

Мутация FLT3/ITD при остром миелоидном лейкозе — поиск дополнительных параметров включения пациентов в группу высокого риска

Научный руководитель – Рисинская Наталья Владимировна

Пшеничный А.С.¹, Кострица Н.С.²

1 - Ульяновский государственный университет, Институт медицины, экологии и физической культуры, Ульяновск, Россия, *E-mail: Aleksey-Pshenichnyy@mail.ru*; 2 - Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова, Факультет фундаментальной медицины, Москва, Россия, *E-mail: nataliakostritsaffm@gmail.com*

Введение: Острый миелоидный лейкоз (ОМЛ) - это клональное опухолевое заболевание кроветворной ткани. Многочисленные исследования показали, что обнаруженное внутренняя тандемная дупликация фрагмента ДНК юкстамембранного домена гена FLT3 (13q12.2) (FLT3/ITD - internal tandem duplication) является наиболее частой мутацией у больных острым миелоидным лейкозом (ОМЛ), от 13% до 32% у взрослых больных [1], в том числе у больных с нормальным кариотипом. В мировой практике критерием включения пациентов с FLT3/ITD в группу высокого риска является AR (allele ratio) выше 0.5 [2]. Величина отношения мутантного аллеля гена FLT3 к дикому зависит от двух параметров — blastosa и формы мутации - гомозиготной или гетерозиготной.

Цель: проанализировать аллельное отношение и аллельную нагрузку у пациентов с выявленной мутацией FLT3/ITD и предложить дополнительные параметры включения пациентов в группу высокого риска.

Материалы и методы: Произведён ретроспективный анализ материала от 37 больных ОМЛ, имеющих мутацию FLT3-ITD, выявленную методом ПЦР с последующим фрагментным анализом ПЦР-продуктов на генетическом анализаторе ABI 3130 (Thermofisher Scientific, USA). Для каждого больного рассчитано отношение аллельной нагрузки к blastozу, и при величине отношения больше 0.5 (в blastax преобладает мутантный аллель) проведен сравнительный анализ STR профилей данного образца ДНК и контрольного, выделенного из крови или костного мозга этого пациента в ремиссии или буккального эпителия, если ремиссия не доказана. Для двоих пациентов с мутацией FLT3/ITD и выявленной потерей гетерозиготности в STR-локусе D13S317 (13q31.3) был выполнен хромосомный микроматричный анализ (ХМА).

Результаты: Из 8 пациентов с высоким аллельным отношением и аллельной нагрузкой у 6 обнаружена потеря аллеля в гетерозиготном локусе STR D13S317 (13q31.3), у двоих пациентов этот локус был гомозиготным и в «здоровой» ДНК. Как связаны высокое AR при мутации FLT3/ITD (13q12.2) и потеря гетерозиготности в локусе 13q31.3? У двух пациентов, которым удалось провести ХМА (грант РФФИ 18-015-00399А), была выявлена однородительская дисомия 13q. Все гены на 13q оказались в гомозиготной форме. Для всех восьми пациентов были отмечены рецидивы и множественные рецидивы заболевания даже после трансплантации костного мозга. Однако, в рецидивах у некоторых AR не превышало 0.5 из-за того, что blastoz в момент анализа был еще низким, и соответственно, вклад аллелей дикого типа из здоровых клеток — высоким. Поэтому нами предложен дополнительный параметр - отношение аллельной нагрузки к blastozу, помогающий выявить гомозиготную форму мутации при низком blastoze.

Заключение: Более 20% (8 из 37) выявленных FLT3/ITD мутаций находятся в гомозиготной форме. Практически всегда это связано с однородительской дисомией 13q, не выявляемой стандартным цитогенетическим анализом, но являющейся в совокупности

с FLT3/ITD фактором плохого прогноза [3]. При низком бластозе гомозиготную форму мутации может выявить предложенный нами дополнительный параметр — отношение аллельной нагрузки к бластозу.

Источники и литература

- 1) Abu-Duhier F.M., Goodeve A.C., Wilson G.A. et al. FLT3 internal tandem duplication mutations in adult acute myeloid leukemia define a high-risk group. *Br J Haematol* 2000;111:190–5.
- 2) Döhner H., Estey E., Grimwade D. et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. *Blood*. 2017 Jan 26;129(4):424-447.
- 3) Frohling S., Schlenk R.F., Breitruck J. et al. Prognostic significance of activating FLT3 mutations in younger adults (16–60 years) with acute myeloid leukemia and normal cytogenetics: a Study of the AML Study Group Ulm. *Blood* 2002;100:4372–80.