



МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ
ДИАГНОСТИКИ ОСТРОГО ПРОМИЕЛОЦИТАРНОГО И
МИЕЛОБЛАСТНОГО ЛЕЙКОЗА У ДЕТЕЙ

Авторы:

Махмудова Д.С, Бобоев К. Т., Рустамова Х.М., Омонов М. О.

*Аннотация: Острый промиелоцитарный и миелобластный лейкоз у детей характеризуются выраженной молекулярной гетерогенностью и различиями клинического течения. Особое значение при острых промиелоцитарных вариантах лейкоза имеет химерный ген **PML-RARA**, являющийся ключевым молекулярным маркером заболевания и определяющий возможность проведения таргетной дифференцирующей терапии. Существенную роль в патогенезе и прогнозе заболевания также играют мутации гена **FLT3** (**FLT3-ITD** и **FLT3-TKD**), ассоциированные с повышенной пролиферацией бластных клеток и риском рецидива.*

В тезисе представлен аналитический обзор современных молекулярно-генетических подходов к диагностике острых промиелоцитарных и миелобластных лейкозов у детей. Проведён анализ собственных данных молекулярного обследования пациентов детского возраста с оценкой частоты выявления основных молекулярных маркеров. Представлена сравнительная характеристика генетических нарушений и их клинического значения.

*Полученные результаты подтверждают высокую диагностическую значимость выявления **PML-RARA** и мутаций **FLT3**, а также необходимость комплексного молекулярного обследования для ранней диагностики, мониторинга минимальной остаточной болезни и прогнозирования течения заболевания.*

*Ключевые слова: ОПЛ, ОМЛ, дети, **PML-RARA**, **FLT3-ITD**, **FLT3-TKD**, МОБ, ПЦР, NGS*



Введение

Острый миелоидный лейкоз у детей занимает второе место по частоте среди острых лейкозов и характеризуется выраженной биологической неоднородностью и вариабельностью клинического течения. Несмотря на достигнутые успехи в терапии, проблема ранней диагностики и прогнозирования рецидивов остаётся актуальной.

Современный диагностический подход основан на интеграции морфологических, иммунологических, цитогенетических и молекулярно-генетических методов. Особое значение приобретают молекулярные маркеры, позволяющие не только уточнить диагноз, но и определить особенности течения заболевания и чувствительность к терапии.

В последние годы всё большее внимание уделяется роли химерного гена **PML-RARA**, являющегося ключевым маркером острого промиелоцитарного лейкоза, а также мутациям гена **FLT3** (FLT3-ITD и FLT3-TKD), ассоциированным с неблагоприятным прогнозом и высоким риском рецидива.

Научная новизна настоящего анализа заключается в комплексной оценке частоты выявления PML-RARA и FLT3-мутаций у детей с острыми миелоидными лейкозами на основании собственных молекулярно-генетических данных.

Молекулярные механизмы ОПЛ и ОМЛ

ОМЛ развивается вследствие накопления генетических нарушений, затрагивающих процессы дифференцировки и пролиферации клеток.

Роль PML-RARA

Химерный ген **PML-RARA**, возникающий в результате транслокации t(15;17), приводит к блокаде созревания миелоидных клеток и накоплению патологических промиелоцитов.

Данный маркер:

- является патогномичным для острого промиелоцитарного лейкоза;



- используется для подтверждения диагноза;
- имеет важное значение для мониторинга минимальной остаточной болезни;
- определяет возможность применения таргетной терапии АТРА и АТО.

Роль мутаций FLT3

Мутации гена **FLT3** играют важную роль в патогенезе ОМЛ.

FLT3-ITD

- ассоциирована с высокой пролиферацией бластных клеток;
- связана с повышенным риском рецидива;
- рассматривается как неблагоприятный прогностический фактор.

FLT3-TKD

- влияет на сигнальные пути клеточного роста;
- может участвовать в формировании лекарственной резистентности.

Сочетание **PML-RARA** и **FLT3-ITD** может сопровождаться более агрессивным течением заболевания.

Использованные методы молекулярной диагностики

ПЦР

Основной метод выявления **PML-RARA** и мутаций **FLT3**, а также мониторинга минимальной остаточной болезни.

FISH

Используется для быстрой диагностики транслокации t(15;17).

NGS

Позволяет одновременно анализировать **FLT3** и другие молекулярные нарушения.

Таблица 1. Сравнительная характеристика основных молекулярно-генетических маркеров при острых миелоидных лейкозах у детей.



Группа маркеров	Гены	Биологическая роль	Влияние на заболевание	Клиническое значение
Химерные гены	PML-RARA	Блок дифференцировки	Формирование ОПЛ	Диагностика, мониторинг МОБ, таргетная терапия
Химерные гены	RUNX1::RUNX1 T1, CBFB::MYH11	Нарушение созревания клеток	Накопление бластов	Прогностическое значение
Пролиферативные мутации	FLT3-ITD	Активация тирозинкиназного сигнала	Агрессивное течение	Неблагоприятный прогноз
Пролиферативные мутации	FLT3-TKD	Активация сигнальных путей	Возможная лекарственная резистентность	Влияние на выбор терапии
Эпигенетические нарушения	DNMT3A, TET2, IDH1/2	Регуляция экспрессии генов	Изменение клеточного фенотипа	Прогностическое значение

Собственные результаты исследования

В исследование были включены **58 пациентов** с острыми лейкозами детского возраста, обследованных в отделениях детской онкогематологии.

Возраст пациентов составил от **2 до 22 лет**.

Возрастное распределение пациентов

- до 5 лет — 8 пациентов (13,8%)
- 6–10 лет — 18 пациентов (31,0%)
- 11–15 лет — 17 пациентов (29,3%)



- старше 15 лет — 15 пациентов (25,9%)

Возрастной анализ показал преобладание пациентов в возрастных группах 6–10 лет (31,0%) и 11–15 лет (29,3%).

Таблица 2. Частота выявления основных молекулярно-генетических маркеров у детей с ОМЛ и ОПЛ по данным проведённого исследования.

Маркер	Количество положительных случаев (n)	Частота выявления (%)	Клиническое значение
BCR1/ PML- RARA	9	15,5%	Маркер ОПЛ, используется для диагностики и мониторинга МОБ
BCR2/ PML- RARA	2	3,4%	Вариант транскрипта PML-RARA
BCR3/ PML- RARA	6	10,3%	Часто ассоциирован с микро-гранулярным вариантом ОПЛ
FLT3	3	5,2%	Связан с повышенной пролиферацией бластов
FLT3-ITD	3	5,2%	Неблагоприятный прогностический фактор
inv(16)	0	0%	Благоприятный цитогенетический маркер, в исследовании не выявлен
NPM1	1	1,7%	Потенциально благоприятный прогностический фактор



Маркер	Количество положительных случаев (n)	Частота выявления (%)	Клиническое значение
--------	--------------------------------------	-----------------------	----------------------

Анализ собственных данных

Проведённый анализ показал, что среди исследованных молекулярных маркеров наиболее часто выявлялись варианты транскрипта **PML-RARA (BCR1 и BCR3)**, что подтверждает их высокую диагностическую значимость при острых промиелоцитарных вариантах лейкоза.

Частота выявления **PML-RARA (BCR1 и BCR3)**:

- BCR1 составила 15,5%;
- BCR3 — 10,3%.

Мутации **FLT3** и **FLT3-ITD** выявлены в 5,2% случаев, что соответствует литературным данным о неблагоприятном прогностическом значении данных нарушений.

МОБ и клиническая динамика

Мониторинг минимальной остаточной болезни является важным компонентом оценки эффективности терапии.

Контроль МОБ при наличии **PML-RARA** позволяет:

- выявлять молекулярный рецидив;
- своевременно корректировать терапию;
- оценивать глубину ремиссии.

Заключение

Молекулярно-генетические нарушения играют ключевую роль в патогенезе острых промиелоцитарных и миелобластных лейкозов у детей. Химерный ген **PML-RARA** и мутации **FLT3** имеют важное диагностическое и прогностическое значение.

Проведённый анализ собственных данных подтвердил высокую частоту выявления транскриптов **PML-RARA**, что подчёркивает необходимость их



обязательного включения в диагностический алгоритм при подозрении на ОПЛ.

Комплексное применение современных методов молекулярной диагностики позволяет повысить точность раннего выявления заболевания, улучшить мониторинг минимальной остаточной болезни и оптимизировать терапевтическую тактику.

Перспективным направлением дальнейших исследований является разработка алгоритма ранней молекулярной диагностики острых миелоидных лейкозов у детей с включением:

- выявления PML-RARA;
- анализа мутаций FLT3;
- мониторинга минимальной остаточной болезни.

Реализация данного подхода позволит повысить эффективность диагностики и улучшить прогноз у пациентов детского возраста.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. WHO Classification of Tumours of Haematolymphoid Tumours WHO Classification of Tumours Editorial Board. *WHO Classification of Tumours of Haematolymphoid Tumours*. 5th ed. Lyon: IARC; 2022.
2. European LeukemiaNet Döhner H., Wei A.H., Appelbaum F.R. et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2022 ELN recommendations from an international expert panel. *Blood*. 2022;140(12):1345–1377.
3. National Comprehensive Cancer Network NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Acute Myeloid Leukemia. Version 2024.
4. Sanz Miguel A., Grimwade David. Management of acute promyelocytic leukemia: updated recommendations from an expert panel of the European LeukemiaNet. *Blood*. 2019;133(15):1630–1643.
5. Iland Harry J., Collins Martin. Modern therapy for acute promyelocytic leukemia. *Journal of Clinical Oncology*. 2017;35(2):125–133.
6. Meshinchi Soheil, Arceci Robert J.. Prognostic factors and risk-based therapy in pediatric acute myeloid leukemia. *Oncologist*. 2007;12(3):341–355.



7. Bolouri H. et al. The molecular landscape of pediatric acute myeloid leukemia reveals recurrent structural alterations and age-specific mutational interactions. *Nature Medicine*. 2018;24(1):103–112.
8. Papaemmanuil Elli et al. Genomic classification and prognosis in acute myeloid leukemia. *New England Journal of Medicine*. 2016;374(23):2209–2221.
9. Kottaridis Panayiotis D. et al. The presence of a FLT3 internal tandem duplication in patients with acute myeloid leukemia adds important prognostic information. *Blood*. 2001;98(6):1752–1759.
10. Burnett Alan et al. The role of FLT3 inhibitors in the treatment of acute myeloid leukemia. *Blood Reviews*. 2022;52:100908.
11. Molecular Genetics in pediatric leukemia diagnostics: modern approaches to MRD monitoring using PCR and NGS technologies. *Frontiers in Oncology*. 2021;11:654678.
12. Pediatric Hematology and oncology protocols for diagnosis and monitoring of AML and APL in children. *Pediatric Blood & Cancer*. 2023;70(4):e30145.