

DOI: 10.17650/1818-8346-2023-18-3-92-101



Клональное кроветворение и острые миелоидные лейкозы

А.И. Кашлакова, Б.В. Бидерман, Е.Н. Паровичникова*ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России; Россия, 125167 Москва, Новый Зыковский пр-д, 4***Контакты:** Анастасия Игоревна Кашлакова kashlakova.a.i@gmail.com

С возрастом в системе кроветворения происходят фенотипические изменения, что может быть связано с накоплением соматических генетических мутаций в стволовых клетках крови или ранних клетках-предшественниках. Несмотря на то что в основном эти мутации нейтральны, некоторые могут придавать стволовым клеткам крови и клеткам-предшественникам пролиферативное преимущество. В этом случае будет развиваться клональное кроветворение, т. е. формирование клеточного клона, несущего мутации определенных генов. Клональное кроветворение может быть основой для развития злокачественных новообразований системы кроветворения, в частности острых миелоидных лейкозов. Гены, ассоциированные с клональным кроветворением, в которых чаще всего выявляют мутации при острых миелоидных лейкозах, – *DNMT3A*, *TET2* и *ASXL1*. Прогностическая значимость мутаций этих генов в настоящее время остается предметом изучения.

Ключевые слова: острый миелоидный лейкоз, клональное кроветворение, мутация генов**Для цитирования:** Кашлакова А.И., Бидерман Б.В., Паровичникова Е.Н. Клональное кроветворение и острые миелоидные лейкозы. Онкогематология 2023;18(3):92–101. DOI: 10.17650/1818-8346-2023-18-3-92-101

Clonal hematopoiesis and acute myeloid leukemia

A.I. Kashlakova, B.V. Biderman, E.N. Parovichnikova*National Medical Research Center for Hematology, Ministry of Health of Russia; 4 Novyy Zыkovskiy Proezd, Moscow 125167, Russia***Contacts:** Anastasiia Igorevna Kashlakova kashlakova.a.i@gmail.com

During aging phenotypic changes in the hematopoietic system occur, and possible reason of these changes can be accumulation of gene mutations in hematopoietic stem cells or early blood progenitors. Although these mutations are mostly neutral, some may give hematopoietic stem cells and progenitor cells a proliferative advantage. In this case clonal hematopoiesis will arise, which is characterized by the formation of a genetically distinct subpopulation of blood cells. Clonal hematopoiesis may become a basis for the development of hematologic malignancies, such as acute myeloid leukemia. Clonal hematopoiesis associated genes which are most commonly mutated in acute myeloid leukemia patients are *DNMT3A*, *TET2* and *ASXL1*. The prognostic significance of these gene mutations currently remains a subject of study.

Keywords: acute myeloid leukemia, clonal hematopoiesis, gene mutation**For citation:** Kashlakova A.I., Biderman B.V., Parovichnikova E.N. Clonal hematopoiesis and acute myeloid leukemia. Onkogematologiya = Oncohematology 2023;18(3):92–101. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2023-18-3-92-101

Введение

Классическая модель кроветворения представлена в виде строго иерархического процесса дифференцировки гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) в зрелые клетки крови. Предполагается, что на каждом этапе этой дифференцировки происходит формирование однородных популяций клеток-предшественниц, границы между которыми могут быть четко опре-

делены [1, 2]. Тем не менее данные исследований, выполненных с использованием транскриптомных технологий и методов анализа одиночных клеток (single-cell studies), позволяют взглянуть на гемопоэз по-новому. Представления о кроветворении как о процессе, имеющем разветвленную, но четко определенную структуру, в которой одни этапы клеточного развития последовательно сменяются другими, замещаются

концепцией кроветворения как неоднородного континуума ГСК и клеток-предшественниц со всем множеством путей их дифференцировки и плавными переходами от одного состояния к другому [3, 4].

С возрастом в системе кроветворения происходят как количественные, так и качественные изменения. Пролиферативная активность стволовых клеток крови (СКК) снижается, хотя их относительное число увеличивается [5], уменьшается число лимфоидных предшественников, и нарушаются функции иммунной системы [6], увеличивается число эритроидных клеток-предшественниц, кроветворение становится олигоклональным [7]. Наблюдаются изменения в экспрессии генов-регуляторов транскрипции: в то время как у молодых людей наиболее активны гены, регулирующие процессы пролиферации и метаболической активности кроветворных клеток-предшественниц, у пожилых определяют повышенную экспрессию генов, участвующих в регуляции процессов апоптоза и воспаления в системе кроветворения [8]. Одной из причин указанных фенотипических изменений могут быть накапливающиеся с возрастом соматические генетические мутации в кроветворных клетках.

Точное число СКК в организме человека, равно как и скорость их деления, неизвестно. Согласно одним данным, люди, как и другие млекопитающие, обладают пулом приблизительно из 11 тыс. СКК, которые делятся каждые 25–50 нед [9, 10]. По другим данным, в организме человека присутствует 50–200 тыс. СКК, которые делятся со скоростью 1 раз в 2–20 мес [11]. ГСК являются одними из наиболее активно делящихся клеток организма, и появление соматических генетических мутаций на разных этапах их жизненного цикла свойственно нормальному гемопоэзу. По некоторым данным, экзонные мутации в СКК возникают с частотой приблизительно 1 событие в 10 лет [12]. По мере старения организма число приобретенных мутаций, соответственно, неизменно растет. Так, в одной работе при выполнении полногеномного секвенирования ДНК лейкоцитов у 115-летней женщины было выявлено 450 соматических мутаций в уникальных последовательностях генома. Полученные результаты предполагают, что мутации возникали с частотой 3–4 события в год. Интересно, что при сравнении длины теломерных участков хромосом в клетках различных тканей (цельной крови, коры головного мозга, селезенки, аорты, печени и др.) клетки крови обладали самыми короткими теломерами: их длина была в 17 раз меньше, чем в клетках мозга. Большое число мутаций и экстремально короткая длина теломерных участков хромосом в клетках крови, очевидно, связаны с множеством делений этих клеток [13].

Несмотря на то что большинство мутаций в геноме СКК, неизбежно возникающих в ходе нормального гемопоэза, являются нейтральными, некоторые могут придавать стволовой клетке пролиферативное преимущество. В этом случае будет развиваться клональ-

ное кроветворение (КК) — состояние, при котором происходят пролиферация одной СКК или клетки-предшественницы и формирование клона ее потомков, несущих мутации определенных генов. Если КК развивается в результате мутаций в генах, ассоциированных с миелоидными неоплазиями, это может стать основной для развития злокачественных миелоидных новообразований, в частности острых миелоидных лейкозов (ОМЛ). Гены, ассоциированные с КК, в которых чаще всего выявляют мутации при развитии ОМЛ, — *DNMT3A*, *TET2* и *ASXL1* (гены DTA).

Имеющиеся данные литературы убедительно демонстрируют, что каждый случай ОМЛ представляет собой не статичную систему, возникшую одновременно и обладающую набором неизменных характеристик, а динамическую. В этой подвижной многокомпонентной системе сосуществующие опухолевые клоны постоянно эволюционируют, определяя течение заболевания и его прогноз. Понимание закономерностей, по которым существует и развивается заболевание, играет критическую роль в разработке оптимальной терапевтической стратегии.

Цель обзора — обобщить имеющиеся данные литературы о природе КК, мутациях генов КК у больных ОМЛ и их влиянии на прогноз заболевания.

История изучения клональной природы миелоидных опухолей и клонального кроветворения

Долгое время вопрос о том, какое происхождение имеют опухоли — моноклональное или поликлональное, — оставался предметом споров. Сообщения о моноклональной природе опухолей начали появляться в 60–70-х годах прошлого века. Наиболее удобным феноменом для изучения теории о клональном происхождении опухолей у человека на тот момент представлялась инактивация X-хромосомы — эпигенетический процесс, в результате которого у женщин происходит подавление транскрипционной активности одной из X-хромосом. Инактивация X-хромосомы, представленной у женщин в 2 копиях (одна из которых получена от матери, другая — от отца), в каждой соматической клетке женского организма происходит случайным образом на ранних этапах эмбриогенеза. Инактивированная X-хромосома находится в клетке в виде гетерохроматина и остается неактивной во всех дочерних клетках, образующихся в результате деления. Предположительно, этот процесс возник из-за дифференцировки половых хромосом и необходимости компенсировать дозы генов X-хромосомы у особей разного пола. В результате описанного феномена в женском организме формируется клеточный мозаицизм, так как в одних клетках активны отцовские X-хромосомы, а в других — материнские [14–16].

Первоначально изучение клональности опухолей основывалось на определении экспрессии гена *Gd*, кодирующего фермент глюкозо-6-фосфатдегидрогеназу

(Г6ФД). Этот ген сцеплен с X-хромосомой; у гетерозиготных женщин экспрессируются оба варианта гена (Gd^A/Gd^B), и в разных клетках продуцируются 2 типа фермента Г6ФД — А и В. В опухолевых тканях, имеющих предположительное моноклональное происхождение, у таких женщин, соответственно, должен вырабатываться только один тип фермента в зависимости от того, какой вариант гена экспрессируется в исходной клетке [17, 18]. Это предположение впервые проверили D. Linder и S.M. Gartler в 1965 г. на примере лейомиом матки: в то время как в биоптатах непораженного миометрия обнаруживали экспрессию обоих типов Г6ФД, все образцы опухоли экспрессировали строго либо тип А, либо тип В [19].

В 1967 и 1973 г. P.J. Fialkow и соавт. опубликовали данные, доказывавшие клональное происхождение хронического миелоидного лейкоза. В эритроцитах и гранулоцитах пациенток с хроническим миелоидным лейкозом был выявлен только один тип Г6ФД, в то время как в нормальных фибробластах выявляли экспрессию типов А и В. На этом основании были сделаны выводы, что хронический миелоидный лейкоз является клональным заболеванием, а также что опухолевый клон развивается из одной лейкемической СКК (ЛСМК). Было выдвинуто предположение, что ЛСМК, размножаясь, постепенно замещают собой популяцию здоровых СКК и дают начало клеткам миелоидного ряда, способным избегать механизмов регуляции нормального клеточного роста [20, 21].

В начале 90-х годов прошлого века благодаря новым технологиям, в частности широкому распространению метода полимеразной цепной реакции, появилось большое количество данных, демонстрировавших с большей точностью, что злокачественные опухоли системы кроветворения имеют клональную природу. Этот вывод подтверждался выявлением в опухолевых клетках сдвига инактивации X-хромосомы [22–27].

Как уже было отмечено, инактивация X-хромосомы — процесс случайный. В большинстве случаев распределение клеточных популяций с активными отцовскими либо материнскими X-хромосомами является равновесным, т.е. определяется приблизительно как 50:50 [28, 29]. В результате неравновесной инактивации X-хромосомы наблюдают отклонения в этом соотношении ($\geq 75:25$).

В 1994 г. M.F. Fey и соавт. опубликовали работу, в которой было показано, что сдвиг инактивации X-хромосомы может выявляться не только у пациенток с гемобластомами, но и у фенотипически здоровых женщин. Среди 105 здоровых женщин значительный сдвиг инактивации X-хромосомы (сопоставимый с таковым у пациенток с гемобластомами) был выявлен в лейкоцитах у 20 % ($n = 21$) женщин. Кроме того, было показано, что частота этого события была выше у пожилых (75–96 лет), чем у молодых (2–58 лет) женщин [30]. Результаты, представленные в публикации M.F. Fey и соавт., были одним из первых свидетельств существо-

вания КК, хотя механизм обнаруженного исследователями явления на тот момент был неясен. Предполагали, что формирование клеточной популяции со сдвигом инактивации X-хромосомы может быть обусловлено каким-то стохастическим событием, произошедшим в ходе гемопоэза, либо действием эпигенетических факторов, либо погрешностью самого метода.

Гипотеза о том, что увеличение частоты встречаемости неравновесной инактивации X-хромосомы с возрастом может быть связано с приобретенным КК, была впервые сформулирована L. Busque и соавт. в 1996 г. Получив схожие с M.F. Fey и соавт. результаты (частота сдвига инактивации X-хромосомы увеличивалась с возрастом и была максимальной в группе женщин старше 60 лет), авторы выдвинули предположение, что это может быть обусловлено приобретением клеткой-предшественницей соматических мутаций, обеспечивающих ее пролиферативное преимущество [31]. В том же году A.K. Naumova и соавт. опубликовали данные изучения инактивации X-хромосомы у 255 женщин из 36 семей, исследованных в 3 поколениях. В результате была обнаружена семья, в которой все 7 дочерей одного отца, а также его мать обладали одинаковым паттерном неравновесной инактивации X-хромосомы. На этом основании был сделан вывод о том, что сдвиг инактивации X-хромосомы, вероятнее всего, обусловлен генетическими факторами [32]. Появлявшиеся новые работы по КК постепенно смещали фокус исследователей на молекулярно-генетический контекст этого явления.

В 2012 г. L. Busque и соавт., проанализировав материал 284 здоровых женщин старше 65 лет и 96 здоровых женщин моложе 60 лет, обнаружили, что у 5,5 % женщин старшей возрастной группы в ДНК гранулоцитов присутствовали мутации гена *TET2*, причем мутации были выявлены только у женщин с признаками КК, определяемого при наличии выраженного сдвига инактивации X-хромосомы. У молодых женщин и женщин старшей возрастной группы без сдвига инактивации X-хромосомы мутаций не выявили [33]. К моменту, когда была опубликована эта работа, уже было известно, что мутации гена *TET2* ассоциированы с миелоидными новообразованиями: F. Delhommeau и соавт. опубликовали данные, согласно которым мутации гена *TET2* встречались с частотой от 12 до 25 % у пациентов с миелоидными пролиферативными заболеваниями, миелодиспластическими синдромами и ОМЛ [34].

Исследование L. Busque и соавт. задало новый вектор в изучении КК. Именно оно впервые продемонстрировало ассоциацию КК, т.е. приобретенных, связанных с возрастом изменений в миелоидном кроветворном компартменте, с соматическими генетическими мутациями.

Коротко обобщить накопленные к тому времени наблюдения по КК можно следующим образом:

- КК — это состояние, при котором происходит преимущественная пролиферация СКК или клетки-предшественницы с формированием клеточного клона, обладающего набором определенных характеристик; главным образом этот процесс затрагивает миелоидный росток кроветворения.
- Частота встречаемости КК увеличивается с возрастом.
- Развитие КК, по-видимому, обусловлено приобретением СКК соматических генетических мутаций, обеспечивающих пролиферативное преимущество СКК.
- Генетические мутации, выявляемые при КК, ассоциированы с развитием миелоидных неоплазий, при этом само по себе наличие КК и этих мутаций не означает наличие злокачественного заболевания крови.

Клональное кроветворение в эпоху секвенирования генома

Широкое распространение высокопроизводительных платформ для секвенирования генома позволило улучшить понимание генетических механизмов, лежащих в основе развития как самих миелоидных новообразований, так и КК. Для того чтобы изучить генетический ландшафт КК и определить взаимосвязь между наличием КК и развитием злокачественных опухолей системы кроветворения, в 2014 г. было проведено несколько масштабных исследований по секвенированию генома здоровых лиц, не имеющих признаков гематологических заболеваний.

В одном из них было выполнено полноэкзомное секвенирование ДНК клеток крови 17 182 человек с использованием панели из 160 генов. Во-первых, было обнаружено, что КК ассоциировано главным образом с соматическими мутациями 3 генов (*DNMT3A*, *TET2* и *ASXL1*). Во-вторых, было подтверждено, что частота выявления этих мутаций и развития КК увеличивается с возрастом. Среди лиц моложе 40 лет мутации генов ДТА выявляли редко, среди лиц в возрасте от 70 до 79 лет — в 9,5 % случаев, в возрасте от 80 до 89 лет — в 11,7 % и в возрасте от 90 до 108 лет — в 18,4 %. На основе длительного наблюдения за дальнейшей судьбой участников исследования (медиана периода наблюдения 95 мес) был сделан 3-й вывод: наличие мутаций в генах ДТА ассоциировано с повышенным риском развития злокачественных новообразований системы кроветворения, хотя абсолютный риск злокачественной трансформации остается низким. Лишь у 4 % людей с мутациями КК развились гемобласты, что сопоставимо с риском 0,5–1 % в год, в зависимости от аллельной нагрузки (variant allele frequency, VAF) выявленной мутации. Среди 16 лиц, заболевших гемобластомами, у 31 % ($n = 5$) ранее было выявлено КК [35].

В схожем исследовании выборка составила 12 380 человек без гематологических заболеваний. КК было

выявлено у 10 % лиц старше 65 лет и лишь у 1 % людей моложе 50 лет. Наиболее часто также обнаруживали мутации в генах *DNMT3A*, *TET2* и *ASXL1*. Наличие КК было сильным фактором риска развития гематологических новообразований (относительный риск 12,9; 95 % доверительный интервал 5,8–28,7). Из тех, кто заболел, 42 % ранее имели КК [36].

М. Хие и соавт. исследовали образцы крови 2728 больных с разными типами злокачественных опухолей из проекта TCGA (The Cancer Genome Atlas) и выявили 77 мутаций в опухоль-ассоциированных генах. Генетические повреждения, выявленные в ДНК клеток крови, в ДНК тканей опухолей и прилежащих здоровых тканей отсутствовали. При этом из 77 событий 83 % ($n = 64$) определяли в 19 лейкоз- и/или лимфома-ассоциированных генах, из них мутации в 9 генах обнаруживали наиболее часто: *DNMT3A*, *TET2*, *JAK2*, *ASXL1*, *TP53*, *GNAS*, *PPM1D*, *BCORL1* и *SF3B1*. В некоторых лейкоз-ассоциированных генах (*IDH1*, *NRAS*, *NPM1*, *FLT3*, *RUNX1*) мутации у больных, включенных в проект TCGA, не были выявлены. Полученные результаты секвенирования у пациентов с солидными опухолями ($n = 58$) сравнили с результатами у гематологических больных разных нозологических групп: миелодиспластический синдром/миелолифферативные заболевания ($n = 151$), хронический лимфоцитарный лейкоз ($n = 160$) и ОМЛ ($n = 200$). Было показано, что гены, мутации в которых обнаруживали наиболее часто и практически во всех группах, — *DNMT3A*, *TET2*, *ASXL1* и *TP53* [37].

Клональное кроветворение неопределенного потенциала и клональное кроветворение онкогенного потенциала

На основе полученных данных М. Хие и соавт. сделали вывод, что появление мутаций генов, встречающихся во всех когортах (*DNMT3A*, *TET2*, *ASXL1* и др.), может быть иницилирующим событием при развитии клональной экспансии СКК, т.е. при развитии КК, и ранним событием в случае развития гемобластозов. Мутации в других генах, часто выявляемые в дебюте заболевания (например, в генах *NPM1*, *FLT3*, *RUNX1* у больных ОМЛ), являются скорее событиями 2-го порядка — кооперирующими мутациями, возникающими на более поздних этапах лейкогенеза и играющими роль в прогрессировании заболевания. Предложенная авторами схема развития КК и дальнейшего развития гемобластозов представлена на рис. 1 [37].

Знания механизмов лейкогенеза и молекулярно-генетических альтераций, ассоциированных с КК и миелоидными неоплазиями, постепенно накапливались. Для того чтобы избежать путаницы в понятиях, в 2015 г. был введен термин «клональное кроветворение неопределенного потенциала» (ККНП — CHIP, clonal hematopoiesis of indeterminate potential). ККНП определяется при наличии кроветворного клона с мутацией гена, ассоциированного с гемобластомами, при

отсутствии цитопении и каких-либо гематологических заболеваний, соответствующих критериям Всемирной организации здравоохранения. VAF выявленной мутации при этом должна быть не менее 2 %. Величина VAF 2 % была выбрана условно как минимальный клинически значимый пороговый уровень, которым оперируют при использовании технологии секвенирования нового поколения (next generation sequencing, NGS) [38, 39]. При применении таргетного секвенирования с коррекцией ошибок, тем не менее, могут быть выявлены клоны и меньшего размера. В работе A.L. Young и соавт. клоны с минимально определяемой VAF 0,03 % обнаруживали у 95 % лиц старше 50 лет [40].

Таким образом, согласно современным представлениям, мутации генов, ассоциированных с ККНП, являются ранними, «предрасполагающими» и сами по себе не приводят к развитию гемобластозов. Развитие мутаций в генах ККНП приводит к трансформации здоровой СКК в прелейкемическую неопластическую стволовую клетку, которая дает начало небольшим субклонам и по своей природе практически не отличается от здоровой СКК. Как было отмечено, частота возникновения таких мутаций увеличивается с возрастом. Прелейкемическая стволовая клетка трансформиру-

ется в собственно ЛСКК в результате приобретения дополнительных молекулярно-генетических повреждений. Пролиферация ЛСКК, в свою очередь, приводит к развитию злокачественных миелоидных неоплазий [41–44].

Для обозначения кооперирующих генетических мутаций, т. е. более поздних событий, которые могут быть непосредственным пусковым механизмом для развития гемобластоза, некоторые исследователи предлагают использовать термин «клональное кроветворение онкогенного потенциала» (ККОП – CNOP, clonal hematopoiesis of oncogenic potential). Кроме этого, если мы говорим о людях с уже диагностированным ОМЛ, персистенция мутаций ККОП в ремиссии заболевания является фактором плохого прогноза, в то же время мутации ККНП могут длительно персистировать у больных с ремиссией ОМЛ и не оказывать влияния на прогноз заболевания [44, 45].

Тем не менее разделение генов, ассоциированных с КК, на гены ККНП и гены ККОП пока остается условным. Тесная биологическая взаимосвязь этих 2 состояний не позволяет с уверенностью отнести мутировавшие при этом гены в какую-то одну группу.

Мутации генов, ассоциированных с клональным кроветворением, при острых миелоидных лейкозах

У больных ОМЛ генами, ассоциированными с ККНП, в которых часто обнаруживают мутации, являются гены эпигенетической регуляции (*DNMT3A*, *TET2*, *ASXL1*, *IDH1*, *IDH2*), гены, кодирующие факторы сплайсинга (*SF3B1*, *SRSF2*), и гены опухолевой супрессии (*TP53*) [33, 35–37, 40, 44–46]. Однако основными считают гены ДТА, поскольку именно в них выявляют более 90 % мутаций ККНП [47].

Ген *DNMT3A* кодирует фермент ДНК-метилтрансферазу 3α, отвечающий за метилирование островков CpG в составе ДНК. Появление мутаций в гене *DNMT3A* приводит к гиперметилированию этих участков. Гиперметилирование островков CpG в промоторах генов опухолевой супрессии приводит к гипofункции генов-супрессоров, что играет роль в лейкемогенезе [48]. Мутации в гене *DNMT3A* обнаруживают у 12–22 % больных ОМЛ, наиболее часто — у больных группы промежуточного цитогенетического риска, в том числе с нормальным кариотипом. Частота встречаемости мутаций *DNMT3A* у больных с нормальным кариотипом составляет 27–37 % [48–51].

Наличие мутаций гена *DNMT3A* является фактором неблагоприятного прогноза. Согласно данным литературы, у больных ОМЛ с мутациями *DNMT3A* наблюдают худшие долгосрочные результаты терапии [52], а в некоторых исследованиях также продемонстрировано, что их наличие сопряжено с более низкой частотой достижения ремиссий [50, 51].

Молекулярный профиль лейкемических клеток у больных ОМЛ может быть чрезвычайно разнообразным,

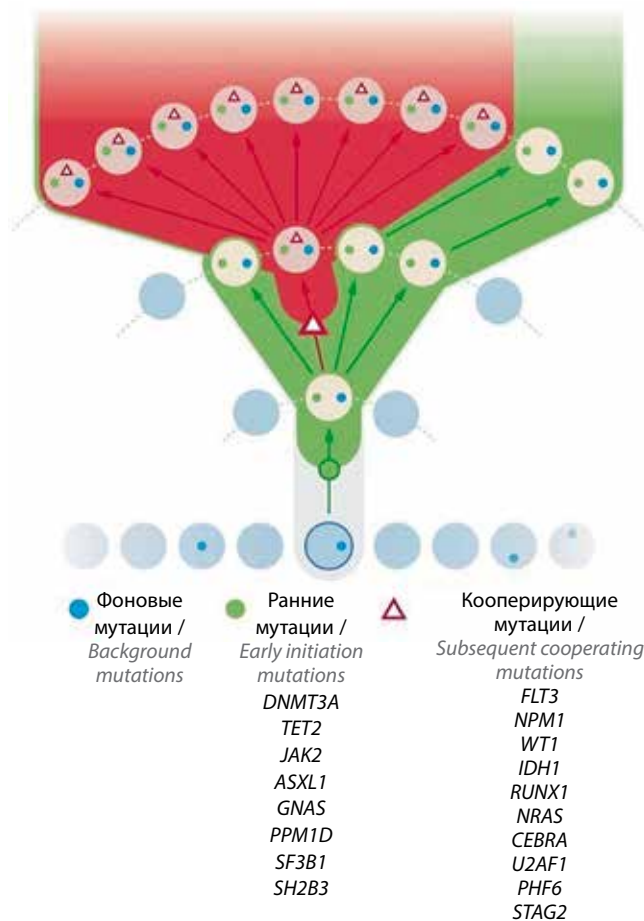


Рис. 1. Модель лейкемогенеза: от нормального кроветворения к гемобластозам

Fig. 1. Clonal expansion model

что значительно усложняет оценку прогностической значимости тех или иных генетических нарушений. Так, мутации гена *DNMT3A* наиболее часто сочетаются с мутациями генов *NPM1*, *FLT3-ITD* и *IDH1/IDH2*. Данные о влиянии мутаций *DNMT3A* на прогноз заболевания в зависимости от нарушений в других генах различаются. В некоторых работах продемонстрировано, что мутации *DNMT3A* являются фактором неблагоприятного прогноза только при отсутствии мутаций *FLT3-ITD* и *NPM1* [52]. Согласно другим данным, низкая общая (ОВ) и безрецидивная (БРВ) выживаемость, а также самый высокий риск развития рецидива наблюдаются у больных с одновременными мутациями всех 3 генов: *FLT3-ITD*, *NPM1* и *DNMT3A* [51, 53].

Другой ген эпигенетической регуляции, который относят к генам, ассоциированным с ККНП, — *TET2*, кодирующий фермент Tet метилцитозин диоксигеназу 2. Этот фермент участвует в деметилировании ДНК. Возникновение мутаций в гене *TET2*, высокоэкспрессируемом в СКК и клетках-предшественниках, приводит к нарушению процессов их созревания и дифференцировки и к экспансии клеток миелоидного ряда [54–57].

Мутации гена *TET2* наблюдают у 6–27 % больных ОМЛ [58–60]. Как и повреждения в гене *DNMT3A*, альтерации *TET2* чаще всего обнаруживают у больных группы промежуточного цитогенетического риска, в частности у больных с нормальным кариотипом. Мутации в гене *TET2* ассоциируют с неблагоприятным прогнозом заболевания. Согласно данным 2 больших метаанализов (в первом было проанализировано 8 исследований, в которые суммарно включены 2552 больных ОМЛ, во втором — 16 исследований, в которые вошли 4378 больных), обнаружение мутаций этого гена коррелирует с худшими показателями как ОВ, так и БРВ больных ОМЛ независимо от группы цитогенетического риска и группы риска по классификации ELN (European LeukemiaNet) [60, 61]. Мутации гена *TET2* при ОМЛ могут сосуществовать с мутациями большого числа других генов, однако их практически не наблюдают совместно с повреждениями в генах *IDH1*, *IDH2* и *WT1* [62, 63].

Третий ген, мутации в котором наиболее часто выявляют при ККНП, — *ASXL1* транскрипционный регулятор 1 (*ASXL1*). Его относят к функциональному классу генов-модификаторов хроматина. Белок, кодируемый геном *ASXL1*, как и белки, кодируемые *DNMT3A* и *TET2*, участвует в эпигенетической регуляции, однако в отличие от последних не модифицирует ДНК напрямую. Он относится к белкам группы polycomb, которые, модифицируя гистоны, подавляют активность генов, ответственных за клеточную дифференцировку [64, 65].

Мутации гена *ASXL1* встречаются при различных миелоидных неоплазиях. У больных с миелодиспластическими синдромами с мутациями *ASXL1* повышен риск трансформации в ОМЛ [66]. При ОМЛ мутации *ASXL1* встречаются чаще при вторичных вариантах

заболевания (30 %), чем при *de novo* ОМЛ (6 %) [67]. Аберрации в гене *ASXL1* обнаруживают во всех цитогенетических группах. При их наличии снижается эффективность терапии, и их относят к факторам плохого прогноза [59, 66–70]. Уже в рекомендациях ELN 2017 г. больных ОМЛ с мутированным *ASXL1* стратифицировали в группу неблагоприятного прогноза [71]. В рекомендациях ELN 2022 г. перечень мутаций генов, позволяющих отнести больных в группу неблагоприятного прогноза, был существенно дополнен. Они составили группу мутаций генов, ассоциированных с миелодисплазией, куда относят и нарушения в *ASXL1* [72]. Мутации гена *ASXL1* практически не выявляют одновременно с мутациями генов *NPM1*, *FLT3-ITD*, *DNMT3A* [68, 73]. Наиболее часто они сосуществуют с альтерациями *RUNX1* и *IDH2* [70].

Мутации генов клонального кроветворения в ремиссии острого миелоидного лейкоза

Известно, что мутации генов, ассоциированных с КК, могут длительно персистировать у больных ОМЛ в ремиссии заболевания [33, 35–37, 74–81]. Тем не менее данные о влиянии их персистенции на прогноз заболевания остаются противоречивыми.

В одном из исследований изучали мутационный профиль 68 лейкоз-ассоциированных генов у 126 больных ОМЛ в дебюте и в ремиссии заболевания. Было показано, что у 40 % ($n = 50$) больных в ремиссии ОМЛ персистировала мутация как минимум одного гена с $VAF \geq 2\%$; наиболее часто персистировавшими вариантами были мутации генов *DNMT3A* (у 65 % пациентов), *SRSF2* (64 %), *TET2* (55 %) и *ASXL1* (46 %). Спектр исследованных мутаций показан на рис. 2 (отображены только мутации генов, выявленные более чем у 4 больных).

Постремиссионная персистенция мутаций генов была фактором, ассоциированным со значительно более низкими показателями ОВ и БРВ и более высоким риском развития рецидива. Тем не менее аллогенная трансплантация ГСК (алло-ТГСК) нивелировала негативное влияние этого фактора [82]. В исследовании J. M. Kiso и соавт. получены схожие результаты. У 48 % ($n = 24$) из 50 пациентов с ОМЛ обнаруживали персистенцию мутаций лейкоз-ассоциированных генов в ремиссии заболевания, что являлось фактором неблагоприятного прогноза. Тем не менее, принимая во внимание небольшую выборку, авторы не делали акцент на прогностической значимости мутаций отдельных генов [79]. Худшие показатели ОВ и БРВ и более высокий риск развития рецидива у пациентов с персистенцией генетических мутаций в ремиссии заболевания продемонстрированы и в другой работе. Что интересно, эти прогностические ассоциации были сильнее при удалении из статистического анализа «прелейкемических» мутаций, т. е. мутаций генов *DNMT3A*, *TET2* и *ASXL1* [76].



Рис. 2. Сравнение частоты выявления мутаций генов в дебюте и ремиссии заболевания. VAF – уровень аллельной нагрузки
Fig. 2. Overview of mutations at diagnosis and in remission. VAF – variant allele frequency

Однако во многих работах показано, что мутации генов DTA сами по себе не влияют на прогноз заболевания в случае их персистенции у больных в ремиссии ОМЛ. Как уже было отмечено, мутации генов DTA возникают на ранних этапах лейкогенеза; в процессе своей эволюции прелейкемические клетки приобретают дополнительные повреждения других генов, в результате чего формируется опухолевый клон. Вероятно, именно эти поздние события являются прогностически значимыми. Так, в одном из исследований было показано, что у больных ОМЛ с мутацией гена *NPM1* прогностической значимостью обладала персистенция сочетанных мутаций *IDH1/IDH2*, но не *DNMT3A* [83]. По результатам другого анализа, выполненного на большей выборке больных *NPM1*-ОМЛ ($n = 150$), мутации генов DTA, а также *IDH1/IDH2* и *SRSF2* были выделены в отдельную группу генов ККНП. Персистирующие мутации генов ККНП в отличие от мутаций генов ККОП (*FLT3-TKD*, *NRAS*, *PTPN11*, *WT1*, *TP53*, *RUNX1* и др.) не оказывали влияния на прогноз заболевания [45]. В других работах также не продемонстрировано прогностической значимости персистенции мутаций DTA у больных в ремиссии ОМЛ [80, 84, 85].

Открытым остается вопрос, можно ли использовать мутации генов DTA в качестве маркеров для оценки минимальной остаточной болезни. В одном из исследований было показано, что персистенция «канонических» мутаций генов *DNMT3A* и *ASXL1* (т.е. замен в кодоне R882 гена *DNMT3A* и мутаций со сдвигом рамки считывания в кодоне G646fs*12 гена *ASXL1*) не была фактором неблагоприятного прогноза, в то время как выявление «неканонических» мутаций этих генов на момент выполнения алло-ТГСК коррелировало с меньшей ОВ и более высоким риском развития рецидива [86]. Тем не менее в большинстве исследований продемонстрирована сомнительная пригодность мутаций DTA как маркеров минимальной остаточной болезни с учетом того, что они очень часто сосуществуют с другими генети-

ческими мутациями и могут быть выявлены с высокой VAF как до алло-ТГСК, так и после нее [87–89].

Заключение

Лейкогенез – процесс, в ходе которого СКК и/или клетки-предшественницы приобретают различные генетические повреждения с последующим формированием злокачественного опухолевого клона.

Этот процесс происходит постепенно. Основой для развития ОМЛ может быть КК. Как и другие клональные состояния (моноклональный В-клеточный лимфоцитоз, моноклональная гаммапатия неясного генеза), КК может претерпевать злокачественную трансформацию и приводить к развитию опухолевого заболевания. Наличие КК сопряжено с повышенным риском развития злокачественных заболеваний системы кроветворения, хотя абсолютный риск этого события остается невысоким.

Открытие КК позволило изменить наши представления о природе миелоидных опухолей, в частности ОМЛ. Если раньше ОМЛ воспринимали как крайне редкое событие, возникающее в результате стохастических генетических повреждений, то теперь его можно рассматривать как редкий вариант эволюции сравнительно распространенного феномена, ассоциированного с возрастом, – КК.

Парадоксальным образом более глубокое понимание механизмов развития ОМЛ приводит к появлению все новых вопросов, с которыми приходится сталкиваться в клинической практике. Рутинное использование высокоинформативных методов, подобных NGS, позволяет, с одной стороны, комплексно оценить молекулярно-генетический ландшафт заболевания, с другой – диктует необходимость четко определить, мутации в каких генах необходимо отслеживать в процессе лечения исходя из их прогностической значимости. Данные о прогностической значимости мутаций DTA в настоящее время неоднозначны. Исследование мутационного статуса этих генов в комплексе с исследованием других

генетических повреждений, а также с определением минимальной остаточной болезни классическими методами может помочь сформировать более точные

методы мониторинга опухолевого клиренса и, соответственно, выстроить оптимальную стратегию лечения для каждого случая ОМЛ.

Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

- Jagannathan-Bogdan M., Zon L.I. Hematopoiesis. *Development* 2013;140(12):2463–7. DOI: 10.1242/dev.083147
- Chao M.P., Seita J., Weissman I.L. Establishment of a normal hematopoietic and leukemia stem cell hierarchy. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol* 2008;73:439–49. DOI: 10.1101/sqb.2008.73.031
- Velten L., Haas S.F., Raffel S. et al. Human haematopoietic stem cell lineage commitment is a continuous process. *Nat Cell Biol* 2017;19(4):271–81. DOI: 10.1038/ncb3493
- Watcham S., Kucinski I., Gottgens B. et al. New insights into hematopoietic differentiation landscapes from single-cell RNA sequencing. *Blood* 2019;133(13):1415–26. DOI: 10.1182/blood-2018-08-835355
- De Haan G., Lazare S.S. Aging of hematopoietic stem cells. *Blood* 2018;131(5):479–87. DOI: 10.1182/blood-2017-06-746412
- Weiskopf D., Weinberger B., Grubeck-Loebenstein B. The aging of the immune system. *Transpl Int* 2009;22(11):1041–50. DOI: 10.1111/j.1432-2277.2009.00927.x
- Mitchell E., Spencer Chapman M., Williams N. et al. Clonal dynamics of haematopoiesis across the human lifespan. *Nature* 2022;606(7913):343–50. DOI: 10.1038/s41586-022-04786-y
- Ainciburu M., Ezponda T., Berastegui N. et al. Uncovering perturbations in human hematopoiesis associated with healthy aging and myeloid malignancies at single-cell resolution. *Elife* 2023;12:e79363. DOI: 10.7554/eLife.79363
- Abkowitz J.L., Catlin S.N., McCallie M.T. et al. Evidence that the number of hematopoietic stem cells per animal is conserved in mammals. *Blood* 2002;100(7):2665–7. DOI: 10.1182/blood-2002-03-0822
- Catlin S.N., Busque L., Gale R.E. et al. The replication rate of human hematopoietic stem cells *in vivo*. *Blood* 2011;117(17):4460–6. DOI: 10.1182/blood-2010-08-303537
- Lee-Six H., Øbro N.F., Shepherd M.S. et al. Population dynamics of normal human blood inferred from somatic mutations. *Nature* 2018;561(7724):473–8. DOI: 10.1038/s41586-018-0497-0
- Welch J.S., Ley T.J., Link D.C. et al. The origin and evolution of mutations in acute myeloid leukemia. *Cell* 2012;150(2):264–78. DOI: 10.1016/j.cell.2012.06.023
- Holstege H., Pfeiffer W., Sie D. et al. Somatic mutations found in the healthy blood compartment of a 115-yr-old woman demonstrate oligoclonal hematopoiesis. *Genome Res* 2014;24(5):733–42. DOI: 10.1101/gr.162131.113
- Lyon M.F. The William Allan Memorial Award Address: X-chromosome inactivation and the location and expression of X-linked genes. *Am J Hum Genet* 1988;42(1):8–16.
- Шевченко А.И., Захарова И.С., Закиан С.М. Эволюционный путь процесса инактивации X-хромосомы у млекопитающих. *Acta Naturae* 2013;5(2):40–53. DOI: 10.32607/20758251-2013-5-2-40-53
- Шевченко А.И., Захарова И.С., Закиан С.М. The evolutionary pathway of X chromosome inactivation in mammals. *Acta Naturae* 2013;5(2):40–53. (In Russ.). DOI: 10.32607/20758251-2013-5-2-40-53
- Lyon M.F. Gene action in the X-chromosome of the mouse (*Mus musculus* L.). *Nature* 1961;190:372–3. DOI: 10.1038/190372a0
- Beutler E., Yeh M., Fairbanks V.F. The normal human female as a mosaic of X-chromosome activity: studies using the gene for C-6-PD-deficiency as a marker. *Proc Natl Acad Sci USA* 1962;48(1):9–16. DOI: 10.1073/pnas.48.1.9
- Davidson R.G., Nitowsky H.M., Childs B. Demonstration of two populations of cells in the human female heterozygous for glucose-6-phosphate dehydrogenase variants. *Proc Natl Acad Sci USA* 1963;50(3):481–5. DOI: 10.1073/pnas.50.3.481
- Linder D., Gartler S.M. Glucose-6-phosphate dehydrogenase mosaicism: utilization as a cell marker in the study of leiomyomas. *Science* 1965;150(3692):67–9. DOI: 10.1126/science.150.3692.67
- Fialkow P.J., Gartler S.M., Yoshida A. Clonal origin of chronic myelocytic leukemia in man. *Proc Natl Acad Sci USA* 1967;58(4):1468–71. DOI: 10.1073/pnas.58.4.1468
- Barr R.D., Fialkow P.J. Clonal origin of chronic myelocytic leukemia. *N Engl J Med* 1973;289(6):307–9. DOI: 10.1056/NEJM197308092890608
- Gale R.E., Wheadon H., Goldstone A.H. et al. Frequency of clonal remission in acute myeloid leukaemia. *Lancet* 1993;341(8838):138–42. DOI: 10.1016/0140-6736(93)90004-z
- Abrahamson G., Fraser N.J., Boyd J. et al. A highly informative X-chromosome probe, M27 beta, can be used for the determination of tumour clonality. *Br J Haematol* 1990;74(3):371–2. DOI: 10.1111/j.1365-2141.1990.tb02601.x
- Cachia P.G., Culligan D.J., Thomas E.D. et al. Methylation of the DXS255 hypervariable locus 5' CCGG site may be affected by factors other than X-chromosome activation status. *Genomics* 1992;14(1):70–4. DOI: 10.1016/s0888-7543(05)80285-x
- Van Kamp H., Fibbe W.E., Jansen R.P. et al. Clonal involvement of granulocytes and monocytes, but not of T and B lymphocytes and natural killer cells in patients with myelodysplasia: analysis by X-linked restriction fragment length polymorphisms and polymerase chain reaction of the phosphoglycerat. *Blood* 1992;80(7):1774–80.
- Gale R.E., Wheadon H., Linch D.C. Assessment of X-chromosome inactivation patterns using the hypervariable probe M27 beta in normal hemopoietic cells and acute myeloid leukemic blasts. *Leukemia* 1992;6(7):649–55.
- Hodges E., Howell W.M., Boyd Y. et al. Variable X-chromosome DNA methylation patterns detected with probe M27 beta in a series of lymphoid and myeloid malignancies. *Br J Haematol* 1991;77(3):315–22. DOI: 10.1111/j.1365-2141.1991.tb08577.x
- Minks J., Robinson W.P., Brown C.J. A skewed view of X chromosome inactivation. *J Clin Invest* 2008;118(1):20–3. DOI: 10.1172/JCI34470
- Van den Veyver I.B. Skewed X inactivation in X-linked disorders. *Semin Reprod Med* 2001;19(2):183–91. DOI: 10.1055/s-2001-15398
- Fey M.F., Liechti-Gallati S., Von Rohr A. et al. Clonality and X-inactivation patterns in hematopoietic cell populations detected by the highly informative M27β DNA probe. *Blood* 1994;83(4):931–8. DOI: 10.1182/blood.v83.4.931.931
- Busque L., Mio R., Mattioli J. et al. Nonrandom X-inactivation patterns in normal females: lyonization ratios vary with age. *Blood* 1996;88(1):59–65. DOI: 10.1182/blood.v88.1.59.bloodjournal88159
- Naumova A.K., Plenge R.M., Bird L.M. et al. Heritability of X chromosome – inactivation phenotype in a large family. *Am J Hum Genet* 1996;58(6):1111–9.
- Busque L., Patel J.P., Figueroa M.E. et al. Recurrent somatic *TET2* mutations in normal elderly individuals with clonal hematopoiesis. *Nat Genet* 2012;44(11):1179–81. DOI: 10.1038/ng.2413
- Delhommeau F., Dupont S., Della Valle V. et al. Mutation in *TET2* in myeloid cancers. *N Engl J Med* 2009;360(22):2289–301. DOI: 10.1056/NEJMoa0810069
- Jaiswal S., Fontanillas P., Flannick J. et al. Age-related clonal hematopoiesis associated with adverse outcomes. *N Engl J Med* 2014;371(26):2488–98. DOI: 10.1056/nejmoa1408617

36. Genovese G., Kähler A.K., Handsaker R.E. et al. Clonal hematopoiesis and blood-cancer risk inferred from blood DNA sequence. *N Engl J Med* 2014;371(26):2477–87. DOI: 10.1056/nejmoa1409405
37. Xie M., Lu C., Wang J. et al. Age-related mutations associated with clonal hematopoietic expansion and malignancies. *Nat Med* 2014;20(12):1472–8. DOI: 10.1038/nm.3733
38. Steensma D.P. Clinical consequences of clonal hematopoiesis of indeterminate potential. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2018;2018(1):264–9. DOI: 10.1182/asheducation-2018.1.264
39. Steensma D.P., Bejar R., Jaiswal S. et al. Clonal hematopoiesis of indeterminate potential and its distinction from myelodysplastic syndromes. *Blood* 2015;126(1):9–16. DOI: 10.1182/blood-2015-03-631747
40. Young A.L., Challen G.A., Birmann B.M., Druley T.E. Clonal haematopoiesis harbouring AML-associated mutations is ubiquitous in healthy adults. *Nat Commun* 2016;7:12484. DOI: 10.1038/ncomms12484
41. Weissman I. Stem cell research: paths to cancer therapies and regenerative medicine. *JAMA* 2005;294(11):1359–66. DOI: 10.1001/jama.294.11.1359
42. Jan M., Majeti R. Clonal evolution of acute leukemia genomes. *Oncogene* 2013;32(2):135–40. DOI: 10.1038/onc.2012.48
43. Jan M., Snyder T.M., Corces-Zimmerman M.R. et al. Clonal evolution of preleukemic hematopoietic stem cells precedes human acute myeloid leukemia. *Sci Transl Med* 2012;4(149):149ra118. DOI: 10.1126/scitranslmed.3004315
44. Valent P., Kern W., Hoermann G. et al. Clonal hematopoiesis with oncogenic potential (CHOP): separation from CHIP and roads to AML. *Int J Mol Sci* 2019;20(3):789. DOI: 10.3390/ijms20030789
45. Cappelli L.V., Meggendorfer M., Baer C. et al. Indeterminate and oncogenic potential: CHIP vs CHOP mutations in AML with *NPM1* alteration. *Leukemia* 2022;36(2):394–402. DOI: 10.1038/s41375-021-01368-1
46. McKerrill T., Park N., Moreno T. et al. Leukemia-associated somatic mutations drive distinct patterns of age-related clonal hematopoiesis. *Cell Rep* 2015;10(8):1239–45. DOI: 10.1016/j.celrep.2015.02.005
47. Shlush L.I. Age-related clonal hematopoiesis. *Blood* 2018;131(5):496–504. DOI: 10.1182/blood-2017-07-746453
48. Ley T.J., Ding L., Walter M.J. et al. *DNMT3A* mutations in acute myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2010;363(25):2424–33. DOI: 10.1056/NEJMoa1005143
49. Shih A.H., Abdel-Wahab O., Patel J.P. et al. The role of mutations in epigenetic regulators in myeloid malignancies. *Nat Rev Cancer* 2012;12(9):599–612. DOI: 10.1038/nrc3343
50. Thol F., Damm F., Lüdeking A. et al. Incidence and prognostic influence of *DNMT3A* mutations in acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 2011;29(21):2889–96. DOI: 10.1200/JCO.2011.35.4894
51. Wang R.Q., Chen C.J., Jing Y. et al. Characteristics and prognostic significance of genetic mutations in acute myeloid leukemia based on a targeted next-generation sequencing technique. *Cancer Med* 2020;9(22):8457–67. DOI: 10.1002/cam4.3467
52. Ribeiro A.F.T., Pratorcorona M., Erpelinck-Verschueren C. et al. Mutant *DNMT3A*: a marker of poor prognosis in acute myeloid leukemia. *Blood* 2012;119(24):5824–31. DOI: 10.1182/blood-2011-07-367961
53. Bezerra M.F., Lima A.S., Piqué-Borrás M.R. et al. Co-occurrence of *DNMT3A*, *NPM1*, *FLT3* mutations identifies a subset of acute myeloid leukemia with adverse prognosis. *Blood* 2020;135(11):870–5. DOI: 10.1182/blood.2019003339
54. Guillaumot M., Cimmino L., Aifantis I. The Impact of DNA methylation in hematopoietic malignancies. *Trends Cancer* 2016;2(2):70–83. DOI: 10.1016/j.trecan.2015.12.006
55. Li Z., Cai X., Cai C.L. et al. Deletion of Tet2 in mice leads to dysregulated hematopoietic stem cells and subsequent development of myeloid malignancies. *Blood* 2011;118(17):4509–18. DOI: 10.1182/blood-2010-12-325241
56. Moran-Crusio K., Reavie L., Shih A. et al. Tet2 loss leads to increased hematopoietic stem cell self-renewal and myeloid transformation. *Cancer Cell* 2011;20(1):11–24. DOI: 10.1016/j.ccr.2011.06.001
57. Quivoron C., Couronné L., Della Valle V. et al. *TET2* inactivation results in pleiotropic hematopoietic abnormalities in mouse and is a recurrent event during human lymphomagenesis. *Cancer Cell* 2011;20(1):25–38. DOI: 10.1016/j.ccr.2011.06.003
58. Ley T.J., Miller C., Ding L. et al. Genomic and epigenomic landscapes of adult de novo acute myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2013;368(22):2059–74. DOI: 10.1056/NEJMoa1301689
59. Papaemmanuil E., Gerstung M., Bullinger L. et al. Genomic classification and prognosis in acute myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2016;374(23):2209–21. DOI: 10.1056/NEJMoa1516192
60. Wang R., Gao X., Yu L. The prognostic impact of tet oncogene family member 2 mutations in patients with acute myeloid leukemia: a systematic-review and meta-analysis. *BMC Cancer* 2019;19(1):389. DOI: 10.1186/s12885-019-5602-8
61. Chou W.C., Chou S.C., Liu C.Y. et al. *TET2* mutation is an unfavorable prognostic factor in acute myeloid leukemia patients with intermediate-risk cytogenetics. *Blood* 2011;118(14):3803–10. DOI: 10.1182/blood-2011-02-339747
62. Metzeler K.H., Maharry K., Radmacher M.D. et al. *TET2* mutations improve the new European LeukemiaNet risk classification of acute myeloid leukemia: a cancer and leukemia group B study. *J Clin Oncol* 2011;29(10):1373–81. DOI: 10.1200/JCO.2010.32.7742
63. Pasca S., Jurj A., Zdrengea M. et al. The potential equivalents of *TET2* mutations. *Cancers (Basel)* 2021;13(7):1499. DOI: 10.3390/cancers13071499
64. Aloia L., Di Stefano B., Di Croce L. Polycomb complexes in stem cells and embryonic development. *Development* 2013;140(12):2525–34. DOI: 10.1242/dev.091553
65. Katoh M. Functional and cancer genomics of *ASXL* family members. *Br J Cancer* 2013;109(2):299–306. DOI: 10.1038/bjc.2013.281
66. Zhang A., Wang S., Ren Q. et al. Prognostic value of *ASXL1* mutations in patients with myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukemia: a meta-analysis. *Asia Pac J Clin Oncol* 2022. DOI: 10.1111/ajco.13897
67. Gelsi-Boyer V., Brecqueville M., Devillier R. et al. Mutations in *ASXL1* are associated with poor prognosis across the spectrum of malignant myeloid diseases. *J Hematol Oncol* 2012;5:1–6. DOI: 10.1186/1756-8722-5-12
68. Schnittger S., Eder C., Jeromin S. et al. *ASXL1* exon 12 mutations are frequent in AML with intermediate risk karyotype and are independently associated with an adverse outcome. *Leukemia* 2013;27(1):82–91. DOI: 10.1038/leu.2012.262
69. Metzeler K.H., Becker H., Maharry K. et al. *ASXL1* mutations identify a high-risk subgroup of older patients with primary cytogenetically normal AML within the ELN favorable genetic category. *Blood* 2011;118(26):6920–9. DOI: 10.1182/blood-2011-08-368225
70. Paschka P., Schlenk R.F., Gaidzik V.I. et al. *ASXL1* mutations in younger adult patients with acute myeloid leukemia: a study by the German–Austrian acute myeloid leukemia study group. *Haematologica* 2015;100(3):324–30. DOI: 10.3324/haematol.2014.114157
71. Döhner H., Estey E., Grimwade D. et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. *Blood* 2017;129(4):424–47. DOI: 10.1182/blood-2016-08-733196
72. Döhner H., Wei A.H., Appelbaum F.R. et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2022 recommendations from an international expert panel on behalf of the ELN. *Blood* 2022;140(12):1345–77. DOI: 10.1182/blood.2022016867
73. Pratorcorona M., Abbas S., Sanders M.A. et al. Acquired mutations in *ASXL1* in acute myeloid leukemia: prevalence and prognostic value. *Haematologica* 2012;97(3):388–92. DOI: 10.3324/haematol.2011.051532
74. Shlush L.I., Zandi S., Mitchell A. et al. Identification of pre-leukaemic hematopoietic stem cells in acute leukaemia. *Nature* 2014;506(7488):328–33. DOI: 10.1038/nature13038
75. Pløen G.G., Nederby L., Guldberg P. et al. Persistence of *DNMT3A* mutations at long-term remission in adult patients with AML. *Br J Haematol* 2014;167(4):478–86. DOI: 10.1111/bjh.13062

76. Morita K., Kantarjian H.M., Wang F. et al. Clearance of somatic mutations at remission and the risk of relapse in acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 2018;36(18):1788–97. DOI: 10.1200/JCO.2017.77.6757
77. Lindsley R.C., Mar B.G., Mazzola E. et al. Acute myeloid leukemia ontogeny is defined by distinct somatic mutations. *Blood* 2015;125(9):1367–76. DOI: 10.1182/blood-2014-11-610543
78. Krönke J., Bullinger L., Teleanu V. et al. Clonal evolution in relapsed *NPM1*-mutated acute myeloid leukemia. *Blood* 2013;122(1):100–8. DOI: 10.1182/blood-2013-01-479188
79. Klee J.M., Miller C.A., Griffith M. et al. Association between mutation clearance after induction therapy and outcomes in acute myeloid leukemia. *JAMA* 2015;314(8):811–22. DOI: 10.1001/jama.2015.9643
80. Jongen-Lavrencic M., Grob T., Hanekamp D. et al. Molecular minimal residual disease in acute myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2018;378(13):1189–99. DOI: 10.1056/nejmoa1716863
81. Corces-Zimmerman M.R., Hong W.J., Weissman I.L. et al. Preleukemic mutations in human acute myeloid leukemia affect epigenetic regulators and persist in remission. *Proc Natl Acad Sci USA* 2014;111(7):2548–53. DOI: 10.1073/pnas.1324297111
82. Rothenberg-Thurley M., Amler S., Goerlich D. et al. Persistence of pre-leukemic clones during first remission and risk of relapse in acute myeloid leukemia. *Leukemia* 2018;32(7):1598–608. DOI: 10.1038/s41375-018-0034-z
83. Debarri H., Lebon D., Roumier C. et al. *IDH1/2* but not *DNMT3A* mutations are suitable targets for minimal residual disease monitoring in acute myeloid leukemia patients: a study by the Acute Leukemia French Association. *Oncotarget* 2015;6(39):42345–53. DOI: 10.18632/oncotarget.5645
84. Gaidzik V.I., Weber D., Paschka P. et al. *DNMT3A* mutant transcript levels persist in remission and do not predict outcome in patients with acute myeloid leukemia. *Leukemia* 2018;32(1):30–7. DOI: 10.1038/leu.2017.200
85. Bhatnagar B., Eisfeld A.K., Nicolet D. et al. Persistence of *DNMT3A R882* mutations during remission does not adversely affect outcomes of patients with acute myeloid leukaemia. *Br J Haematol* 2016;175(2):226–36. DOI: 10.1111/bjh.14254
86. Jentzsch M., Grimm J., Bill M. et al. Measurable residual disease of canonical versus non-canonical *DNMT3A*, *TET2*, or *ASXL1* mutations in AML at stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2021;56(10):2610–2. DOI: 10.1038/s41409-021-01407-6
87. Heuser M., Heida B., Konstantin B. et al. Posttransplantation MRD monitoring in patients with AML by next-generation sequencing using DTA and non-DTA mutations. *Blood Adv* 2021;5(9):2294–304. DOI: 10.1182/bloodadvances.2021004367
88. Hasserjian R.P., Steensma D.P., Graubert T.A. et al. Clonal hematopoiesis and measurable residual disease assessment in acute myeloid leukemia. *Blood* 2020;135(20):1729–38. DOI: 10.1182/blood.2019004770
89. Thol F., Gabdoulline R., Liebich A. et al. Measurable residual disease monitoring by NGS before allogeneic hematopoietic cell transplantation in AML. *Blood* 2018;132(16):1703–13. DOI: 10.1182/blood-2018-02-829911

Вклад авторов

А.И. Кашлакова: обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи;

Б.В. Бидерман, Е.Н. Паровичникова: научное редактирование рукописи.

Authors' contributions

A.I. Kashlakova: reviewing of publications on the article's topic, article writing;

B.V. Biderman, E.N. Parovichnikova: article editing.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.И. Кашлакова / A.I. Kashlakova: <https://orcid.org/0000-0002-3548-8929>

Б.В. Бидерман / B.V. Biderman: <https://orcid.org/0000-0002-6253-3334>

Е.Н. Паровичникова / E.N. Parovichnikova: <https://orcid.org/0000-0001-6177-3566>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

Статья поступила: 25.05.2023. **Принята к публикации:** 03.07.2023.

Article submitted: 25.05.2023. **Accepted for publication:** 03.07.2023.