

Особенности клональной эволюции при остром миелоидном лейкозе

Мусатова В.В., Ефремова А.В.

ФГБНУ Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова
115522, г. Москва, ул. Москворечье, д. 1

Освещена вариабельность мутационного профиля и клональной эволюции острого миелоидного лейкоза (ОМЛ) от момента постановки диагноза до рецидива с акцентом на ОМЛ у детей. Молекулярные изменения, ассоциированные с возрастом, определяют терапевтические подходы, которые, в свою очередь, влияют на процессы рецидивирования. Обсуждается два основных механизма рецидивирования: прогрессия доминантного аллеля драйверной мутации и эволюция клонального состава, инициируемая схемами химиотерапии. Представлена оценка вклада эпигенетических механизмов в прогрессию опухоли как способа формирования химиорезистентности и эволюционно устойчивых клонов, а также роль aberrантного метилирования как самостоятельного функционального механизма с учётом изменения мутационного спектра рецидивирующей опухоли.

Ключевые слова: острый миелоидный лейкоз, ОМЛ, клональная эволюция, эпигенетическая регуляция, рецидив, мутации I/II типов.

Для цитирования: Мусатова В.В., Ефремова А.В. Особенности клональной эволюции при остром миелоидном лейкозе. *Медицинская генетика* 2024; 23(7): 15-23.

Автор для корреспонденции: Мусатова Виктория Владимировна; **e-mail:** shkarupo@mail.ru

Финансирование. Работа выполнена в рамках государственного задания Минобрнауки России для ФГБНУ «МГНЦ» на 2024 г.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 15.07.2024

Features of clonal evolution in acute myeloid leukemia

Musatova V.V., Efremova A.V.

Research Centre for Medical Genetics
1 Moskvorechie st., Moscow, 115522, Russian Federation

The work highlights the variability of the mutational profile and clonal evolution of AML from diagnosis to relapse, with an emphasis on pediatric AML. The significance of molecular changes associated with age determines therapeutic approaches, which, in turn, influence the processes of relapse. Two main mechanisms of relapse are discussed: progression of the dominant allele of the driver mutation and evolution of clonal composition initiated by chemotherapy regimens. The contribution of epigenetic mechanisms in tumor progression as a way of forming chemoresistance and evolutionarily stable clones is assessed. As well as the role of aberrant methylation as an independent functional mechanism, taking into account the change in the mutational spectrum of a recurrent tumor.

Keywords: acute myeloid leukemia, AML, clonal evolution, epigenetic regulation, relapse, mutations of types I/II.

For citation: Musatova V.V., Efremova A.V. Features of clonal evolution in acute myeloid leukemia. *Medical genetics [Medicinskaya genetika]* 2024; 23(7): 15-23. (In Russian).

Corresponding author: Victoria V. Musatova; **e-mail:** shkarupo@mail.ru

Funding. The study was carried out according to the state assignment of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation for the Research Centre for Medical Genetics.

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

Accepted: 15.07.2024

Введение

Острый миелоидный лейкоз (ОМЛ) возникает в результате злокачественной трансформации миелоидных клеток-предшественников и разрастания пула миелобластных клеток в костном мозге (КМ) вплоть до их инфильтрации в периферическую кровь и, возможно, другие органы. ОМЛ — это в первую очередь заболевание пожилых людей со средним

возрастом начала 68 лет, но заболевание также встречается у детей.

Несмотря на большой объём полученной молекулярно-генетической информации, лечение ОМЛ (если не считать острый промиелоцитарный лейкоз) существенно не изменилось за последние 25 лет. Часть пациентов достигает полной ремиссии после интен-

сивной химиотерапии, иногда с последующей аллогенной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток. Однако у 40-60% взрослых и более 30-40% детей происходит рецидив в следующие за лечением 3 года. При этом пациенты с рецидивами зачастую демонстрируют устойчивость к общепринятой терапии.

ОМЛ является продуктом небольшого числа взаимодействующих мутаций, часто вовлекающих регуляторы транскрипции, влияющие на дифференцировку и самообновление клеток-предшественников, а также сигнальные медиаторы (рис. 1).

Однако отмечаются выраженные различия в мутационном спектре ОМЛ у детей и взрослых, позволяющие

предположить различную этиологию данных заболеваний:

1. Для молодых пациентов характерны слияния генов и очаговые aberrации числа копий (рис. 2). Если слияния вовлекают регуляторы транскрипции, то, как правило, имеются дополнительные мутации, не характерные для взрослых с ОМЛ и связанные с особенно плохим исходом. Перестройки с участием гистоновой метилтрансферазы *KMT2A* являются наиболее частым изменением при ОМЛ у детей, с возрастом встречаемость данного типа перестроек резко падает (у младенцев 35–60%, в детстве и подростковом возрасте ~ 10–15%) [1-4];

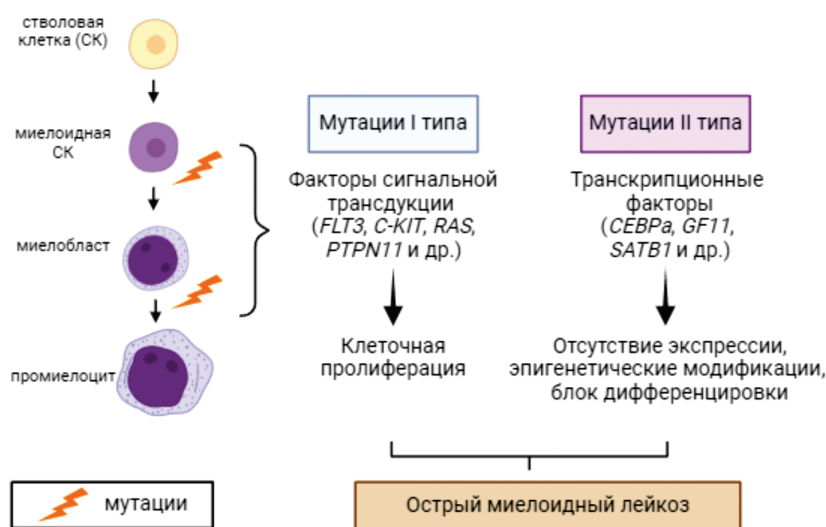


Рис. 1. Мутации I и II типа при остром миелоидном лейкозе.

Fig. 1. Type I and II mutations in acute myeloid leukemia.

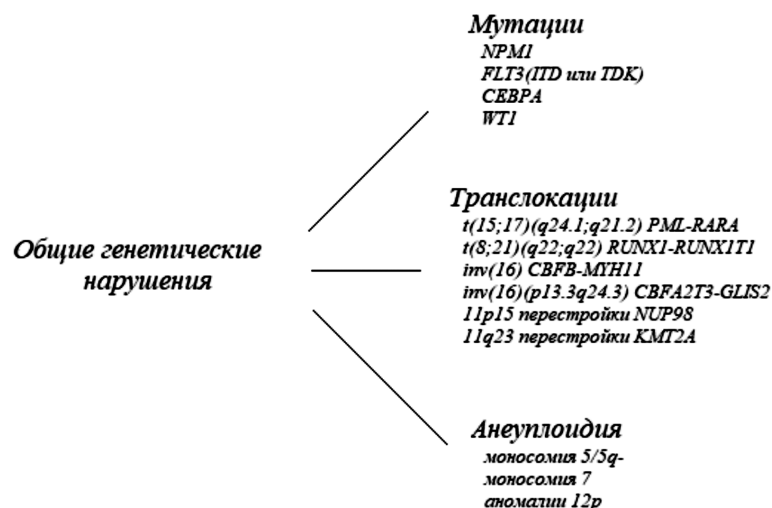


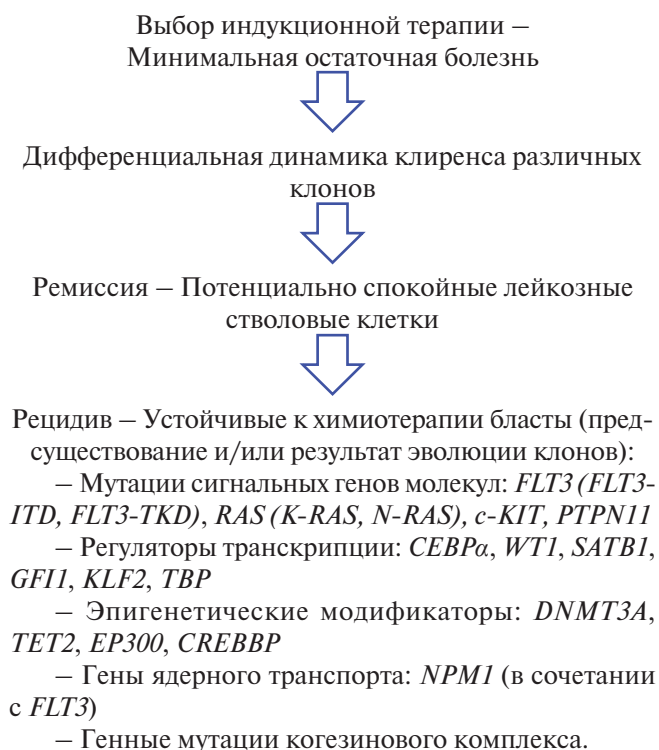
Рис. 2. Молекулярные особенности канцерогенеза при остром миелоидном лейкозе у детей.

Fig. 2. Molecular features of carcinogenesis in acute myeloid leukemia in children.

2. Общая частота соматических мутаций при ОМЛ у детей ниже, чем у взрослых. Часто встречаются повреждения генов медиаторов сигнальной трансдукции *N-RAS*, *K-RAS* [5] и рецепторных тирозинкиназ (*KIT*, *FLT3*), при этом мутации генов путей *KIT* и *Ras* не несут прогностической информации при постановке диагноза ОМЛ у детей, являясь, вероятно, вторичными событиями, о чем свидетельствуют их неспособность самостоятельно вызывать лейкемию у модельных мышей [6], частая субклональная природа при постановке диагноза [7], а также примеры как приобретения, так и утраты при рецидиве [8]. Мутации эпигенетических регуляторов (*ASXL3*, *DNMT3A*, *IDH1/2*, *NPM1*, *TET2*) также встречаются значительно реже, чем у взрослых пациентов [9], при этом разные авторы сообщают о различной суммарной частоте данного типа нарушений [10, 11].

Особенности эволюционирования клонов

Показано, что молекулярный профиль рецидивной опухоли может иметь существенные отличия от первичной опухоли [12, 13]. Последовательность событий, соответствующих прогрессии и метастазированию ОМЛ, может быть представлена в том числе следующей схемой:



Исторически считалось, что меньшая эффективность терапии рецидивов связана с мутациями, вызывающими резистентность к лекарственным препаратам, которые, возможно, возникают из-за мутагенных свойств химиотерапевтических препаратов [14]. Исследователи выявляют различные субклоны во всей опухолевой популяции, которые характеризуются дополнительными мутациями. Неодинаковая приспособленность к выживанию различных субклонов обеспечивает им разную способность ускользать от химиотерапии, что приводит к рецидивам. Биология мутаций, вызванных терапией, может объяснить преимущество новых клонов в приспособленности и их выживаемость после терапии. Динамика этого процесса зависит от взаимодействия между специфическим эффектом новых мутаций и условиями микросреды, такими как ограниченность ресурсов и химиотерапия. Это приводит к отбору и размножению более устойчивых субклонов вместе с эрадикацией или самовымиранием менее устойчивых. Исследование NCI/COG TARGET-AML выявило различия в традиционной терапии и таргетной терапии ингибиторами тирозинкиназы (ИТК). Пациенты с *FLT3/ITD*, получающие традиционную химиотерапию и получающие таргетную терапию ИТК, имеют совершенно различный мутационный профиль при рецидиве. Лечение ИТК может приводить к вторичным мутациям в петлевом домене активации гена, при этом у пациентов с рецидивом после терапии ИТК наблюдается развитие вторичных мутаций *FLT3*, которые связаны с резистентностью к ИТК [16, 17].

Также есть доказательства, указывающие на предсуществование устойчивых к лекарствам клеток. Masetti с соавт. (2016) обнаружили клон с патогенной точечной мутацией в гене *TYK2*, члене семейства тирозинкиназ Janus, что способствовало выживанию клона после терапии у пациентов с рецидивом. Это может быть связано с активацией внутриклеточного пути через цитоплазматические киназы, влияющие на клеточный рост, дифференцировку и выживание. Клон составлял треть всей бластной популяции при рецидиве. Также группа AIEOP обнаружила новую мутацию *ASXL3* при постановке диагноза с частотой <1%, которая увеличивалась до 60% при рецидиве (исследование было проведено на выборке пациентов из Италии) [15]. Глубокое секвенирование парных образцов при постановке диагноза и рецидиве ОМЛ в другом исследовании также предоставило доказательства того, что рецидив в некоторых случаях возникает из-за присутствующих при постановке диагноза генетических клонов, которые выживают после химиотерапии. Авторы пред-

положили, что резистентные клетки генерируются эволюционными процессами до лечения. Эти результаты продемонстрировали, что наличие или отсутствие определенных соматических вариантов не может рассматриваться как бинарная сущность. С большой долей уверенности можно утверждать, что клональная распространенность мутации — это свойство, отражающее как момент и порядок приобретения варианта при лейкемогенезе, так и пролиферативный импульс (ПИ), вызванный накопленной совокупностью мутаций. Высокая мутантная аллельная нагрузка или вариантная аллельная фракция (VAF) дает преимущество в выборе более подходящих клонов для пролиферации. Farrar с соавт. (2016) обнаружили неблагоприятное влияние высокой мутантной аллельной нагрузки на рецидив. Клоны первичного ОМЛ с VAF>40% статистически значимо чаще дают рецидив ($p<0,001$). Это наблюдение предполагает самоуничтожение низких вариантных аллелей и подтверждает прогностическую ценность высокой аллельной нагрузки [8]. Этот феномен представлен как «преимущество приспособленности» и обеспечивает устойчивость к апоптозу и терапии. Он также влияет на механизмы репарации ДНК путем приобретения мутаторного фенотипа, который был описан в случаях рецидива ОМЛ и может быть его причиной. Например, было показано, что лейкемогенные варианты *FLT3*, которые развиваются в ранней популяции предшественников, имеют иные клинические последствия, чем те же мутации, развивающиеся в более зрелых дифференцированных клетках. В этих исследованиях (Pollard) продемонстрировали, что наличие *FLT3/ITD* в предшественниках CD34+/CD33- высоко ассоциировалось с рецидивом; напротив, в тех случаях, когда *FLT3/ITD* был ограничен фракцией CD34+/CD33+, наблюдался более благоприятный результат [18].

Хотя при детском ОМЛ не выявляются отдельные рецидивирующие мутации, встречающиеся с высокой частотой в первичной опухоли и в рецидиве, часто встречаются мутации в конкретных семействах генов и ключевых клеточных путях. Оценка геномных изменений показала, что 42% мутаций при рецидиве представляли собой недавно возникшие варианты, которые не могли быть обнаружены при постановке диагноза [20]. В работе Farrar с соавт. (2016) среди секвенированных случаев были выявлены мутации, влияющие на структуру и функцию белка-продукта в 78 генах, принадлежащих 11 известным путям. Мутации тирозинкиназы (ТК) и RAS/MAPK/MEK были выявлены в 90%. Мутации в факторах транскрипции (TF) и эпи-

генетических модификаторах также были распространены и, по-видимому, перекрывались с вариантами ТК и RAS/MAPK/MEK. Кроме того, все мутации протеин-тирозинфосфатазы 1 (SHP1) происходили на фоне aberrантных изменений ТК или RAS/MAPK/MEK [8]. В другом совместном исследовании (группа Голландской детской онкологии и ОМЛ-Берлин-Франкфурт-Мюнстер) исследовали 69 парных детских образцов, собранных при первоначальном диагнозе и рецидиве. Они также наблюдали персистенцию *FLT3-ITD* (20,8%), *RAS* (23,8%) и *WT1* (17,8%) мутаций (т.е. типа I/II) на протяжении всего заболевания [21]. Эти наблюдения совпадают у многих исследовательских групп [7,8,13,22].

Таким образом, рецидив детского ОМЛ также представляет собой клональный эволюционный механизм. Механизм вовлекает оба варианта aberrаций: пролиферативные нарушения и блокаду дифференцировки. Аномальная пролиферация при ОМЛ является следствием мутаций в генах сигнальной трансдукции, таких как *FLT3*, *RAS* (*N-RAS*, *K-RAS*), *PTPN11* и *c-KIT*. Блок дифференцировки контролируется аномальной экспрессией TF, таких как CEBP. Описано участие некоторых малоизученных популяционно-специфичных мутаций в генах *DHX15*, *DHX30*, *ASXL3*, *TLE4*, *MALAT1*, *NUMB* и *EIF4E3* [13].

Понимание изменений генома при ОМЛ и разработка таргетных методов лечения, способных устранить как исходные клоны, так и субклоны, возникающие в процессе лечения, являются ключом к улучшению выживаемости при рецидиве ОМЛ [19].

Роль эпигенетических изменений в клональной эволюции ОМЛ

Эпигенетические модификации регулируют переход гемопоэтических стволовых клеток к дифференцированным клеточным линиям, к их транскрипционному созреванию. В качестве базовых эпигенетических механизмов рассматриваются ремоделирование хроматина, ковалентные модификации гистонов, метилирование ДНК и некодирующие РНК. Эпигенетическая дисфункция, распространённая при большинстве злокачественных новообразований, объясняет aberrантную транскрипцию клеточных клонов. Поэтому большое количество исследований было акцентировано на механизмах эпигенетической дисрегуляции, в том числе при ОМЛ. Механизмы эпигенетической регуляции находятся под контролем так называемых генов-эпигенетических регуляторов [23],

нарушения в которых и являются краеугольным камнем этих исследований. Было показано, что наблюдается мало мутаций в генах эпигенетической регуляции при ОМЛ детского возраста [9].

Эпигенетический механизм метилирования ДНК и его молекулярный маркер — аномальное метилирование профилей ДНК хорошо выражены в рецидивных или химиорезистентных образцах ОМЛ, подтверждая значимость этого механизма при определении выживаемости доминантных клонов [12]. У взрослых пациентов чаще других наблюдаются мутации в гене *DNMT3A*, принадлежащем группе ДНК-метилтрансфераз, у детей, напротив, частота вариантов в этом гене значительно ниже (20–22% против 1–2% соответственно) [10]. Есть свидетельства, что R882 мутации *DNMT3A* повышают устойчивость к химиотерапии и риск рецидива. Клетки, мутантные по R882 *DNMT3A*, демонстрировали ослабленный рекрутинг гистонового шаперона SPT-16 после воздействия антрацилина, за счёт чего было нарушено ремоделирование хроматина. Этот дефект привел к неспособности клетки оценить торсионный стресс ДНК и снять его, что привело к усилению мутагенеза [25].

Процесс метилирования-деметилования ДНК циклический, одна из его стадий сопровождается превращением 5-mC в 5-hmC в результате комбинированного действия генов *IDH1/2* и *TET2* [26]. Мутации гена *TET2* встречаются у 8–23% взрослых пациентов с ОМЛ, но эти мутации редко наблюдаются у детей с ОМЛ, мутации *IDH1/2* часто наблюдаются при ОМЛ у взрослых (5–33%), при ОМЛ у детей на уровне 1–4% [10]. Предполагают, что экспрессия мутантного *IDH*, сохраняет клетки ОМЛ в менее дифференцированном состоянии, что отражается в профиле метилирования. Мутации *IDH* являются ранними событиями в трансформации клеток крови, как можно предположить на основании анализа предраковых клеток и гемопоэтических расстройств [27, 28]. Таким образом, m*IDH* может ингибировать дифференциацию мутировавших предшественников и всех клонированных клеток, тогда как клетки с аллелем *IDH* дикого типа могут сохранять способность к дальнейшей дифференцировке [29].

Ацетилирование гистонов приводит к декомпактизации хроматина и активации генов, деацетилирование — к конденсированному состоянию, предполагающему отсутствие экспрессии генов. Этот процесс регулируется гистон-лизин-ацетилтрансферазами (КАТ) и гистон-деацетилазами (HDAC). Перестройки КАТ происходят при ОМЛ существенно реже, чем мутации [30]. Мутации же HDACs встречаются исклю-

чительно редко, особенно у детей с ОМЛ. Однако миелоидные онкопротеины и химерные гены, такие как *EVI1*, *RUNX1-RUNX1T1*, могут аномально рекрутировать HDACs, поддерживая лейкозный фенотип [31].

Соматическая транслокация t(8;21)(q22;q22)/*RUNX1-RUNX1T1* является одной из наиболее частых перестроек, обнаруженных у детей со стандартным риском ОМЛ. Несмотря на благоприятную прогностическую роль этой аберрации, в некоторых случаях наблюдается высокая частота рецидивов [32]. Показано, что профиль метилирования ДНК пациентов, страдающих рецидивом, и детей, сохраняющих полную ремиссию, значимо различается. Эпигенетическая сигнатура, интегрированная с профилями экспрессии генов и белков, демонстрирует аберрантную активацию путей межклеточной адгезии и клеточной подвижности у пациентов с рецидивом. Наиболее выраженная гиперэкспрессия была обнаружена у Ras Homolog Family Member (RHOV). RHOV реорганизовывает активный цитоскелет через свою нисходящую ось ROCK-LIMK14-COFILIN: это увеличивает адгезию бластов за счет образования стрессовых волокон и снижает апоптотическую гибель клеток после химиотерапии, способствуя появлению бластов после лечения и прогрессированию заболевания до рецидива. Однако авторами не было показано дифференциального метилирования RHOV у пациентов с рецидивом и без (ни в области промотора, ни во всем гене) [33]. Возможно, изучение ацетилирования гистонов в области расположения гена *RHOV* могло бы пролить больше света на механизм его гиперэкспрессии.

Повторимся, что рецидив детского ОМЛ также представляет собой этап клонального эволюционного механизма, вовлекающего в том числе блок дифференцировки, который контролируется аномальной экспрессией TF, таких как *RUNX1* и *CEBPA*, часто мутирующих при ОМЛ [34]. При этом ген, отвечающий за деметилование ДНК *TET2* не имеет домена связывания ДНК и требует молекулярных партнеров — обычно TF — для таргетной адресации в места функционирования. В нормальных условиях как *RUNX1*, так и *CEBPA* могут способствовать привлечению *TET2* к их сайтам связывания (TFBS), вызывая деметилование регуляторных областей и поддерживая соответствующие гены активными [35]. Было показано, что мутации *RUNX1* и *CEBPA* у пациентов с ОМЛ влияют на метилирование важных регуляторных участков, что приводит к подавлению нескольких целевых генов, *RUNX1* и *CEBPA*, скорее всего, зависимым от *TET2* образом. Это снижает чувствительность клеток к проводимой

химиотерапии [36]. В этом случае мы видим возможность сохранения предсуществовавшего клона с вовлечением механизмов эпигенетической регуляции экспрессии генов.

Несмотря на то, что некоторые авторы определяют мутации генов-эпигенетических регуляторов как вторичные мутации [37], очевидно, что в любой классификации и модели нарушений, характеризующих различные стадии прогрессии опухоли, участвуют эпигенетические регуляторы, которые могут быть ответственны за химиорезистентность, особенно распространенную при рецидиве, так как могут определять доступность генетического материала для терапевтических агентов. Существуют работы, посвященные роли мутаций генов-эпигенетических регуляторов в чувствительности и устойчивости к проводимой терапии для различных видов опухолей [38, 39]. Несмотря на невысокий мутационный уровень этих генов в инициации опухолевого процесса при ОМЛ, за исключением ювенильного миеломоноцитарного лейкоза (ЮММЛ) [40–42], с учётом изменения мутационного спектра рецидивирующей опухоли и роли aberrантного метилирования как самостоятельного функционального механизма, интерес к изучению роли этих механизмов в дальнейшей судьбе опухолевых клонов при ОМЛ продолжает сохраняться. Кроме того, эпигенетические модификации сами по себе, как правило, обратимы, что открывает возможности для разработки эпигенетической таргетной терапии [43,44].

Одним из генов-супрессоров опухолей (TSP), который может быть инактивирован посредством гиперметилирования при ОМЛ, является гомологичный Src-2, содержащий протеин-тирозинфосфатазу 1 (SHP-1). Src-2 является негативным регулятором пути JAK/STAT. У пациентов с ОМЛ с мутацией FLT3-ITD экспрессия SHP-1 может быть изменена, что приводит к химиорезистентности к ингибитору FLT3 лестауртинибу (CER-701). Химиорезистентность можно обратить вспять с помощью гипометилирующего агента 5-азациитидина или тимохинона (ТХ), основного компонента *Nigella sativa*, которые, как было показано, восстанавливают экспрессию SHP-1 и чувствительность к CER-701 [45]. В другом примере aberrантного гиперметилирования, приводящего к химиорезистентности при ОМЛ, было обнаружено, что первичные клетки ОМЛ у пациентов с рецидивирующим или рефрактерным ОМЛ оказались устойчивыми к адриамицину из-за подавления бета-субъединицы митохондриальной АТФ-синтазы в результате гиперметилирования. Эта резистентность была обратима при использовании 5-азациитидина, который восстанавливал мРНК

АТФ-синтазы и, в конечном итоге, химиочувствительность к адриамицину [46,47]. 5-азациитидин (азациитидин) и 5-аза-2'-дезоксидитидин (децитабин) — ингибиторы ДНК-метилтрансферазы (DNMTi) или так называемые гипометилирующие агенты. DNMTi ковалентно связываются с DNMT, что приводит к протеасомной деградации DNMT, гипометилированию и репрессии транскрипции, а также к прямому цитотоксическому эффекту через повреждение ДНК.

Заключение

Значительные успехи лечения и выживаемости при ОМЛ омрачены неясными случаями рецидивов и устойчивости к терапии. Поэтому получила импульс концепция клональной эволюции ОМЛ, которая повлияла на изучение механизмов заболевания. Идентификация субклонального происхождения рецидива заболевания может сместить цель терапии, включив в нее как доминантный диагностический клон, определяемый на основании VAF, так и потенциально второстепенный клон рецидива, в том числе возникший под воздействием проводимого курса терапии.

Наблюдение, что большинство доминантных вариантов при ОМЛ сохраняется от диагноза до рецидива, и, как следствие, то, что многие субклональные варианты этого не делают, может отражать как контекст инициации во время онтогенеза лейкемии, так и потенциальную возможность стимулировать пролиферацию. Удивительно, но даже мутации генов с установленной ролью в качестве движущих сил миелоидного лейкогенеза, таких как *NRAS* и *PTPN11*, могут быть потеряны при рецидиве, если первоначально присутствуют в виде субклональных вариантов с низким содержанием VAF. Это контрастирует с опубликованными данными ЮММЛ, где практически все соматические патогенные мутации, определённые на момент постановки диагноза, присутствовали при рецидиве [40]. Предполагается, что наличие соматических вариантов-драйверов может быть недостаточным для запуска миелоидного лейкогенеза за пределами ограниченного контекста. Клиническое значение варианта может быть более тесно связано с тем, возникает ли он во время развития наследственной лейкемии (доминантные варианты) или в более отдаленном субклоне (минорные варианты).

Современная схема стратификации лечения ОМЛ включает данные о мутационном статусе нескольких часто мутирующих генов для классификации риска, хотя количество известных мутаций значительно превышает количество включенных в оценку риска. Мно-

гие из них, по-видимому, не имеют прогностической значимости. Клиническое включение тестирования аллельной нагрузки конкретных мутаций дает возможность определить приоритетность мутаций для таргетного терапевтического воздействия и назначения терапии на основе риска. В таком сценарии предпочтение будет отдано вариантам с более высокой диагностической VAF, поскольку доминантные варианты будут более клинически значимыми. Профиль мутаций, определяемый VAF, имеет важное значение при назначении лечения, поскольку мы переходим от системы морфологической классификации к более точному назначению терапии на основании данных о геноме.

Помимо утраты вариантов, присутствующих при постановке диагноза, эволюция новых вариантов при рецидиве может дать представление о селективном давлении, которое предрасполагает к их появлению и вкладу в рецидив. Вклад новых мутаций при рецидиве должен быть тщательно оценен, поскольку события, которые приводят к развитию первичного заболевания, и те, которые приводят к возникновению резистентности и рецидива, могут быть разными. Более полное понимание вклада этого множества соматических мутаций в лейкоэмический процесс имеет решающее значение для более точного определения приоритетности геномных событий для терапевтического вмешательства.

Огромную роль при прогрессии опухоли играет эпигенетическая дисрегуляция экспрессии генов, нередко опосредованная мутациями в генах эпигенетической регуляции, например, R882 DNMT3A. Однако частота этих вариантов невелика при детском ОМЛ и в рецидивных вариантах опухоли. Поэтому aberrантная эпигенетическая регуляция прогрессии опухолевых клонов может быть результатом взаимодействия эпигенетических меток с повреждёнными транскрипционными факторами, такими как mCEBPA, mRUNX1 или t(8;21)(q22;q22)/RUNX1-RUNX1T1, приводящими к химиорезистентности клона, сопровождающейся клональным ростом и, в конечном итоге, рецидиву заболевания. На сегодняшний день уделяется много внимания детальному изучению взаимодействия эпигенетических меток и генетических факторов, лежащих в основе прогрессии опухоли, для понимания механизмов развития химиорезистентности, таких как повышенная мутагенность, способность к нишеванию в костном мозге или избегание апоптоза за счёт образования стрессовых волокон в клетках клонов минимальной остаточной болезни.

Необходима дополнительная работа для выявления молекулярных маркеров, уникальных для разных

стадий заболевания в отдельных популяциях, которые могут предоставить ценную информацию о прогнозе заболевания и лечении.

Литература

1. Pediatric Acute Myeloid Leukemia (AML): From Genes to Models Toward Targeted Therapeutic Intervention. Mercher T and Schwaller J (2019) *Front. Pediatr.* 7: 401. doi: 10.3389/fped.2019.00401
2. Li S., Mason C.E., Melnick A. Genetic and epigenetic heterogeneity in acute myeloid leukemia. *Curr Opin Genet Dev.* 2016;36:100-106. doi:10.1016/j.gde.2016.03.011
3. Stratmann S., Yones S.A., Mayrhofer M., et al. Genomic characterization of relapsed acute myeloid leukemia reveals novel putative therapeutic targets. *Blood Adv.* 2021;5(3):900-912. doi:10.1182/bloodadvances.2020003709
4. Conneely S.E., Rau R.E. The genomics of acute myeloid leukemia in children. *Cancer Metastasis Rev.* 2020;39(1):189-209. doi:10.1007/s10555-020-09846-1
5. Aziz H., Ping C.Y., Alias H., Ab Mutalib N.S., Jamal R. Gene Mutations as Emerging Biomarkers and Therapeutic Targets for Relapsed Acute Myeloid Leukemia. *Front Pharmacol.* 2017;8:897. doi:10.3389/fphar.2017.00897
6. Klein K., van Litsenburg R.R.L., de Haas V., et al. Causes of early death and treatment-related death in newly diagnosed pediatric acute myeloid leukemia: Recent experiences of the Dutch Childhood Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer.* 2020 Apr;67(4):e28099. doi: 10.1002/pbc.28099.
7. Bachas C. et al. The role of minor subpopulations within the leukemic blast compartment of AML patients at initial diagnosis in the development of relapse. *Leukemia.* 2012; 26: 1313–1320. (2012).
8. Farrar J.E., Schuback H.L., Ries R.E., et al. Genomic Profiling of Pediatric Acute Myeloid Leukemia Reveals a Changing Mutational Landscape from Disease Diagnosis to Relapse. *Cancer Res.* 2016;76(8):2197-2205. doi:10.1158/0008-5472.CAN-15-1015
9. Jones L., McCarthy P., Bond J. Epigenetics of paediatric acute myeloid leukaemia. *Br J Haematol.* 2020 Jan;188(1):63-76. doi: 10.1111/bjh.16361.
10. Liang D.C., Liu H.C., Yang C.P., et al. Cooperating gene mutations in childhood acute myeloid leukemia with special reference on mutations of ASXL1, TET2, IDH1, IDH2, and DNMT3A. *Blood.* 2013;121(15):2988-2995. doi:10.1182/blood-2012-06-436782
11. Xu H., Wen Y., Jin R., Chen H. Epigenetic modifications and targeted therapy in pediatric acute myeloid leukemia. *Front Pediatr.* 2022;10:975819. doi:10.3389/fped.2022.975819
12. Bertuccio S.N., Anselmi L., Masetti R., et al. Exploiting Clonal Evolution to Improve the Diagnosis and Treatment Efficacy Prediction in Pediatric AML. *Cancers (Basel).* 2021;13(9):1995. doi:10.3390/cancers13091995
13. Zafar N., Ghias K., Fadoo Z. Genetic aberrations involved in relapse of pediatric acute myeloid leukemia: A literature review. *Asia Pac J Clin Oncol.* 2021;17(5):e135-e141. doi:10.1111/ajco.13367
14. Stratmann S., Yones S.A., Mayrhofer M., et al. Genomic characterization of relapsed acute myeloid leukemia reveals novel putative therapeutic targets. *Blood Adv.* 2021 Feb 9;5(3):900-912. doi: 10.1182/bloodadvances.2020003709.
15. Masetti R., Castelli I., Astolfi A., et al. Genomic complexity and dynamics of clonal evolution in childhood acute myeloid leukemia studied with whole-exome sequencing. *Oncotarget.* 2016;7(35):56746-56757. doi:10.18632/oncotarget.10778
16. Garg M. et al. Profiling of somatic mutations in acute myeloid leukemia with FLT3-ITD at diagnosis and relapse. *Blood.* 2015; 126: 2491–2501.
17. Bolouri H., Farrar J.E., Triche T.J., et al. Comprehensive characterization of pediatric acute myeloid leukemia reveals novel

- molecular features and age-specific interactions. *bioRxiv*. 2017. <https://doi.org/10.1101/125609>
18. Pollard J.A., Alonzo T.A., Gerbing R., et al. Sorafenib in Combination With Standard Chemotherapy for Children With High Allelic Ratio *FLT3*/ITD+ Acute Myeloid Leukemia: A Report From the Children's Oncology Group Protocol AAML1031. *J Clin Oncol*. 2022 Jun 20;40(18):2023–2035. doi: 10.1200/JCO.21.01612.
 19. Ding L. et al. Clonal evolution in relapsed acute myeloid leukaemia revealed by whole-genome sequencing. *Nature*. 2012; 481: 506–510.
 20. Tarlock K., Meshinchi S. Pediatric acute myeloid leukemia: biology and therapeutic implications of genomic variants. *Pediatr Clin North Am*. 2015;62(1):75–93.
 21. Bachas C., Schuurhuis G.J., Hollink I.H.I.M., et al. High-frequency type I/II mutational shifts between diagnosis and relapse are associated with outcome in pediatric AML: implications for personalized medicine. *Blood*. 2010; 116: 2752–2758.
 22. Smith C.C., Levis M.J., Perl A.E., Hill J.E., Rosales M., Bahceci E. Molecular profile of *FLT3*-mutated relapsed/refractory patients with AML in the phase 3 ADMIRAL study of gilteritinib. *Blood Adv*. 2022 Apr 12;6(7):2144–2155. doi: 10.1182/bloodadvances.2021006489.
 23. Sun Y., Chen B.R., Deshpande A. Epigenetic Regulators in the Development, Maintenance, and Therapeutic Targeting of Acute Myeloid Leukemia. *Front Oncol*. 2018 Feb 23;8:41. doi: 10.3389/fonc.2018.00041.
 24. Dawson M.A., Kouzarides T. Cancer epigenetics: from mechanism to therapy. *Cell*. 2012; 150:12–27. doi: 10.1016/j.cell.2012.06.013
 25. Guryanova O.A., Shank K., Spitzer B., et al. DNMT3A mutations promote anthracycline resistance in acute myeloid leukemia via impaired nucleosome remodeling. *Nat Med*. 2016 Dec;22(12):1488–1495. doi: 10.1038/nm.4210.
 26. Montalban-Bravo G., DiNardo C.D. The role of IDH mutations in acute myeloid leukemia. *Future Oncol*. 2018; 14:979–93. doi: 10.2217/fon-2017-0523
 27. Shlush L.I., Zandi S., Mitchell A., et al. Identification of pre-leukaemic haematopoietic stem cells in acute leukaemia. *Nature*. 2014; 506(7488): 328–333. doi: 10.1038/nature13038 63.
 28. Corces-Zimmerman M.R., Hong W.J., Weissman I.L., Medeiros B.C., Majeti R. Preleukemic mutations in human acute myeloid leukemia affect epigenetic regulators and persist in remission. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2014; 111(7): 2548–2553. doi: 10.1073/pnas.1324297111
 29. Wiehle L., Raddatz G., Pusch S., et al. *mIDH*-associated DNA hypermethylation in acute myeloid leukemia reflects differentiation blockage rather than inhibition of TET-mediated demethylation. *Cell Stress*. 2017 Sep 20;1(1):55–67. doi: 10.15698/cst2017.10.106.
 30. Ley T.J., Miller C., Ding L., et al. Genomic and epigenomic landscapes of adult de novo acute myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2013; 368:2059–74. doi: 10.1056/NEJMoa1301689
 31. Fong C.Y., Morison J., Dawson M.A. Epigenetics in the hematologic malignancies. *Haematologica*. 2014; 99:1772–83. doi: 10.3324/haematol.2013.092007
 32. Nguyen S., Leblanc T., Fenaux P., et al. A white blood cell index 341 as the main prognostic factor in t(8;21) acute myeloid leukemia (AML): a survey of 161 342 cases from the French AML Intergroup. *Blood*. 2002; 99: 3517–23
 33. Zampini M., Tregnago C., Bisio, V. et al. Epigenetic heterogeneity affects the risk of relapse in children with t(8;21) *RUNX1-RUNX1T1*-rearranged AML. *Leukemia*. 2018; 32: 1124–1134. <https://doi.org/10.1038/s41375-017-0003-y>
 34. Ichikawa M., Yoshimi A., Nakagawa M., et al. A role for *RUNX1* in hematopoiesis and myeloid leukemia. *Int. J. Hematol*. 2013; 97: 726–734.
 35. Sardina J.L., Collombet S., Tian T.V., et al. Transcription Factors Drive Tet2-Mediated Enhancer Demethylation to Reprogram Cell Fate. *Cell Stem. Cell*. 2018; 23: 905–906.
 36. Romanova E.I., Zubritskiy A.V., Lioznova A.V., et al. *RUNX1*/CEB-PA Mutation in Acute Myeloid Leukemia Promotes Hypermethylation and Indicates for Demethylation Therapy. *Int J Mol Sci*. 2022 Sep 27;23(19):11413. doi: 10.3390/ijms231911413.
 37. Alexander T.B., Mullighan C.G. Molecular Biology of Childhood Leukemia. *Annual Review of Cancer Biology*. 2021; 5(1), 95–117.
 38. An J., Ko M. Epigenetic Modification of Cytosines in Hematopoietic Differentiation and Malignant Transformation. *Int J Mol Sci*. 2023 Jan 15;24(2):1727. doi: 10.3390/ijms24021727.
 39. Bhojwani D., Burke M.J., Horton T., et al. Investigating the biology of relapsed acute leukemia: Proceedings of the Therapeutic Advances for Childhood Leukemia & Lymphoma (TACL) Consortium Biology Working Group. *Pediatr Hematol Oncol*. 2017 Sep-Oct;34(6-7):355–364. doi: 10.1080/08880018.2017.1395937.
 40. Shlush L., Mitchell A., Heisler L. et al. Tracing the origins of relapse in acute myeloid leukaemia to stem cells. *Nature*. 2017; 547: 104–108. <https://doi.org/10.1038/nature22993>
 41. Stieglitz E., Mazar T., Olshen A.B. et al. Genome-wide DNA methylation is predictive of outcome in juvenile myelomonocytic leukemia. *Nat Commun*. 2017; 8,:2127. <https://doi.org/10.1038/s41467-017-02178-9>
 42. Olk-Batz C., Poetsch A.R., Nölke P., et al. Aberrant DNA methylation characterizes juvenile myelomonocytic leukemia with poor outcome. *Blood*. 2011 May 5;117(18):4871–80. doi: 10.1182/blood-2010-08-298968.
 43. Махачева Ф.А., Валиев Т.Т. Лечение острых миелоидных лейкозов у детей: современный взгляд на проблему. *Онкогематология*. 2020;15(1):10–27. <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2020-15-1-10-27>
 44. Махачева Ф.А., Валиев Т.Т. Лечение рецидивов и рефрактерных форм острого миелоидного лейкоза у детей. *Онкогематология*. 2023;18(2):17–24. <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2023-18-2-17-24>
 45. Al-Rawashde F.A., Johan M.F., Taib W.R.W., et al. Thymoquinone Inhibits Growth of Acute Myeloid Leukemia Cells through Reversal *SHP-1* and *SODS-3* Hypermethylation: In Vitro and In Silico Evaluation. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2021 Dec 9;14(12):1287. doi: 10.3390/ph14121287.
 46. Xiao X., Yang J., Li R., et al. Deregulation of mitochondrial ATPsyn-β in acute myeloid leukemia cells and with increased drug resistance. *PLoS One*. 2013 Dec 31;8(12):e83610. doi: 10.1371/journal.pone.0083610.
 47. Reinhardt D., Antoniou E., Waack K. Pediatric Acute Myeloid Leukemia-Past, Present, and Future. *J Clin Med*. 2022 Jan 19;11(3):504. doi: 10.3390/jcm11030504.

References

1. Pediatric Acute Myeloid Leukemia (AML): From Genes to Models Toward Targeted Therapeutic Intervention. Mercher T and Schwaller J (2019) *Front. Pediatr*. 7: 401. doi: 10.3389/fped.2019.00401
2. Li S., Mason C.E., Melnick A. Genetic and epigenetic heterogeneity in acute myeloid leukemia. *Curr Opin Genet Dev*. 2016;36:100–106. doi:10.1016/j.gde.2016.03.011
3. Stratmann S., Yones S.A., Mayrhofer M., et al. Genomic characterization of relapsed acute myeloid leukemia reveals novel putative therapeutic targets. *Blood Adv*. 2021;5(3):900–912. doi:10.1182/bloodadvances.2020003709
4. Conneely S.E., Rau R.E. The genomics of acute myeloid leukemia in children. *Cancer Metastasis Rev*. 2020;39(1):189–209. doi:10.1007/s10555-020-09846-1
5. Aziz H., Ping C.Y., Alias H., Ab Mutalib N.S., Jamal R. Gene Mutations as Emerging Biomarkers and Therapeutic Targets for Relapsed Acute Myeloid Leukemia. *Front Pharmacol*. 2017;8:897. doi:10.3389/fphar.2017.00897
6. Klein K., van Litsenburg R.R.L., de Haas V., et al. Causes of early death and treatment-related death in newly diagnosed pediatric acute myeloid leukemia: Recent experiences of the Dutch Childhood Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer*. 2020 Apr;67(4):e28099. doi: 10.1002/pbc.28099.
7. Bachas C. et al. The role of minor subpopulations within the leukemic blast compartment of AML patients at initial diagnosis in the development of relapse. *Leukemia*.2012; 26: 1313–1320. (2012).
8. Farrar J.E., Schuback H.L., Ries R.E., et al. Genomic Profiling of Pediatric Acute Myeloid Leukemia Reveals a Changing Mutational

- Landscape from Disease Diagnosis to Relapse. *Cancer Res.* 2016;76(8):2197–2205. doi:10.1158/0008-5472.CAN-15-1015
9. Jones L., McCarthy P., Bond J. Epigenetics of paediatric acute myeloid leukaemia. *Br J Haematol.* 2020 Jan;188(1):63–76. doi: 10.1111/bjh.16361.
 10. Liang D.C., Liu H.C., Yang C.P., et al. Cooperating gene mutations in childhood acute myeloid leukemia with special reference on mutations of ASXL1, TET2, IDH1, IDH2, and DNMT3A. *Blood.* 2013;121(15):2988–2995. doi:10.1182/blood-2012-06-436782
 11. Xu H., Wen Y., Jin R., Chen H. Epigenetic modifications and targeted therapy in pediatric acute myeloid leukemia. *Front Pediatr.* 2022;10:975819. doi:10.3389/fped.2022.975819
 12. Bertuccio S.N., Anselmi L., Masetti R., et al. Exploiting Clonal Evolution to Improve the Diagnosis and Treatment Efficacy Prediction in Pediatric AML. *Cancers (Basel).* 2021;13(9):1995. doi:10.3390/cancers13091995
 13. Zafar N., Ghias K., Fadoo Z. Genetic aberrations involved in relapse of pediatric acute myeloid leukemia: A literature review. *Asia Pac J Clin Oncol.* 2021;17(5):e135–e141. doi:10.1111/ajco.13367
 14. Stratmann S., Yones S.A., Mayrhofer M., et al. Genomic characterization of relapsed acute myeloid leukemia reveals novel putative therapeutic targets. *Blood Adv.* 2021 Feb 9;5(3):900–912. doi: 10.1182/bloodadvances.2020003709.
 15. Masetti R., Castelli I., Astolfi A., et al. Genomic complexity and dynamics of clonal evolution in childhood acute myeloid leukemia studied with whole-exome sequencing. *Oncotarget.* 2016;7(35):56746–56757. doi:10.18632/oncotarget.10778
 16. Garg M. et al. Profiling of somatic mutations in acute myeloid leukemia with FLT3-ITD at diagnosis and relapse. *Blood.* 2015; 126: 2491–2501.
 17. Bolouri H., Farrar J.E., Triche T.J., et al. Comprehensive characterization of pediatric acute myeloid leukemia reveals novel molecular features and age-specific interactions. *bioRxiv.* 2017. <https://doi.org/10.1101/125609>
 18. Pollard J.A., Alonzo T.A., Gerbing R., et al. Sorafenib in Combination With Standard Chemotherapy for Children With High Allelic Ratio FLT3/ITD+ Acute Myeloid Leukemia: A Report From the Children's Oncology Group Protocol AAML1031. *J Clin Oncol.* 2022 Jun 20;40(18):2023–2035. doi: 10.1200/JCO.21.01612.
 19. Ding L. et al. Clonal evolution in relapsed acute myeloid leukaemia revealed by whole-genome sequencing. *Nature.* 2012; 481: 506–510.
 20. Tarlock K., Meshinchi S. Pediatric acute myeloid leukemia: biology and therapeutic implications of genomic variants. *Pediatr Clin North Am.* 2015;62(1):75–93.
 21. Bachas C., Schuurhuis G.J., Hollink I.H.I.M., et al. High-frequency type I/II mutational shifts between diagnosis and relapse are associated with outcome in pediatric AML: implications for personalized medicine. *Blood.* 2010; 116: 2752–2758.
 22. Smith C.C., Levis M.J., Perl A.E., Hill J.E., Rosales M., Bahceci E. Molecular profile of FLT3-mutated relapsed/refractory patients with AML in the phase 3 ADMIRAL study of gilteritinib. *Blood Adv.* 2022 Apr 12;6(7):2144–2155. doi: 10.1182/bloodadvances.2021006489.
 23. Sun Y., Chen B.R., Deshpande A. Epigenetic Regulators in the Development, Maintenance, and Therapeutic Targeting of Acute Myeloid Leukemia. *Front Oncol.* 2018 Feb 23;8:41. doi: 10.3389/fonc.2018.00041.
 24. Dawson M.A., Kouzarides T. Cancer epigenetics: from mechanism to therapy. *Cell.* 2012; 150:12–27. doi: 10.1016/j.cell.2012.06.013
 25. Guryanova O.A., Shank K., Spitzer B., et al. DNMT3A mutations promote anthracycline resistance in acute myeloid leukemia via impaired nucleosome remodeling. *Nat Med.* 2016 Dec;22(12):1488–1495. doi: 10.1038/nm.4210.
 26. Montalban-Bravo G., DiNardo C.D. The role of IDH mutations in acute myeloid leukemia. *Future Oncol.* 2018; 14:979–993. doi: 10.2217/fon-2017-0523
 27. Shlush L.I., Zandi S., Mitchell A., et al. Identification of pre-leukaemic haematopoietic stem cells in acute leukaemia. *Nature.* 2014; 506(7488): 328–333. doi: 10.1038/nature13038 63.
 28. Corces-Zimmerman M.R., Hong W.J., Weissman I.L., Medeiros B.C., Majeti R. Preleukemic mutations in human acute myeloid leukemia affect epigenetic regulators and persist in remission. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2014; 111(7): 2548–2553. doi: 10.1073/pnas.1324297111
 29. Wiehle L., Raddatz G., Pusch S., et al. mIDH-associated DNA hypermethylation in acute myeloid leukemia reflects differentiation blockage rather than inhibition of TET-mediated demethylation. *Cell Stress.* 2017 Sep 20;1(1):55–67. doi: 10.15698/cst2017.10.106.
 30. Ley T.J., Miller C., Ding L., et al. Genomic and epigenomic landscapes of adult de novo acute myeloid leukemia. *N Engl J Med.* 2013; 368:2059–74. doi: 10.1056/NEJMoa1301689
 31. Fong C.Y., Morison J., Dawson M.A. Epigenetics in the hematologic malignancies. *Haematologica.* 2014; 99:1772–83. doi: 10.3324/haematol.2013.092007
 32. Nguyen S., Leblanc T., Fenaux P., et al. A white blood cell index 341 as the main prognostic factor in t(8;21) acute myeloid leukemia (AML): a survey of 161 342 cases from the French AML Intergroup. *Blood.* 2002; 99: 3517–23
 33. Zampini M., Tregnago C., Bisio, V. et al. Epigenetic heterogeneity affects the risk of relapse in children with t(8;21)RUNX1-RUNX1T1-rearranged AML. *Leukemia.* 2018; 32: 1124–1134. <https://doi.org/10.1038/s41375-017-0003-y>
 34. Ichikawa M., Yoshimi A., Nakagawa M., et al. A role for RUNX1 in hematopoiesis and myeloid leukemia. *Int. J. Hematol.* 2013; 97: 726–734.
 35. Sardina J.L., Collombet S., Tian T.V., et al. Transcription Factors Drive Tet2-Mediated Enhancer Demethylation to Reprogram Cell Fate. *Cell Stem. Cell.* 2018; 23: 905–906.
 36. Romanova E.I., Zubritskiy A.V., Lioznova A.V., et al. RUNX1/CEBPA Mutation in Acute Myeloid Leukemia Promotes Hypermethylation and Indicates for Demethylation Therapy. *Int J Mol Sci.* 2022 Sep 27;23(19):11413. doi: 10.3390/ijms231911413.
 37. Alexander T.B., Mullighan C.G. Molecular Biology of Childhood Leukemia. *Annual Review of Cancer Biology.* 2021; 5(1), 95–117.
 38. An J., Ko M. Epigenetic Modification of Cytosines in Hematopoietic Differentiation and Malignant Transformation. *Int J Mol Sci.* 2023 Jan 15;24(2):1727. doi: 10.3390/ijms24021727.
 39. Bhojwani D., Burke M.J., Horton T., et al. Investigating the biology of relapsed acute leukemia: Proceedings of the Therapeutic Advances for Childhood Leukemia & Lymphoma (TACL) Consortium Biology Working Group. *Pediatr Hematol Oncol.* 2017 Sep-Oct;34(6-7):355–364. doi: 10.1080/08880018.2017.1395937.
 40. Shlush L., Mitchell A., Heisler L. et al. Tracing the origins of relapse in acute myeloid leukaemia to stem cells. *Nature.* 2017; 547: 104–108. <https://doi.org/10.1038/nature22993>
 41. Stieglitz E., Mazar T., Olshen A.B. et al. Genome-wide DNA methylation is predictive of outcome in juvenile myelomonocytic leukemia. *Nat Commun.* 2017; 8:2127. <https://doi.org/10.1038/s41467-017-02178-9>
 42. Olk-Batz C., Poetsch A.R., Nöllke P., et al. Aberrant DNA methylation characterizes juvenile myelomonocytic leukemia with poor outcome. *Blood.* 2011 May 5;117(18):4871–80. doi: 10.1182/blood-2010-08-298968.
 43. Makhacheva F.A., Valiev T.T. Lecheniye ostriykh miyeloidnykh leykozov u detey: sovremennyy vzglyad na problemu [Pediatric acute myeloid leukemias treatment: current scientific view]. *Onkogematologiya [Oncohematology].* 2020;15(1):10-27. (In Russ.) <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2020-15-1-10-27>
 44. Makhacheva F.A., Valiev T.T. Lecheniye retsidivov i refrakternykh form ostrogo miyeloidnogo leykoza u detey [Treatment of pediatric relapsed and refractory acute myeloid leukemia]. *Onkogematologiya [Oncohematology].* 2023;18(2):17-24. (In Russ.) <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2023-18-2-17-24>
 45. Al-Rawashde F.A., Johan M.F., Taib W.R.W., et al. Thymoquinone Inhibits Growth of Acute Myeloid Leukemia Cells through Reversal SHP-1 and SOCS-3 Hypermethylation: In Vitro and In Silico Evaluation. *Pharmaceuticals (Basel).* 2021 Dec 9;14(12):1287. doi: 10.3390/ph14121287.
 46. Xiao X., Yang J., Li R., et al. Deregulation of mitochondrial ATPsyn-β in acute myeloid leukemia cells and with increased drug resistance. *PLoS One.* 2013 Dec 31;8(12):e83610. doi: 10.1371/journal.pone.0083610.
 47. Reinhardt D., Antoniou E., Waack K. Pediatric Acute Myeloid Leukemia—Past, Present, and Future. *J Clin Med.* 2022 Jan 19;11(3):504. doi: 10.3390/jcm11030504.