

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

**ЯКУШЕВА**  
Ева Сергеевна

**ЗНАЧЕНИЕ АБЕРРАНТНОЙ ЭКСПРЕССИИ АЛЬТЕРНАТИВНЫХ  
ТРАНСКРИПТОВ ГЕНА *MESOM* ПРИ ОСТРОМ МИЕЛОИДНОМ  
ЛЕЙКОЗЕ**

Аннотация  
к дипломной работе

Научный руководитель:  
н.с. лаб. молекулярно-  
генетических исследований  
научного отдела Центра детской  
онкологии, гематологии и  
иммунологии  
Романцова А.С.

Минск, 2024

## РЕФЕРАТ

*Дипломная работа* содержит 48 страниц, 16 рисунков, 7 таблиц, 43 использованных литературных источников.

*Ключевые слова:* ОМЛ, MECOM, ПАТОГЕНЕЗ, ДЕТИ, ОНКОЛОГИЯ.

*Объект исследования:* ретроперспективный материал и медико-биологические данные пациентов детского возраста с de novo ОМЛ, полученные из регистра, содержащего медико-биологическую информацию о пациентах, проходящих лечение в ГУ «РНПЦ детской онкологии, гематологии и иммунологии» в период с 1999 по 2023 год.

*Цель работы:* оценить особенности гиперэкспрессии гена *MECOM* в различных цитогенетических подгруппах ОМЛ у детей, с последующим определением её клинического и прогностического значения.

*Методы исследования:* выделение мононуклеарных клеток костного мозга, выделение РНК, синтез кДНК, ПЦР в режиме реального времени, анализ литературных источников, статистическая обработка данных.

*Полученные результаты:* в рамках выполнения дипломной работы проведена оценка экспрессии транскриптов *cEVII* и *MDS1-EVII* в 5 образцах КМ здоровых доноров и 42 пациентов детского возраста с первично диагностированным ОМЛ. Полученные данные показали, что гиперэкспрессия гена *MECOM* может быть выражена как за счет aberrантной экспрессии транскрипта *MDS1-EVII*, так и за счет локуса *EVII*. Также, установлено, что гиперэкспрессия транскриптов *cEVII* и *MDS1-EVII* не зависит от пола и возраста пациентов детского возраста с ОМЛ, однако ассоциирована с М7 подтипом FAB-классификации. Наличие таких цитогенетических маркеров, как экспрессия химерных онкогенов *RUNX1-RUNX1T1* и *MLL-AF9*, а также потеря половой хромосомы и трисомия 8 хромосомы, не влияет на уровень экспрессии *cEVII* и *EVII-MDS*, в то время как aberrантная экспрессия *cEVII* и *EVII-MDS* связана с другими *MLL*.

В отношении исхода заболевания установлено, что для 9 из 15 пациентов (60% случаев), характеризующихся смертельным исходом, была детектирована хромосомная aberrация *MLL-AF9*, являющаяся независимым маркером неблагоприятного исхода, а в отношении гиперэкспрессии транскриптов была выявлена тенденция, указывающая на наличие неблагоприятного прогностического значения в отношении общей выживаемости гиперэкспрессии *cEVI* ( $p=0,75$ ). Кроме того, для 2/3 пациентов с рефрактерными формами ОМЛ были отмечены высокие показатели экспрессии изучаемых транскриптов гена *MECOM*, что может указывать на наличие взаимосвязи между гиперэкспрессией гена *MECOM* и отсутствием ответа на проводимую терапию.

## РЭФЕРАТ

*Дыпломная праца* ўтрымлівае 48 старонак, 16 малюнкаў, 7 табліц, 43 выкарыстаныя літаратурныя крыніцы.

*Ключавыя словы:* ВМЛ, MECOM, ПАТАГЕНЕЗ, ДЗІЦЯЧЫЯ ЗАХВОРВАННІ, АНКАЛОГІЯ.

*Аб'ект даследавання:* рэтраперспектыўны матэрыял і медыка-біялагічныя дадзеныя пацыентаў дзіцячага ўзросту з de novo ВМЛ, атрыманыя з рэгістра, змяшчаючага медыка-біялагічныя даныя аб пацыентах, якія праходзяць лячэнне ў ДУ «РНПЦ дзіцячай анкалогіі, гематалогіі і іммуналогіі» у перыяд з 1999 па 2023 год.

*Мэта працы:* ацаніць асаблівасці гіперэкспрэсіі гена *MECOM* у розных цытагенетычных падгрупах ВМЛ у дзяцей, з далейшым вызначэннем яе клінічнага і прагнастычнага значэння.

*Метады даследавання:* выдзяленне монануклеарных клетак касцявога мозга, выдзяленне РНК, сінтэз кДНК, ПЦР у рэжыме рэальнага часу, аналіз літаратурных крыніц, статыстычная апрацоўка даных.

*Атрыманыя вынікі:* у рамках выкананай дыпломнай працы праведзена ацэнка экспрэсіі транскрыптаў *cEVII* і *MDS1-EVII* у 5 узорах КМ здаровых донараў і 42 пацыентаў дзіцячага ўзросту з першасна дыягназаваным ВМЛ. Атрыманыя даныя паказалі, што гіперэкспрэсія гена *MECOM* можа выяўляцца як за кошт аберантнай экспрэсіі транскрыпту *MDS1-EVII*, так і за кошт локусу *EVII*. Таксама, было вызначана, што гіперэкспрэсія транскрыптаў *cEVII* і *MDS1-EVII* не залежыць ад полу і ўзросту пацыентаў дзіцячага ўзросту з ВМЛ, аднак асацыіравана з М7 падтыпам FAB-класіфікацыі. Наяўнасць такіх цытагенетычных маркераў, як экспрэсія *RUNX1-RUNX1T1* і *MLL-AF9*, а таксама страта палавой храмасомы і трысамія 8 храмасомы, не ўплывае на ўзровень экспрэсіі *cEVII* і *EVII-MDS*, у той час як аберацыйная экспрэсія *cEVII* і *EVII-MDS* звязана з іншымі *MLL*.

У адносінах да выйсця захворвання устаноўлена, што дзеля 9 з 15 пацыентаў (60% выпадкаў), характэрны зыход, была дэтэктыравана храмасомная аберацыя *MLL-AF9*, якая з'яўляецца незалежным маркерам неспрыяльнага зыходу захворвання, а ў адносінах гіперэкспрэсіі транскрыптаў была выяўлена тэндэнцыя, якая вызначае наяўнасць неспрыяльнага прагнастычнага зыходу ў адносінах да агульнай гіперэкспрэсіі *cEVI* ( $p=0,75$ ). Акрамя таго, для 2/3 пацыентаў з рэфрактэрнымі формамі ВМЛ былі адзначаны высокія паказчыкі экспрэсіі вывучаймых транскрыптаў гена *MECOM*, што можа зазначаць наяўнасць узаемасувязі паміж гіперэкспрэсіяй гена *MECOM* і адсутнасцю адказа на тэрапію.

## ABSTRACT

*The thesis contains* 48 pages, 16 figures, 7 tables, 43 used literary sources.

*Keywords:* AML, MECOM, PATHOGENESIS, CHILDHOOD DISEASES, ONCOLOGY.

*Object of study:* retrospective material and medical and biological data of pediatric patients with de novo AML, obtained from the register containing medical and biological information about patients undergoing treatment at the Republican Scientific and Practical Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology in the period from 1999 to 2023.

*Purpose of the work:* to evaluate the features of MECOM gene overexpression in various cytogenetic subgroups of AML in children, with subsequent determination of its clinical and prognostic significance.

*Research methods:* isolation of bone marrow mononuclear cells, RNA isolation, cDNA synthesis, real-time PCR, analysis of literature sources, statistical data processing.

*Results obtained:* as part of the thesis, the expression of cEVII and MDS1-EVII transcripts was assessed in 5 BM samples from healthy donors and 42 BM samples of pediatric patients with primary diagnosed AML. The data obtained showed that overexpression of the *MECOM* gene can be expressed both due to aberrant expression of the *MDS1-EVII* transcript and due to the *EVII* locus. It was also found that overexpression of *cEVII* and *MDS1-EVII* transcripts doesn't depend on the gender and age of pediatric patients with AML, but is associated with the M7 subtype of FAB-classification. The presence of cytogenetic markers such as the expression of chimeric oncogenes *RUNX1-RUNX1T1* and *MLL-AF9*, as well as loss of the sex chromosome and trisomy 8, doesn't affect the expression level of *cEVII* and *EVII-MDS*, while aberrant expression of *cEVII* and *EVII-MDS* is associated with other *MLLs*.

Regarding the outcome of the disease, it was found that for 9 of 15 patients (60% of cases) characterized by a fatal outcome, the chromosomal aberration *MLL-AF9* was detected, which is an independent marker of an unfavorable outcome, and a trend was identified in relation to overexpression of transcripts, indicating the presence of an unfavorable prognostic value for overall survival of *cEVI* overexpression ( $p=0.75$ ). In addition, for 2/3 of patients with refractory forms of AML, high levels of expression of the studied transcripts of the *MECOM* gene were noted, which may indicate a relationship between overexpression of the *MECOM* gene and lack of response to therapy.