

# **Варианты в генах ASXL1 и DMNT3A – потенциальные маркеры эффективности терапии ингибиторами тирозинкиназ при хроническом миелоидной лейкозе**

**Адильгереева Э.П.<sup>1</sup>, Никитин А.Г.<sup>2</sup>, Жегло Д.Г.<sup>1</sup>, Шухов О.А.<sup>3</sup>, Смирнихина С.А.<sup>1</sup>, Челышева Е.Ю.<sup>3</sup>, Лавров А.В.<sup>1</sup>, Туркина А.Г.<sup>3</sup>, Кутев С.И.<sup>1</sup>**

1 — ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова»  
115522, г. Москва, ул. Москворечье, дом 1

2 — ФГБУ Научно-исследовательский институт пульмонологии ФМБА России  
115682, г. Москва, Ореховый бульвар, д. 28

3 — ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации  
125167, г. Москва, Новый Зыковский проезд, д. 4

Хронический миелоидный лейкоз (ХМЛ) – онкогематологическое заболевание. Благодаря разработке таргетных препаратов ингибиторов тирозинкиназ (ИТК) достигнуты большие успехи в лечении ХМЛ, однако около 20–40% пациентов резистентны к терапии. Цель исследования – обнаружение экзомных вариантов, обуславливающих различную эффективность терапии ХМЛ. Нами было проведено секвенирование экзома 60 пациентов, страдающих ХМЛ, на платформе Illumina NextSeq® 550 Sequencing System. Были обнаружены варианты в генах ASXL1, DNMT3A в группе пациентов, резистентных к терапии ИТК. Выявленные варианты могут быть ассоциированы с резистентностью к терапии ИТК.

**Ключевые слова:** ХМЛ, ИТК, резистентность, секвенирование, экзом

**Для цитирования:** Адильгереева Э.П., Никитин А.Г., Жегло Д.Г., Шухов О.А., Смирнихина С.А., Челышева Е.Ю., Лавров А.В., Туркина А.Г., Кутев С.И. Варианты в генах ASXL1 и DMNT3A – потенциальные маркеры эффективности терапии ингибиторами тирозинкиназ при хроническом миелоидном лейкозе. *Медицинская генетика* 2020; 19(6): 88-89

**DOI:** 10.25557/2073-7998.2020.06.88-89

**Автор для корреспонденции:** Адильгереева Э. П.; **e-mail:** elmira5376@gmail.com

**Финансирование.** Работа выполнена в рамках государственного задания Минобрнауки России.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

**Поступила:** 20.05.2020

## ***Variants in the ASXL1 and DMNT3A genes are potential markers of the effectiveness of tyrosine kinase inhibitors therapy in chronic myeloid leukemia***

**Adilgereeva E.P.<sup>1</sup>, Nikitin A.G.<sup>2</sup>, Zheglo D.G.<sup>1</sup>, Shukhov O.A.<sup>3</sup>, Smirnikhina S.A.<sup>1</sup>, Chelysheva E.Y.<sup>3</sup>, Lavrov A.V.<sup>1</sup>, Turkina A.G.<sup>3</sup>, Kutsev S.I.<sup>1</sup>**

1 — Research Centre for Medical Genetics  
Moskvorechye st., 1, Moscow, 115522, Russia

2 — Federal Pulmonology Scientific and Research Institute, Federal Medical-Biological Agency of Russia  
Orekhovy blvd, 28, Moscow, 115682, Russia

3 — Hematological Scientific Center, Russian Academy of Medical Sciences  
Novozykovskii proezd 4a, Moscow, 125167, Russia

Chronic myeloid leukemia (CML) is an oncohematological disease. Great success has been achieved in the treatment of CML due to the development of targeted drugs for tyrosine kinase inhibitors (TKI), but about 20-40% of patients are resistant to therapy. The aim of the study was the detection of exome variants causing resistance to CML therapy. We examined the exomes of 60 CML patients using the Illumina NextSeq® 550 Sequencing System platform. In the group of patients resistant to TKI therapy, loss-of-function variants were revealed in the ASXL1 and DNMT3A genes. Identified variants may be associated with resistance to TKI therapy.

**Keywords:** CML, TKI, resistance, sequencing, exome.

**For citation:** Adilgereeva E.P., Nikitin A.G., Zheglo D.G., Shukhov O.A., Smirnikhina S.A., Chelysheva E.Y., Lavrov A.V., Turkina A.G., Kutsev S.I. Variants in the ASXL1 and DMNT3A genes are potential markers of the effectiveness of tyrosine kinase inhibitors therapy in chronic myeloid leukemia. *Medical genetics*. 2020; 19(6): 88-89 (In Rus)

**DOI:** 10.25557/2073-7998.2020.06.88-89

**Corresponding author:** Adilgereeva E. P.; **e-mail:** elmira5376@gmail.com

**Funding.** The research was carried out within the state assignment of Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Accepted:** 20.05.2020

Хронический миелоидный лейкоз (ХМЛ) – частое онкогематологическое заболевание, на долю которого приходится около 15% всех лейкозов у взрослых, частота ХМЛ составляет 1-1,5 на 100000 населения [1]. Патогенез заболевания обуславливается появлением в гемопоэтических стволовых клетках реципрокной транслокации между хромосомами 9 и 22, что приводит к формированию химерного гена *BCR-ABL1*, продукт которого обладает тирозинкиназной активностью. На сегодняшний день благодаря разработке препаратов ингибиторов тирозинкиназ (ИТК) удалось добиться высокой эффективности терапии, однако, около 20–40% пациентов резистентны к первой линии терапии [2].

**Цель исследования** – обнаружение экзомных вариантов, имеющих прогностическую значимость в оценке эффективности терапии ХМЛ.

### Материалы и методы

В исследование вошли 60 пациентов, страдающих ХМЛ, диагноз был подтвержден цитогенетическими и молекулярно-генетическими методами. При дальнейшем наблюдении 33 пациента вошли в группу оптимального ответа, 15 пациентов – в группу пациентов с предостерегающими признаками резистентности и 12 пациентов – в группу резистентных к терапии, согласно критериям ELN2013. Исследование проводилось на момент диагностики заболевания до начала терапии ИТК. Секвенирование экзома было проведено на платформе Illumina NextSeq® 550 Sequencing System. Биоинформационный анализ проводили при помощи SnpEff (анализ всех транскриптов), ANNOVAR (анализ частот аллелей в gnomAD, 1000G и ESP6500, алгоритмы проверки функциональной значимости SIFT, PolyPhen2, MutationTaster, FATMM, CADD, DANN, REVEL и M-CAP) и Alamut Batch (влияние на спlicing, базы данных dbSNP, ClinVar, COSMIC, HGMD Professional).

### Результаты

По результатам исследования нам удалось обнаружить варианты, приводящие к потере функции (LoF), в генах *ASXL1* и *DNMT3A* у 33% пациентов в группе резистентных к терапии ИТК, которые не встречались у пациентов других групп. У 25% пациентов из группы резистентных к терапии встречались варианты только

в гене *ASXL1*, а у 8% были обнаружены варианты в генах *ASXL1* и *DNMT3A*.

Ген *ASXL1* кодирует белок, участвующий в ремоделировании хроматина. Как следствие, белок ASXL1 участвует в регуляции экспрессии многих генов, включая экспрессию группы генов HOX, играющих важную роль в эмбриональном развитии, и генов, участвующих в процессе метилирования ДНК. Ген *DNMT3A* кодирует фермент ДНК-метилтрансферазу 3-альфа, который важен для установления паттернов метилирования ДНК во время эмбрионального развития, а также в стволовых клетках. В гемопоэтических стволовых клетках паттерны метилирования, установленные *DNMT3A*, способствуют дифференцировке в различные типы клеток крови. Варианты в генах *ASXL1* и *DNMT3A* часто выявляются при миелопrolиферативных заболеваниях и ассоциированы с плохим прогнозом. Существует ряд работ, показывающих функциональную значимость вариантов, найденных в *ASXL1* и *DNMT3A* [3,4].

На основании проведенной работы можно предположить, что выявленные варианты генов *ASXL1* и *DNMT3A* могут быть ассоциированы с резистентностью к терапии ИТК и являться прогностическими маркерами эффективности терапии ИТК на этапе диагностики заболевания. Обнаруженные методом высокопроизводительного секвенирования молекулярно-генетические маркеры эффективности терапии позволят обеспечить персонализированный подход к назначению таргетной терапии ХМЛ [5].

### Литература/ References

1. Granatowicz A., Piatek C.I., Moschiano E., El-Hemaidi I., Armitage J.D., Akhtari M. An Overview and Update of Chronic Myeloid Leukemia for Primary Care Physicians. Korean J Fam Med. 2015;36(5):197–202. doi:10.4082/kjfm.2015.36.5.197
2. Steegmann J., Baccarani M., Breccia M. et al. European LeukemiaNet recommendations for the management and avoidance of adverse events of treatment in chronic myeloid leukaemia. Leukemia 2016; 30: 1648–1671. doi.org/10.1038/leu.2016.104
3. Zhang P., Chen Z., Li R. et al. Loss of ASXL1 in the bone marrow niche dysregulates hematopoietic stem and progenitor cell fates. Cell Discov 2018; 4: 4. doi.org/10.1038/s41421-017-0004-z
4. Khrabrova D.A., Loiko A.G., Tolkacheva A.A., Cherepanova N.A., Zvereva M.I., Kirsanova O.V., Gromova E.S. Functional Analysis of DNMT3A DNA Methyltransferase Mutations Reported in Patients with Acute Myeloid Leukemia. Biomolecules 2020; 10:8. doi.org/10.3390/biom10010008
5. Branford S., Kim D.D.H., Apperley J.F. et al. Laying the foundation for genetically-based risk assessment in chronic myeloid leukemia. Leukemia 2019; 33:1835–1850. doi.org/10.1038/s41375-019-0512-y