

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

КОРЗИК
Алина Витальевна

**РОЛЬ МУТАЦИЙ ГЕНОВ *ASXL1* И *TET2* В ОПУХОЛЕВОЙ
ПРОГРЕССИИ И РАЗВИТИИ ВТОРИЧНОГО ОСТРОГО
МИЕЛОИДНОГО ЛЕЙКОЗА У ДЕТЕЙ**

Аннотация
к дипломной работе

Научный руководитель:
м.н.с. лаб. молекулярно-
генетических исследований
Центра детской онкологии,
гематологии и иммунологии,
Т.В. Филипович

Минск, 2019

РЕФЕРАТ

Отчет: 54 страницы, 13 рисунков, 2 таблицы, 58 источников, 2 приложения.

РОЛЬ МУТАЦИЙ ГЕНОВ *ASXL1* И *TET2* В ОПУХОЛЕВОЙ ПРОГРЕССИИ И РАЗВИТИИ ВТОРИЧНОГО ОСТРОГО МИЕЛОИДНОГО ЛЕЙКОЗА У ДЕТЕЙ

Цель работы: изучить роль мутаций в генах *ASXL1* и *TET2* при возникновении вторичного острого миелоидного лейкоза у детей.

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 2017 гг.

Методы: выделение моноклеарных клеток из костного мозга и периферической крови; выделение ДНК; амплификация экзонов генов *TET2* и *ASXL1*; электрофорез и очистка продуктов амплификации; секвенирование по Сенгеру нового поколения (NGS).

Полученные результаты: В исследование включены 37 пациентов, получавших лечение в РНПЦ детской онкологии, гематологии и иммунологии в период с 1996 года по 2017 год. Из них у 14 пациентов ОМЛ развился после получения химиотерапии и/или лучевой терапии по поводу перенесенного первого злокачественного или незлокачественного заболевания (ОМЛ, связанный с предыдущим лечением (т-ОМЛ)). У 23 пациентов ОМЛ развился на фоне предшествующего миелодиспластического синдрома (МДС) или миелопролиферативного заболевания (МПЗ) (ОМЛ с изменениями, связанными с миелодисплазией - (МДС/МПЗ-ОМЛ)).

Мутации в гене *ASXL1* были выявлены у 10 (45%) из 22 пациентов с вОМЛ, при этом у 7 (32%) пациентов мутации присутствовали в основном клоне (с частотой более 10%) при этом у некоторых пациентов были дополнительные мутации в субклонах, и у 3 пациентов (14%) только в минорных субклонах. На одного пациента приходилось от 1 до 47 потенциально значимых мутаций в гене *ASXL1*.

В гене *TET2* были выявлены мутации у 9 (41%) из 22 пациентов с вОМЛ в основном клоне с частотой более 10%, у этих же пациентов встречались мутации также и в минорных субклонах. На одного пациента приходилось от 1 до 73 потенциально значимых мутаций в гене *ASXL1*.

Всего у 11 (50%) пациентов были выявлены мутации в генах *ASXL1* и/или *TET2*. У 8 (73%) из них мутации в этих генах выявлялись одновременно.

РЭФЕРАТ

Справаздача: 54 старонкі, 13 малюнкаў, 2 табліцы, 58 крыніц, 2 прыкладанні.

РОЛЯ МУТАЦЫІ ГЕНАЎ *ASXL1* І *TET2* Ў ПУХЛІННАМ ПРАГРЭСЕ І РАЗВІЦЦІ ДРУГАСНАГА ВОСТРАГА МІЕЛОІДНАГА ЛЕЙКОЗА У ДЗЯЦЕЙ

Мэта работы: вывучыць ролю мутацыі ў генах *ASXL1* і *TET2* пры ўзнікненні другаснага вострага миелоиднага лейкоза ў дзяцей.

Аб'ект даследавання: пацыенты з дыягназам другасны востры миелоидны лейкоз, якія знаходзіліся на лячэнні ў ГУ «Рэспубліканскі навукова-практычны цэнтр дзіцячай анкалогіі, гематалогіі і імуналогіі» у перыяд з 1996 па 2017 гг.

Метады: вылучэнне моноклеарных клетак з касцявога мозгу і перыферычнай крыві; вылучэнне ДНК; ампліфікацыя экзон генаў *TET2* і *ASXL1*; электрофарэз і ачыстка прадуктаў ампліфікацыі; секвеніраванне па Сенгеру і новага пакалення (NGS).

Атрыманыя вынікі: У даследаванне ўключаны 37 пацыентаў, якія атрымлівалі лячэнне ў РНПЦ дзіцячай анкалогіі, гематалогіі і імуналогіі ў перыяд з 1996 года па 2017 год. З іх у 14 пацыентаў ОМЛ развіўся пасля атрымання хіміятэрапіі і / або прамяньвай тэрапіі з нагоды перанесенага першага злаякаснага або незлаякаснага захворвання (ОМЛ, звязаны з папярэднім лячэннем (т-ОМЛ)). У 23 пацыентаў ОМЛ развіўся на фоне папярэдняга міелодыспластычнага сіндрому (МДС) або міелапраліфератыўнага захворвання (МПЗ) (ОМЛ са зменамі, звязанымі з міеладысплазіяй - (МДС / МПЗ-ОМЛ)).

Мутацыі ў гене *ASXL1* былі выяўлены ў 10 (45%) з 22 пацыентаў з вОМЛ, пры гэтым у 7 (32%) пацыентаў мутацыі прысутнічалі ў асноўным клоне (з частатой больш за 10%) пры гэтым у некаторых пацыентаў былі дадатковыя мутацыі ў субклонах, і ў 3 пацыентаў (14%) толькі ў мінорных субклонах. На аднаго пацыента даводзілася ад 1 да 47 патэнцыйна значных мутацый ў гене *ASXL1*.

У гене *TET2* былі выяўлены мутацыі ў 9 (41%) з 22 пацыентаў з вОМЛ ў асноўным клоне з частай больш за 10%, у гэтых жа пацыентаў сустракаліся мутацыі таксама і ў мінорных субклонах. На аднаго пацыента даводзілася ад 1 да 73 патэнцыйна значных мутацый ў гене *ASXL1*.

У вогуле ў 11 (50%) пацыентаў былі выяўленыя мутацыі ў генах *ASXL1* і / або *TET2*. У 8 (73%) з іх мутацыі ў гэтых генах былі выяўленыя адначасова.

ABSTRACT

Report: 54 pages, 13 figures, 2 tables, 58 sources, 2 applications.

THE ROLE OF MUTATIONS OF *ASXL1* AND *TET2* GENES IN TUMOR PROGRESSION AND DEVELOPMENT OF SECONDARY ACUTE MYELOID LEUKEMIA IN CHILDREN

Aim of the work: to research the role of mutations in the genes *ASXL1* and *TET2* in the occurrence of secondary acute myeloid leukemia in children.

Object of research: patients with a diagnosis of secondary acute myeloid leukemia treated at Belarusian Research Center of Pediatric Oncology, Hematology and Immunology in 1996-2017 years.

Methods: isolation of mononuclear cells from bone marrow and peripheral blood; DNA extraction; amplification of exons of *TET2* and *ASXL1* genes; electrophoresis and purification of amplification products; new generation (NGS) and Sanger sequencing.

Results: The study included 37 patients who received treatment at the Center of Pediatric Oncology, Hematology, and Immunology from 1996 to 2017. 14 patients developed AML after receiving chemotherapy and / or radiation therapy for a postponed first malignant or non-malignant disease (AML associated with previous treatment (t-AML)). In 23 patients, AML developed on the background of previous myelodysplastic syndrome (MDS) or myeloproliferative disease (MPD) (AML with changes associated with myelodysplasia (MDS / MPD-AML)).

Mutations in the *ASXL1* gene were detected in 10 (45%) of 22 patients with sAML, while in 7 (32%) patients mutations were present in the main clone (with frequent over 10%), while some patients had additional mutations in the subclones and in 3 patients (14%) only in minor subclones. From 1 to 47 potentially significant mutations in the *ASXL1* gene per patient.

In the *TET2* gene, mutations were detected in 9 (41%) of 22 patients with sAML in the main clone with frequent more than 10%, and in these same patients mutations were also observed in minor subclones. From 1 to 73 potentially significant mutations in the *ASXL1* gene per patient.

Totally 11 (50%) patients had mutations in the *ASXL1* and / or *TET2* genes, 8 (73%) of them has mutations in these genes simultaneously.