

© 2025 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ
им. Дмитрия Рогачева»
Минздрава России
Поступила 31.01.2025
Принята к печати 21.02.2025



EDN: VYATZD

Контактная информация:

Гаскова Марина Владимировна,
врач клинической лабораторной
диагностики лаборатории цитогенетики
и молекулярной генетики ФГБУ «НМИЦ
ДГОИ им. Дмитрия Рогачева»
Минздрава России
Адрес: 117997, Москва,
ул. Саморы Машела, 1
E-mail: gaskova.marina@dgoi.ru

DOI: 10.24287/1726-1708-2025-24-1-50-57

Острый мегакариобластный лейкоз с мутациями в гене *GATA1* у детей без синдрома Дауна

М.В. Гаскова, Ю.В. Ольшанская, З.А. Абашидзе, Е.А. Зеркаленкова, И.И. Калинина,
Д.А. Венёв, О.И. Солдаткина, А.Н. Казакова, Л.А. Хачатрян, К.А. Воронин, М.Э. Дубровина,
С.А. Плясунова, А.А. Семченкова, С.А. Кашпор, Е.В. Михайлова, А.М. Попов, М.А. Масчан,
Г.А. Новичкова, А.А. Масчан

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии,
онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

Острый мегакариобластный лейкоз (ОМКЛ) составляет 4–15% детских острых миелоидных лейкозов, чаще встречаясь у детей с синдромом Дауна (СД). ОМКЛ при СД (СД-ОМКЛ) характеризуется мутациями в гене *GATA1*, отсутствием рекуррентных транслокаций и высокой чувствительностью к полихимиотерапии. У детей без СД ОМКЛ демонстрирует высокое генетическое разнообразие, в том числе у таких пациентов встречается биологически и клинически схожий с СД-ОМКЛ вариант ОМКЛ, также характеризующийся мутациями в гене *GATA1* и отсутствием известных химерных транскриптов. Трисомия 21 носит при этом соматический характер, т. е. определяется только в лейкоэмических клетках. Это так называемые Даун-подобные (Down syndrome-like) ОМКЛ. С целью подробнее охарактеризовать Даун-подобные ОМКЛ мы проанализировали клинико-гематологические характеристики, генетический профиль и ответ на терапию 65 пациентов с ОМКЛ без фенотипических признаков СД. Данное исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России. Мутация в гене *GATA1* была обнаружена в 14 (21%) случаях. Все 14 пациентов имели подтвержденную соматическую трисомию 21 в бластных клетках. Бластные клетки в этих случаях имели схожий с СД-ОМКЛ набор дополнительных мутаций и хромосомных аномалий. Показатели выживаемости в исследованной когорте были достоверно выше, чем у пациентов без *GATA1*. Таким образом, все пациенты с ОМКЛ должны быть исследованы на присутствие мутаций в гене *GATA1* для более точного прогнозирования ответа на терапию.

Ключевые слова: острый мегакариобластный лейкоз, синдром Дауна, мутации *GATA1*

Гаскова М.В. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2025; 24 (1): 50–7.
DOI: 10.24287/1726-1708-2025-24-1-50-57

© 2025 by «D. Rogachev NMRCPHOI»

Received 31.01.2025
Accepted 21.02.2025

Pediatric non-Down syndrome acute megakaryoblastic leukemia with *GATA1* mutations

M.V. Gaskova, Yu.V. Olshanskaya, Z.A. Abashidze, E.A. Zerkalnikova, I.I. Kalinina, D.A. Venyov,
O.I. Soldatkina, A.N. Kazakova, L.A. Khachatryan, K.A. Voronin, M.E. Dubrovina, S.A. Plyasunova,
A.A. Semchenkova, S.A. Kashpor, E.V. Mikhailova, A.M. Popov, M.A. Maschan, G.A. Novichkova, A.A. Maschan

The Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology of Ministry
of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

Acute megakaryoblastic leukemia (AMKL) accounts for 4–15% of childhood acute myeloid leukemia and most often affects children with Down syndrome (DS). AMKL with DS (DS-AMKL) is characterized by mutations in the *GATA1* gene, the absence of recurrent translocations and high sensitivity to multi-agent chemotherapy. In children without DS, AMKL demonstrates high genetic diversity: for example, such patients can have a variant that is biologically and clinically similar to DS-AMKL and is also characterized by mutations in the *GATA1* gene and the absence of known fusion transcripts. Trisomy 21 is somatic, i.e. it can be detected only in leukemic cells. This is the so-called DS-like AMKL. To better characterize DS-like AMKL, we analyzed clinical and hematological characteristics, genetic profiles, and response to therapy in 65 patients with AMKL without phenotypic features of DS. The study was approved by the Independent Ethics Committee and the Scientific Council of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology. A mutation in the *GATA1* gene was detected in 14 (21%) patients. All 14 patients had confirmed somatic trisomy 21 in blast cells. In these cases, blast cells had a profile of additional mutations and chromosomal abnormalities that was similar to DS-AMKL. Survival rates in the cohort of interest were significantly higher than in the patients without *GATA1* mutations. Thus, all patients with AMKL should be tested for mutations in the *GATA1* gene to more accurately predict their response to therapy.

Key words: acute megakaryoblastic leukemia, Down syndrome, *GATA1* mutations

Gaskova M.V., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology 2025; 24 (1): 50–7.
DOI: 10.24287/1726-1708-2025-24-1-50-57

Острый мегакариобластный лейкоз (ОМКЛ) – заболевание, обусловленное избыточной пролиферацией злокачественных мегакариоцитарных предшественников, в основе которой лежит последовательное возникновение различных генетических событий, которые оказывают содружественное в отношении аномального мегакариопоэза влияние. У детей ОМКЛ составляет 5–15% всех

острых миелоидных лейкозов (ОМЛ), с наибольшей частотой встречаясь у детей до 2 лет [1, 2]. При синдроме Дауна (СД) ОМКЛ (СД-ОМКЛ) встречается в 60% острых лейкозов [3–5].

У пациентов с СД фундаментальными кооперирующими генетическими событиями, лежащими в основе развития ОМКЛ, являются конституциональная трисомия 21 и соматические мутации в гене *GATA1*.

Наличие трисомии 21 нарушает баланс гемопоэтических стволовых клеток печени плода, приводя к увеличению числа эритромегакариоцитарных предшественников, увеличению их размера и изменениям иммунофенотипических характеристик [6]. Эти изменения предшествуют приобретению мутации в гене *GATA1*. При трисомии 21 помимо увеличения количества нарушается и дифференцировка мегакариоцитов, и в крови плода наблюдается снижение числа тромбоцитов. Это позволяет предположить, что трисомия 21 сама по себе вызывает дисмегакариоцитопоз и неэффективный тромбоцитопоз. Молекулярные основы этих изменений остаются малоизученными, однако отмечается повышенная экспрессия генов, локализующихся на 21-й хромосоме: *ERG*, *DYRK1*, *RUNX1* и *ETS2*, которые являются важными участниками мегакариоцитопоза [7, 8].

Клетки-предшественники с трисомией 21 и мутациями *GATA1* обладают большей пролиферативной способностью по сравнению с нормальными гемопоэтическими предшественниками в печени плода на той же стадии развития. Ген *GATA1*, располагающийся на хромосоме X, является транскрипционным фактором и также играет ключевую роль в дифференцировке эритроцитов и тромбоцитов, в норме подавляя пролиферацию их предшественников [9]. Мутации во втором экзоне *GATA1* приводят к экспрессии укороченного белка *GATA1s* без N-концевого транскрипционного домена. Предполагается, что потеря этого домена способствует бесконтрольной пролиферации мегакариоцитов.

Исследования *in vitro* продемонстрировали, что при СД-ОМКЛ бластные клетки более чувствительны к некоторым химиотерапевтическим препаратам, в том числе к citarabinу и даунорубину. При СД-ОМКЛ уровень продукции активного внутриклеточного метаболита citarabина, арабинофуранозилцитозин трифосфата, бластными клетками после инкубации с 3H-ara-C существенно выше, чем в обычных бластных клетках при других вариантах ОМЛ [10]. Лимфоидные бласты от пациентов с СД при этом не имеют повышенной *in vitro* чувствительности к химиотерапии (ХТ) по сравнению с пациентами без СД [11, 12], свидетельствуя о том, что повышенная чувствительность к ХТ СД-ОМКЛ бластов связана с биологией данного типа острого лейкоза.

Кроме этого, было предположено, что фермент метаболического пути транссульфараии цистатион-β-синтаза, который кодируется геном *CBS*, расположенным в 21q22.3, и в норме катализирует конденсацию серина и гомоцистеина до цистатинина, также играет роль в гиперчувствительности к ХТ, косвенно влияя на метаболизм нуклеозидов (включая citarabin) [13].

ОМКЛ у пациентов без СД характеризуются высокой генетической гетерогенностью. В большинстве случаев выявляются структурные хромосомные перестройки, приводящие к образованию химерных генов, преимущественно с участием *KMT2A* и *NUP98*. Для ОМКЛ также высокоспецифичны *inv(16)(p13q24)/CBFA2T3::GLIS2*, характеризующаяся высокой экспрессией CD56, и редкая транслокация *t(1;22)(p13;q13)/RBM15::MKL1*, встречающаяся только у детей до 2 лет. Также характерны комплексные хромосомные перестройки и гипердиплоидии в отсутствие химерных транскриптов [14, 15]. Кроме того, среди ОМКЛ без СД можно выделить особую генетическую группу с соматической трисомией 21 и мутациями в гене *GATA1*. В основе развития таких лейкозов лежат те же механизмы, что и при СД-ОМКЛ. Эта подгруппа составляет примерно 10% случаев ОМКЛ у детей без СД [14]. Важно еще раз подчеркнуть, что такие пациенты не имеют фенотипических проявлений СД, а трисомия 21 имеет соматический характер по данным генетического исследования. За свое биологическое сходство с СД-ОМКЛ эта подгруппа получила название «Даун-подобные ОМКЛ» (ДП-ОМКЛ) [16, 17]. В отличие от ОМКЛ со структурными абберациями прогноз при ДП-ОМКЛ значительно лучше, что связано с вышеперечисленными особенностями бластных клеток, несущих трисомию 21 и мутации *GATA1* [16–18].

Учитывая биологические особенности и относительно благоприятный прогноз, но небольшое число подтверждающих публикаций, эта подгруппа ОМКЛ требует дополнительных данных для корректной стратификации. С этой целью мы проанализировали клинико-гематологические и генетические характеристики, а также прогностическое значение ОМКЛ с соматической трисомией 21 и мутациями в гене *GATA1* у детей без СД.

Рутинными методами диагностики мутаций в гене *GATA1* являются фрагментный анализ (ФА) и секвенирование по Сэнгеру (СС), однако из-за гетерогенности видов мутаций в экзоне 2 *GATA1* необходимо использовать сочетание 3 методов (таблица 1). Как правило, сложность возникает с выявлением инсерций/делеций. Так, инсерции/делеции менее 1 пары оснований не выявляются ФА. СС позволяет обнаружить как точковые мутации, так и инсерции/делеции, однако имеется ограничение по чувствительности метода, сложно верифицировать вариант с аллельной частотой менее 20%. В некоторых случаях, особенно у пациентов с низким бластозом, обнаружить мутации можно только методом высокопроизводительного секвенирования (ВПС), но он не позволяет выявлять крупные инсерции/делеции (более 20 пар оснований).

Другая сложность в диагностике мутаций в гене *GATA1* связана с тем, что зачастую ОМКЛ презентует малым количеством blasts. В таком случае хорошим подходом является сортировка клеток, экспрессирующих мегакариоцитарные маркеры.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Данное исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России.

Характеристика пациентов

Диагноз ОМКЛ был установлен у 117 (14,5%) из 807 пациентов с ОМЛ, обследованных в лаборатории цитогенетики и молекулярной генетики НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева в период с августа 2013 г. по март 2021 г. в рамках исследовательских протоколов ОМЛ-MRD-2018 и регистрационного исследования ОМЛ у детей в России.

Диагноз ОМЛ устанавливали на основании данных иммунофенотипирования, морфологического и цитохимического исследований костного мозга в соответствии с рекомендациями русско-белорусской группы по диагностике острых лейкозов у детей [19] и критериями франко-американо-британской группы [20]. Решающей для диагностики ОМКЛ была экспрессия тромбоцитарных антигенов (CD41, CD42, CD61), оцениваемая по критериям Всемирной организации здравоохранения [21]. Пациенты получали лечение по различным протоколам терапии (ОМЛ-MRD-2018, ОМЛ-ММ-2006, протоколы группы ВФМ, НИИДОГ-ОМЛ 2007, ОМЛ-2002, ОМЛ-Даун Синдром).

Методы

Цитогенетическое исследование

Всем пациентам были выполнены стандартное кариотипирование клеток костного мозга (G-banding) и исследование методом флуоресцентной гибридизации *in situ* с локус-специфическими зондами для определения прогностически значимых хромосомных aberrаций (*inv(16)(p13;q24)/CBFB::MYH11*, *t(8;21)(22q;q22)/RUNX1::RUNX1T1*, *t(1;22)(q13;q13)/RBM15::MKL1*, *t(16;16)(q24;p13)/CBFA2T3::GLIS2*, перестройки генов *NUP98*, *HOXA*, *KMT2A*) в соответствии с протоколами фирм-производителей [22]. Наличие трисомии 21 дополнительно оценивали по результату гибридизации с зондом к гену *RUNX1*. Результаты цитогенетического анализа записывали в соответствии с Международной цитогенетической номенклатурой (ISCN 2020) [23]. Для исключения герминального статуса трисомии 21 исследовали клетки буккального эпителия (отпечатки) и/или лимфоциты периферической крови, стимулированные фитогемагглютинином, в ремиссии заболевания.

Молекулярно-генетические исследования

Всем 117 пациентам с ОМКЛ был проведен анализ мутаций в гене *GATA1* методами СС, ФА и таргетного ВПС.

ДНК выделяли из 5×10^6 мононуклеарных клеток костного мозга колоночным методом с использованием наборов InnuPrep (Analytic Jena, Германия) и HiPure kit (Magen, Китай).

Для выявления мутаций в гене *GATA1* (экзон 2) проводили СС на приборе ABI PRISM 3500 (Applied Biosystems) с использованием стандартного протокола (BigDye Terminator v3.1 Cycle Sequencing Kit,

Таблица 1

Молекулярно-генетическое тестирование вариантов в гене *GATA1*

Table 1

Molecular genetic testing of variants in the *GATA1* gene

Параметр Parameter	ФА FA	СС SS	ВПС HTS
Объект исследования The object of study	Экзон 2/ заданная кодирующая последовательность Exon 2/the determined coding sequence	Экзон 2 и прилегающие интронные области/ заданная кодирующая последовательность Exon 2 and adjacent intronic areas/the determined coding sequence	Заданная панель генов Targeted gene panel
Тип определяемых вариантов Type of variant	Инсерции/делеции > 1 пары оснований Insertions/deletions of more than 1 bp	Точковые мутации, инсерции/делеции Point mutations, insertions/deletions	Точковые мутации, инсерции/делеции Point mutations, insertions/deletions
Чувствительность Sensitivity	> 1%	> 20%	> 1%
Преимущества Advantages	Низкая стоимость, время исследования (несколько часов) Low cost, testing time (several hours)	Определение разных вариантов Identification of various variants	Сведения о целом гене, кооперирующие варианты Data about the whole gene, cooperating variants
Недостатки Disadvantages	Невозможность определения точковых мутаций Inability to identify point mutations	Низкая чувствительность Low sensitivity	Высокая стоимость, сложный анализ, трудоемкость (время исследования несколько дней) High cost, complex analysis, labor intensity (testing time is several days)

Notes. FA – fragment analysis; SS – Sanger sequencing; HTS – high throughput sequencing.

Applied Biosystems). Для обнаружения делеций/инсерций в экзоне 2 гена *GATA1* выполняли ФА с использованием набора GeneScan 500 LIZ Size Standard (Applied Biosystems). Амплификацию продуктов полимеразной цепной реакции осуществляли с праймерами, согласно L. Rainis и соавт. [24]. Для анализа полученных данных использовали программное обеспечение Bioedit, алгоритм Blastend, для оценки размера инсерций/делеций – Genemapper. Мутации описывали согласно номенклатуре HGVS [25]. Для оценки мутационного статуса других генов, значимых в патогенезе ОМЛ, проводили таргетное ВПС с набором Human Myeloid Neoplasms Panel (Qiagen, Германия), включающим 141 ген. ВПС проводили на приборе Illumina MiSeq (Illumina, США) методом парно-концевого чтения (2 × 151 пару оснований) со средним покрытием не менее 1000×. Обработку данных проводили с использованием автоматизированного алгоритма Data Analysis Center (Qiagen), включающего выравнивание прочтений на референсную последовательность генома человека (hg19), выявление и анализ числа копий генов (CNV). Аннотацию точечных вариантов и малых инсерций/делеций проводили с помощью VariantStudio (Illumina).

Статистический анализ

Показатели выживаемости рассчитывались по методу Каплана–Майера, их сравнение выполняли при помощи критерия log-rank (Кокса–Мантела). Общая выживаемость (ОВ) и бессобытийная выживаемость (БСВ) считались от даты диагноза. При подсчете ОВ за событие считали смерть, при БСВ – смерть и рецидив. Статистически значимыми считались различия при $p \leq 0,05$. Цензурирование живых на момент анализа данных больных и пациентов, потерянных из-под наблюдения, проводилось датой последнего контакта. Статистический анализ данных проводили с использованием программы R4.0.1 (Австрия).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Характеристика пациентов

Из 117 пациентов с ОМКЛ у 52 (45,5%) был диагностирован СД на основании фенотипических признаков и данных генетического исследования. К подгруппе ОМКЛ без СД были отнесены 65 (55,5%) пациентов.

У 14 (21%) из 65 пациентов с ОМКЛ без СД при проведении молекулярно-генетического исследования была обнаружена мутация в гене *GATA1*. При цитогенетическом и молекулярно-генетическом исследованиях соматическая трисомия 21-й хромосомы выявлена у всех 14 пациентов.

Медиана возраста манифестации заболевания в данной *GATA1*-позитивной подгруппе составила 1,5 года (от 3 месяцев до 2,5 лет), преобладали мальчики (10 мальчиков, 4 девочки). У *GATA1*-негативных пациентов медиана возраста составила 1,6 года (от 1 месяца до 4,7 года), мальчиков также было больше (32 мальчика, 19 девочек).

Цитогенетическое и молекулярно-биологическое исследование

В *GATA1*-позитивной подгруппе ($n = 14$) при цитогенетическом и молекулярно-генетическом исследованиях у 11 пациентов выявлена трисомия 21 (изолированно либо в сочетании с другими аберрациями), у 2 пациентов тетрасомия 21 и в 1 случае имела место изохромосома 21q. В 3 случаях выявлена изолированная трисомия 21, в 8 случаях она сочеталась с другими аберрациями. Самыми частыми среди них были дополнительный материал длинного плеча хромосомы 7, в основном в виде изодеривата 7q ($n = 5$), и трисомия 8. По совокупности обнаруженных аберраций у 8 пациентов имел место комплексный кариотип. Транслокаций с образованием известных химерных генов выявлено не было.

В *GATA1*-негативной подгруппе ($n = 51$) большинство генетических событий было представлено транслокациями с образованием химерных генов *CBFA2T3::GLIS2* ($n = 9$), *NUP98::KDM5A* ($n = 4$), перестройками генов *HOXA* ($n = 8$), *KMT2A* ($n = 7$), *t(1;22)* ($n = 4$).

Клиническая и цитогенетическая характеристика пациентов с ДП-ОМКЛ представлена в таблице 2.

Мутации в гене *GATA1*

Мутации в гене *GATA1* были представлены вариантами, приводящими к сдвигу рамки считывания ($n = 10$), с образованием преждевременного стоп-кодона ($n = 1$), с потерей старт-кодона ($n = 3$). Результаты представлены в таблице 3. Все обнаруженные варианты приводили к экспрессии укороченной формы белка *GATA1s*.

Аллельная частота варианта варьировала от 4 до 98% и соответствовала в большинстве случаев количеству бластных клеток. При малом числе бластов для обнаружения мутаций в *GATA1* исследовали предварительно сортированные бластные клетки.

Дополнительные мутации

Среди дополнительных мутаций были обнаружены варианты в генах сигнальных путей JAK-STAT (*JAK2*, *JAK3*) и RAS (*NRAS*, *KRAS*), а также генах когезинового комплекса (*RAD21*, *STAG2*, *SMC3*, *CTCF*). Встречаемость дополнительных мутаций представлена на рисунке 1.

Таблица 2

Клиническая и цитогенетическая характеристика пациентов с ДП-ОМКЛ

Table 2

Clinical and cytogenetic characteristics of the patients with Down syndrome-like acute megakaryoblastic leukemia (DS-AMKL)

№	Пол Gender	Возраст на момент постановки диагноза, годы Age at diag- nosis, years	Кариотип Karyotype	Лейкоциты, × 10 ⁹ /л White blood cells, × 10 ⁹ /L	Протокол лечения Treatment protocol	Группа риска Risk group
1	Женский Female	1,9	48,XX,del(12p),+21,+21[10]/46,XX[10]	3,4	МЛ-ДС-2006	
2	Женский Female	1,6	47,XX,+21[15]	5,1	ОМЛ-ММ-2006 AML-MM-2006	Высокий риск High risk
3	Мужской Male	1	46,XY,der(5){t(1;5)(q25;q35)},i(21)[8] /46,XY,der(5){t(1;5)(q25;q35)},del(7)(p13),i(21) [11]/46,XY[1]	11,41	ОМЛ-ММ-2006 AML-MM-2006	Промежуточный риск Intermediate risk
4	Мужской Male	1,3	49,XY,+Y,i(7q),+8,+21[19]	39	AML-BFM-98	Высокий риск High risk
5	Мужской Male	1	46,XY,der(3){add3q},del(7){q22-31},der(10p),der(14) [3]/46,XY[5]	39	AML-BFM-2004	Высокий риск High risk
6	Мужской Male	1,3	48,XY,der(17),+21,+21[5]	39,2	AML-BFM-2004	Высокий риск High risk
7	Мужской Male	2,5	49,XY,t(1;7)(q25;p21),+8,+21,+21[15]/46,XY[5]	10	ОМЛ-MRD-2018 AML-MRD-2018	Промежуточный риск Intermediate risk
8	Женский Female	2,7	47,XX,r(7),+21[2]/46,XX[8]	29,3	ОМЛ-MRD-2018 AML-MRD-2018	Промежуточный риск Intermediate risk
9	Мужской Male	0,3	50,XY,der(3)t(3;?)(q29;?),der(4)t(4;10)(q34;q11), del(5)(q13-33), der(10){del?(p13)},+18,+19,+21,+22,+ring [10]	15,7	ОМЛ-2002 AML-2002	Высокий риск High risk
10	Мужской Male	0,8	47,XY,+21[1]/46,XY[14]	8,2	ОМЛ-ММ-2006 AML-MM-2006	Высокий риск High risk
11	Женский Female	1,7	47,XX,t(1;11)(p36;q13),der(2)t(1;2)(q24;q37), der(3)t(1;3)(q24;q27),der(19)t(11;19) (p13;q13),der(19)(p13;q13),+21[5] /46,XX[5]	10,8	ОМЛ-MRD-2018 AML-MRD-2018	Высокий риск High risk
12	Мужской Male	1	47,XY,+21[16]/46,XY[4]	26	ОМЛ-ММ-2006 AML-MM-2006	Высокий риск High risk
13	Мужской Male	1,1	47,XY,i(7)(q11),+21[2]/46,XY[14]	12	ОМЛ-MRD-2018 AML-MRD-2018	Промежуточный риск Intermediate risk
14	Мужской Male	1,2	49,XY,der(7)add(7q36),+8,+21,+21[4]/46,XY[2]	7	AML-BFM-98	Высокий риск High risk

Таблица 3

Мутации в гене *GATA1* и результаты их выявления различными методами

Table 3

Mutations in the *GATA1* gene and the results of their detection by various methods

№	Вариант <i>GATA1</i> <i>GATA1</i> variant			Метод определения Detection method		
	Мутация Mutation	Тип Type	ВAF, %	ФА FA	СС SS	ВПС HTS
1	c.1A>G	Start loss	6	—	—	+
2	c.182_186delCCTAC	Frameshift	6	+	—	+
3	c.59_60insT	Frameshift	17	+	+	+
4	c.154_158dupACAGC	Frameshift	48	+	+	+
5	c.49C>T	Nonsense	13	—	+	+
6	c.-9_10del	Start loss	60	+	+	—
7	c.90_91delAG	Frameshift	98	+	+	+
8	c.2T>C	Start loss	25	—	+	+
9	c.82delC	Frameshift	4	—	—	+
10	c.150delG	Frameshift	6	—	—	+
11	c.174_188dupGGCACTGGCCTACTA	Frameshift	10	+	+	+
12	c.154_170dupACAGCCACCGCTGCAGC	Frameshift	11	+	+	+
13	c.94_95insG	Frameshift	28	+	+	+
14	c.16dupC	Frameshift	48	+	+	+

Примечание. VAF – частота альтернативного варианта; start loss – вариант с потерей старт-кодона; frameshift – вариант со сдвигом рамки считывания; nonsense – вариант, приводящий к преждевременному формированию стоп-кодона.

Notes. VAF – variant allele frequency; start loss – a variant with start codon loss; frameshift – a variant with a shift in the reading frame, nonsense – a variant that results in a premature stop codon.

Результаты терапии

Согласно протоколам лечения 9 пациентов отнесены к группе высокого риска, 4 – к группе промежуточного риска. Однако только 3 пациента из группы высокого риска получили трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК). Один ребенок получил протокол сниженной интенсивности.

Пятилетние БСВ и ОВ составили 79% (95% доверительный интервал (ДИ) 60–100) (рисунки 2, 3). Рецидивов и первичной рефрактерности не наблюдалось. Из 14 пациентов с ДП-ОМКЛ 3 умерли: у 2 – ранняя смерть до ремиссии, 1 – от инфекционных осложнений после ТКСК.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Подгруппа Даун-подобных лейкозов является редким и мало изученным подтипом ОМКЛ – в самых больших зарубежных исследованиях описаны когорты из 7 и 10 случаев [14, 16]. В нашей когорте было 14 пациентов с ОМКЛ без СД с соматической трисомией 21 и мутациями в гене *GATA1*, которые, как было ранее описано, обладали следующими характерными признаками: ранний возраст манифестации (до 4 лет); отсутствие рекуррентных хромосомных aberrаций; особый, характерный преимущественно для ДС-ОМКЛ, спектр допол-

нительных мутаций, представленный мутациями в группах генов сигнальных путей JAK-STAT и RAS, генах когезинового комплекса; высокие показатели ОБ и БСВ по сравнению с другими генетическими вариантами ОМКЛ без СД (79% против 54% и 79% против 48% соответственно), отсутствие рецидивов и случаев рефрактерности к терапии [14, 15, 26, 27]. Очевидно, что ОМКЛ с соматической трисомией 21 и мутациями в гене *GATA1* представляет собой отдельный генетический вариант ОМЛ, по своей биологии и клиническому течению схожий с ДС-ОМКЛ и требующий пересмотра подходов стратификации и терапии таких пациентов.

Необходимая интенсивность ХТ для этих пациентов не определена. С одной стороны, ДП-ОМКЛ высокочувствителен к ХТ [11–13]. С другой стороны, пациенты с этим вариантом ОМЛ не развивают столь выраженных токсических осложнений ХТ, как пациенты с СД, толерируя стандартную интенсивную ХТ, применяемую у пациентов с ОМЛ [28, 29]. На сегодняшний день можно утверждать, что пациенты с ДП-ОМКЛ не нуждаются в ТГСК в первой клиничко-гематологической ремиссии. В протоколе ОМЛ-MRD-2018 пациенты с ДП-ОМКЛ отнесены к группе промежуточного риска, для которой не показана ТГСК в первой клиничко-гематологической ремиссии.

Рисунок 1
Молекулярный профиль ДП-ОМКЛ

Figure 1
The molecular profile of DS-like AMKL

[illegible]

Рисунок 2

ОВ *GATA1*-положительных и *GATA1*-негативных пациентов с ОМКЛ без СД

Figure 2

The overall survival (OS) of the *GATA1*-positive and *GATA1*-negative patients with non-DS-AMKL



Рисунок 3

БСВ *GATA1*-положительных и *GATA1*-негативных пациентов с ОМКЛ без СД

Figure 3

The event-free survival (EFS) of the *GATA1*-positive and *GATA1*-negative patients with non-DS-AMKL



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ОМКЛ – это сложный вариант лейкоза, для диагностики которого необходимы мультидисциплинарный подход и применение широкого спектра генетических методов. Пациенты с ОМКЛ без определяющих прогноз транслокаций должны быть тщательно обследованы на наличие трисомии 21 и мутаций в гене *GATA1*. Этим пациентам также необходимо исследовать буккальный эпителий и кровь в ремиссии заболевания для исключения крайне редких случаев мозаицизма. Учитывая гетерогенность мутаций в *GATA1* и их диагностическую значимость, для их выявления необходимо применять все 3 молекулярных метода, а при малом содержании бластных клеток проводить исследование на отсортированной популяции.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование проведено при поддержке фонда «Наука – детям».

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ORCID

Gaskova M.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3277-9018>
Olshanskaya Yu.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2352-7716>
Abashidze Z.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6314-2132>
Kalinina I.I. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0813-5626>
Venyov D.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0183-1530>
Zerkalnikova E.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9634-5828>
Kazakova A.N. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1085-4646>
Soldatkina O.I. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7755-0228>
Khachatryan L.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7265-0414>
Voronin K.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7578-9657>
Dubrovina M.E. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8228-4876>
Plyasunova S.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4503-0735>
Semchenkova A.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7082-1694>
Kashpor S.A. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5220-7412>
Mikhailova E.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3450-0498>
Popov A.M. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0889-6986>
Maschan M.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1735-0093>
Novichkova G.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2322-5734>
Maschan A.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0016-6698>

Литература / References

- Bhatnagar N., Nizery L., Tunstall O., Vyas P., Roberts I. Transient Abnormal Myelopoiesis and AML in Down Syndrome: an Update. *Curr Hematol Malig Rep* 2016; 11 (5): 333–41.
- Masetti R., Guidi V., Ronchini L., Bertuccio N.S., Locatelli F., Pession A. The changing scenario of non-Down syndrome acute megakaryoblastic leukemia in children. *Crit Rev Oncol Hematol* 2019; 138: 132–8.
- Zeller B., Gustafsson G., Forestier E., Abrahamsson J., Clausen N., Helstrup J., et al. Acute leukaemia in children with Down syndrome: a population-based Nordic study. *Br J Haematol* 2005; 128 (6): 797–804.
- Xavier A.C., Ge Y., Taub J.W. Down Syndrome and Malignancies: A Unique Clinical Relationship. *J Mol Diagn* 2009; 11 (5): 371–80.
- Ravindranath Y., Abella E., Krischer J.P., Wiley J., Inoue S., Harris M., et al. Acute myeloid leukemia (AML) in Down's syndrome is highly responsive to chemotherapy: experience on Pediatric Oncology Group AML Study 8498. *Blood* 1992; 80 (9): 2210–4.
- Roy A., Cowan G., Mead A. J., Filippi S., Bohn G., Chaidos A., et al. Perturbation of fetal liver hematopoietic stem and progenitor cell development by trisomy 21. *Proc Natl Acad Sci* 2012; 109 (43): 17579–84.
- Chou S.T., Byrsk-Bishop M., Tober J.M., Yao Y., VanDorn D., Opalinska J.B., et al. Trisomy 21-asso-

- ciated defects in human primitive hematopoiesis revealed through induced pluripotent stem cells. *Proc Natl Acad Sci* 2012; 109 (43): 17573–8.
8. MacLean G.A., Menne T.F., Guo G., Sanchez D.J., Park I.-H., Daley G.Q., et al. Altered hematopoiesis in trisomy 21 as revealed through *in vitro* differentiation of isogenic human pluripotent cells. *Proc Natl Acad Sci* 2012; 109 (43): 17567–72.
 9. Orkin S.H. Diversification of hematopoietic stem cells to specific lineages. *Nat Rev Genet* 2000; 1 (1): 57–64.
 10. Taub J.W., Matherly L.H., Stout M.L., Buck S.A., Gurney J.G., Ravindranath Y. Enhanced metabolism of 1-beta-D-arabinofuranosylcytosine in Down syndrome cells: a contributing factor to the superior event free survival of Down syndrome children with acute myeloid leukemia. *Blood* 1996; 87 (8): 3395–403.
 11. Frost B.-M., Gustafsson G., Larsson R., Nygren P., Lönnerholm G. Cellular cytotoxic drug sensitivity in children with acute leukemia and Down's syndrome: an explanation to differences in clinical outcome? *Leukemia* 2000; 14 (5): 943–4.
 12. Zwaan C.M. Different drug sensitivity profiles of acute myeloid and lymphoblastic leukemia and normal peripheral blood mononuclear cells in children with and without Down syndrome. *Blood* 2002; 99 (1): 245–51.
 13. Taub J.W., Ge Y. Down syndrome, drug metabolism and chromosome 21. *Pediatr Blood Cancer* 2005; 44 (1): 33–9.
 14. Gruber T.A., Downing J.R. The biology of pediatric acute megakaryoblastic leukemia. *Blood* 2015; 126 (8): 943–9.
 15. Hara Y., Shiba N., Ohki K., Tabuchi K., Yamato G., Park M., et al. Prognostic impact of specific molecular profiles in pediatric acute megakaryoblastic leukemia in non-Down syndrome. *Genes Chromosomes Cancer* 2017; 56 (5): 394–404.
 16. De Rooij J.D.E., Branstetter C., Ma J., Li Y., Walsh M.P., Cheng J., et al. Pediatric non-Down syndrome acute megakaryoblastic leukemia is characterized by distinct genomic subsets with varying outcomes. *Nat Genet* 2017; 49 (3): 451–6.
 17. Lopez C.K., Malinge S., Gaudry M., Bernard O.A., Mercher T. Pediatric Acute Megakaryoblastic Leukemia: Multitasking Fusion Proteins and Oncogenic Cooperations. *Trends Cancer* 2017; 3 (9): 631–42.
 18. De Rooij J.D.E., Masetti R., Van Den Heuvel-Eibrink M.M., Cayuela J.-M., Trka J., Reinhardt D., et al. Recurrent abnormalities can be used for risk group stratification in pediatric AMKL: a retrospective intergroup study. *Blood* 2016; 127 (26): 3424–30.
 19. Popov A.M., Verzhbitskaya T.Yu., Movchan L.V., Demina I.A., Mikhailova E.V., Semchenkova A.A., et al. Flow cytometry in acute leukemia diagnostics. Guidelines of Russian-Belarusian multicenter group for pediatric leukemia studies. *Pediatr Hematol Immunopathol* 2023; 22 (1): 165–77.
 20. Bennett J.M. Criteria for the Diagnosis of Acute Leukemia of Megakaryocyte Lineage (M7): A Report of the French-American-British Cooperative Group. *Ann Intern Med* 1985; 103 (3): 460.
 21. Khoury J.D., Solary E., Abla O., Akkari Y., Alaggio R., Apperley J. F., et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. *Leukemia* 2022; 36 (7): 1703–19.
 22. Цаур Г.А., Ольшанская Ю.В., Обухова Т.Н., Судариков А.Б., Лазарева О.В., Гиндина Т.Л. Цитогенетическая и молекулярно-генетическая диагностика онкогематологических заболеваний: позиция Организации молекулярных генетиков в онкологии и онкогематологии. *Гематология и трансфузиология* 2023; 68 (1): 129–43. DOI: 10.35754/0234-5730-2023-68-1-129-143 [Tsaur G.A., Olshanskaya, Yu.V., Obukhova T.N., Sudarikov A.B., Lazareva O.V., Gindina T.L. Cytogenetic and molecular genetic diagnostics in oncohematological disorders: a position paper of the Organization of Molecular Geneticists in Oncology and Oncohematology. *Russian Journal of Hematology and Transfusiology* 2023; 68 (1): 129–43. (In Russ.)].
 23. McGowan-Jordan J., Hastings R., Moore S. Re: International System for Human Cytogenetic or Cytogenomic Nomenclature (ISCN): Some Thoughts, by T. Liehr. *Cytogenet. Genome Res* 2021; 161 (5): 225–6.
 24. Rainis L. Mutations in exon 2 of *GATA1* are early events in megakaryocytic malignancies associated with trisomy 21. *Blood* 2003; 102 (3): 981–6.
 25. Den Dunnen J.T., Dalgleish R., Maglott D.R., Hart R.K., Greenblatt M.S., McGowan-Jordan J., et al. HGVS Recommendations for the Description of Sequence Variants: 2016 Update. *Hum Mutat* 2016; 37 (6): 564–9.
 26. Quessada J., Cuccuini W., Saultier P., Loosveld M., Harrison C.J., Lafage-Pochitaloff M. Cytogenetics of Pediatric Acute Myeloid Leukemia: A Review of the Current Knowledge. *Genes* 2021; 12 (6): 924.
 27. Yoshida K., Toki T., Okuno Y., Kanezaki R., Shiraishi Y., Sato-Otsubo A., et al. The landscape of somatic mutations in Down syndrome-related myeloid disorders. *Nat Genet* 2013; 45 (11): 1293–9.
 28. Ono R., Hasegawa D., Hirabayashi S., Kamiya T., Yoshida K., Yonekawa S., et al. Acute megakaryoblastic leukemia with acquired trisomy 21 and *GATA1* mutations in phenotypically normal children. *Eur J Pediatr* 2015; 174 (4): 525–31.
 29. Schweitzer J., Zimmermann M., Rasche M., von Neuhoff C., Creutzig U., Dworzak M., et al. Improved outcome of pediatric patients with acute megakaryoblastic leukemia in the AML-BFM 04 trial. *Ann Hematol* 2015; 94 (8): 1327–36.