

# **Оценка мутаций генов, ответственных за эпигенетическую регуляцию генома (DNMT3A, IDH1, IDH2, ASXL1), у пациентов с острым миелобластным лейкозом низкого и промежуточного риска в дебюте заболевания и в постиндукционном периоде.**

## **Актуальность исследования**

Острый миелобластный лейкоз (ОМЛ) - гетерогенная группа клональных опухолевых заболеваний системы крови, стратегия терапии которых основывается на определении генетической группы риска. Одним из наиболее важных направлений терапии ОМЛ является аллогенная трансплантация костного мозга (ТКМ), показаниями к которой является выявление прогностически неблагоприятных генетических и молекулярных аномалий, обуславливающих высокий риск рецидива заболевания. Для пациентов с благоприятной и промежуточной цитогенетической группы риска ТКМ в первой ремиссии не включена рутинно в программу терапии. Однако, у части пациентов (20% 40%) в данных группах отмечается развитие рецидивов, в том числе в ранние сроки. Анализ литературных данных позволяет предположить связь развития рецидива у пациентов низкой и промежуточной групп риска с наличием мутаций в генах, ответственных за эпигенетическую регуляцию генома (DNMT3A, IDH1, IDH2, ASXL1), которые до настоящего времени не включены в критерии, определяющие высокий риск заболевания. Выявление данных мутаций и их стабильное сохранение на фоне стандартной ПХТ может позволить выявить подгруппу пациентов с высоким риском рецидива и определить показания к аллогенной ТКМ в первой ремиссии заболевания.

## **Научная платформа**

Онкология

## **Планируемый (ые) научные подразделения исполнители (с указанием руководителя исследования)**

Руководитель исследования – директор Института гематологии д.м.н. проф. Зарицкий А.Ю.

Исполнители:

Институт гематологии ФГБУ "СЗФМИЦ им. В.А.Алмазова" Минздрава России

## **Ключевые слова**

ОМЛ, DNMT3A, IDH1, IDH2, ASXL1, трансплантация костного мозга.

## **Цель проекта**

Выявление влияния мутаций DNMT3A, IDH1, IDH2, ASXL1 на прогноз пациентов промежуточной и благоприятной цитогенетической группы риска и определение показаний к выполнению аллогенной ТКМ в первой ремиссии заболевания

## **Задачи проекта**

1. Выявление мутаций DNMT3A, IDH1, IDH2, ASXL1 у пациентов с ОМЛ при верификации диагноза.
2. Определение динамики выявленных мутаций на фоне терапии.
3. Влияние мутаций генов DNMT3A, IDH1, IDH2, ASXL1 на вероятность развития раннего рецидива в сочетании с другими молекулярно-генетическими аномалиями и в изолированном варианте.
4. Разработать модель стратификации риска рецидива пациентов низкой и промежуточной цитогенетической группой риска на основании выявления мутаций

генов эпигенетической регуляции генома для определения показаний к аллогенной трансплантации костного мозга в первой ремиссии.

### **Ожидаемые результаты проекта**

Будет выделена группа пациентов с неблагоприятным прогнозом в зависимости от мутационного статуса генов DNMT3A, IDH1, IDH2, ASXL1 в дебюте заболевания и в постиндукционном периоде среди больных с низким и промежуточным цитогенетическим риском ОМЛ. Будет создан алгоритм тактики ведения данных пациентов с включением в терапию аллоТКМ в первой ремиссии заболевания.

### **Назначение и предполагаемое использование (внедрение) результатов проекта**

Внедрение результатов исследования в клиническую практику для оптимизации ведения пациентов с острым миелобластным лейкозом.

### **Описание предлагаемого научного исследования**

У пациентов с острым миелобластным лейкозом будет выполнено молекулярно-генетическое исследование (DNMT3A, IDH1, IDH2, ASXL1) в дебюте и в постиндукционном периоде, а также проведена оценка статуса основного заболевания (морфологическое, молекулярно-генетическое, цитогенетическое исследование костного мозга). Будет проведена корреляция между выявлением мутаций DNMT3A, IDH1, IDH2, ASXL1 и частоты встречаемости других молекулярно генетических и цитогенетических аномалий, а также корреляция с возникновением раннего рецидива.

### **Описание научных подходов и методов, используемых для решения поставленных задач**

1. Метод полимеразной цепной реакции;
2. Стандартное кариотипирование;
3. Метод таргетного секвенирования (метод Сэнгера).