

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2024-19-2-88-100>

CC BY 4.0

Синдромы наследственной предрасположенности к развитию миелоидных новообразований: заболевания, гены и механизмы развития

М.В. Макарова^{1,2}, М.В. Немцова^{1,3,4}, Д.А. Чекини⁵, Д.К. Черневский^{1,6}, О.В. Сагайдак^{1,7}, Е.В. Косова¹, А.А. Криницына¹, М.С. Беленикин¹, П.А. Зейналова⁵

¹ООО «Эвоген»; Россия, 115191 Москва, 4-й Рошинский пр-д, 20, стр. 1;

²ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава России; Россия, 117997 Москва, ул. Профсоюзная, 86;

³ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова»; Россия, 115522 Москва, ул. Москворечье, 1;

⁴ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); Россия, 119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2;

⁵Клинический госпиталь «Лапино» группы компаний «Мать и дитя»; Россия, 143081 Московская обл., д. Лапино, 1-е Успенское шоссе, 111;

⁶ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России; Россия, 603005 Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, 10/1;

⁷ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е.И. Чазова» Минздрава России; Россия, 121359 Москва, ул. Академика Чазова, 15А

Контакты: Мария Владимировна Макарова makarova@evogenlab.ru

С появлением современных высокопроизводительных методов ДНК-диагностики появилась возможность изучения наследственной предрасположенности к онкогематологическим заболеваниям. Идентифицированы герминальные варианты (мутации) генов *RUNX1*, *CEBPA*, *GATA2*, *ANKRD26*, *DDX41*, *FANCL* (анемия Фанкони) и др., ассоциированные с развитием наследственных гемобластозов. Своевременная диагностика таких заболеваний позволит провести медико-генетическое консультирование и тестирование родственников пациента I–II степеней родства для выявления или исключения риска развития заболевания, подобрать донора пациенту (использовать в качестве донора родственника-носителя мутации нежелательно), персонализированно выбрать схемы химиотерапии (например, у пациентов с анемией Фанкони может наблюдаться повышенная чувствительность к химиотерапии). Цель данного обзора – представить современный взгляд на генетическую предрасположенность к развитию гемобластозов.

Ключевые слова: наследственный опухолевый синдром, гемобластозы, высокопроизводительное секвенирование

Для цитирования: Макарова М.В., Немцова М.В., Чекини Д.А. и др. Синдромы наследственной предрасположенности к развитию миелоидных новообразований: заболевания, гены и механизмы развития. Онкогематология 2024;19(2): 88–100. DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2024-19-2-88-100>

Hereditary predisposition syndromes to myeloid neoplasms: diseases, genes and mechanisms of development

M. V. Makarova^{1,2}, M. V. Nemtsova^{1,3,4}, D. A. Chekini⁵, D. K. Chernevskiy^{1,6}, O. V. Sagaydak^{1,7}, E. V. Kosova¹, A. A. Krinitsyna¹, M. S. Belenikin¹, P. A. Zeynalova⁵

¹EVOKEN; Build 1, 20 4th Roshchinskiy Proezd, Moscow 115191, Russia;

²Russian Scientific Center of Roentgenoradiology, Ministry of Health of Russia; 86 Profsoyuznaya St., 117997 Moscow, Russia;

³Research Centre for Medical Genetics; 1 Moskvorech'e St., Moscow 115522, Russia;

⁴I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University); Build. 2, 8 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russia;

⁵Clinical Hospital "Lapino" of the "Mother and Child" Group of companies; 111 1st Uspenskoe Shosse, Lapino, Moscow region 143081, Russia;

⁶Privolzhsky Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 10/1 Minina and Pozharskogo Ploshchad', Nizhny Novgorod 603005, Russia;

⁷National Medical Research Centre of Cardiology named after Academician E. I. Chazov; Ministry of Health of Russia; 15A Academician Chazova St., Moscow 121359, Russia

Contacts: Maria Vladimirovna Makarova makarova@evogenlab.ru

With the development of modern next generation sequencing based DNA diagnostic methods, it has become possible to study hereditary predisposition to oncohematological diseases. Germline variants (mutations) of *RUNX1*, *CEBPA*, *GATA2*, *ANKRD26*, *DDX41*, *FANCL* (Fanconi anemia), etc. genes, associated with the development of hereditary hematological malignancies, have been identified. Timely diagnosis of such diseases will allow for medical genetic counseling and testing of the patient's relatives to identify or exclude the risk of developing the disease, select a donor for the patient (it is undesirable to use a mutation carrier relative as a donor), and personalize the choice of chemotherapy regimens (for example, patients with Fanconi anemia may experience increased sensitivity to chemotherapy). The aim of this review is to present a modern view of the genetic predisposition to the development of hematological malignancies.

Keywords: hereditary cancer syndromes, hematological malignancies, next generation sequencing

For citation: Makarova M.V., Nemtsova M.V., Chekini D.A. et al. Hereditary predisposition syndromes to myeloid neoplasms: diseases, genes and mechanisms of development. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2024;19(2):88–100. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2024-19-2-88-100>

Введение

Концепция генетической предрасположенности предполагает существование повышенного риска развития патологии у человека по сравнению с общепопуляционным. Сегодня генетическая предрасположенность к наследственным онкологическим заболеваниям хорошо известна и описана, особенно в отношении солидных опухолей (рака молочной железы и яичников, колоректального рака и др.) [1]. Ранее считалось, что генетическая предрасположенность к гемобластомам встречается редко, однако за последнее десятилетие с связи с развитием молекулярных технологий и увеличением доступности генетического тестирования появились данные о выявлении герминальных вариантов нуклеотидной последовательности (мутаций) у 11–37 % пациентов с диагностированными гемобластомами [2]. Установлены генетические факторы, повышающие вероятность развития лейкозов, лимфом Ходжкина или неходжкинских лимфом у пациентов и их ближайших родственников [3].

Семейная кластеризация онкогематологических заболеваний впервые отмечена еще в середине прошлого века, но идентификация большого количества ассоциированных генов и вариантов стала возможной только с появлением технологии высокопроизводительного секвенирования нового поколения (next generation sequencing, NGS), которая позволяет анализировать несколько десятков генов одновременно. Определение генетической предрасположенности у пациента с диагностированным гемобластомом может влиять на лечение самого пациента, а также на обследование его родственников. В случае выявления генетического риска у родственников пациента I–II степеней родства возможны динамичное обследование и диагностика заболевания на ранней стадии. В то же время генетическое тестирование может быть показано родственнику, если он рассматривается в качестве потенциального донора при аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ГСК): при положительном результате (выявлена мутация, ассоциированная с генетической предрасположенностью к заболеванию) следует сделать выбор в пользу другого донора, в том числе неродственного [4].

Основные наследственные формы миелодиспластических заболеваний и ассоциированные с ними гены

Изучение генетической предрасположенности к гематологическим заболеваниям привело к тому, что в 2016 г. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) включила гемобласты с наследственной предрасположенностью в классификацию миелодиспластических синдромов (МДС) и острого миелоидного лейкоза (ОМЛ) [5]. К генам, которые по классификации ВОЗ вовлечены в развитие наследственных форм МДС, относятся *CEBPA*, *DDX41*, *RUNX1*, *ANKRD26*, *GATA2*. Недавно описаны случаи наследственных МДС, обусловленных мутациями генов *SAMD9*, *SAMD9L*, а также *BRCA1* и *MSH6*, которые более традиционно связаны с развитием солидных опухолей [6].

Примерно, 4–10 % детей и молодых людей с МДС или ОМЛ и 4 % взрослых с ОМЛ являются носителями наследственных мутаций в генах предрасположенности к злокачественным новообразованиям [7].

Клинически наследственные гемобласты можно условно разделить на следующие категории [8]:

- миелоидные новообразования с наследственной предрасположенностью, не имеющие предшествующего заболевания или органной дисфункции (гены *CEBPA*, *DDX41*);
- миелоидные новообразования с наследственной предрасположенностью, имеющие ранее существовавшие нарушения тромбоцитов (гены *RUNX1*, *ANKRD26*);
- миелоидные новообразования с генетической предрасположенностью, имеющие дисфункцию других органов (*GATA2*, анемия Фанкони (АФ), синдромы коротких теломер и др.);
- «классические» наследственные опухолевые синдромы, включающие гематологические злокачественные новообразования в дополнение к солидным опухолям (ген *TP53*).

Существование наследственной предрасположенности к онкогематологическим заболеваниям можно предположить у пациента при наличии следующих характеристик:

- развитие МДС в молодом возрасте (до 50 лет), при этом не у всех пациентов имеется соответствующий семейный анамнез;
 - пациент имеет клинические или патологические признаки синдрома недостаточности костного мозга, включая цитопению в анамнезе, даже если диагноз МДС поставлен в более позднем возрасте;
 - пациент имеет семейный анамнез МДС, при котором острый лейкоз, апластическая анемия, необъяснимая цитопения или кровотечения выявлены у 2 или более родственников I или II степени родства;
 - пациент имеет личный анамнез МДС в сочетании с первично-множественными злокачественными новообразованиями и/или наличием злокачественных новообразований любых локализаций, диагностированных в молодом возрасте, в семейном анамнезе;
 - у пациента в результате молекулярно-генетического исследования выявлена герминальная мутация, ассоциированная с повышенным риском развития МДС/ОМЛ.
- Гены, мутации которых ассоциированы с генетической предрасположенностью к МДС/ОМЛ, представлены в таблице.

Мутации генов, ассоциированные с наследственными формами миелодиспластических заболеваний [9]
Gene mutations associated with hereditary forms of myelodysplastic diseases [9]

Ген/локализация Gene/localization	Функция гена Gene function	Новообразования и гематологические нарушения Neoplasms and hematological disorders
<i>CEBPA</i> /19q13.11	Энхансер/фактор транскрипции Enhancer/transcription factor	ОМЛ AML
<i>DDX41</i> /5q35.3	Функция РНК-хеликазы RNA helicase function	МДС MDS
<i>RUNX1</i> /21q22.12	Кодирует фактор транскрипции, участвует в развитии всех типов гемопоэтических клеток Encodes a transcription factor, participates in the development of all hematopoietic cells types	Предрасположенность к тромбоцитопении, ОМЛ, МДС (OMIM 601626; 601399) Predisposition to thrombocytopenia, AML, MDS (OMIM 601626; 601399)
<i>ANKRD26</i> /10p12.1	Кодирует белок ANKRD26, имеющий 3 домена, один из которых (SbcC) участвует в процессах репарации ДНК Encodes the ANKRD26 protein, which has 3 domains, one of which (SbcC) is involved in DNA repair processes	Семейная тромбоцитопения (OMIM 188000), связанная с предрасположенностью к ОМЛ и МДС Familial thrombocytopenia (OMIM 188000) associated with predisposition to AML and MDS
<i>GATA2</i> /3q21.3	Факторы транскрипции с доменами типа «цинковые пальцы» (zinc finger) Transcription factors with zinc finger domains	Предрасположенность к ОМЛ (OMIM 601626) и МДС (OMIM 614286); первичный иммунодефицит, тип 21 (OMIM 614172) Predisposition to AML (OMIM 601626) and MDS (OMIM 614286); primary immunodeficiency type 21 (OMIM 614172)
<i>TERT</i> /5p15.33	Каталитическая субъединица теломеразы Telomerase catalytic subunit	Синдромы, связанные с укорочением теломерных последовательностей, с предрасположенностью к ОМЛ и МДС Syndromes associated with shortening of telomeric sequences with predisposition to AML and MDS
<i>TERC</i> /3q26.2	Компонент теломеразной РНК Telomerase RNA component	
<i>RTEL1</i> /20q13.33	ДНК-хеликаза (защита длины теломерных последовательностей от деградации) DNA helicase (protecting the length of telomeric sequences from degradation)	
<i>POT1</i> /7q31.22	Поддержание длины теломерных последовательностей Maintaining the length of telomeric sequences	
<i>FANCA</i> /16q24.3 <i>FANCB</i> /Xp22.31 <i>FANCC</i> /9q22.3 <i>FANCI</i> /6p21.3 <i>FANCF</i> /11p15 <i>FANCG</i> /9p13 <i>FANCI</i> /15q25—26 <i>FANCF</i> /17q22.3 <i>FANCL</i> /2p16.1 <i>FANCM</i> /14q21.3 <i>FANCN</i> / <i>PALB2</i> /16p12.2 <i>FANCS</i> / <i>BRCA1</i> /17q21.31 <i>FANCD1</i> / <i>BRCA2</i> /13q12.3	Репарация ДНК DNA repair	Анемия Фанкони Fanconi anemia

Примечание. ОМЛ – острый миелоидный лейкоз; МДС – миелодиспластический синдром; OMIM – база данных Online Mendelian Inheritance in Man (Менделевское наследование у человека).
Note. AML – acute myeloid leukemia; MDS – myelodysplastic syndrome; OMIM – database Online Mendelian Inheritance in Man.

Гены, ассоциированные с наследственной предрасположенностью к миелоидным новообразованиям без предшествующего заболевания или органной дисфункции (*CEBPA*, *DDX41*)

CEBPA

Связывающий ССААТ-энхансер белок альфа (ССААТ enhancer binding protein A, *CEBPA*) является фактором транскрипции, необходимым для дифференцировки гранулоцитов, и также играет важную роль в регуляции метаболизма глюкозы. Ген *CEBPA* расположен на хромосоме 19, кодируемый им белок содержит 2 трансактивирующих домена (TAD) на N-конце и область лейциновой застёжки (bZIP) на C-конце. Мутации *CEBPA* являются одними из наиболее частых генетических нарушений у пациентов с ОМЛ. Хотя мутации *CEBPA* могут располагаться на всем протяжении гена, они обычно группируются в 2 основных «горячих точках»: N-концевые вставки/делеции со сдвигом рамки считывания и/или C-концевые делеции/инсерции без сдвига рамки считывания. Мутации на N-конце приводят к продукции укороченного белка p30, который оказывает доминирующий негативный эффект по сравнению с полноразмерным белком p42. Мутации на C-конце нарушают его димеризацию и связывание белка с ДНК [10]. К мутациям *CEBPA* относятся одиночные мутации, локализующиеся в одном конце (одиночная мутация *CEBPA*, *CEBPA*sm), и мутации, возникающие на N- и C-конце (двойные мутации *CEBPA*, *CEBPA*adm).

Частота мутаций *CEBPA* у пациентов с ОМЛ составляет примерно 7–20 %, при этом более высокая частота носительства данной мутации наблюдается в Азии по сравнению с европейскими странами. Частоты одиночных гетерозиготных мутаций *CEBPA*sm и двойных гомозиготных мутаций *CEBPA*adm у пациентов с ОМЛ из европеоидной популяции сходны, но в азиатских популяциях больше пациентов имеют двойные мутации *CEBPA*adm [11]. Расположение мутации в гене может иметь значение для пациента и определять некоторые клинические особенности развития ОМЛ, например более молодой возраст и более высокое число лейкоцитов на момент постановки диагноза. В недавнем ретроспективном исследовании, включившем 4708 взрослых пациентов с ОМЛ, показано, что пациенты с мутациями *CEBPA*adm и *CEBPA*sm, затрагивающими N-концевые домены трансактивации (*CEBPA*smTAD), C-концевую ДНК-связывающую или основную область лейциновой застёжки-молнии bZIP (*CEBPA*mbZIP), имеют сходные профили генной экспрессии и клинические особенности, включая более молодой возраст и более высокий уровень лейкоцитов при постановке диагноза, а также большую выживаемость по сравнению с пациентами с мутациями *CEBPA*sm, поражающими трансактивирующий домен (*CEBPA*smTAD). Анализ показал, что более благоприятные клинические характеристики, показатели пол-

ной ремиссии и долгосрочной выживаемости характерны для пациентов с мутациями в bZIP независимо от того, одиночные они или двойные [12].

Семейный ОМЛ с мутациями *CEBPA* был обнаружен в 1978 г., сообщалось о 13 пациентах в 4 поколениях большой семьи, состоящей из 293 членов. После исследования генетических маркеров и кариотипов авторы предположили, что в семье существует наследственный генетический фактор, приводящий к развитию заболевания [13]. Через 30 лет в семье был поставлен диагноз ОМЛ с гетерозиготной делецией c.68delC в гене *CEBPA*. При исследовании мутаций в 25 % клонированных аллелей выявили дополнительную дупликацию 3 пар оснований (c.937_939dupAAG) на C-конце гена *CEBPA*, что подтверждает семейный ОМЛ с мутациями *CEBPA* [14].

При исследовании ОМЛ показано, что герминальные мутации *CEBPA* кластеризуются в пределах N-конца, а соматические мутации преимущественно нацелены на C-конец. Клинически семейный ОМЛ с мутациями *CEBPA* характеризуется более высокой частотой рецидивов (до 90 %), причем первые рецидивы появляются позже, чем в спорадических случаях, среднее время до первого рецидива составляет 27 (4–167) мес. Чувствительность к химиотерапии после рецидивов в семейных случаях выше, поэтому пациенты имеют лучший прогноз [15]. Кроме того, у пациентов с герминальной мутацией *CEBPA* отмечается более благоприятный отдаленный исход с 10-летней выживаемостью 67 % [16].

DDX41

DDX41 представляет собой рецептор, принадлежащий к семейству геликаз DEAD/H-box. Белок кодируется геном, состоящим из 17 экзонов, который расположен на хромосоме 5 (5q35.3) [17]. Белки DEAD-box имеют центр, состоящий из 2 основных доменов, участвующих в соединении белка с сайтами связывания РНК и гидролизе аденозинтрифосфата. *DDX41* принимает участие в сплайсинге прематричной РНК, экспорте матричной РНК (мРНК), регуляции транскрипции и трансляции и распада РНК, а также биогенеза рибосом [18]. Было предложено несколько механизмов для объяснения вклада мутаций *DDX41* в развитие онкогематологических заболеваний. Мутации *DDX41* могут: 1) вызывать aberrантный сплайсинг мРНК, приводящий к сохранению некодирующего экзона или пропуску кодирующего экзона; 2) нарушать патологический путь, регулирующий экспрессию интерферона через стимулятор интерферона STING; 3) индуцировать aberrантную обрезку прерибосомальной РНК при биогенезе рибосом [19].

В рамках научного исследования, проведенного во Франции в 2019 г., герминальные варианты *DDX41* обнаружены у 2,4 % из 1385 пациентов с МДС или ОМЛ [20]. Результаты другого исследования того же года в США показывают, что герминальные или

соматические варианты *DDX41* обнаружены у 3,4 % из 1002 пациентов с миелоидными новообразованиями [21].

Во многих семьях с МДС/ОМЛ мутации в *DDX41* были как герминальными, так и соматическими. Мутации *DDX41* связаны с опухолевым развитием, поскольку потеря *DDX41* приводит к потере супрессорной функции гена [22]. Семейный МДС/ОМЛ, связанный с мутациями *DDX41*, наследуется по аутосомно-доминантному типу. Возникновение соматической мутации гена тесно связано с существованием наследственной мутации. Примерно 50 % пациентов, имеющих наследственную мутацию, впоследствии приобретают соматические мутации (р.А225D, р.Е247К, р.Р321L и мутации расщепленного донорского сайта) [22].

М. Lewinsohn и соавт. провели скрининг 289 семей с гематологическими злокачественными новообразованиями, используя полноэкзомное секвенирование, и обнаружили гетерозиготные герминальные мутации *DDX41* в 9 семьях. Они доказали, что мутации *DDX41* — важная причина развития МДС/ОМЛ, поскольку *DDX41* является эффективным супрессором опухолей. Кроме этого, им удалось показать, что средний возраст носителей наследственных мутаций *DDX41* на начало развития МДС или ОМЛ составлял 57 лет, что меньше, чем сообщаемый ранее возраст 67 лет. Пациенты с мутациями *DDX41*, у которых развивается МДС/ОМЛ, обычно имеют лейкопению с другими цитопениями и макроцитозом в дополнение к гипоцеллюлярному костному мозгу с выраженной эритроидной дисплазией при нормальном кариотипе. Прогноз у таких больных, как правило, неблагоприятный [23].

Гены, ассоциированные с генетической предрасположенностью к миелоидным новообразованиям и нарушениям тромбоцитов (*RUNX1*, *ANKRD26*, *ETV6*) *RUNX1*

Ген *RUNX1* расположен в 21q22, кодирует ключевой регулятор дифференцировки кроветворных стволовых клеток и костного мозга. Белок является членом семейства факторов транскрипции с гомологичной областью, называемой доменом гомологии ранта (RHD). RHD направляет связывание *RUNX1* с последовательностью ДНК гена-мишени и опосредует взаимодействие между *RUNX1* и коровым связывающим фактором β (CBF β).

Во время эмбрионального развития гемопоэтических клеток *RUNX1* необходим для процесса эндотелиально-гемопоэтического перехода, который формирует кроветворные клетки-предшественники. После этого *RUNX1* участвует в терминальном развитии клеток крови во многих клонах. Результаты экспериментов показали, что у взрослых *RUNX1* необходим для созревания мегакариоцитов и лимфоидных клеток и сбалансированной миелоидной дифференцировки [24].

Нарушение регуляции *RUNX1* способствует развитию ОМЛ или МДС разными способами. Может происходить нарушение экспрессии *RUNX1* по типу как гиперэкспрессии, так и гипоекспрессии, или в результате мутации может формироваться белок с измененной функцией. Нарушение регуляции *RUNX1* или других белков семейства *RUNX* является признаком не только миелоидного злокачественного новообразования, но и других типов опухоли [25].

Патогенные герминальные гетерозиготные варианты гена *RUNX1* ассоциированы с генетической предрасположенностью к ОМЛ (код в базе Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM) 601626), а также к тромбоцитопении (OMIM 601399) (тип наследования данных предрасположенностей — аутосомно-доминантный) [25].

Спектр клинически значимых генетических изменений в гене *RUNX1*, ассоциированных с предрасположенностью к ОМЛ и МДС, включает гетерозиготные миссенс- и нонсенс-варианты, варианты, приводящие к сдвигу рамки считывания, а также протяженные делеции генов и хромосом с вовлечением региона chr21q22.12 [26]. Гетерозиготные герминальные варианты *RUNX1* закладывают основу для лейкемогенеза, но сами не являются достаточными для опухолевой трансформации. Появление соматических вторичных мутаций в *RUNX1* и/или других генах, ассоциированных с гематологическими злокачественными новообразованиями, приводят к МДС, ОМЛ и редко к другим гематологическим злокачественным новообразованиям. Присоединение в процессе развития заболевания различных соматических мутаций других генов является возможным объяснением переменной пенетрантности и клинической гетерогенности, наблюдаемой при *RUNX1*-ассоциированных заболеваниях [27].

Мутации в *RUNX1* связаны с изменениями p53 и других сигнальных путей, таких как WNT, BMP, TGF- β , RAS-ERK, YAP1 и Notch. Мутации *RUNX1*, приводящие к потере функции белка, являются причиной активации пролиферации опухолевых клеток посредством ингибирования сигнального пути p53 и апоптоза. В норме путь p53 активируется и отвечает за репарацию ДНК при повреждении, белок *RUNX1* увеличивает транскрипционную активность белка p53 с помощью эпигенетического механизма, за счет усиления p300-опосредованного ацетилирования p53. Мутации *RUNX1* приводят к снижению экспрессии p53 и опосредованного им апоптоза [28]. Кроме этого, мутации *RUNX1* тесно связаны с гиперметилированием промотора гена *SFRP2*, одного из ингибиторов пути WNT при ОМЛ. Гиперметилирование блокирует функцию гена *SFRP2*, что снижает его активность как ингибитора и приводит к aberrантной активации пути WNT и клеточной пролиферации [29].

При исследовании семей с наследственными мутациями в *RUNX1* отмечается разный риск развития МДС и ОМЛ — от 11 до 100 %, а средний возраст пациентов

с мутациями на момент дебюта МДС/ОМЛ составляет 33 года, что меньше, чем при спорадических формах МДС/ОМЛ [30].

ANKRD26

Тромбоцитопения, ассоциированная с герминальными мутациями *ANKRD26* (OMIM 188000), представляет собой несиндромальную аутомно-доминантную тромбоцитопению с высоким риском развития ОМЛ, МДС или хронического миелоидного лейкоза [31–33]. Среди 222 зарегистрированных случаев носительства *ANKRD26* наблюдается повышенная заболеваемость миелоидными злокачественными новообразованиями: у 4,9 % пациентов определен ОМЛ, у 2,2 % – МДС и у 1,3 % – хронический миелоидный лейкоз, что соответствует примерно 23-, 12- и 21-кратному повышенному риску этих злокачественных новообразований по сравнению с общепопуляционным риском [32].

Распространенность наследственной тромбоцитопении любой генетической этиологии оценивается в 2–3 случая на 100 тыс. населения, но, вероятно, она намного выше с учетом того, что легкие формы могут оставаться недиагностированными, а более тяжелые фенотипы часто ошибочно диагностируются как приобретенные нарушения тромбоцитов, такие как иммунная тромбоцитопения [33]. В когорте пациентов с тромбоцитопенией из Италии (160 семей, 500 человек) доля *ANKRD26*-ассоциированной тромбоцитопении составляет 10 %, что делает ее наиболее распространенной наследственной тромбоцитопенией в исследуемой выборке. Мировые оценки частоты наследственной тромбоцитопении в настоящее время недоступны [34].

Основным механизмом *ANKRD26*-ассоциированной тромбоцитопении считается дефект образования протромбоцитов, вызванный стойкой гиперэкспрессией *ANKRD26*, активирующей сигнальный путь ERK1/2. Повышение экспрессии вызвано потерей ингибирующего контроля факторами транскрипции RUNX1 и FLI1 в результате мутаций в промоторной области гена *ANKRD26*. Показано, что 2 основных регулятора мегакариопоэза, RUNX1 и FLI1, связывают мотивы (определенную последовательность нуклеотидов), расположенные в 5'-нетранслируемой области (5'-UTR) *ANKRD26*, и подавляют экспрессию *ANKRD26* во время нормального мегакариопоэза. Мотивы для связывания *RUNX1* локализованы на нуклеотидах от –124 до –114, для *FLI1* – на нуклеотидах от –111 до –105. У здоровых людей по мере дифференцировки мегакариоцитов экспрессия *ANKRD26* снижается, а в зрелых мегакариоцитах и тромбоцитах *ANKRD26* практически не экспрессируется. У пациентов с мутациями *ANKRD26* в 5'-UTR регуляторной области связывание с *RUNX1* и *FLI1* нарушается, что приводит к высокой и стойкой гиперэкспрессии *ANKRD26*. Конститутивная экспрессия *ANKRD26* приводит к накоплению в мегакариоцитах тромбопоэтина и активации сигналинга по 3 сиг-

нальным путям – STAT5, AKT и ERK1/2 – с наиболее выраженной активацией пути ERK1/2. D. Bluteau и соавт. продемонстрировали, что ингибирование пути ERK в культивируемых мегакариоцитах пациентов с семейной *ANKRD26*-ассоциированной тромбоцитопенией полностью устраняет тромбоцитопению, подтверждая важность подавления сигнального пути MAPK для нормального мегакариопоэза и дифференцировки мегакариоцитов [35].

Гены, ассоциированные с генетической предрасположенностью к миелоидным новообразованиям, имеющим дисфункцию других органов (*GATA2*, анемия Фанкони, синдромы коротких теломер)

GATA2

Ген *GATA2*, расположенный на хромосоме 3 (3q21.2), кодирует фактор транскрипции – важный белок для развития и пролиферации гемопоэтических и эндокринных клеток [36]. *GATA2* связывается с консенсусной последовательностью W/GATA/R (W = A или T и R = A или G) в промоторных/энхансерных областях генов-мишеней *SPI1*, *LMO2*, *TAL1*, *FLI1* и *RUNX1* для регуляции эндотелиального гемопоэтического перехода у эмбриона, образования ГСК и definitiva гомеостаз. *GATA2* необходим для поддержания пула стволовых клеток, его выживания и самообновления, а также для производства мегакариоцитов, тучных клеток, NK-клеток и моноцитов [37].

Герминальные мутации *GATA2* являются частой причиной предрасположенности к МДС или ОМЛ. У пациентов с дефицитом *GATA2* частота развития МДС составляет 70–84 %, а ОМЛ – 14–19 % [38].

У пациентов с дефицитом *GATA2* клинические проявления могут варьировать от легкой цитопении до опасных для жизни инфекций и миелоидной неоплазии. Приблизительно от 20 до 30 % мутаций *GATA2* наследуются по аутомно-доминантному типу, в то время как другие являются спорадическими или возникают *de novo*. Кроме точковых мутаций (однонуклеотидных замен) пациенты могут быть носителями протяженных делеций *GATA2*, которые могут быть пропущены при стандартном тестировании методом NGS [39].

У пациентов-носителей герминальных мутаций *GATA2* вероятность развития МДС/ОМЛ составляет 6 % в возрасте 10 лет, 39 % в возрасте 20 лет и 81 % в возрасте 40 лет [40].

Известно более 150 мутаций, связанных с *GATA2*, но нет доказательств корреляции генотип – фенотип, хотя было отмечено, что определенные фенотипы имеют тенденцию группироваться внутри семей. Примерно 1/3 герминальных мутаций *GATA2* передаются по наследству, а 2/3 возникают *de novo*. В совокупности у 60 % пациентов выявляют мутацию в *GATA2* перед доменом ZF2, которая приводит к формированию укороченного белка, и 30 % пациентов имеют

несинонимичные замены в ZF2. Однако у некоторых пациентов развивается синдром МоноМАС без мутаций в кодирующей области *GATA2*, но со сниженным уровнем экспрессии белка *GATA2*. Такие пациенты имеют мутации в интронной области гена, особенно в интроне 4, которые нарушают функцию консервативного цис-элемента, регулирующего уровень транскрипции гена, что приводит к гаплонедостаточности *GATA2*. Мутации в интроне 4 составляют 10 % всех случаев гаплонедостаточности *GATA2* [41]. Герминальные мутации в *GATA2* выявлены при семейном МДС/ОМЛ, хроническом миелоидном лейкозе, синдроме МоноМАС и дендритно-клеточной, моноцитарной, В- и NK-лимфоидной недостаточности [42].

Гены, ассоциированные с анемией Фанкони

Анемия Фанкони представляет собой наследственный синдром, характеризующийся врожденными пороками развития, прогрессирующей недостаточностью костного мозга и предрасположенностью к развитию разных типов опухолей, особенно мочеполовой системы, головы и шеи. Недостаточность костного мозга является одним из наиболее частых признаков АФ. В начале заболевания присутствует тромбоцитопения или лейкопения, по мере прогрессирования заболевания происходит развитие панцитопении, поэтому следует заподозрить АФ у пациентов с персистирующей и идиопатической цитопенией. Риск развития гематологических нарушений при АФ к 40 годам составляет 90 %, пациенты имеют высокий риск развития МДС, который обычно предшествует ОМЛ. У больных АФ также могут наблюдаться врожденные пороки развития сердца, почек, опорно-двигательного аппарата, тугоухость или глухота, гипогонадизм, гипо- или гиперпигментация кожи (в том числе пигментные пятна цвета «кофе с молоком») [43]. Врожденные пороки развития и фенотипические особенности наблюдаются не у всех пациентов, а только в 25 % случаев, что представляет сложность для своевременной постановки диагноза.

Анемия Фанкони встречается с частотой 1 случай на 300 тыс. новорожденных и распространенностью 1–9 случаев на 1 млн [44]. Частота гетерозиготного носительства варьирует в зависимости от популяции, носительство АФ в Южной Африке составляет 1 на 83, у евреев-ашкенази — 1 на 100, а у испанских цыган — 1 на 64, при этом у населения в целом частота носительства составляет ~1 на 189 [45]. В большинстве случаев заболевание является следствием биаллельных мутаций в 22 генах группы *FANCA-FANCW*, которые участвуют в репарации ДНК и поддержании стабильности генома. Основной тип наследования АФ — аутосомно-рецессивный (гены *FANCA*, *FANCC*, *BRCA2* (*FANCD1*), *FANCD2*, *FANCE*, *FANCF*, *XRCC9* (*FANCG*), *FANCI*, *BRIP1* (*FANCL*), *FANCL*, *FANCM*, *PALB2* (*FANCN*), *RAD51C* (*FANCO*), *SLX4* (*FANCP*), *ERCC4* (*FANQ*), *BRCA1* (*FANCS*), *UBE2T* (*FANCT*), *XRCC2* (*FANCU*), *MAD2L2* (*REV7*)

и *RFWD3* (*FANCW*)), за исключением *FANCB*-ассоциированной АФ, которая имеет X-сцепленное наследование, и *RAD51*-ассоциированной АФ с аутосомно-доминантным типом наследования/*de novo* [46].

Белки, кодируемые генами, входящими в группу АФ, — участники молекулярного пути репарации *FA/BRCA*, который выявляет и исправляет появление сшивок между цепями ДНК (interstrand crosslinking; ICL), координирует их репарацию посредством гомологичного моноубиквитинирования и гомологичной рекомбинации [47].

В ответ на экзогенное и/или эндогенное повреждение ДНК 8 белков группы АФ (*FANCA*, *FANCB*, *FANCC*, *FANCE*, *FANCF*, *FANCG*, *FANCL* и *FANCM*) собираются в комплекс, чтобы моноубиквитинировать гетеродимер *FANCI/FANCD*, который локализуется в районе повреждения ДНК и взаимодействует с другими белками АФ (*FANCD1*, *FANCDN*, *FANCI* и *FANCS*), а также с белками репарации ДНК, чтобы активировать процесс восстановления повреждения посредством гомологичной рекомбинации. После восстановления повреждения моноубиквитин удаляется из комплекса *FANCI/FANCD* с помощью фермента убиквитин-специфической пептидазы 1 (*USP1*) [48].

Помимо самого заболевания АФ, причиной которого являются биаллельные гомозиготные и компаунд-гетерозиготные мутации в генах АФ, моноаллельные мутации в некоторых генах, принадлежащих к этой группе, — *BRCA1*, *BRCA2*, *BRIP1*, *PALB2* и *RAD51C* — связаны с наследственной предрасположенностью к раку молочной железы и/или яичников [49]. Механизм предрасположенности к развитию онкологических проявлений при АФ основан на развитии генетической нестабильности в клетках, имеющих нарушение репарации и гомологической рекомбинации за счет мутаций и перестроек генов АФ.

Генетическая нестабильность возникает в результате недостаточности генов АФ и приводит к повышенной частоте развития опухолей, наиболее частые из которых — ОМЛ/МДС и плоскоклеточный рак головы и шеи, слизистых оболочек полости рта и мочеполового тракта — тканей, характеризующихся высокой пролиферативной активностью. Кумулятивная частота развития гематологических и негематологических опухолей у пациентов с АФ к 40 годам составляет 33 и 28 % соответственно [50]. Пациенты с АФ склонны к развитию ОМЛ и МДС, относительный риск для них соответственно в 48 и 6000 раз выше по сравнению с общей популяцией [51]. Поэтому у пациентов с АФ обычно проводят мониторинг с помощью цитогенетических и морфологических методов с целью не пропустить развития МДС или прогрессирования ОМЛ [52].

Гены, ассоциированные с теломеропатиями и синдромом коротких теломер

Теломеры — концевые участки линейной молекулы ДНК, расположенные на концах хромосом, которые

состоят из определенного количества повторов (–TTAGGG–)_n. Теломера сохраняет хромосому от повреждения, при дефекте ее структуры в клетках повышается частота хромосомных нарушений и перестроек. Каждый этап клеточного деления приводит к физиологической потере определенного количества теломерных повторов. При продолжающемся делении клеток в течение жизни теломеры у человека в норме разрушаются в зависимости от возраста со скоростью примерно 26 пар оснований в год [53].

Критическая потеря длины теломер приводит к слиянию концов хромосом и нарушению сегрегации хромосом при делении, что способствует нестабильности генома. В результате возникают крупноразмерные хромосомные перестройки, такие как несбалансированные транслокации, которые являются отличительной чертой многих типов опухолей, включая МДС, ОМЛ и *de novo* ОМЛ [54].

Для сохранения длины теломер существует теломеразный комплекс, состоящий из рибонуклеопротеинов, основной каталитической субъединицы (hTERT-теломеразная обратная транскриптаза), а также РНК (hTERC-теломеразный компонент РНК), который действует как праймер для достраивания теломерных повторов на 3'-конце ДНК.

Теломеропатии представляют спектр редких заболеваний, вызванный генетическими дефектами в генах, участвующих в механизмах поддержания структуры теломер или в системе ответа на повреждение ДНК [55]. Теломеропатии классифицируют на первичные, которые ассоциированы с дисфункцией теломеразы, и вторичные, связанные с нарушением функции белков, отвечающих за повреждение ДНК [56]. Одним из заболеваний, связанных с нарушением длины теломер, является врожденный дискератоз (*Dyskeratosis congenita*, ДКС, ВДК). ВДК представляет собой генетическое заболевание, связанное с мутациями в 11 различных генах, чьи РНК и белковые продукты взаимодействуют в молекулярном пути поддержания структуры теломер. Мутации могут иметь аутосомно-доминантное (гены *hTERT*, *TINF2*, *DKC1*, *ACD*) или аутосомно-рецессивное (гены *TERT*, *NHP2*, *NOP10*, *WRAP53*, *NOLA3*, *TCEB1*, *RTEL1*, *CTC1* и *PARN*) наследование. Терминальные мутации в этих генах приводят к нарушению процесса удлинения теломерных повторов на концах хромосом, не менее 70 % пациентов с ВДК имеют мутации в генах, участвующих в процессе поддержания длины теломер.

Пациенты с ВДК при рождении не имеют симптомов, но в первое десятилетие жизни у них развиваются характерные признаки: дистрофия ногтей, гиперпигментация кожных покровов и лейкоплакия слизистых оболочек, затем присоединяются недостаточность костного мозга и патологические процессы в других органах – фиброз легкого, печени. Могут развиваться солидные злокачественные новообразования. Риск развития МДС или ОМЛ составляет 13 %, что значительно выше общепопуляционного [57].

В настоящее время идентифицировано несколько генов (*DKC1*, *TINF2*, *TERT*, *TERC*, *NHP2*, *NOP10*, *TCEB1* и *RTEL1*), мутации в которых влияют на теломеразу или белковый комплекс сохранения длины теломер, что приводит к формированию фенотипа ВДК [58]. Мутации в разных генах могут приводить к развитию различных клинических синдромов. Например, синдром Хойераала–Хрейдассона является тяжелым признаком ВДК, осложненным сопутствующей гипоплазией мозжечка, связан с мутациями в генах *DKC1* или *RTEL1*, а синдром Ревеса, который проявляется тяжелым фенотипом ВДК с патологией сетчатки, ассоциирован с доминантными мутациями в *TINF2* [59].

При наследственных мутациях в генах, влияющих на восстановление или поддержание структуры теломер, уменьшение их длины ускоряется. Важным доказательством этого процесса является уменьшение в течение первого года после аллогенной трансплантации стволовых клеток длины теломер донорских лейкоцитов [60].

При ВДК встречаются различные типы злокачественных новообразований, риск развития опухолей головы и шеи повышен примерно в 70 раз, анагенитальной плоскоклеточной карциномы – примерно в 50 раз, МДС – примерно в 500 раз, а ОМЛ – в 70 раз по сравнению с общепопуляционным [59].

Гены, ассоциированные с развитием как солидных опухолей («классические» наследственные опухолевые синдромы), так и гемобластозов (TP53)

TP53 представляет собой ген размером 20 тыс. пар нуклеотидов, расположенный на хромосоме 17p13.1, который кодирует белок p53 [61]. Основные функции p53 достаточно многочисленны: он регулирует стабильность генома, клеточный цикл, пролиферацию, дифференцировку, апоптоз, старение, аутофагию, метаболизм и стволовые клетки гемопоэза на протяжении всей жизни человека. Нормальный белок p53 представляет собой фосфопротеин длиной 393 аминокислоты, который содержит несколько важных доменов, определяющих его активность: аминоконцевой трансактивирующий домен, центральный ДНК-связывающий домен, карбоксиконцевой домен олигомеризации и регуляторный домен [62]. Одним из основных свойств гена *TP53* является опухолевая супрессия, его способность сдерживать клеточную пролиферацию/дифференцировку, связанную с aberrантной и неконтролируемой экспрессией онкогенов. Поэтому инактивация *TP53*, вызванная мутацией или делецией гена, способствует повышению онкогенной активности и неконтролируемой пролиферации опухолевых клеток.

Результаты проведенных исследований показали, что p53 участвует в апоптозе, пролиферации и дифференцировке ГСК [63]. Известно, что сохранение нормальной функции p53 способствует стабильности

генома и поддержанию гомеостаза ГСК за счет снижения внутриклеточного уровня активных форм кислорода. В мышинных ГСК с потерей p53 и появлением мутантного KrasG12D обнаружены склонность к неограниченному самообновлению и способность трансформироваться в лейкозные клетки [64].

Синдром Ли–Фраумени — аутосомно-доминантный наследственный опухолевый синдром, связанный с герминальной мутацией гена *TP53*. У пациентов с одним мутантным аллелем *TP53* возникает предрасположенность к широкому спектру онкологических проявлений, включая ОМЛ, который возникает примерно в 5 % случаев синдрома Ли–Фраумени [65]. У пациентов с синдромом Ли–Фраумени чаще развиваются первично-множественные и связанные с терапией опухоли, часть из которых являются гематологическими. Относительный риск развития второй опухоли в 5,3 раза выше, чем в популяции, с кумулятивной вероятностью возникновения второй опухоли через 30 лет после постановки диагноза 57 %, при этом относительный риск повторной опухоли у пациентов с синдромом Ли–Фраумени был в 83 раза выше, если первая опухоль развивалась в детстве [66].

В гене *TP53* могут возникать как герминальные, так и соматические мутации. Соматические мутации гена являются одними из наиболее часто определяемых событий при злокачественных новообразованиях у человека. Эти мутации наблюдаются у 5–10 % пациентов с МДС и ОМЛ *de novo*, но встречаются примерно у 25 % пожилых (со средним возрастом 60–67 лет) пациентов с ОМЛ *de novo* [67]. Частота мутаций *TP53* увеличивается до 70–80 % у пациентов со сложным кариотипом и у пациентов с потерей хромосомы 17/17p, 5/5q или 7/7q [67]. Известно, что нарушения в *TP53* считаются маркером неблагоприятного прогноза у пациентов с ОМЛ и МДС независимо от сложностей кариотипа, возраста и других генетических маркеров. Несмотря на известную связь синдрома с гематологическими злокачественными новообразованиями, существует недостаточно информации о проявлении гематологических нарушений у пациентов. М. Swaminathan и соавт. представили описание и результаты лечения 7 взрослых пациентов с синдромом Ли–Фраумени и гематологическими злокачественными новообразованиями. У 2 пациентов острый лимфобластный лейкоз проявился в качестве их первого злокачественного новообразования, а у 5 пациентов с МДС или ОМЛ возникновение острого лимфобластного лейкоза связано с предшествующей терапией. Авторы сообщают, что диагностированные злокачественные новообразования у пациентов-носителей мутации гена *TP53* могут быть резистентны к проводимой химиотерапии. Это объясняется тем, что дефицит p53 приводит к недостаточности апоптоза у поврежденных в процессе химиотерапии клеток, что может обуславливать низкую эффективность лечения и плохой прогноз [68].

Недавно стало понятно, что мутантный p53 в опухолевых клетках может быть мишенью для терапевтических агентов. Один из новых препаратов — эпренетапопт (APR-246) — является первым низкомолекулярным терапевтическим агентом, который связывается с мутантным белком p53 и реактивирует его проапоптотическую функцию. APR-246 проявляет активность в p53-мутантных клетках и клетках с «диким» типом, вызывая повышенный окислительный стресс, приводящий к клеточному апоптозу [69]. В настоящее время проводятся доклинические и клинические испытания этого и других новых терапевтических агентов, направленных на восстановление функций мутантного p53. Этот подход имеет большое значение, поскольку мутации *TP53* при ОМЛ хотя и являются редкими, но связаны с плохим ответом на химиотерапию и очень неблагоприятным прогнозом. Исследования, направленные на использование активаторов p53-пути, могут внести вклад в лечение ОМЛ [62].

Трудности проведения генетического тестирования при гемобластозах

Генетическое тестирование, подтверждающее наследственную предрасположенность к гемобластомам, напрямую связано с развитием современных технологий молекулярной генетики. Особенно значимым является применение технологии высокопроизводительного параллельного секвенирования (NGS). Использование этого метода сокращает время анализа и увеличивает перечень рассматриваемых для диагностики генов. Однако применение NGS для генетического тестирования наследственных форм онкогематологических заболеваний затруднительно по нескольким причинам.

Основная проблема заключается в том, что для генетического тестирования наследственных солидных опухолей (рак молочной железы и/или яичников, колоректальный рак и др.) используют лимфоциты периферической крови. ДНК, полученная из них, позволяет отделить герминальные варианты от соматических, которые определяются только в опухолевой ткани. В случае уже диагностированных гемобластозов использование образцов периферической крови в качестве биоматериала для проведения генетического тестирования может быть неинформативным, поскольку они могут быть контаминированы опухолевыми клетками и существует вероятность выявления соматических мутаций и интерпретации их как герминальных. Поэтому диагностика наследственных случаев обычно проводится с использованием ДНК, выделенной из культуры фибробластов [2]. Тестирование наследственного варианта не следует проводить на образцах костного мозга или других тканей, которые могут быть контаминированы клетками периферической крови. Также не следует использовать для диагностики клетки буккального эпителия или ДНК, выделенную при прямой биопсии кожи без культивирования,

во время активного гематологического злокачественного новообразования или у пациента после аллогенной трансплантации стволовых клеток [70].

Другая проблема состоит в том, что для генетического тестирования методом NGS панель исследуемых генов должна содержать максимально широкий перечень генов, которые могут способствовать развитию гемобластозов. В настоящее время еще недостаточно информации о генах, которые мутируют при развитии опухолей из миелоидных и лимфоидных клеток.

Еще одна сложность состоит в том, что для онкогематологических заболеваний характерны не только точковые мутации, но и хромосомный и геномный дисбаланс, который проявляется множественными хромосомными перестройками и нарушением копийности определенных районов и локусов генома. Таким образом, для поиска генетической причины онкогематологических заболеваний или прогностических маркеров может потребоваться несколько методов тестирования: цитогенетических (кариотипирование), молекулярно-цитогенетических (флуоресцентная гибридизация *in situ* — FISH-анализ), молекулярно-генетических (хромосомный микроматричный анализ (а-CGH) и NGS). Определение геномных аномалий особенно важно для диагностики, классификации и оценки риска у пациентов с ОМЛ и МДС. Хромосомные перестройки используются в геномной классификации ОМЛ, предложенной ВОЗ [71] в качестве цитогенетических факторов прогноза [72].

При обследовании пациентов с МДС методом NGS чаще всего используют таргетные панели для определения соматических мутаций, которые связаны с миелоидными злокачественными новообразованиями. Однако эти панели отличаются от панелей, специфичных для наследственных мутаций. Фенотипическое перекрытие синдромов и неклассические проявления требуют комплексного подхода, включения в панели

известных на сегодняшний день генов, вовлеченных в генетическую предрасположенность к МДС/ОМЛ.

В последнее время решать эти проблемы помогает использование полногеномного секвенирования (whole-genome sequencing, WGS). Метод WGS при комплексной биоинформатической обработке первичных данных позволяет одномоментно определять не только однонуклеотидные замены, но и нарушения кариотипа, протяженные делеции, инсерции, вариации копийности генома, изменения в некодирующих и промоторных областях [73]. WGS позволяет всесторонне исследовать весь геном и обнаруживать широкий спектр соматических и герминальных генетических изменений — от крупных хромосомных перестроек, видимых при стандартном кариотипировании, до отдельных нуклеотидных замен. При этом в отличие от обычного кариотипирования WGS можно проводить на нежизнеспособных клетках, в том числе на фиксированном материале и парафиновых блоках.

Заключение

Генетическая предрасположенность к гемобластозам встречается значительно чаще, чем считалось ранее. Поэтому ее важно диагностировать, в том числе у доноров перед аллогенной трансплантацией стволовых клеток костного мозга. Отдельные синдромы могут быть редкими, но в совокупности они представляют значительный риск как для детей, так и для взрослых. Осведомленность о повышенном риске, а также о методах его выявления становится все более важным шагом в обеспечении качественной помощи пациентам с гемобластозами. Накопление информации о механизмах наследственной предрасположенности потенциально может привести к развитию персонализированных программ лечения таких пациентов, медико-генетическому консультированию их родственников.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Lynch H.T., Snyder C.L. Introduction to special issue of Familial Cancer. *Fam Cancer* 2016;15(3):357–8. DOI: 10.1007/s10689-016-9909-1
- Guidugli L., Johnson A.K., Alkorta-Aranburu G. et al. Clinical utility of gene panel-based testing for hereditary myelodysplastic syndrome/acute leukemia predisposition syndromes. *Leukemia* 2017;31(5):1226–9. DOI: 10.1038/leu.2017.28
- Godley L.A., Shimamura A. Genetic predisposition to hematologic malignancies: management and surveillance. *Blood* 2017;130(4):424–32. DOI: 10.1182/blood-2017-02-735290
- Galera P., Hsu A.P., Wang W. et al. Donor-derived MDS/AML in families with germline GATA2 mutation. *Blood* 2018;132(18):1994–8. DOI: 10.1182/blood-2018-07-861070
- Arber D.A., Orazi A., Hasserjian R. et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood* 2016;127(20):2391–405. DOI: 10.1182/blood-2016-03-643544
- University of Chicago Hematopoietic Malignancies Cancer Risk Team. How I diagnose and manage individuals at risk for inherited myeloid malignancies. *Blood* 2016;128(14):1800–13. DOI: 10.1182/blood-2016-05-670240
- Churpek J.E. Familial myelodysplastic syndrome/acute myeloid leukemia. *Best Pract Res Clin Haematol* 2017;30(4):287–9. DOI: 10.1016/j.beha.2017.10.002
- Schratz K.E., DeZern A.E. Genetic predisposition to myelodysplastic syndrome in clinical practice. *Hematol Oncol Clin North Am* 2020;34(2):333–56. DOI: 10.1016/j.hoc.2019.10.002
- Mangaonkar A.A., Patnaik M.M. Hereditary predisposition to hematopoietic neoplasms: when bloodline matters for blood cancers. *Mayo Clin Proc* 2020;95(7):1482–98. DOI: 10.1016/j.mayocp.2019.12.013
- Su L., Tan Y., Lin H. et al. Mutational spectrum of acute myeloid leukemia patients with double *CEBPA* mutations based on next-generation sequencing and its prognostic significance. *Oncotarget* 2018;9(38):24970–9. DOI: 10.18632/oncotarget.23873
- Su L., Shi Y.Y., Liu Z.Y., Gao S.J. Acute myeloid leukemia with *CEBPA* mutations: current progress and future

- directions. *Front Oncol* 2022;12:806137. DOI: 10.3389/fonc.2022.806137
12. Taube F., Georgi J.A., Kramer M. et al. *CEBPA* mutations in 4708 patients with acute myeloid leukemia: differential impact of bZIP and TAD mutations on outcome. *Blood* 2022;139(1): 87–103. DOI: 10.1182/blood.2020009680
 13. Gunz F.W., Gunz J.P., Vincent P.C. et al. Thirteen cases of leukemia in a family. *J Natl Cancer Inst* 1978;60(6):1243–50. DOI: 10.1093/jnci/60.6.1243
 14. Carmichael C.L., Wilkins E.J., Bengtsson H. et al. Poor prognosis in familial acute myeloid leukaemia with combined biallelic *CEBPA* mutations and downstream events affecting the *ATM*, *FLT3* and *CDX2* genes. *Br J Haematol* 2010;150(3):382–5. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2010.08204.x
 15. Tawana K., Rio-Machin A., Preudhomme C., Fitzgibbon J. Familial *CEBPA*-mutated acute myeloid leukemia. *Semin Hematol* 2017;54(2):87–93. DOI: 10.1053/j.seminhematol.2017.04.001
 16. Tawana K., Wang J., Renneville A. et al. Disease evolution and outcomes in familial AML with germline *CEBPA* mutations. *Blood* 2015;126(10):1214–23. DOI: 10.1182/blood-2015-05-647172
 17. Cheah J.J.C., Hahn C.N., Hiwase D.K. et al. Myeloid neoplasms with germline *DDX41* mutation. *Int J Hematol* 2017;106(2):163–74. DOI: 10.1007/s12185-017-2260-y
 18. Jiang Y., Zhu Y., Qiu W. et al. Structural and functional analyses of human *DDX41* DEAD domain [published correction appears in *Protein Cell* 2017;8(2):155–7]. *Protein Cell* 2017;8(1):72–6. DOI: 10.1007/s13238-016-0351-9
 19. Choi E.J., Cho Y.U., Hur E.H. et al. Unique ethnic features of *DDX41* mutations in patients with idiopathic cytopenia of undetermined significance, myelodysplastic syndrome, or acute myeloid leukemia. *Haematologica* 2022;107(2):510–8. DOI: 10.3324/haematol.2020.270553
 20. Sébert M., Passet M., Raimbault A. et al. Germline *DDX41* mutations define a significant entity within adult MDS/AML patients. *Blood* 2019;134(17):1441–4. DOI: 10.1182/blood.2019000909
 21. Quesada A.E., Routbort M.J., DiNardo C.D. et al. *DDX41* mutations in myeloid neoplasms are associated with male gender, *TP53* mutations and high-risk disease. *Am J Hematol* 2019;94(7):757–66. DOI: 10.1002/ajh.25486
 22. Polprasert C., Schulze I., Sekeres M.A. et al. Inherited and somatic defects in *DDX41* in myeloid neoplasms. *Cancer Cell* 2015;27(5):658–70. DOI: 10.1016/j.ccell.2015.03.017
 23. Lewinsohn M., Brown A.L., Weinel L.M. et al. Novel germ line *DDX41* mutations define families with a lower age of MDS/AML onset and lymphoid malignancies. *Blood* 2016;127(8):1017–23. DOI: 10.1182/blood-2015-10-676098
 24. Kellaway S.G., Coleman D.J.L., Cockerill P.N. et al. Molecular basis of hematological disease caused by inherited or acquired *RUNX1* mutations. *Exp Hematol* 2022;111:1–12. DOI: 10.1016/j.exphem.2022.03.009
 25. OMIM – Online Mendelian Inheritance in Man. *RUNX1*. Available at: <https://www.omim.org/entry/151385> (accessed 12.11.2023).
 26. Morgan N.V., Daly M.E. Gene of the issue: *RUNX1* mutations and inherited bleeding. *Platelets* 2017;28(2):208–10. DOI: 10.1080/09537104.2017.1280151
 27. Förster A., Decker M., Schlegelberger B., Ripperger T. Beyond pathogenic *RUNX1* germline variants: the spectrum of somatic alterations in *RUNX1*-familial platelet disorder with predisposition to hematologic malignancies. *Cancers (Basel)* 2022;14(14):3431. DOI: 10.3390/cancers14143431
 28. Illango J., Sreekantan Nair A., Gor R. et al. A systematic review of the role of Runt-Related Transcription Factor 1 (*RUNX1*) in the pathogenesis of hematological malignancies in patients with inherited bone marrow failure syndromes. *Cureus* 2022;14(5):e25372. DOI: 10.7759/cureus.25372
 29. Hou H.A., Kuo Y.Y., Liu C.Y. et al. Distinct association between aberrant methylation of Wnt inhibitors and genetic alterations in acute myeloid leukaemia. *Br J Cancer* 2011;105(12):1927–33. DOI: 10.1038/bjc.2011.471
 30. Geyer J.T. Myeloid neoplasms with germline predisposition. *Pathobiology* 2019;86(1):53–61. DOI: 10.1159/000490311
 31. Balduini A., Raslova H., Di Buduo C.A. et al. Clinic, pathogenic mechanisms and drug testing of two inherited thrombocytopenias, *ANKRD26*-related Thrombocytopenia and *MYH9*-related diseases. *Eur J Med Genet* 2018;61(11):715–22. DOI: 10.1016/j.ejmg.2018.01.014
 32. Noris P., Favier R., Alessi M.C. et al. *ANKRD26*-related thrombocytopenia and myeloid malignancies. *Blood* 2013;122(11):1987–9. DOI: 10.1182/blood-2013-04-499319
 33. Sullivan M.J., Palmer E.L., Botero J.P. *ANKRD26*-related thrombocytopenia and predisposition to myeloid neoplasms. *Curr Hematol Malig Rep* 2022;17(5):105–12. DOI: 10.1007/s11899-022-00666-4
 34. Park M. Myelodysplastic syndrome with genetic predisposition. *Blood Res* 2021;56(S1):S34–8. DOI: 10.5045/br.2021.2020327
 35. Bluteau D., Balduini A., Balayn N. et al. Thrombocytopenia-associated mutations in the *ANKRD26* regulatory region induce MAPK hyperactivation. *J Clin Invest* 2014;124(2):580–91. DOI: 10.1172/JCI71861
 36. Ding L.W., Ikezoe T., Tan K.T. et al. Mutational profiling of a MonoMAC syndrome family with *GATA2* deficiency. *Leukemia* 2017;31(1):244–5. DOI: 10.1038/leu.2016.256
 37. McReynolds L.J., Yang Y., Yuen Wong H. et al. MDS-associated mutations in germline *GATA2* mutated patients with hematologic manifestations. *Leuk Res* 2019;76:70–5. DOI: 10.1016/j.leukres.2018.11.013
 38. Bruzzese A., Leardini D., Masetti R. et al. *GATA2* related conditions and predisposition to pediatric myelodysplastic syndromes. *Cancers (Basel)* 2020;12(10):2962. DOI: 10.3390/cancers12102962
 39. Wlodarski M.W., Collin M., Horwitz M.S. *GATA2* deficiency and related myeloid neoplasms. *Semin Hematol* 2017;54(2):81–6. DOI: 10.1053/j.seminhematol.2017.05.002
 40. Donadieu J., Lamant M., Fieschi C. et al. Natural history of *GATA2* deficiency in a survey of 79 French and Belgian patients. *Haematologica* 2018;103(8):1278–87. DOI: 10.3324/haematol.2017.181909
 41. Koyunlar C., de Pater E. From basic biology to patient mutational spectra of *GATA2* haploinsufficiencies: what are the mechanisms, hurdles, and prospects of genome editing for treatment. *Front Genome Ed* 2020;2:602182. DOI: 10.3389/fgeed.2020.602182
 42. Wang X., Muramatsu H., Okuno Y. et al. *GATA2* and secondary mutations in familial myelodysplastic syndromes and pediatric myeloid malignancies. *Haematologica* 2015;100(10):e398–401. DOI: 10.3324/haematol.2015.127092
 43. OMIM – Online Mendelian Inheritance in Man. Fanconi anemia. Available at: <https://www.omim.org/entry/227650> (accessed 12.11.2023).
 44. Bagby G.C. Multifunctional Fanconi proteins, inflammation and the Fanconi phenotype. *EBioMedicine* 2016;8:10–1. DOI: 10.1016/j.ebiom.2016.06.005
 45. Moreno O.M., Paredes A.C., Suarez-Obando F., Rojas A. An update on Fanconi anemia: clinical, cytogenetic and molecular approaches (review). *Biomed Rep* 2021;15(3):74. DOI: 10.3892/br.2021.1450
 46. Wang A.T., Kim T., Wagner J.E. et al. A Dominant mutation in human *RAD51* reveals its function in DNA interstrand crosslink repair independent of homologous recombination. *Mol Cell* 2015;59(3):478–90. DOI: 10.1016/j.molcel.2015.07.009
 47. Nalepa G., Clapp D.W. Fanconi anaemia and cancer: an intricate relationship. *Nat Rev Cancer* 2018;18(3):168–85. DOI: 10.1038/nrc.2017.116
 48. Fang C.B., Wu H.T., Zhang M.L. et al. Fanconi anemia pathway: mechanisms of breast cancer predisposition development and potential therapeutic targets. *Front Cell Dev Biol* 2020;8:160. DOI: 10.3389/fcell.2020.00160
 49. Del Valle J., Rofes P., Moreno-Cabrera J.M. et al. Exploring the role of mutations in Fanconi anemia genes in hereditary cancer patients. *Cancers (Basel)* 2020;12(4):829. DOI: 10.3390/cancers12040829
 50. Панферова А.В., Тимофеева Н.М., Олшанская Ю.В. Генетическая диагностика анемии Фанкони. Обзор литературы. *Онкогематология* 2016;11(3):76–85. DOI: 10.17650/1818-8346-2016-11-3-76-85

- Panferova A.V., Timofeeva N.M., Olshanskaya Yu.V. Genetic diagnosis of Fanconi anemia. Literature review. *Onkologematologiya = Oncohematology* 2016;11(3):76–85. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2016-11-3-76-85
51. Alter B.P. Fanconi anemia and the development of leukemia. *Best Pract Res Clin Haematol* 2014;27(3–4):214–21. DOI: 10.1016/j.beha.2014.10.002
 52. Chang L., Cui Z., Shi D. et al. Polyclonal evolution of Fanconi anemia to MDS and AML revealed at single cell resolution. *Exp Hematol Oncol* 2022;11(1):64. DOI: 10.1186/s40164-022-00319-5
 53. Daniali L., Benetos A., Susser E. et al. Telomeres shorten at equivalent rates in somatic tissues of adults. *Nat Commun* 2013;4:1597. DOI: 10.1038/ncomms2602
 54. Jones C.H., Pepper C., Baird D.M. Telomere dysfunction and its role in haematological cancer. *Br J Haematol* 2012;156(5):573–87. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2011.09022.x
 55. Holohan B., Wright W.E., Shay J.W. Cell biology of disease: telomeropathies: an emerging spectrum disorder. *J Cell Biol* 2014;205(3):289–99. DOI: 10.1083/jcb.201401012
 56. Opresko P.L., Shay J.W. Telomere-associated aging disorders. *Ageing Res Rev* 2017;33:52–66. DOI: 10.1016/j.arr.2016.05.009
 57. Alter B.P., Giri N., Savage S.A., Rosenberg P.S. Cancer in the National Cancer Institute inherited bone marrow failure syndrome cohort after fifteen years of follow-up. *Haematologica* 2018;103(1):30–9. DOI: 10.3324/haematol.2017.178111
 58. Armanios M., Blackburn E.H. The telomere syndromes [published correction appears in *Nat Rev Genet* 2013;14(3):235]. *Nat Rev Genet* 2012;13(10):693–704. DOI: 10.1038/nrg3246
 59. Mangaonkar A.A., Patnaik M.M. Short telomere syndromes in clinical practice: bridging bench and bedside. *Mayo Clin Proc* 2018;93(7):904–16. DOI: 10.1016/j.mayocp.2018.03.020
 60. Robertson J.D., Testa N.G., Russell N.H. et al. Accelerated telomere shortening following allogeneic transplantation is independent of the cell source and occurs within the first year post transplant. *Bone Marrow Transplant* 2001;27(12):1283–6. DOI: 10.1038/sj.bmt.1703069
 61. Olivier M., Lees R., Hollstein M. et al. The IARC *TP53* database: new online mutation analysis and recommendations to users. *Hum Mutat* 2002;19:607–14. DOI: 10.1002/humu.10081
 62. George B., Kantarjian H., Baran N. et al. *TP53* in acute myeloid leukemia: molecular aspects and patterns of mutation. *Int J Mol Sci* 2021;22(19):10782. DOI: 10.3390/ijms221910782
 63. Boregowda S.V., Krishnappa V., Strivelli J. et al. Basal p53 expression is indispensable for mesenchymal stem cell integrity. *Cell Death Differ* 2018;25:679–92. DOI: 10.1038/s41418-017-0004-4
 64. Zhao Z., Zuber J., Diaz-Flores E. et al. p53 loss promotes acute myeloid leukemia by enabling aberrant self-renewal. *Genes Dev* 2010;24(13):1389–402. DOI: 10.1101/gad.1940710
 65. Amadou A., Achatz M.I.W., Hainaut P. Revisiting tumor patterns and penetrance in germline *TP53* mutation carriers: temporal phases of Li–Fraumeni syndrome. *Curr Opin Oncol* 2018;30:23–9. DOI: 10.1097/CCO.0000000000000423
 66. Valdez J.M., Nichols K.E., Kesserwan C. Li–Fraumeni syndrome: a paradigm for the understanding of hereditary cancer predisposition. *Br J Haematol* 2017;176(4):539–52. DOI: 10.1111/bjh.14461
 67. Hunter A.M., Sallman D.A. Targeting *TP53* mutations in myelodysplastic syndromes. *Hematol Oncol Clin North Am* 2020;34(2):421–40. DOI: 10.1016/j.hoc.2019.11.004
 68. Swaminathan M., Bannon S.A., Routbort M. et al. Hematologic malignancies and Li–Fraumeni syndrome. *Cold Spring Harb Mol Case Stud* 2019;5(1):a003210. DOI: 10.1101/mcs.a003210
 69. Tessoulin B., Descamps G., Moreau P. et al. PRIMA-1Met induces myeloma cell death independent of p53 by impairing the GSH/ROS balance. *Blood* 2014;124(10):1626–36. DOI: 10.1182/blood-2014-01-548800
 70. Churpek J.E., Smith-Simmer K. DDX41-Associated familial myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia. In: *GeneReviews®*. Eds.: M.P. Adam, D.B. Everman, G.M. Mirzaa et al. Seattle (WA): University of Washington, Seattle, 2021.
 71. 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
 72. 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
 73. Lyu X., Li T., Zhu D. et al. Whole-genome sequencing as an alternative to analyze copy number abnormalities in acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome. *Leuk Lymphoma* 2022;63(10):2301–10. DOI: 10.1080/10428194.2022.2080821

Вклад авторов

М.В. Макарова: обзор публикаций по теме, написание текста статьи, редактирование статьи;
 М.В. Немцова: обзор публикаций по теме, написание текста статьи, редактирование статьи, отслеживание целостности всех частей рукописи;
 Д.А. Чекини: обзор публикаций по теме, редактирование статьи;
 Д.К. Черневский: обзор публикаций по теме, оформление статьи;
 О.В. Сагайдак: редактирование статьи, отслеживание целостности всех частей рукописи;
 Е.В. Косова, А.А. Криницына: написание текста статьи, оформление статьи;
 М.С. Беленикин: написание текста статьи, редактирование статьи;
 П.А. Зейналова: обзор публикаций по теме, редактирование статьи, отслеживание целостности всех частей рукописи.

Authors' contributions

M.V. Makarova: review of publications on the article's topic, article writing, article editing;
 M.V. Nemtsova: review of publications on the article's topic, article writing, article editing, monitoring article integrity;
 D.A. Chekini: review of publications on the article's topic, article editing;
 D.K. Chernevskiy: review of publications on the article's topic, article writing;
 O.V. Sagaydak: article editing, monitoring article integrity;
 E.V. Kosova, A.A. Krinitsyna: article writing;
 M.S. Belenikin: article writing, article editing;
 P.A. Zeynalova: review of publications on the article's topic, article editing, monitoring article integrity.

ORCID авторов / ORCID of authors

М.В. Макарова / M.V. Makarova: <https://orcid.org/0000-0003-1581-9118>
М.В. Немцова / M.V. Nemtsova: <https://orcid.org/0000-0002-2835-5992>
Д.А. Чекини / D.A. Chekini: <https://orcid.org/0000-0001-8581-1328>
Д.К. Черневский / D.K. Chernevskiy: <https://orcid.org/0000-0002-9734-017X>
О.В. Сагайдак / O.V. Sagaydak: <https://orcid.org/0000-0002-2534-8463>
Е.В. Косова / E.V. Kosova: <https://orcid.org/0000-0003-4732-6748>
А.А. Криницына / A.A. Krinitsyna: <https://orcid.org/0000-0002-0653-3655>
М.С. Беленикин / M.S. Belenikin: <https://orcid.org/0000-0002-6556-163X>
П.А. Зейналова / P.A. Zeynalova: <https://orcid.org/0000-0003-1564-424X>

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.