

**МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ
БИОЛОГИЧЕСКИЙ ФАКУЛЬТЕТ
Кафедра генетики**

ФИЛИПОВИЧ
Татьяна Валерьевна

**МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ВТОРИЧНОГО
ОСТРОГО МИЕЛОИДНОГО ЛЕЙКОЗА У ДЕТЕЙ**

Аннотация
к дипломной работе

Научный руководитель:
научный сотрудник лаборатории
молекулярно-генетических
исследований Центра детской
онкологии, гематологии и
иммунологии, В.А. Лавриненко

Минск, 2017

РЕФЕРАТ

Отчет: 60 страница, 5 рисунков, 5 таблиц, 69 источников, 3 приложения.

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ВТОРИЧНОГО ОСТРОГО МИЕЛОИДНОГО ЛЕЙКОЗА У ДЕТЕЙ

Цель работы: изучить особенности вторичного острого миелоидного лейкоза у детей; определить цитогенетические нарушения, характерные для вторичного ОМЛ; выявить мутации в генах *TET2* и *ASXL1*; провести сравнительный анализ полученных данных с цитогенетическими результатами.

Объект исследования: пациенты с диагнозом вторичный острый миелоидный лейкоз, которые находились на лечении в ГУ «Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии» в период с 1996 по 2015 гг.

Методы: выделение ядродержащих клеток (в качестве исследуемого материала использовались образцы костного мозга на момент постановки диагноза вОМЛ); выделение ДНК; амплификация экзонов генов *TET2* и *ASXL1*; очистка продуктов амплификации; секвенирование нового поколения; G-окрашивание; флуоресцентная *in situ* гибридизация.

Полученные результаты: В исследование включено 34 пациента с диагнозом вОМЛ. На момент постановки диагноза вОМЛ возраст пациентов составил 1,6-20,9 лет, медиана – 10,9. вОМЛ чаще встречался среди девочек (соотношение м/д составило 1:1,8). Время, прошедшее от первичного диагноза до трансформации во вОМЛ, составило от 7 дней до 8,9 лет, медиана – 1 год.

У 14 (41,2%) пациентов ОМЛ развился после химиотерапии и/или лучевой терапии по поводу первого злокачественного или незлокачественного заболевания (тОМЛ). У 20 (58,8%) пациентов ОМЛ развился на фоне предшествующего МДС или МПЗ. Пятилетняя выживаемость составила 41,9%.

Наиболее частыми хромосомными перестройками при вОМЛ являются aberrации с участием 7 хромосомы (у 27,3%), 5 хромосомы (18,2%) и 17 хромосомы у 4 (18,2%) и 11q23 (MLL) перестройки (17,4%). В зависимости от предшествующего заболевания у пациентов с вОМЛ встречаются разные перестройки. Нормальный кариотип чаще выявляется у пациентов с МДС/МПЗ-ОМЛ, комплексный кариотип и наличие дивергенции было выявлено только у пациентов с т-ОМЛ. Aberrации 7 хромосомы были выявлены у всех 5(100%) пациентов с ПАА-ОМЛ. Перестройки с участием 11q23 были выявлены только у пациентов с т-ОМЛ (у 4 из 12 пациентов, 33%).

Мутации, которые могли привести к трансформации основного заболевания во вОМЛ, были выявлены у 40 % пациентов в гене *TET2* и 10% в *ASXL1*.

РЭФЕРАТ

Справаздача: 60 старонак, 5 малюнкаў, 5 табліц, 69 крыніц, 3 дадатка.
МАЛЕКУЛЯРНА-ГЕНЕТЫЧНЫЯ АСАБЛІВАСЦІ ДРУГАСНАГА
ВОСТРАГА МІЕЛОІДНАГА ЛЕЙКОЗА У ДЗЯЦЕЙ

Мэта работы: вывучыць асаблівасці другаснага вострага міелоіднага лейкоза у дзяцей; вызначыць цытагенетычныя парушэнні, характэрныя для другаснага ОМЛ; выявіць мутацыі ў генах *TET2* і *ASXL1*; правесці параўнальны аналіз атрыманых дадзеных з цытагенетычнымі вынікамі.

Аб'ект даследавання: пацыенты з дыягназам востры міелоідны лейкоз, якія знаходзіліся на лячэнні ў ГУ «Рэспубліканскі навукова-практычны цэнтр дзіцячай анкалогіі, гематалогіі і імуналогіі» у перыяд з 1996 па 2015 гг.

Метады: вылучэнне ядразмешчаных клетак (у якасці даследнага матэрыялу выкарыстоўваліся ўзоры касцявога мозгу на момант пастаноўкі дыягназу вОМЛ); вылучэнне ДНК; ампліфікацыя экзонаў генаў *TET2* і *ASXL1*; ачыстка прадуктаў ампліфікацыі; секвеніраванне новага пакалення; G-афарбоўванне; флуарэсцэнцыя *in situ* гібрыдзізацыя.

Атрыманя вынікі: У даследаванні ўключана 34 пацыента з дыягназам вОМЛ. На момант пастаноўкі дыягназу вОМЛ узрост пацыентаў склаў 1,6–20,9 гадоў, медыяна – 10,9. вОМЛ часцей сустракаўся сярод дзяўчынак (суадносіны м/д склала 1:1,8). Час, які прайшоў ад першаснага дыягназу да трансфармацыі ў вОМЛ, склала ад 7 дзен да 8,9 гадоў, медыяна – 1 год.

У 14 (41,2%) пацыентаў ОМЛ развіўся пасля хіміятэрапіі і/або прамяневай тэрапіі з нагоды першага злаякаснага або незлаякаснага захворанні (т-ОМЛ). У 20 (58,8%) пацыентаў ОМЛ развіўся на фоне папярэдняга МДС або МПЗ. Пяцігадовая выжывальнасць склала 41,9%.

Найбольш частымі храмасомнымі перабудовамі пры вОМЛ з'яўляюцца аберацыі з удзелам 7 храмасомы (у 27,3%), 5 храмасомы (18,2%) і 17 храмасомы ў 4 (18,2%) і 11q23 (*MLL*) перабудовы (17,4%). У залежнасці ад папярэдніх захворванняў у мужчын з вОМЛ сустракаюцца розныя перабудовы. Нармальны карыятып часцей за ўсё праяўляецца ў пацыентаў з МДС/МПЗ-ОМЛ, комплексны карыятып і наяўнасць дывергенцыі былі выяўлены толькі ў пацыентаў з т-ОМЛ. Аберацыі 7 храмасомы былі выяўлены ва ўсіх 5 (100%) пацыентаў з ПАА-ОМЛ. Перабудовы з удзелам 11q23 былі выяўлены толькі ў пацыентаў з т-ОМЛ (у 4 з 12 пацыентаў, 33%).

Мутацыі, якія могуць прывесці да трансфармацыі асноўных захворванняў ва вОМЛ, былі выяўлены ў 40% пацыентаў у генах *TET2* і 10% у *ASXL1*.

ABSTRACT

Report: 60 pages, 5 figures, 5 tables, 69 sources, 3 applications.

MOLECULAR-GENETICS FEATURES OF SECONDARY ACUTE MYELOID LEUKEMIA IN CHILDREN

Aim of the work: to research properties of secondary acute myeloid leukemia in children, to determine cytogenetic abnormalities of secondary AML, to reveal mutations in the *TET2* and *ASXL1* genes, to make a comparative analysis of the obtained data with cytogenetic results.

Object of research: patients with secondary acute myeloid leukemia treated at Belarusian Research Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology in 1996-2015 years.

Methods: isolation of nucleated cells (bone marrow were used as the test material at the time of diagnosis of sAML); DNA isolation; amplification of exons of *TET2* and *ASXL1* genes; purification of amplification products; next-generation sequencing; G-banding; fluorescence *in situ* hybridization.

Results: the research has included 34 patients with sAML, the age of patients was 1,6–20,9 years, the median – 10,9. Secondary AML met among girls more often (the ratio m/w was 1:1,8). Time, which has passed from the primary diagnosis before transformation in sAML, was from 7 days to 8,9 years, the median – 1 year.

At 14 patients (41,2%) AML developed after chemotherapy and/or radiation therapy for the first (concerning) malignant or non-malignant disease (t-AML). At 20 patients (58,8%) AML developed against the background of previous MDS or MPD. The five-year overall survival was 41,9%.

Frequent chromosomal rearrangements were identified in 7 chromosomes (27.3%), 5 chromosomes (18.2%) and 17 chromosomes in 4 (18.2%) and 11q23 (*MLL*) restructuring (17.4%) in sAML. There are different rearrangements in sAML depending on the previous diseases. Normal karyotype is most often manifested in patients with MDS / MPD-AML, complex karyotype and the presence of divergence was found only in patients with t-AML. Aberrations of chromosome 7 were detected in all 5 (100%) patients with PAA-AML. Rearrangements involving 11q23 were detected only in patients with t-AML (in 4 of 12 patients, 33%).

Mutations could lead to the transformation of major diseases in sAML were detected in 40% of patients in *TET2* gene and 10% in *ASXL1*.