тем уже 19.01.2016 (37-й день от начала химиотерапии) содержание бластных элементов в аспирате увеличилось до 26,8 %. При этом имела место гиперэкспрессия генов *WT1* и *EVI1* ($1901/10^4$ и 27 копий/ 10^2 копий гена *ABL* соответственно). Цитогенетическое исследование выявило наличие патологического клона с отмеченными выше хромосомными перестройками в 40 % метафазных пластинок.

Учитывая возраст больной, выраженную резистентность лейкозного клона к проводимой химиотерапии, развившуюся на фоне изменений хромосом и молекулярных поломок, ребенку был проведен блок высокодозной химиотерапии по программе HAM (с 20.01 по 23.02.2016). Лечение включало 6 введений цитарабина с 20.02 по 23.02.2016 (суммарная доза 615 мг), 2 введения митоксантрона 3 мг (22.02 и 23.02.2016) и интратекальное профилактическое введение цитарабина 20 мг.

В миелограмме 16.02.2016 (28-й день начала терапии по протоколу HAM) клеточность костного мозга составила $30 \times 10^3/мкл$, а содержание бластных клеток и мегакариоцитов в аспирате — 8 и 17 % соответственно. При цитогенетическом исследовании 24.02.2016 был выявлен нормальный женский кариотип 46,XX. По данным же молекулярного исследования (24.02.2016) гиперэкспрессии генов *WT1* и *EVI1* не обнаружено ($28/10^4$ и 2 копии/ 10^2 копий гена *ABL* соответственно), что указывало на возможность достижения не только клинико-гематологической, но и цитогенетической и молекулярной ремиссий. В то же время содержание в крови иммуноглобулинов IgA и IgM было снижено до 0,14 и 0,2 г/л соответственно. Вместе с тем, принимая во внимание возраст больной и неблагоприятный прогноз самого заболевания, а также наличие в семье полностью совместимого по HLA-системе родственного донора — брата, необходимость провести трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) в первой ремиссии не вызы-

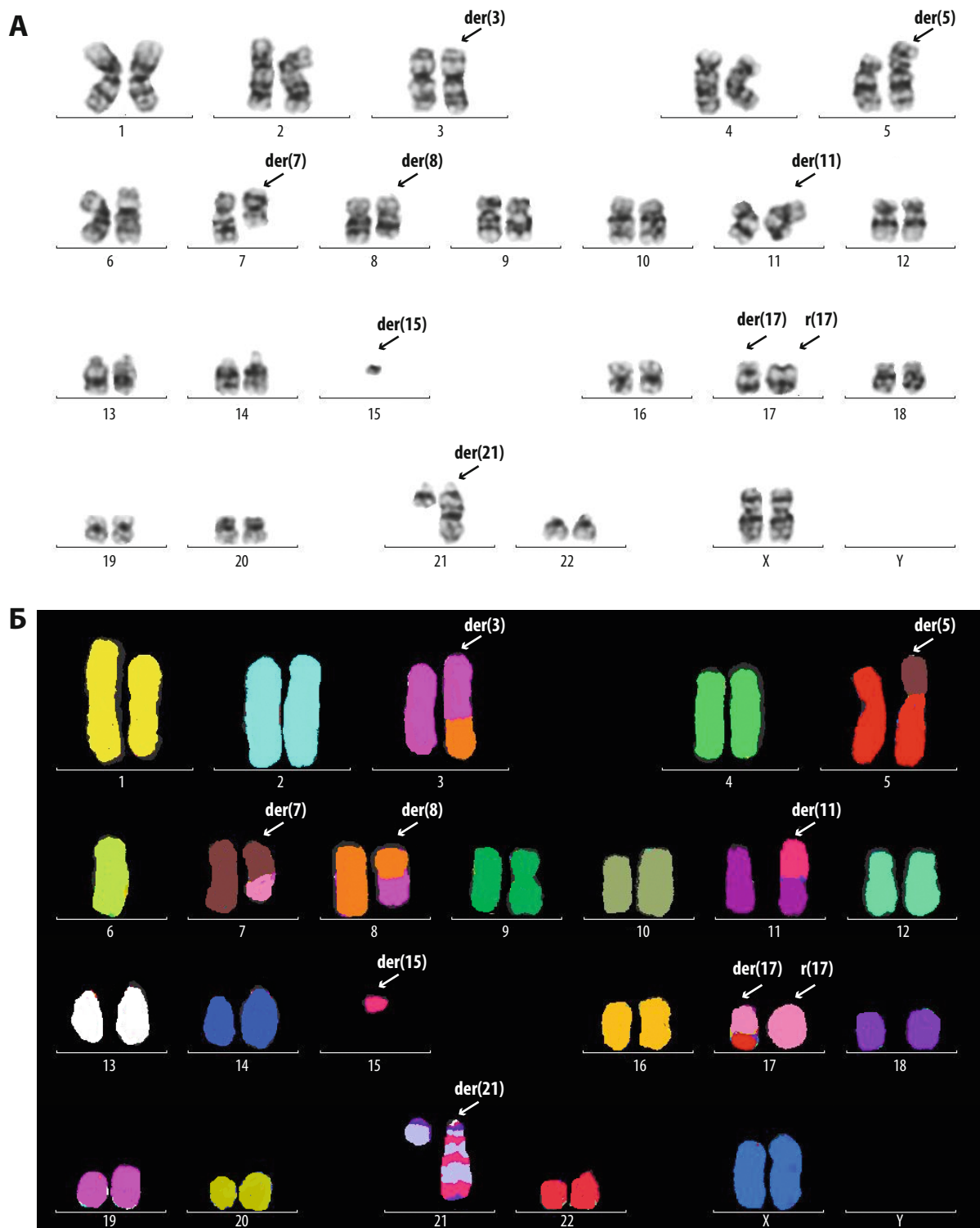


Рис. 1. Кариотип клетки костного мозга больной острым миелоидным лейкозом, установленный с помощью окраски на G-полосы (А) и многоцветной FISH (Б). Выявлены комплексные хромосомные перестройки, в т. ч. реципрокные транслокации $t(3;8)$ и $t(5;7;17)$, несбалансированная $t(11;15)$, дериват хромосомы 15 со сложной делецией 15q, кольцевая хромосома из материала хромосомы 17 и производная хромосомы 21

Fig. 1. A bone marrow cell karyotype of a female patient with acute myeloid leukemia determined using a G-band stain (A) and multicolor FISH (Б). Complex chromosomal rearrangement were detected, including reciprocal $t(3;8)$ and $t(5;7;17)$, unbalanced $t(11;15)$, derivative of chromosome 15 with a complex 15q deletion, circular chromosome made of the fragments of chromosome 17, and a derivative of chromosome 21

вала сомнений. В правильности принятого решения убедило также наметившееся в костном мозге нарастание (до 10–16 %) содержания бластных клеток. ТГСК была выполнена 17.03.2016. Донором был 13-летний полностью HLA-совместимый брат. Группы крови донора и реципиента различались (ABIV Rh+,

DCCee, K- и VIII Rh+, DCCee, K- соответственно). Миелоаблативный режим кондиционирования включал флударабин в дозе 30 мг/сут (суммарная доза 12,3 мг), тиотепу в дозе 7 мг (суммарная доза 297,5 мг) и трео-сульфан в дозе 12 000 мг (суммарная доза 14 760 мг). Количество трансплантированных CD34-позитивных

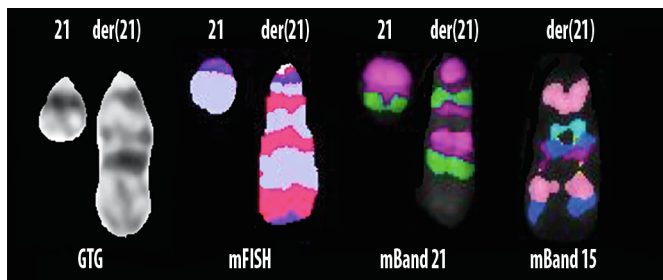


Рис. 2. Нормальная хромосома 21 и ее производная *der(21)*, окрашенные на G-полосы, с помощью многоцветной FISH (mFISH) и многоцветной окраски на G-полосы хромосом 21 (mBand 21) и 15 (mBand 15), иллюстрирующие сложные перестройки, которые могли быть образованы в результате хромотрипсиса

Fig. 2. Normal chromosome and its derivative *der(21)*: G-band staining, multi-color FISH (mFISH), and multi-color G-band staining of chromosomes 21 (mBand 21) and 15 (mBand 15); they demonstrate complex rearrangements which might be formed as a result of chromothripsis

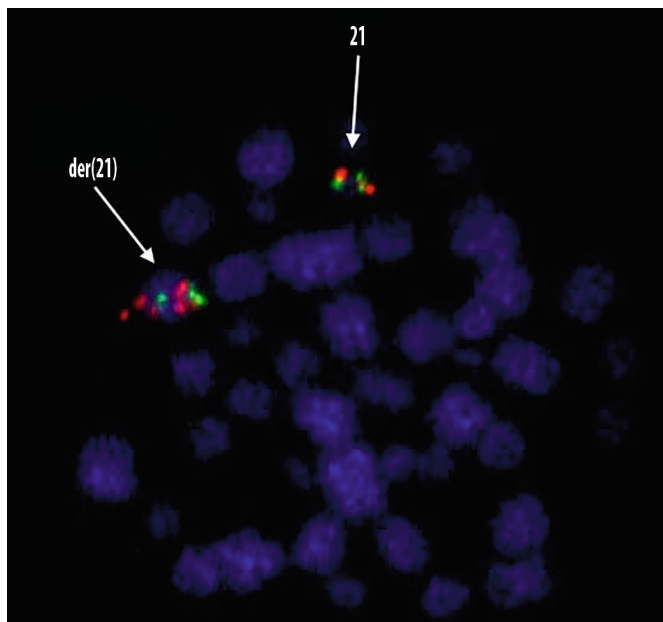


Рис. 3. Метафазная пластинка, иллюстрирующая обычный рисунок сигнала от гена *RUNX1* в нормальном гомологе хромосомы 21 и амплификацию гена *RUNX1* в производной хромосомы *der(21)*

Fig. 3. An equatorial plate demonstrating a regular pattern of a signal from the *RUNX1* gene in a normal homologue of chromosome 21 and amplification of the *RUNX1* gene in the *der(21)* chromosome derivative

клеток составило $5,4 \times 10^9$ /кг массы тела. Профилактику реакции «трансплантат против хозяина» осуществляли циклоспорином и метотрексатом в стандартных дозах. Восстановление донорского кроветворения без стимуляции колониестимулирующими факторами (КСФ) произошло в ожидаемые сроки, в т. ч. лейкоциты $> 1 \times 10^9$ /л, нейтрофилы $> 0,5 \times 10^9$ /л, тромбоциты $> 20 \times 10^9$ /л и $> 100 \times 10^9$ /л на Д25+, Д35+, Д20+, Д32+ соответственно.

Донорский химеризм при выписке из стационара был более 95 %; имела место смена генотипа на мужской, а также был зарегистрирован химеризм по группе крови. В контрольном аспирате костного мозга

16.05.2016 была зарегистрирована высокая клеточность. Число бластных элементов составило 3,2 %.

Первый ранний посттрансплантационный костномозговой рецидив был диагностирован 23.06.2016. В миелограмме: бластные клетки — 60,4 %, миелобласты — 4,2 %, миелоциты — 2,4 %, метамиелоциты — 1,8 %, палочкоядерные нейтрофилы — 7,6 %, сегментоядерные нейтрофилы — 3,8 %, эозинофильные метамиелоциты — 0,2 %, эозинофильные метамиелоциты — 0,2 %, лимфоциты — 5,8 %, моноциты — 0,4 %, базофильные нормобласты — 1,8 %, макрофаги — 0,2 %.

Для лечения посттрансплантационного костномозгового рецидива лейкоза больная была переведена в отделение химиотерапии Детской городской больницы № 1, где ее состояние расценивалось как средней степени тяжести. Сознание было сохранено, ясное, а эмоциональный статус оценивался как положительный. Лихорадки, очаговой неврологической симптоматики и менингеальных знаков не отмечалось. Отсутствовали также видимые очаги инфекции. Лечение по протоколу Ida-FLAG (цитарабин, флударабин, идарубицин, КСФ и цитарабин интратекально) было проведено в период с 28.07 по 03.07.2016. Дозы использованных для лечения препаратов были следующими:

- цитарабин — 1000 мг в/в капельно, 5 введений (29.06–03.07.2016);
- флударабин — 15 мг в/в, 5 введений (29.06–03.07.2016);
- идарубицин — 5 мг в/в, 3 введения (29.06, 01.07 и 03.07.2016);
- спинномозговая пункция с введением цитарабина в дозе 30 мг, цитоз ликвора 1/3;
- Г-КСФ (28.06–25.07.2016).

Основным осложнением химиотерапии была фебрильная нейтропения.

В контрольной миелограмме на 15-й день от начала химиотерапии клеточность костного мозга была 1×10^9 /л, бластные элементы — 3 %, мегакариоциты — 2 на 250 полей зрения. Признаки восстановления числа лейкоцитов появились на Д26+ после начала химиотерапии. Анализ крови (25.07.2016): гемоглобин — 86 г/л, эритроциты — $3,08 \times 10^{12}$ /л, лейкоциты — $1,49 \times 10^9$ /л, тромбоциты — 11×10^9 /л, бластные клетки — 1 %, промиелоциты — 3 %, миелоциты — 3 %, палочкоядерные нейтрофилы — 14 %, сегментоядерные нейтрофилы — 16 %, моноциты — 9 %, лимфоциты — 64 %; СОЭ — 12 мм/ч.

В аспирате костного мозга (26.07.2016): миелокариоциты — 44×10^9 /л, бластные клетки — 75,2 %; мегакариоциты в препаратах не найдены. Соматический статус больной в этот период был стабильным. Ребенок заочно консультирован в НИИДОГиТ им. Р.М. Горбачевой — рекомендовано проведение второго блока FLAG. При достижении ремиссии планировалась аллотГГСК, в т. ч. от альтернативного донора. Второй блок химиотерапии по протоколу FLAG был проведен с 02.08 по 06.08.2016 г. Дозы препаратов были следующими:

- цитарабин — 800 мг, 5 введений (02.08–06.08.2016), причем из-за малой массы тела ребенка (< 10 кг) доза препарата была снижена;
- флударабин — 15 мг в/в, 5 введений (02.08–06.08.2016);

- цитарабин — 30 мг в спинномозговой канал;
- Г-КСФ (01.08–06.08.2016).

Несмотря на развитие с 08.08.2016 глубокой депрессии кровотока, состояние ребенка оставалось стабильным. Лихорадка отсутствовала, сохранялся удовлетворительный аппетит. Девочка находилась в режиме «стерильного бокса», получала с профилактической целью антимикробную и противогрибковую терапию, включая флуконазол, сульфаметоксазол/триметоприм, ацикловир, метронидазол, а также заместительные трансфузии компонентов донорской крови.

Повышение температуры тела до 37,3 °С с развитием вялости и негативной реакции на окружающее отмечено 14.08.2016. Резкое ухудшение состояния с беспокойством ребенка, тоническим напряжением и последующей потерей сознания произошло к вечеру 14.08.2016. Восстановление мышечного тонуса и сознания констатировано через 4 мин. Больная переведена в отделение реанимации и интенсивной терапии. При поступлении состояние расценивалось как очень тяжелое. Центральная гемодинамика была нестабильной на фоне выраженной дыхательной недостаточности. Тяжесть состояния была обусловлена развитием тяжелого сепсиса, осложнившегося инфекционно-токсическим шоком и синдромом полиорганной недостаточности. Комбинированная антимикробная, инфузионная, заместительная и иммунокорректирующая терапия продолжена, и добавлены инотропные препараты. Несмотря на проводимое лечение, состояние ребенка продолжало прогрессивно ухудшаться с нарастанием вялости, одышки, артериальной гипотензии, со снижением сатурации. Перевод на искусственную вентиляцию проблемы не решил, а проведенные в этих условиях в течение часа реанимационные мероприятия летальный исход не предотвратили.

К особенностям острого лейкоза у данного ребенка можно отнести его агрессивное течение, резистентность к химиотерапии и аллотГСК. Обращает на себя внимание, что рецидив болезни развился на ранних сроках после проведения аллотГСК, а дальнейшая химиотерапия оказалась безуспешной.

СОВРЕМЕННАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ХРОМОТРИПСИСА

Под термином «хромотрипсис», предложенным в 2011 г. Philip J. Stephens и соавт. [1], подразумевается локализованный распад отдельных хромосом или их частей с последующим частичным мозаичным восстановлением [1–3] (рис. 4). Лучшим методом обнаружения хромотрипсиса является тотальное секвенирование концевой спаренной ДНК [1, 4]. Кроме того, неплохие результаты в плане выявления и характеристики феномена были получены при использовании техники однонуклеотидного полиморфизма (single nucleotide polymorphism — SNP) [1, 5–8]. Важный вклад в стандартизацию и улучшение получаемых в этих исследованиях результатов вносит разработанный недавно тест «shatterproof» [9]. На молекулярном уровне он позволяет не только контролировать достоверность и выраженность

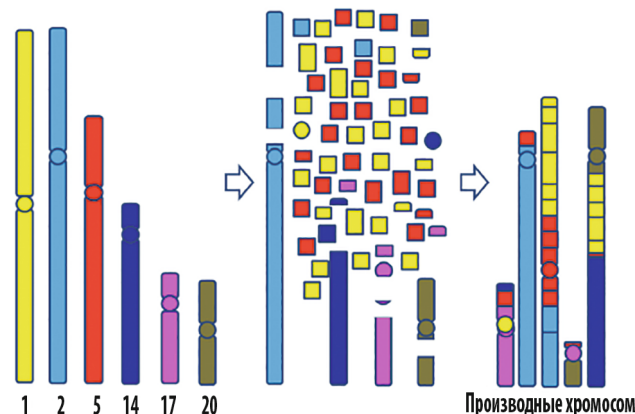


Рис. 4. Схематическое изображение хромотрипсиса с распадом нескольких хромосом и воссоединением образовавшихся из них обломков в составе новообразованных производных (адаптировано из [87])

Fig. 4. Diagram of chromothripsis with splitting of several chromosomes and reunification of their fragments in newly formed ones (adapted from [87])

ожидаемого в клетках хромосомного распада, но и оценивать его принадлежность к феномену хромотрипсиса.

По современным представлениям, диагностика хромотрипсиса должна базироваться на следующих характеристиках, обозначенных впервые описавшими этот феномен учеными [1, 10]. Во-первых, на наличии в клетках узко локализованных (в 1 хромосоме или в 1 сегменте) множественных повреждений тонкой структуры ДНК. Во-вторых, на наличии изменений не во всех, а в одной или нескольких копиях ДНК. В-третьих, на присутствии в геноме мозаично собранных в кластеры фрагментов «развалившейся» хромосомы с формированием из них новообразованных хромосомных структур. В-четвертых, на доказательстве потери части не включенных при сборке кластеров фрагментов распавшихся хромосом, их представительства в виде двойных безцентромерных сегментов гомогенно окрашенных хромосомных образований. В-пятых, на доказательстве наличия хаотической сборки в кластеры различных фрагментов «поломанных» хромосом. При этом представляется целесообразным исключение цитогенетическими методами возможности возникновения параллельных множественных нарушений хромосом в нескольких субклонах [1]. Следует отметить, что при наличии в клетках распространенных по геному множественных нарушений ДНК речь может идти не о хромотрипсисе, а о хромолепсисе [11]. Кроме того, для описания этого или близкого к нему явления применим термин «хромоанасинтез», который по сути своей объединяет как распад хромосом на фрагменты, так и мозаичное их воссоединение в составе новообразованных хромосомных структур [2, 8]. Непосредственным следствием обсуждаемой генетической катастрофы могут быть функциональные изменения во многих генах [12, 13], что, несомненно, отражается на неблагоприятном течении самого заболевания [5, 12].

Как показали исследования, хромотрипсис может наблюдаться в опухолях различных локализаций [4, 9,

12–14], в перевиваемых клеточных линиях [1, 15, 16]. Кроме того, этот феномен был недавно обнаружен у больных хроническим лимфолейкозом (ХЛЛ) [1, 3, 6, 17], множественной миеломой (ММ) [5], острыми лейкозами [18], миелодиспластическим синдромом (МДС) [4], лимфомами [3, 16] и даже у здоровых лиц [19].

Исторические параллели

Как известно, сложные нарушения хромосом при раке и лейкозах регистрировали и раньше, хотя природа этого феномена долгое время оставалась неясной [20]. В частности, у некоторых больных хроническим миелолейкозом (ХМЛ) наряду с типичной транслокацией $t(9;22)$ нередко выявлялись сложные изменения кариотипа, в которых принимало участие до 5 хромосом [21, 22]. С другой стороны, появились данные о *BCR/ABL*-позитивных ХМЛ, при которых никаких видимых под микроскопом цитогенетических хромосомных нарушений, в т. ч. Ph-хромосомы, обнаружить не удавалось [23]. В то же время тщательный анализ локусов *BCR* и *ABL* при этих находках демонстрировал множественные изменения хромосомных сегментов, обусловленных не серийными поломками хромосом, а какой-то катастрофой, которая в свете современных воззрений может быть истолкована как хромотрипсис. По аналогии с этим было показано, что амплификация гена *MYCN* при нейробластомах также происходила в результате сложных геномных обменов [24]. При этом процессу амплификации гена *MYCN* в этой линии предшествовали его сложные и разнообразные обмены. Что касается самого феномена амплификации генов, он мог быть ответственным также за образование своеобразных двойных безцентромерных микрохромосомных сегментов (*dms*), а также феномена гомогенно окрашивающихся участков отдельных хромосом — *HSR* (*homogenously staining regions*) [25–28]. Исследователи полагали, что *HSR* возникают в хромосоме в результате так называемого *breakage-fusion bridge* процесса, протекающего на фоне стирания и укорочения теломер [29]. Последний представляет собой цикл из разрывов хромосом, аномального соединения их фрагментов и возникновения множества разнообразных мутаций неслучайного характера. Не исключалось и то, что часть сложных геномных нарушений, обнаруживаемых при анализе перевиваемых клеточных линий, имела ту же природу [20]. Наконец, в одном ряду с описываемым явлением может стоять активно обсуждавшийся недавно в литературе феномен пульверизации метафазных хромосом [30].

Поскольку хромотрипсис был описан впервые и детально охарактеризован современными методами у больных ХЛЛ [1, 3, 6, 17], мы начнем обсуждение этой проблемы с данной патологии.

ХРОНИЧЕСКИЙ ЛИМФОЛЕЙКОЗ

ХЛЛ — самый частый вариант лейкоза у пожилых людей. Заболевание чаще характеризуется длительным течением, однако у ряда пациентов оно протекает более агрессивно. В связи с этим неудивительно, что феномен катастрофического распада хромосом был впервые

описан именно в этой когорте больных [1]. Речь шла о 62-летней больной, в геноме которой методом тотального спаренного секвенирования концевой ДНК было обнаружено 42 соматических обмена генома в длинном плече хромосомы 4. Гипотетически эта находка была объяснена внезапно возникшим хаотическим распадом хромосомы с последующим мозаичным включением возникших при катастрофе обломков в новообразованные хромосомы. Естественно, что в результате этого события геномный ландшафт клетки претерпел существенные изменения, что сопровождалось активацией и, наоборот, репрессией большого числа генов и нашло естественное отражение в ухудшении клинического течения заболевания. Обращало на себя внимание, что цитогенетический анализ у этой больной был сделан лишь через 31 мес. после установления диагноза и никаких новых изменений хромосом не выявлено. Из этого было сделано важное заключение, что генерирующий сложные хромосомные перестройки процесс не служил непосредственной причиной дальнейшей геномной нестабильности.

В другом наблюдении из этой обстоятельной работы речь шла о больном с большими кластерными внутрихромосомными обменами, которые вовлекали хромосомы 4, 9 и 13 и сопровождалась потерей из генома по одной копии *fCDKN2A* и *miR-15a/16-1*.

Позже развитие этих идей нашло отражение и в других работах, посвященных анализу генома у больных ХЛЛ [6, 17, 31]. В первом из этих исследований хромотрипсис был доказан методом SNP у больного с делецией гена *TP53*, а проведенный до молекулярного исследования анализ кариотипа выявил нарушения хромосом в 19 из 20 проанализированных метафаз. Во всех из них имелась делеция длинного плеча хромосомы 14 — $del(14q22)$. Кроме того, в 17 метафазах имела место сложная хромосомная транслокация, которая была интерпретирована как $t(2;5;7)(q31;q21;q11.2)$ и сочеталась с наличием в клетках полной или частичной потери хромосомы 6. По данным FISH в 95 из 150 проанализированных ядер отмечалась потеря 1 копии гена *TP53*, а в 10 из 150 ядер также потеря гена *MYB* (локус 6q23.3). В то же время нарушений, важных для ХЛЛ, генов *ATM* (11q22.3), *D12Z3* (12cen), *D13S319* (13q14.2-q14.3) и *LAMP1* (13q34) не обнаружено. Молекулярный анализ разных копий ДНК позволяет выявить чрезвычайно сложную геномную перестройку, включая хромотрипсис нескольких пар хромосом. Помимо больших делеций 14q и 17p они проявляли себя также локализованными делециями в ряде других хромосом. Естественно, что обнаруженная при молекулярном исследовании $del(17p)$ включала потерю гена *TP53*, которая ранее была определена методом FISH. Что касается доказательств наличия у больного типичного хромотрипсиса, они строились на обнаружении множественных осцилляций между двумя копиями ДНК. При этом оказалось, что геномные изменения имели место как внутри одной копии ДНК, так и между копиями.

Наиболее обстоятельное исследование в этой области включало молекулярный анализ ДНК у 180 больных ХЛЛ [17]. Цель работы состояла в детальном изучении генетически важных для ХЛЛ локусов 11q22-q23, 13q14 и 17p13; девяти узко

локализованных регионов 2p15-p16.1, 2p24.3, 2q13, 2q36.3-q37.1, 3p21.31, 8q24.21, 9p21.3, 10q24.32, 18q21.32-q21.33, а также двух крупных хромосомных областей 6q14.1-q22.31 и 7q31.33-q33. В итоге аналогичная хромотрипсису форма изменения ДНК была выявлена в 8 наблюдениях. В 3 из них имели место распад короткого плеча хромосомы 5 (5p), приобретение гена *TERT* и образование изохромосомы 17q. При этом наличие у больной потери 11q сочеталось с уменьшением времени до начала лечения. Что касается потери 17p, она, скорее всего, способствовала появлению сложных изменений кариотипа и хромотрипсиса, что приводило к ухудшению показателей общей выживаемости обследованных больных ($p < 0,001$ и $p < 0,02$ соответственно).

МНОЖЕСТВЕННАЯ МИЕЛОМА

Другой важной по объему проведенных в данном направлении молекулярных исследований оказалась группа 10 больных с впервые диагностированной ММ, отобранной из 764 пациентов [5]. Характер выявленных геномных нарушений у этих первичных больных ММ без предшествующего лечения соответствовал всем ранее рассмотренным критериям хромотрипсиса. Как показало исследование, геномный «хаос» затрагивал целые хромосомы, отдельные их плечи, а также узко локализованные хромосомные сегменты. В частности, у одного из больных было идентифицировано более 50 хромосомных обменов длинного плеча хромосомы 16 (16q), которое соответствовало быстро изменяющемуся числу копий его ДНК. Похожие перестройки 16q имели место у других 2 больных этой группы, но их геномные изменения существенно отличались от рассмотренного выше наблюдения. В целом число копий вовлеченной в перестройки ДНК варьировало у разных пациентов, хотя профили копий ДНК у 4 больных были сходными в отношении вовлечения в перестройки хромосомы 2.

Таким образом, эти данные показали, что у больных ММ геномные обмены могут быть скоординированными и касаться ограниченного числа вовлеченных в перестройки хромосом, что понятию хромотрипсиса никак не противоречит. Частота подобных изменений генома при ММ невысока (1,3 %). Она существенно ниже, чем при раке, ХЛЛ, ОЛЛ и ОМЛ. Тем не менее на основании этой достаточно представительной выборки больных с хромотрипсисом авторы сделали ряд важных обобщений о характере проявлений данного феномена при ММ.

1. Число хромосом, вовлекаемых в межкопийные обмены при ММ, оказалось небольшим. Речь шла лишь о хромосомах 1q, 2, 3, 8q, 10 и 16q. Из них цитогенетикам были знакомы только 1q и 16q.
2. При этой опухоли имел место высокий спектр осцилляций геномных обменов между различными числами копий ДНК.
3. У 40 % больных были отмечены внутривидовые обмены, которые затрагивали ограниченное число перечисленных выше хромосом.
4. Среднее число повреждений ДНК ($n = 30$) у этих 10 больных было высоким.

5. Полученные авторами данные подтолкнули их к выводу о целесообразности проведения молекулярных исследований, в частности SNP, прежде всего у молодых больных, а также у всех пациентов с отягощенным течением ММ.

В свете этих данных неудивительно, что быстрый рецидив заболевания (в течение 10 мес. после установления диагноза) произошел у 5 из 10 больных с доказанным хромотрипсисом, причем 3 из них умерли в течение года.

Из этого следует, что хаотическая пертурбация генома, происходящая в результате хромотрипсиса у больных ММ, отрицательно сказывается на ее клиническом течении, т. е. в прогностическом отношении имеет неблагоприятное значение. Хорошей иллюстрацией сказанному может служить одно из наблюдений обсуждаемой здесь работы, в котором моноклоновая гаммапатия быстро трансформировалась в ММ, а затем и в плазмоклеточный лейкоз. В итоге у 34-летнего пациента неблагоприятный исход заболевания был зафиксирован уже через полгода после постановки диагноза. Это касалось группы больных с впервые диагностированной ММ, несмотря на то что их клинический статус отличался от такового у пациентов с продолжительностью жизни 10 лет и более после установления диагноза. Сюда можно также присовокупить результаты изучения хромотрипсиса у больного ММ, когда проведению FISH и молекулярного исследования предшествовало предварительное оригинальное обогащение материала опухолевыми элементами [32]. В этом наблюдении с помощью метода FISH удалось установить только потерю короткого плеча одной хромосомы 17. В то же время по данным сравнительной геномной гибридизации были зарегистрированы более значительные приобретения и потери в этой хромосоме, попадающие под определение хромотрипсиса.

ОСТРЫЙ ЛИМФОБЛАСТНЫЙ ЛЕЙКОЗ

Важное место в изучении феномена хромотрипсиса занимают данные, полученные у больных острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ), при котором из-за характерного для этого вида лейкоза спонтанного возникновения дицентриков (хромосом с 2 центромерами) хромотрипсис встречается довольно часто. Из опубликованных данных следует, что внутривидовая амплификация одной из копий хромосомы 21 — *iAMP21* — встречается у 2 % больных ОЛЛ. Основой для ее образования может служить Робертсоновская транслокация — $rob(15;21)(q10;q10)c$ — и тесно связанная с ней хромотрипсис [18]. Поскольку эта ассоциация чрезвычайно специфична, риск возникновения маркера *iAMP21* у носителей Робертсоновской транслокации, по последним данным, может быть увеличен в 2700 раз. Специально проведенное исследование механизмов возникновения маркера *iAMP21* у больных с $rob(15;21)(q10;q10)c$ показало, что амплификация инициируется хромотрипсисом, который вовлекает в перестройки обе сестринские хроматиды. В случаях со врожденными $rob(15;21)(q10;q10)c$ пусковым моментом в образовании *iAMP21* был так называемый *breakage-fusion-bridge* механизм.

ОСТРЫЕ МИЕЛОИДНЫЕ ЛЕЙКОЗЫ

Исследования феномена хромотрипсиса у больных острыми миелоидными лейкозами (ОМЛ) немногочисленны. В одном из них [7] методом SNP были оценены копии ДНК от 311 больных. Наряду с различным характером множественных геномных нарушений выявлена тесная связь хромотрипсиса с мутационным статусом гена *TP53*. В другой работе [33] объектом исследования стали миелобласты от больных со вторичным ОМЛ. Это исследование позволило выявить множественные хромосомные нарушения, в т. ч. хромотрипсис-подобного характера, которые, по мнению ученых, могли быть связаны с измененной способностью опухолевых элементов к репарации поврежденной двуспиральной ДНК. В ходе дополнительного изучения этот феномен был подтвержден у 11 из 15 обследованных больных, причем степень его выраженности была больше при наличии в опухолевых элементах любых повреждений гена *TP53*. Другим важным моментом, объясняющим сохранение и увеличение хромосомных и геномных поломок у больных с предшествующим противоопухолевым лечением, может служить гиперэкспрессия гена *MYC*, что было доказано на материале, полученном от больных с трисомией 8. На основании этих данных было сделано заключение о важной роли онкогена *MYC* в выживании опухолевых клеток со множественными хромосомными и геномными нарушениями, что еще нуждается в специальном изучении.

МИЕЛОДИСПЛАСТИЧЕСКИЕ СИНДРОМЫ

Молекулярно-биологических исследований, направленных на выявление и характеристику хромотрипсиса при МДС, пока проведено недостаточно. Важный прорыв в этой области был сделан недавно чешскими исследователями, которые на большой группе впервые выявленных больных со сложным кариотипом, включающим делеции длинного плеча хромосомы 5 (5q), обнаружили строго локализованные множественные обмены хромосом и генома у 74 (47 %) из 157 включенных в работу пациентов [34]. По их данным, самой нестабильной в геноме была хромосома 5. При этом неожиданным выводом исследования оказалось то, что общая выживаемость у больных МДС с хромотрипсисом и без такового не отличались.

Вслед за этой работой было опубликовано еще несколько сообщений, содержащих описание отдельных случаев феномена хромотрипсиса при МДС [4, 35]. В одной из них речь шла о редком сочетании МДС с муковисцидозом, при котором имели место множественные повреждения одной и той же хромосомы 7 [35].

ДИФFUЗНАЯ В-КРУПНОКЛЕТОЧНАЯ ЛИМФОМА

Изучение феномена хромотрипсиса у больных с неходжкинскими лимфомами (НХЛ) пока находится в начальной стадии. В доступной нам литературе было найдено только одно наблюдение похожего феномена

при вторичной диффузной В-крупноклеточной лимфоме, в котором тотальное секвенирование конечной спаренной ДНК провести не удалось [8]. Тем не менее описание наблюдения соответствует понятию хромоанагенеза, которое объединяет в единое целое и распад хромосом на фрагменты, и последующее их мозаичное воссоединение в составе новой или резко измененной хромосомы, как это имело место и в нашем наблюдении. В частности, в обсуждаемой работе хромосомный анализ обнаружил сложный кариотип, который включал в себя множественные числовые и структурные обмены, в т. ч. транслокации хромосом 3 и 7, вовлечение в перестройки областей генов *BCL6* и тяжелых цепей иммуноглобулинов (*IGH*). Непосредственным итогом всех этих повреждений генома стали перестройки хромосом 14, 7 и 22, которые были подтверждены методом FISH. Далее методом SNP у этого больного были установлены множественные перестройки в копиях ДНК, включающие хромосому 12, которые соответствовали феномену хромоанагенеза. На основании полученных данных делается вывод о сложности лимфогенеза и о важном месте в нем сложных хромосомных изменений.

ЛИМФОМА ХОДЖКИНА (ПЕРЕВИВАЕМАЯ КЛЕТОЧНАЯ ЛИНИЯ)

Заслуживающие внимания данные по лимфоме Ходжкина (ЛХ) получены недавно при анализе геномного профиля клеточных линий, полученных от этих больных [16]. Как показало FISH-исследование, в одной из этих линий (L-1236) амплифицированные хромосомные сегменты хромосом 3 и 9 были найдены в деривате хромосомы 6 и при этом они обнаруживали все признаки хаотически возникшей мутации. В роли одной из мишеней такого обмена выступил также ген *ABL1*, что, с одной стороны, привело к его гиперэкспрессии, с другой — к появлению выраженной фармакологической резистентности к основному блокатору тирозинкиназ — дазатинибу. Поскольку хромотрипсис в клеточных линиях ЛХ не является редкостью, напрашивается вывод, что они могут быть успешно использованы в дальнейшем для более глубокого исследования обсуждаемого здесь нового феномена и связанных с ним молекулярных механизмов онкогенеза [1].

ОПУХОЛИ РАЗЛИЧНОГО ГЕНЕЗА

Исследования феномена хромотрипсиса проводились как на клеточных линиях опухолей, так и непосредственно на образцах опухолевой ткани. Следует отметить, что из-за методических трудностей предпочтение отдавалось первым. Хромотрипсис был выявлен у 2–3 % больных со злокачественными новообразованиями различных локализаций [1], а также у 25 % пациентов с опухолями костей [36]. Анализ проведенных к настоящему времени исследований генетических и молекулярных механизмов возникновения хромотрипсиса в опухолях привел к убеждению, что феномен тесно связан с клеточным циклом, синтезом

ДНК [30] и образованием микроядер [37]. Кроме того, не последнее место в этом процессе занимают:

- а) присутствующие в клетках врожденные или приобретенные робертсоновские транслокации;
- б) мутации гена *TP53* [6, 7];
- в) укорочение (стирание) хромосомных теломер [1].

Большинство обнаруженных находок было сделано на перевиваемых клеточных линиях [1, 16, 38–40], что и предопределило основной порядок обсуждения материала.

В базовой работе по хромотрипсису [1] молекулярное исследование структуры копий ДНК, выполненное методом SNP, включило 746 перевиваемых клеточных линий. Показано, что 96 (13 %) из них имели по крайней мере одну хромосому с 50 геномными перестройками и более, причем в 18 (2,4 %) из 746 проанализированных клеточных линий профили копий ДНК были сходны с таковыми в ранее описанном наблюдении ХЛЛ. Далее оказалось, что изменения в копиях ДНК генома в этих наблюдениях касались всей хромосомы, ее плеча, теломерной или интерстициальной области. Хотя вид этих геномных изменений отличался в разных случаях, все же они были свойственны не единичным больным. В частности, однотипные изменения были отмечены в 4 линиях от больных с меланомой, в 3 — с мелкоклеточным раком легкого и глиомами, по 1 — с крупноклеточным раком легкого, опухолью пищевода, раком толстой кишки, почки и щитовидной железы. В описанных позднее клеточных линиях SCLC-21H и SNU-C1, полученных соответственно от больных мелкоклеточным раком легкого и раком толстой кишки, количество идентифицированных геномных обменов уже достигало 239, причем подавляющее большинство из них приходилось на хромосому 15. В свою очередь, в клеточных линиях из опухоли щитовидной железы и почки имело место 77 и 55 геномных обменов, которые затрагивали короткие плечи хромосом 9 и 5 соответственно. Конфигурация генома в этих клеточных линиях во многом соответствовала таковой у больной ХЛЛ. Узкая же направленность повреждений генома особенно наглядно была представлена в линии 8505C, где геномные обмены затрагивали теломерную часть короткого плеча хромосомы 9, что приводило к сближению большинства центромерных сегментов короткого (p) и всего длинного плеча (q) хромосомы 9.

Чтобы ответить на вопрос, возникают ли геномные обмены на одной родительской копии ДНК или на обеих, исследователи провели спектральный анализ хромосом из 3 клеточных линий. Одна из них (TK10), будучи гипердиплоидной, включала 6 родительских копий хромосомы 5. При этом кариотип включал 4 нормальных хромосомы 5 и 2 маленьких хромосомных деривата. По аналогии с клеточной линией 8505C две копии хромосомы 9 имели отмеченные выше укороченные плечи (p), а две других хромосомы этой пары никаких изменений не претерпевали. Вместе с тем ни один из трех кариотипов не обнаружил транслокаций, включающих отмеченные выше хромосомы-дериваты, что косвенно указывало

на внутривнутрихромосомное происхождение этих обменов. Кроме того, во всех клетках имели место цитогенетические изменения, которые (по данным спектрального кариотипа) свидетельствовали о вовлечении в обмены только одной родительской копии хромосомы. Чтобы подтвердить корректность этого заключения, авторы активно использовали различные по цвету FISH-пробы к 5 потенциально важным районам хромосомы 5. Они обнаружили воссоединения поломанных и инвертированных участков хромосом по типу «голова к голове» в регионах 32 Mb и 66 Mb (рис. 5). Подобные же инвертированные соединения были найдены в трех других областях генома, где они тесно соседствовали еще и с тандемной дупликацией. В итоге с помощью меченных разными красителями FISH-проб в клетках линии TK10 было выявлено 4 копии хромосомы 5 на клетку, причем в каждой клетке было зарегистрировано по 2 производных хромосомы 5, в которых все 5 флуоресцентных проб находились близко, что подтверждало данные ранее проведенного тотального секвенирования генома. Как оказалось, такие особенности его перестройки были свойственны всем изученным клеткам и достаточно убедительно указывали на наличие сложных геномных изменений по крайней мере у 2–3 % всех больных со злокачественными новообразованиями различной локализации.

Помимо перевиваемых клеточных линий феномен хромотрипсиса был успешно выявлен также в первичных биоптатах многих опухолей. В общей популяции онкологических больных частота феномена колеблется от 1 до 5 % [1, 38, 41]. Следует отметить, что между отдельными вариантами опухолей разница более существенная [4, 12, 42]. Высокая частота хромотрипсиса свойственна опухолям костей [1], раку молочной железы [42, 43], простаты [42, 44], кишечника [4, 9] и пищевода [13]. Реже этот феномен встречается при раке печени [42] и мочеполовой системы [4, 42, 45]. При опухолях мозга [7, 39, 40] и эпиндимоммах [4, 46] он наблюдается редко. Похоже, что частота хромотрипсиса определяется наличием в клетках больных повреждения гена *TP53*, что нагляднее всего демонстрируется при исследовании медуллобластом [47, 48].

ОПУХОЛИ КОСТЕЙ

Согласно данным изучения спектрального кариотипа в клетках остеосарком, довольно часто обнаруживались сложные хромосомные перестройки, вовлекающие в обмены хромосомы 8, 17 и 20 [49]. Наиболее часто хромотрипсис наблюдался при опухолях костей, что отмечалось и автором этого феномена [1]. В частности, хромотрипсис был выявлен у 20 больных с опухолями костей, в т. ч. у 9 с остеосаркомами и 11 с хондромами. У 5 из этих больных (3 — остеосаркома, 2 — хондрома) обнаружено большое количество собранных в кластеры обменов генома с признаками хромотрипсиса. У 4 больных перестройки генома касались обменов лишь нескольких хромосом, хотя количество идентифицированных приобретенных геномных обменов (147 на клетку) представляется

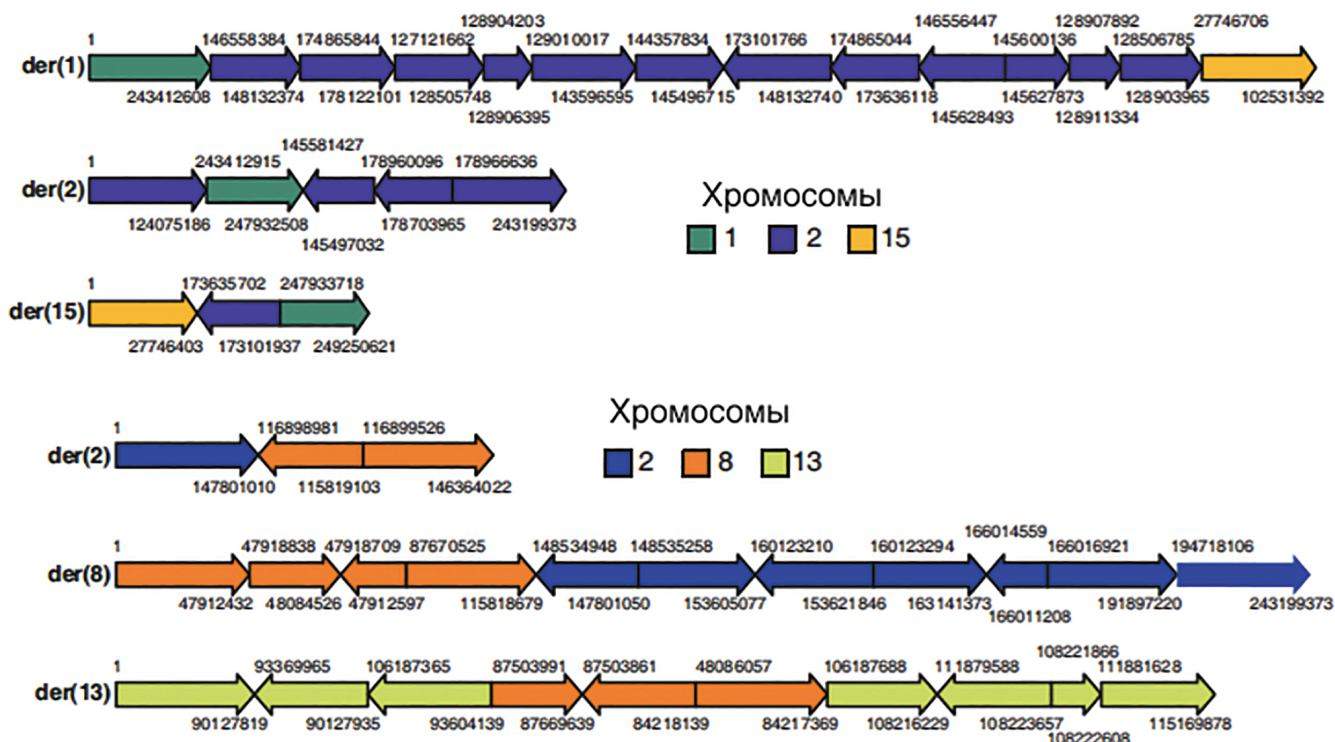


Рис. 5. Схематическое изображение перестроек хромосом 1, 2, 15 и 2, 8, 13 в двух наблюдениях хромотриписа (адаптировано из [76])

Fig. 5. Diagram of rearrangement of chromosomes 1, 2, 15 and 2, 8, 13 in two cases of chromothripsis (adapted from [76])

значительным. В эти обмены были вовлечены короткие или длинные плечи хромосом 3 (3q), 4 (4q), 7 (7q), 8 (8p) и 9 (9p). Как внутривхромосомные расценивались 49 из 147 обменов хромосом. Они обнаруживали ту же самую комбинацию описанных выше инвертированных и неинвертированных обменов. В образцах от 3 больных с остеосаркомами было идентифицировано 88, 86 и 24 обмена со сходной общей формой, изменением числа копий и обменов. В свою очередь, в образце другой хондромы было обнаружено 38 геномных обменов с пересекающимися областями 4 хромосом. Больные были в возрасте 9–64 лет.

Механизмы возникновения хромотриписа еще до конца неясны. Доминирующее к настоящему времени положение о месте в развитии хромотриписа какого-либо одного катастрофического молекулярного события у некоторых исследователей вызывает скепсис [2]. Очевидно поэтому при описании сложных геномных и хромосомных обменов наряду с хромотриписом все чаще стали пользоваться терминами «хромолепис» или «хромоанасинтез» [2, 8]. Хромолепис предполагает возможность множественных повреждений хромосом, а термин «хромоанасинтез» позволяет объединить в одном понятии и хаотический распад хромосом, и последующее вхождение фрагментов этого распада в состав новообразованных хромосомных структур.

МЕДУЛЛОБЛАСТОМЫ

На наш взгляд, исследования медуллобластом существенно укрепили признание вероятности хаотического распада генома с частичным вовлечением образовавшихся фрагментов хромосом в состав

новообразованных [7, 47]. Однако скоротечность этого события и возможность его возникновения в одной клетке у некоторых исследователей все еще вызывают сомнения [2, 50]. Несмотря на данное обстоятельство, возможность массивного повреждения генома в опухолях наряду с поэтапным формированием множественных хромосомных нарушений никем уже не оспаривается. Более того, считается доказанным, что массивные геномные нарушения находятся в тесной связи с повреждениями гена *TP53* [1, 6, 7]. Наиболее наглядно это положение было продемонстрировано у больных с медуллобластомами, часть из которых развивается на фоне врожденной мутации гена *TP53* (синдром Ли—Фраумени). Как оказалось, частота сложных геномных обменов у этой категории больных была отчетливо выше, чем при других злокачественных новообразованиях [7, 51].

ГЛИОМЫ И ГЛИОБЛАСТОМЫ

Самыми частыми первичными новообразованиями вещества мозга являются глиомы и глиобластомы [52]. На основании исследований опухолевой ткани среди них выделяют глиомы низкой (I и II) и высокой (III и IV) степени злокачественности. Кроме того, к глиомам высокой степени злокачественности относят глиобластому IV степени. Молекулярный анализ биоптатов выполнен у 94 больных, разделенных на 4 группы. Основой для деления на группы стали степень злокачественности (II–III vs IV) и тип гена *IDH* (неизменный vs мутантный). Преобладали мужчины. Среди вовлеченных в перестройки хромосомных областей оказалась зона гена *TP53*. Имевшая место прогрессия

глиом с мутантным геном *IDH* сопровождалась повышенной хромосомной нестабильностью и потерей хромосомы 7 с расположенным в ней геном рецептора эпидермального фактора роста (*EGFR*), а также участки длинного плеча хромосомы 10, включающие ген *PTEN*.

В другом исследовании [53] показано, что частота хромотриписиса в глиобластомах была намного выше (39 %), чем в других опухолях (9 %). При этом имели место важные молекулярные сдвиги, касающиеся генов *EGFR*, *MDM2*, *MDM4* и *CDK4*.

НЕЙРОБЛАСТОМЫ

Нейробластомы — это злокачественные опухоли нервной системы у детей, вовлекающие в патологический процесс симпатическую нервную систему. Как оказалось, приблизительно у половины детей опухоль подвергается спонтанной регрессии и лечение не требуется. В то же время течение заболевания в ряде случаев отличается выраженной агрессивностью и неблагоприятным прогнозом. Молекулярных исследований с использованием метода тотального секвенирования ДНК при нейробластомах пока проведено мало [54, 55]. Хотя мутаций ДНК в первой из этих работ было выявлено мало, хромотриписис-подобные изменения были обнаружены у 16 (18 %) из 87 больных с нейробластомой высокой степени злокачественности, что ассоциировалось с повреждением ряда ответственных за генез нервной ткани генов и плохим прогнозом. Интересно и то, что агрессивное течение большинства этих нейробластом не было связано с амплификацией гена *MYCN*. Таким образом, в геномном ландшафте нейробластом с агрессивным течением хромотриписис и повреждения ответственных за генез нейронов генов не являются случайными. В этом же убеждают результаты другого недавно выполненного исследования такого рода [55]. Феномен хромотриписиса был обнаружен у 3 из 4 обследованных больных с нейробластомами высокого риска, причем распад генома вовлекал хромосомы 5, 17 или 20 (по 1 хромосоме у каждого пациента).

ОПУХОЛИ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Исследований феномена хромотриписиса в биоптатах опухолей из молочной железы пока проведено немного [11, 56–58]. Тем не менее с помощью усовершенствованной молекулярной технологии при этой опухоли уже удалось продемонстрировать частые поломки хромосомы 17 в области выше ампликона *ERBB2*. Кроме того, оказалось, что в группе с прогностически неблагоприятным раком молочной железы хромотриписис или приравненные к нему варианты сложных нарушений хромосом имели место у 41 % пациенток, что значительно выше, чем при других локализациях рака. В дополнение к этому похожие на хромотриписис перестройки хромосом были отмечены также в ряде других работ [11]. В одной из них [58] полное геномное секвенирование было осуществлено в биоптатах метастазов 11 больных раком молочной железы. Характер выявленных геномных нарушений был различным. Часть из

них распределялась по всему геному, а другие оказались узко локализованными в нескольких хромосомах, что напоминало хромотриписис. Обмены чаще вовлекали места локализации генов, среди которых были *TP53*, *RB1*, *PTEN* и *ESR1*, что, по-видимому, способствовало опухолевой прогрессии. Важно и то, что характер геномных изменений в первичной опухоли и в метастазах у одной и той же пациентки был идентичным.

РАК ПРОСТАТЫ

Молекулярно-биологических исследований, направленных на выявление и характеристику хромотриписиса при раке простаты, пока немного [11, 59]. Самое большое из них включало изучение геномного профиля опухолевых клеток у 132 пациентов [11]. Хромотриписис был обнаружен у $\frac{1}{3}$ из них. Уровень хромотриписиса не увеличивался в поздних стадиях заболевания и, по-видимому, мало способствовал опухолевой прогрессии. Авторы не отметили каких-либо особенностей распределения поломок по хромосомам. В то же время выявлена определенная зависимость частоты обнаружения феномена хромотриписиса от размера хромосом [44]. При этом распределение связанных с хромотриписисом фрагментов хромосом не соответствовало установленным ранее местам повышенной их ломкости, но коррелировало с размером самой хромосомы.

РАК ЛЕГКОГО

Мелкоклеточный рак легкого составляет приблизительно 15 % среди больных со злокачественными новообразованиями легких. Он встречается у злостных курильщиков и часто заканчивается летальным исходом. Опухолевым клеткам свойственна экспрессия ряда нейроэндокринных маркеров [60]. Недавно выполненное полное геномное секвенирование у 110 больных мелкоклеточным раком легкого позволило выявить 2-аллельную инактивацию генов *TP53* и *RB1*, части из которых были присущи сложные геномные обмены. Феномен хромотриписиса был доказан только в 2 наблюдениях с неизменным геном *RB1*, что сопровождалось гиперэкспрессией в клетках циклина D1. Из этой работы следует, что повреждения в генах *TP53* и *RB1* характерны для данного вида рака. В то же время появились первые сообщения о возможности развития этого феномена у злостных курильщиков, страдающих другими видами рака легкого [61].

ОПУХОЛИ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

Анализ доступной нам литературы показал, что молекулярно-биологические исследования с использованием тотального секвенирования концевой спаренной ДНК или SNP были выполнены у больных с метастазами опухоли поджелудочной железы [62], с опухолями кишечника [63] и печени [64]. В первой работе [62] у 1 из 13 обследованных пациентов авторы обнаружили множество геномных обменов ($n = 41$), вовлекавших в перестройки хромосомы 1, 4, 10 и 14, что

объясняется позднее описанным ими же феноменом хромотрипсиса. Во второй работе [63] речь шла о больных с первичным и метастазирующим раком толстой кишки, у которых с помощью метода SNP авторы выявили феномен хромотрипсиса разной степени выраженности, что в части наблюдений приводило к обмену важных генов, в т. ч. *NOTCH2*, *EXO1* и *MLL3*. После экзомного секвенирования количество вовлеченных в перестройки генов достигло 24, включая гены *APC*, *KRAS*, *SMAD4* и *PIK3CA*. Сравнительный анализ соматических повреждений в образцах первичной опухоли и метастазах показал, что многие новообразованные в результате хромотрипсиса геномные кластеры, так же как изолированные обмены и точечные мутации, были представлены независимо в первичной опухоли либо в метастазах и, по-видимому, вовлекали не случайно, а специфически ответственные за канцерогенез гены. Наконец, в третьей работе [64] речь шла о раке печени, развившемся у одного из больных с хроническим гепатитом, при котором имели место хромотрипсис-подобные изменения с вовлечением в катастрофическое разрушение хромосомы 11.

ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ НОВООБРАЗОВАНИЯ ДРУГИХ ЛОКАЛИЗАЦИЙ

Отдельные случаи хромотрипсиса были опубликованы также при эпиндимоммах [4, 46] и ретинобластомах [65], а также при некоторых других, более редких вариантах опухолей [1]. В последнем случае связанные с хромотрипсисом повреждения генома затрагивали область гена *RB1*, что, по-видимому, и приводило к его инактивации.

ХРОМОТРИПСИС И РЕПРОДУКЦИЯ

Было показано, что хромотрипсис влияет на изменения генома зародышевых линий [66–70], в первую очередь в сперматогенезе [70]. С другой стороны, этот феномен был выявлен неоднократно на этапе пренатального диагноза [71], а также у практически здоровых родителей [72]. Следует отметить, что переданные потомству измененные хромотрипсисом хромосомы оказались ответственны за возникновение ряда тяжелых врожденных дефектов развития. Интересно, что ряд механизмов, ответственных за возникновение хромотрипсиса у лиц с конституциональными дефектами и при раке, оказался идентичным [73].

ЦИТОГЕНЕТИКА ХРОМОТРИПСИСА

К цитогенетическим проявлениям хромотрипсиса относятся многочисленные амплификации большой области хромосомы 21 [18], приводящие к образованию необычного маркера iAMP21, который имел место и у нашей больной. При этом было показано, что риск возникновения этого феномена возрастал в 2700 раз у носителей врожденной, редко встречающейся Робертсоновской транслокации *rob(15;21)(q10;q10)* [1], что в нашем наблюдении было исключено.

ОСНОВНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ХРОМОТРИПСИСА

Несмотря на большой клинический и экспериментальный материал, посвященный феномену хромотрипсиса, механизмы его возникновения и развития остаются неясными [50, 74]. Поскольку подавляющее число поломок ДНК при хромотрипсисе по своей сути является микрोगомологичным [45], есть все основания считать, что репарация возникших в клетке повреждений ДНК осуществляется путем негомологичного концевоего спаривания [75, 76], что успешно используется для его выявления. Что же касается тонких молекулярных механизмов, они различными исследовательскими группами трактуются по-разному. На наш взгляд, к настоящему времени лучше всего сформулирована концепция, согласно которой возникновение хромотрипсиса связано с образованием микроядер [1, 30, 37, 77–79]. Не ставится также под сомнение и возможность возникновения хромотрипсиса вследствие воздействия на ДНК и митоз клеток ионизирующего излучения и свободных радикалов [4, 14, 33, 73, 80]. Никем не оспаривается также вероятность участия в хромотрипсисе повторного образования в клетках хромосомных мостов и их разрывов, которые во многом обусловлены стиранием теломер [1, 81, 82]. При этом нельзя упускать из внимания возможность участия в возникновении хромотрипсиса повреждений в гене *TP53* [1, 6, 7, 42]. В свою очередь, данное обстоятельство может быть связано с возникновением дицентриков и образованием свойственных им анафазных хромосомных мостов. Поскольку в таких условиях содержащиеся две центромеры хромосомы во время растаскивания по дочерним ядрам способны разрываться, их естественное восстановление может сопровождаться появлением достаточно локализованных в пределах одной хромосомы множественных хромотрипсис-подобных геномных повреждений [81]. Согласно этой концепции, высокая частота хромотрипсиса у больных ОЛЛ, а также у лиц со врожденными Робертсоновскими транслокациями может объясняться имеющейся у них большой склонностью к образованию дицентриков, анафазных мостов, микроядер и т. д. [4, 18].

В целом из приведенных данных следует, что мутации, ответственные за сохранение целостности гена *TP53* у больных с доказанным феноменом хромотрипсиса, представлены довольно часто [1, 6, 7]. Одним из основных доказательств этого важного для онкологии положения может быть факт высокой частоты хромотрипсиса у больных с особым типом Sonic-Hedgehog медуллобластом (SHH-MB), при котором ген *TP53* является наследственно измененным. Кроме того, высокая вероятность рака и хромотрипсиса была отмечена у больных с синдромом Ли—Фраумени, при котором дефект гена *TP53* регистрируется даже в зародышевых линиях [7]. Изучавшие этот феномен исследователи с помощью метода SNP провели анализ материала медуллобластом четырех типов у 98 больных, причем 13 из них имели связанный с мутациями гена *TP53* хромотрипсис. У 11 из 13 пациентов диагностирована медуллобластома упомянутого SHH-MB-подтипа, причем в 10 из 11 случаев имели место мутации гена *TP53*. Как показал дальнейший анализ, мутации гена *TP53* в зародышевых линиях пациентов

с SSH-MB были обнаружены еще до хромотрипсиса. Кроме того, высокая частота ассоциаций массивных геномных обменов с повреждениями гена *TP53* отмечалась ранее у больных с различными локализациями рака [7], а также с опухолями системы крови [6, 32, 83].

ПЕРСПЕКТИВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ ИССЛЕДОВАНИЙ

Поскольку повреждения гена *TP53* часто предшествуют выявлению феномена хромотрипсиса, больные с такими нарушениями должны подвергаться углубленному молекулярному исследованию методом тотального секвенирования концевой двунитчатой ДНК или SNP. Другая группа кандидатов на исследование — это больные с необъяснимой экспрессией генов. В частности, речь может идти о пациентах с гиперэкспрессией гена *EVI1*, у которых вовлечение в перестройки локуса 3q26 на хромосомном уровне не выявлено [84]. Перспективным также представляется такое исследование в группе больных с амплификацией гена *MLL*, у которых отчетливой связи с видимыми под микроскопом повреждениями локуса 11q23 не прослеживается. Наконец, представляется оправданным проведение подобного анализа у пациентов со множественными нарушениями хромосом, которые нередко обнаруживаются только на этапе посттрансплантационных рецидивов [85, 86].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Из представленных данных становится очевидным, что феномен хромотрипсиса вызывает особый интерес у исследователей. Помимо солидных опухолей различных локализаций он был обнаружен у больных ХЛЛ, ММ, ОМЛ, МДС, ОЛЛ, ЛХ и НХЛ. Одним из ключевых моментов возникновения хромотрипсиса служит повреждаемый разными способами ген *TP53*. Совершенствование молекулярных технологий тотального секвенирования концевой двунитчатой ДНК с разработкой специальных наборов реактивов для упрощенного выявления феномена хромотрипсиса вселяет надежду на быстрый успех в различных областях онкологии и онкогематологии.

КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование не имело спонсорской поддержки.

ВКЛАД АВТОРОВ

Концепция и дизайн: Н.Н. Мамаев, Т.Л. Гиндина.

Сбор и анализ данных: Н.Н. Мамаев, Т.Л. Гиндина, Э.Г. Бойченко.

Предоставление материалов исследования: Н.Н. Мамаев, Т.Л. Гиндина, Э.Г. Бойченко.

Подготовка рукописи: Н.Н. Мамаев, Т.Л. Гиндина.

Окончательное одобрение рукописи: Н.Н. Мамаев, Т.Л. Гиндина, Э.Г. Бойченко.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Stephens PJ, Greenman CD, Fu B, et al. Massive genomic rearrangement acquired in a single catastrophic event during cancer development. *Cell*. 2011;144(1):27–40. doi: 10.1016/j.cell.2010.11.055.
- Righolt C, Mai S. Shattered and stitched chromosomes – chromothripsis and chromoanagenesis – manifestation of a new chromosome crisis. *Genes Chromos Cancer*. 2012;51(11):975–81. doi: 10.1002/gcc.21981.
- Tan L, Xu L-H, et al. Small Lymphocytic Lymphoma/Chronic lymphocytic leukemia with chromothripsis in an old woman. *Chin Med J*. 2015;128(7):985–7. doi: 10.4103/0366-6999.154329.
- de Pagter MS, Kloosterman WP. The diverse effects of complex chromosome rearrangements and chromothripsis in cancer development. In: BM Ghadimi, T Ried, eds. *Chromosomal Instability in Cancer Cells*. Recent Results in Cancer Research 200. Switzerland: Springer International Publishing; 2015. pp. 165–93. doi: 10.1007/978-3-319-20291-4_8.
- Magrangeas F, Avet-Loiseau H, Munshi NC, et al. Chromothripsis identifies a rare and aggressive entity among newly diagnosed multiple myeloma patients. *Blood*. 2011;118(3):675–8. doi: 10.1182/blood-2011-03-344069.
- Pei J, Jhanwar SC, Testa J R. Chromothripsis in a case of TP53-deficient chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Res Rep*. 2012;1(1):4–6. doi: 10.1016/j.lrr.2012.09.001.
- Rausch T, Jones DT, Zapatka M, et al. Genome sequencing of pediatric medulloblastoma links catastrophic DNA rearrangements with TP53 mutations. *Cell*. 2012;148(1–2):59–71. doi: 10.1016/j.cell.2011.12.013.
- Ortega V, Chaubey A, Mendiola C, et al. Complex chromosome rearrangements in B-cell lymphoma: Evidence of chromoanagenesis? A case report. *Neoplasia*. 2016;18(4):223–8. doi: 10.1016/j.neo.2016.02.004.
- Govind SK, Zia A, Hennings-Yeomans PH, et al. ShatterProof: operational detection and quantification of chromothripsis. *BMC Bioinform*. 2014;15(1):78. doi: 10.1186/1471-2105-15-78.
- Korbel JO, Campbell PJ. Criteria for inference of chromothripsis in cancer genomes. *Cell*. 2013;152(6):1226–36. doi: 10.1016/j.cell.2013.02.023.
- Baca SC, Prandi D, Lawrence MS, et al. Punctuated evolution of prostate cancer genomes. *Cell*. 2013;153(3):666–77. doi: 10.1016/j.cell.2013.03.021.
- Kloosterman WP, Koster J, Molenaar JJ. Prevalence and clinical implications of chromothripsis in cancer genomes. *Curr Opin Oncol*. 2014;26(1):64–72. doi: 10.1097/CCO.0000000000000038.
- Nones K, Waddell N, Wayte N, et al. Genomic catastrophes frequently arise in esophageal adenocarcinoma and drive tumorigenesis. *Nat Commun*. 2014;5:5224. doi: 10.1038/ncomms6224.
- Maher CA, Wilson RK. Chromothripsis and human disease: piecing together the shattering process. *Cell*. 2012;148(1–2):29–32. doi: 10.1016/j.cell.2012.01.006.
- Alves TI, Hiltmann S, Hartjes T, et al. Gene fusions by chromothripsis of chromosome 5q in the VCaP prostate cancer cell line. *Hum Genet*. 2013;132:709–13. doi: 10.1007/s00439-013-1308-1.
- Nagel S, Mever C, Quantmeier H, et al. Chromothripsis in Hodgkin lymphoma. *Genes Chromos Cancer*. 2013;52(8):791–7. doi: 10.1002/gcc.22069.
- Salaverria I, Martin-Garcia D, Lopez C, et al. Detection of chromothripsis-like patterns with a custom array platform for chronic lymphocytic leukemia. *Genes Chromos Cancer*. 2015;54(11):668–80. doi: 10.1002/gcc.22277.
- Li Y, Schwaab C, Ryan SL, et al. Constitutional somatic rearrangement of chromosome 21 in acute lymphoblastic leukemia. *Nature*. 2014;508(7494):98–102. doi: 10.1038/nature13115.
- de Pagter MS, van Roosmalen MJ, Baas AF, et al. Chromothripsis in healthy individuals affects multiple protein-coding genes and can result in severe congenital abnormalities in offspring. *Am J Hum Genet*. 2015;96(4):651–6. doi: 10.1016/j.ajhg.2015.02.005.
- Bignell GR, Greenman CD, Davies H, et al. Signatures of mutation and selection in the cancer genome. *Nature*. 2010;463(7283):893–8. doi: 10.1038/nature08768.
- Adhvaryu SG, Vyas RC, Jani KH, et al. Complex translocation involving chromosomes #1, #9, and #22 in a patient with chronic myelogenous leukemia. *Cancer Genet Cytogenet*. 1988;32(2):277–80. doi: 10.1016/0165-4608(88)90291-9.
- Kadam PR, Nanjangud GJ, Advani SH. The occurrence of variant Ph translocations in chronic myeloid leukemia (CML): a report of six cases. *Hematol Oncol*. 1990;8(6):303–12. doi: 10.1002/hon.2900080602.
- Fitzgerald PH, Morris CM. Complex chromosomal translocations in the Philadelphia chromosome leukemias. Serial translocations or a concerted genomic rearrangement. *Cancer Genet Cytogenet*. 1991;57(2):143–51. doi: 10.1016/0165-4608(91)90145-k.

24. Nishi Y, Akiyama K, Korf BR. Characterization of N-myc amplification in a human neuroblastoma cell line by clones isolated following the phenol emulsion reassociation technique and by hexagonal field gel electrophoresis. *Mamm Genome*. 1992;2(1):11–20. doi: 10.1007/bf00570436.
25. Cowell JK. Double minutes and homogeneously staining regions: gene amplification in mammalian cells. *Annu Rev Genet*. 1982;16(1):21–59. doi: 10.1146/annurev.ge.16.120182.000321.
26. Cowell JK, Miller OJ. Occurrence and evolution of homogeneously staining regions may be due to breakage-fusion-bridge cycles following telomere loss. *Chromosoma*. 1983;88(3):2016–21. doi: 10.1007/bf00285623.
27. Shimizu N, Shindaki K, Kaneko-Sasaguri Y, et al. When, where and how the bridge breaks: anaphase bridge breakage plays a crucial role in gene amplification and HSR generation. *Exp Cell Res*. 2005;302(2):233–43. doi: 10.1016/j.yexcr.2004.09.001.
28. Shimizu N. Extra chromosomal double minutes and chromosomal homogeneously staining regions as probes for chromosome research. *Cytogenet Genome Res*. 2009;124(3–4):312–26. doi: 10.1159/000218135.
29. Bignell GR, Santarius Th, Pole JCM, et al. Architectures of somatic genomic rearrangement in human cancer amplicons at sequence-level resolution. *Genome Res*. 2007;17(9):1296–303. doi: 10.1101/gr.6522707.
30. Crasta K, Ganem NJ, Dagher R, et al. DNA breaks and chromosome pulverization from errors in mitosis. *Nature*. 2012;482(7383):53–8. doi: 10.1038/nature10802.
31. Bassaganyas L, Bea S, Escarami G, et al. Sporadic and reversible chromothripsis in chronic lymphocytic leukemia revealed by longitudinal genomic analysis. *Leukemia*. 2013;27(12):2376–9. doi: 10.1038/leu.2013.127.
32. Zehentner BK, Hartmann L, Johnson KRT, et al. Array-based karyotyping in plasma cell neoplasia after plasma cell enrichment increases detection of genomic aberrations. *Am J Clin Pathol*. 2012;138(4):579–89. doi: 10.1309/ajcpkw31baimvgst.
33. Jacoby MA, de Jesus Pizarro R, Shao J, et al. The DNA double-strand break response is abnormal in myeloblasts from patients with therapy-related acute myeloid leukemia. *Leukemia*. 2014;28(6):1242–51. doi: 10.1038/leu.2013.368.
34. Zemanova Z, Michalova K, Buryova H, et al. Involvement of deleted chromosome 5 in complex chromosomal aberrations in newly diagnosed myelodysplastic syndromes (MDS) is correlated with extremely adverse prognosis. *Leukemia Res*. 2014;38(5):537–44. doi: 10.1016/j.leukres.2014.01.012.
35. Agrawal A, Modi A, Alagusundaramoorthy SS, et al. Chromothripsis: Basis of a concurrent unusual association between myelodysplastic syndrome and primary ciliary dyskinesia. *Case Rep Hematol*. 2014;1–5. doi: 10.1155/2014/149878.
36. Forment JV, Kaidi A, Jackson SP. Chromothripsis and cancer: causes, and consequences of chromosome shattering. *Nat Rev Cancer*. 2012;12(10):663–70. doi: 10.1038/nrc3352.
37. Zhang CZ. Chromothripsis from DNA damage in micronuclei. *Nature*. 2015;522(7555):179–84. doi: 10.1038/nature14493.
38. Kim TM, Ruibin Xi, Lovelace J, et al. Functional genomic analysis of chromosomal aberrations in a compendium of 8000 cancer genomes. *Genome Res*. 2013;23(2):217–27. doi: 10.1101/gr.140301.112.
39. Malhotra A, Lindberg M, Faust GG, et al. Breakpoint profiling of 84 cancer genomes reveals numerous complex rearrangements spawned by homology-independent mechanisms. *Genome Res*. 2013;23(5):762–76. doi: 10.1101/gr.143677.112.
40. Yang L, Luquette LJ, Gehlenborg N, et al. Diverse mechanisms of somatic structural variations in human cancer genomes. *Cell*. 2013;53(4):919–29. doi: 10.1016/j.cell.2013.04.010.
41. Zack T, Luquette LJ, Gehlenborg N, et al. Pan-cancer patterns of somatic copy number alteration. *Nat Genet*. 2013;45(10):1134–40. doi: 10.1016/j.cell.2013.04.010.
42. Cai H, Kumar N, Bagheri HC, et al. Chromothripsis-like patterns are recurring but heterogeneously distributed features in a survey of 22,347 cancer genome screens. *BMC Genomics*. 2014;15(1):82–95. doi: 10.1186/1471-2164-15-82.
43. Przybytkowski E, Lenkiewicz E, Barrett MT, et al. Chromosome-breakage genomic instability and chromothripsis in breast cancer. *BMC Genomics*. 2014;15(1):579. doi: 10.1186/1471-2164-15-579.
44. Kovtun IV, Murphy SJ, Johnson SH, et al. Chromosomal catastrophe is a frequent event in clinically insignificant prostate cancer. *Oncotarget*. 2015;6(30):29087–96. doi: 10.18632/oncotarget.4900.
45. Morrison CD, Liu P, Wolozynska-Read A, et al. Whole-genome sequencing identifies genomic heterogeneity at a nucleotide and chromosomal level in bladder cancer. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2014;111(6):E672–81. doi: 10.1073/pnas.1313580111.
46. Fukuoka K, Fukushima S, Yamashita S, et al. Molecular classification of ependymomas in a Japanese cohort. *Neuro-Oncology*. 2015;17(Suppl 3):iii6. doi: 10.1093/neuonc/nov061.21.
47. Jones DT, Jager N, Kool M, et al. Dissecting the genomic complexity underlying medulloblastoma. *Nature*. 2012;488(7409):100–5. doi: 10.1038/nature11284.
48. Kool M, Jones DT, Jager N, et al. Genome sequencing of SHH medulloblastoma predicts genotype-related response to smoothened inhibition. *Cancer Cell*. 2014;25(3):393–405. doi: 10.1016/j.ccr.2014.02.004.
49. Bayani J, Zielenska M, Pandita A, et al. Spectral karyotyping identifies recurrent complex rearrangements of chromosomes 8, 17, and 20 in osteosarcomas. *Genes Chromos Cancer*. 2003;36(1):7–16. doi: 10.1002/gcc.10132.
50. Ivkov R, Bunz F. Pathways to chromothripsis. *Cell Cycle*. 2015;14(18):2886–90. doi: 10.1080/15384101.2015.1068483.
51. Northcott PA, Shih DJH, Peacock J, et al. Subgroup-specific structural variation across 1,000 medulloblastoma genomes. *Nature*. 2012;488(7409):49–56. doi: 10.1038/nature11327.
52. Cohen A, Sato M, Aldape K, et al. DNA copy number analysis of Grade II-III and Grade IV gliomas reveals differences in molecular ontogeny including chromothripsis associated with IDH mutation status. *Acta Neuropathol Commun*. 2015;3(1):34. doi: 10.1186/s40478-015-0213-3.
53. Furgason JM, Koncar RF, Sharon K, et al. Whole genome sequence analysis links chromothripsis to EGFR, MDM2, MDM4, and CDK4 amplification in glioblastoma. *Oncoscience*. 2015;2(7):618–28. doi: 10.18632/oncoscience.178.
54. Molenaar JJ, Koster J, Zwijnenburg DA, et al. Sequencing of neuroblastoma identifies chromothripsis and defects in neurogenesis genes. *Nature*. 2012;483(7391):589–93. doi: 10.1038/nature10910.
55. Peifer M, Hirtwig F, Roels F, et al. Telomerase activation by genomic rearrangements in high-risk neuroblastoma. *Nature*. 2015;526(7575):700–4. doi: 10.1038/nature14980.
56. Natrajan R, Mackay A, Lambros MB, et al. A whole-genome massively parallel sequencing analysis of BRCA1 mutant oestrogen receptor-negative and -positive breast cancers. *J Pathol*. 2012;227(1):29–41. doi: 10.1002/path.4003.
57. Nik-Zeinat B, Alexandrov LB, Wedge DC, et al. Mutational processes molding the genomes of 21 breast cancers. *Cell*. 2012;149(6):979–93. doi: 10.1016/j.cell.2012.04.024.
58. Tang M-H, Dahlgren M, Brueffer C, et al. Remarkable similarities of chromosomal rearrangements between primary human breast cancers and matched distant metastases as revealed by whole-genome sequencing. *Oncotarget*. 2015;6(35):37169–84. doi: 10.18632/oncotarget.5951.
59. Wu C, Wyatt AW, McPherson A, et al. Polygene fusion transcripts and chromothripsis in prostate cancer. *Genes Chromos Cancer*. 2012;51(12):1144–53. doi: 10.1002/gcc.21999.
60. George J, Lim JS, Jang SJ, et al. Comprehensive genomic profiles of small cell lung cancer. *Nature*. 2015;524(7563):47–53. doi: 10.1038/nature14664.
61. Govindan R, Ding L, Griffith M, et al. Genomic landscape of Non-small cell lung cancer in smokers and never-smokers. *Cell*. 2012;150(6):1121–34. doi: 10.1016/j.cell.2012.08.024.
62. Campbell PJ, Yachida S, Mudie, et al. The patterns and dynamics of genomic instability in metastatic pancreatic cancer. *Nature*. 2010;467(7319):1109–13. doi: 10.1038/nature09460.
63. Kloosterman WP, Hoogstraal M, Paling O, et al. Chromothripsis is a common mechanism driving genomic rearrangements in primary and metastatic colorectal cancer. *Genome Biol*. 2011;12(10):R103. doi: 10.1186/gb-2011-12-10-r103.
64. Jiang Z, Jhunjunwala S, Liu J, et al. The effects of hepatitis B virus integration into the genomes of hepatocellular carcinoma patients. *Genome Res*. 2012;22(4):593–601. doi: 10.1101/gr.133926.111.
65. McEvoy J, Nagahawatte P, Finkelstein D, et al. RB1 gene inactivation by chromothripsis in human retinoblastoma. *Oncotarget*. 2014;5(2):438–50. doi: 10.18632/oncotarget.1686.
66. Kloosterman WP, Guryev V, van Roosmalen M, et al. Chromothripsis as a mechanism driving complex de novo structural rearrangements in the germline. *Hum Mol Genet*. 2011;20(10):1916–24. doi: 10.1093/hmg/ddr073.
67. Chiang C, Jacobsen JC, Ernst C, et al. Complex reorganization and predominant non-homologous repair following chromosomal breakage in karyotypically balanced germline rearrangements and transgenic integration. *Nat Genet*. 2012;44(4):390–7. doi: 10.1038/ng.2202.
68. Madan K. Balanced complex chromosome rearrangements: reproductive aspects. A review. *Am J Med Genet*. 2012;158A(4):947–63. doi: 10.1002/ajmg.a.35220.
69. Pellestor F. Chromothripsis: how does such a catastrophic event impact human reproduction? *Hum Reprod*. 2014;29(3):388–93. doi: 10.1093/humrep/deu003.
70. Weckselblatt B, Hermetz KE, Rudd MK. Unbalanced translocations arise from diverse mutational mechanisms including chromothripsis. *Genome Res*. 2015;25(7):937–47. doi: 10.1101/gr.191247.115.
71. Macera MJ, Sobrino A, Levy B, et al. Prenatal diagnosis of chromothripsis, with nine breaks characterized by karyotyping, FISH, microarray and whole-genome sequencing. *Prenat Diagn*. 2015;35(3):299–301. doi: 10.1002/pd.4456.
72. de Pagter MS, van Roosmalen MJ, Baas AF, et al. Chromothripsis in healthy individuals affects multiple protein-coding genes and can result in severe congenital abnormalities in offspring. *Am J Hum Genet*. 2015;96(4):651–6. doi: 10.1016/j.ajhg.2015.02.005.
73. Kloosterman WP, Cuppen E. Chromothripsis in congenital disorders and cancer: similarities and differences. *Curr Opin Cell Biol*. 2013;25(3):341–8. doi: 10.1016/j.celb.2013.02.008.
74. Poot M, Haaf T. Mechanisms of origin, phenotypic effects and diagnostic implications of complex chromosome rearrangements. *Mol Syndromol*. 2015;6(3):110–34. doi: 10.1159/000438812.
75. Liu P, Erez A, Nagamani SCS, et al. Chromosome catastrophes involve replication mechanisms generating complex genomic rearrangements. *Cell*. 2011;146(6):889–903. doi: 10.1016/j.cell.2011.07.042.
76. Kloosterman WP, Tavakoli-Yaraki M, van Roosmalen MJ, et al. Constitutional chromothripsis rearrangements involve clustered double-stranded DNA breaks and nonhomologous repair mechanisms. *Cell Rep*. 2012;1(6):648–55. doi: 10.1016/j.celrep.2012.05.009.
77. Hatch EM, Fischer AH, Deerinck ThJ, Hetzer MW. Catastrophic nuclear envelope collapse in cancer cell micronuclei. *Cell*. 2013;154(1):47–60. doi: 10.1016/j.cell.2013.06.007.

- 78.** Zhang CZ, Leibowitz ML, Pellman D. Chromothripsis and beyond: rapid genome evolution from complex chromosomal rearrangements. *Genes Dev.* 2013;27(23):2513–30. doi: 10.1101/gad.229559.113.
- 79.** Morishita M, Muramatsu T, Suto Y, et al. Chromothripsis-like chromosomal rearrangements induced by ionizing radiation using proton microbeam irradiation system. *Oncotarget.* 2015;7(9):10182–92. doi: 10.18632/oncotarget.7186.
- 80.** Holland AJ, Cleveland DW. Mechanisms and consequences of localized, complex chromosomal rearrangements in cancer and developmental diseases. *Nat Med.* 2012;18(11):1630–8. doi: 10.1038/nm.2988.
- 81.** Sorzano CO, Pascual-Montano A, Sanchez de Diego A, et al. Chromothripsis: breakage-fusion-bridge over and over again. *Cell Cycle.* 2013;12(13):2016–23. doi: 10.4161/cc.25266.
- 82.** Mardin BR, Drinas AP, Waszak SM, et al. A cell-based model system links chromothripsis with hyperploidy. *Mol System Biol.* 2015;11(9):828–41. doi: 10.15252/msb.20156505.
- 83.** Zainuddin N, Murray F, Kanduri M, et al. TP53 mutations are infrequent in newly diagnosed chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Res.* 2011;35(2):272–4. doi: 10.1016/j.leukres.2010.08.023.
- 84.** Мамаев Н.Н., Горбунова А.В., Гиндина Т.Л. и др. Лейкозы и миелодиспластические синдромы с высокой экспрессией гена EVI1: теоретические и клинические аспекты. *Клиническая онкогематология.* 2012;5(4):361–4. [Mamaev NN, Gorbunova AV, Gindina TL, et al. Leukemias and myelodysplastic syndromes with high expression of EVI1: theoretical and clinical aspects. *Klinicheskaya onkogematologiya.* 2012;5(4):361–4. (In Russ)]
- 85.** Гиндина Т.Л., Мамаев Н.Н., Бархатов И.М. и др. Сложные повреждения хромосом у больных с рецидивами острых лейкозов после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. *Терапевтический архив.* 2012;8:61–6. [Gindina TL, Mamaev NN, Barkhatov IM, et al. Complex chromosome damages in patients with recurrent acute leukemias after allogeneic hematopoietic stem cell transplantations. *Terapevticheskii arkhiv.* 2012;8:61–6. (In Russ)]
- 86.** Гиндина Т.Л., Мамаев Н.Н., Николаева Е.Н. и др. Анализ хромосомных нарушений у детей и подростков с посттрансплантационными рецидивами острых лейкозов. *Клиническая онкогематология.* 2015;8(4):420–7. doi: 10.21320/2500-2139-2015-8-4-420-427. [Gindina TL, Mamaev NN, Nikolaeva EN, et al. Analysis of Karyotype Aberrations in Children and Adolescents with Post-Transplantation Relapses of Acute Leukemia. *Clinical oncohematology.* 2015;8(4):420–7. doi: 10.21320/2500-2139-2015-8-4-420-427. (In Russ)]
- 87.** Mackinnon RN, Campbell LJ. Chromothripsis under the microscope: a cytogenetic perspective of two cases of AML with catastrophic chromosome rearrangement. *Cancer Genet.* 2013;206(6):238–51. doi: 10.1016/j.cancergen.2013.05.021.
-