

**МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ И
СПЕКТР ДРАЙВЕРНЫХ МУТАЦИЙ ПРИ Т-КЛЕТОЧНОМ ОСТРОМ
ЛИМФОБЛАСТНОМ ЛЕЙКОЗЕ У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА**

Гиёсов Бекнур Бобир угли

*Самаркандский государственный медицинский университет,
Самарканд, Узбекистан*

Т-клеточный острый лимфобластный лейкоз (Т-ОЛЛ) составляет около 15% всех случаев острого лимфобластного лейкоза у детей и относится к высокорисковым опухолям: частота рецидивов достигает примерно 30% [5]. У детей раннего возраста Т-ОЛЛ встречается редко, и его генетика изучена существенно хуже, чем у более старших пациентов. В серии из 15 случаев Т-ОЛЛ у детей в возрасте до 24 месяцев большинство составляли иммунологически незрелые варианты. Мутации NOTCH1 выявлялись реже, чем в целом у детей с Т-ОЛЛ, но всё же оставались наиболее частыми нарушениями; кроме них обнаружены перестройки MLL (4 случая), слияние SIL-TAL1 (3 случая), мутация FLT3 и экспрессия HOX11L2 (по одному случаю), что позволило предположить роль аномалий NOTCH1 и MLL как первичных лейкемогенных событий [1].

Ключевые слова: *Т-клеточный острый лимфобластный лейкоз, дети раннего возраста, драйверные мутации, NOTCH1, ЕТР-ОЛЛ, перестройки KMT2A.*

Более детальная картина получена при анализе 13 младенцев с Т-ОЛЛ с помощью SNP-микрочипов. У трёх пациентов выявлена рекуррентная соматическая делеция хромосомы 3 с полной потерей гена MLF1, ранее не описанная при Т-ОЛЛ, у двух — делеция 11p13 (связанная с LMO2), причём в одном случае сочетавшаяся с делецией RB1, ещё в одном — крупная делеция 11q14.1–q23.2, затрагивающая ATM. Делеции CDKN2A/B

обнаружены лишь у 5 пациентов (38%), мутации NOTCH1 — в четырёх случаях, изменения PTEN — в трёх, перестройки KMT2A — в трёх из 13 случаев. У трёх больных мутации и изменения числа копий (включая делецию PTEN) удалось выявить в образцах неонатальной крови, что указывает на внутриутробное происхождение лейкоза. В целом генотип Т-ОЛЛ у младенцев разнообразен, но отличается от такового у более старших детей и взрослых [2].

В крупнейшем анализе 264 случаев Т-ОЛЛ у детей и молодых взрослых выявлено 106 вероятных драйверных генов, половина из которых ранее не описывалась при Т-ОЛЛ у детей (в том числе CCND3, CTCF, MYB, SMARCA4, ZFP36L2, MYCN), и определены десять рекуррентно изменённых сигнальных путей. Мутации NRAS и FLT3 были связаны с незрелым вариантом Т-ОЛЛ, мутации PTPN2 — с дерегуляцией TLX1, а мутации PIK3R1 и PTEN — с дерегуляцией TAL1 [3]. Для раннего Т-клеточного предшественника (ETP-ОЛЛ), на долю которого приходится до 15% Т-ОЛЛ и который сопровождается высоким риском неудачи терапии, характерны активирующие мутации генов цитокиновых рецепторов и RAS-сигнального пути (67% случаев; NRAS, KRAS, FLT3, IL7R, JAK3, JAK1, SH2B3, BRAF), нарушения генов гемопоэтического развития (58%; GATA3, ETV6, RUNX1, IKZF1, EP300) и генов гистоновых модификаторов (48%). Спектр мутаций при ETP-ОЛЛ сходен с миелоидными опухолями [4]. В когорте из 138 детей с Т-ОЛЛ частота мутаций составила для NOTCH1 43,5%, для FBXW7 19,1%, для KRAS 9,5% и для PTEN 9,4%; статус мутации NOTCH1 сам по себе не влиял на исход, тогда как слияние SIL-TAL1 подтвердилось как неблагоприятный маркер [5].

Заключение. Спектр драйверных нарушений при Т-ОЛЛ у детей раннего возраста отличается от такового у более старших пациентов: мутации NOTCH1 встречаются реже, заметную роль играют перестройки KMT2A (MLL), делеции MLF1 и LMO2-ассоциированные изменения, а часть нарушений возникает ещё внутриутробно. Выводы ограничены малыми

выборками (13–15 случаев), поэтому для уточнения профиля драйверных мутаций и их прогностического значения необходимы многоцентровые проспективные исследования с применением секвенирования нового поколения.

Литература

1. Mansur MB, Emerenciano M, Splendore A, Brewer L, Hassan R, Pombo-de-Oliveira MS. T-cell lymphoblastic leukemia in early childhood presents NOTCH1 mutations and MLL rearrangements. *Leuk Res.* 2010;34(4):483–486.
2. Mansur MB, van Delft FW, Colman SM, Furness CL, Gibson J, Emerenciano M, et al. Distinctive genotypes in infants with T-cell acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Haematol.* 2015;171(4):574–584.
3. Liu Y, Easton J, Shao Y, Maciaszek J, Wang Z, Wilkinson MR, et al. The genomic landscape of pediatric and young adult T-lineage acute lymphoblastic leukemia. *Nat Genet.* 2017;49(8):1211–1218.
4. Zhang J, Ding L, Holmfeldt L, Wu G, Heatley SL, Payne-Turner D, et al. The genetic basis of early T-cell precursor acute lymphoblastic leukaemia. *Nature.* 2012;481(7380):157–163.
5. Mansur MB, Hassan R, Barbosa TC, Splendore A, Jotta PY, Yunes JA, et al. Impact of complex NOTCH1 mutations on survival in paediatric T-cell leukaemia. *BMC Cancer.* 2012;12:9.