

ЭПИГЕНЕТИЧЕСКАЯ РЕГУЛЯЦИЯ И МУТАЦИИ DNMT3A: ВЛИЯНИЕ НА РАЗВИТИЕ И ПРОГНОЗ ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ

EPIGENETIC REGULATION AND DNMT3A MUTATIONS: IMPACT ON THE DEVELOPMENT AND PROGNOSIS OF HEMATOLOGICAL MALIGNANTS

**O. Ashirov
V. Storojeva
N. Garkusha
A. Gorokhova
P. Ivakhnenko
V. Kaliberdenko**

Summary. Hematologic malignancies, which have become increasingly common and present a variety of clinical and molecular features, pose challenges in treatment and prognosis. Epigenetic regulation, including mutations associated with DNA methylation, plays a key role in these processes. Hypomethylating agents and histone deacetylase inhibitors are effective in the treatment of some forms of leukemia and lymphoma. The review examines the factors responsible for DNA methylation.

Keywords: epigenetics, hematopoiesis, methylation, hemoblastosis, leukemia.

Аширов Осман Вильдан-оглу

Крымский Федеральный Университет
им. В.И. Вернадского (г. Симферополь)
osman.ashirov@mail.ru

Сторожева Валерия Максимовна

Крымский Федеральный Университет
им. В.И. Вернадского (г. Симферополь)
valeria.storojeva@gmail.com

Гаркуша Никита Олегович

Крымский Федеральный Университет
им. В. И. Вернадского (г. Симферополь)
nikit2000@mail.ru

Горохова Александра Владимировна

Крымский Федеральный Университет
им. В. И. Вернадского (г. Симферополь)
olt.616@yandex.ru

Ивахненко Полина Игоревна

Крымский Федеральный Университет
им. В. И. Вернадского (г. Симферополь)
polina.ivakhnenko.00@mail.ru

Калиберденко Виталий Борисович

Кандидат медицинских наук, доцент,
Крымский Федеральный Университет
им. В.И. Вернадского (г. Симферополь)
kaliberdenkovb@mail.ru

Аннотация. Злокачественные гематологические новообразования, ставшие все более распространенными и представляющие разнообразие клинических и молекулярных особенностей, создают проблемы в лечении и прогнозировании. Эпигенетическая регуляция, включая мутации связанные с метилированием ДНК, играет ключевую роль в этих процессах. Гипометилирующие агенты и ингибиторы гистондеацетилазы эффективны в лечении некоторых форм лейкемии и лимфомы. В обзоре рассмотрены факторы, отвечающие за метилирование ДНК.

Ключевые слова: эпигенетика, гемопоэз, метилирование, гемобластозы, лейкоз.

Введение

Гематологические злокачественные новообразования являются распространенными видами рака, которые могут воздействовать на различные системы и органы организма. Они включают лейкозы, лимфому и множественную миелому (ММ), и все они характеризуются значительной молекулярной гетерогенностью, что создает сложности в индивидуальном лечении. Особенно ММ и другие гематологические злокачественные новообразования часто не поддаются полному излечению

и имеют тенденцию к рецидивам или развитию лекарственной резистентности, что требует применения инновационных стратегий лечения для улучшения эффективности терапии и прогноза пациентов [1]. Исследования, проведенные недавно, выявили, что гематологические злокачественные новообразования демонстрируют повторяющиеся мутации, связанные с процессом метилирования ДНК, а также аномальные профили метилирования и необычную экспрессию гистондеацетилазы. Это особенно заметно при лейкемии и лимфоме. Кроме того, было обнаружено, что гипометилирующие агенты и ин-

гибиторы гистондеацетилазы эффективны в лечении острого миелолейкоза и Т-клеточных лимфом, что подтверждает важность эпигенетической регуляции в развитии гематологических опухолей [2].

Эпигенетика изначально относилась к наследственным особенностям клеточного фенотипа, которые не зависели от изменений в последовательности ДНК. Однако с проведением многочисленных исследований и прогрессом в нашем понимании эпигенетики, она теперь определяет реакции, основанные на состоянии хроматина, которые регулируют процессы, заложенные в ДНК. Хроматин состоит из ДНК и гистонов, образующих макромолекулярный комплекс, который служит основой для упаковки генома. Гистоны делятся преимущественно на пять категорий: H2A, H2B, H3 и H4, которые являются высококонсервативными, и ядро нуклеосомы, состоящее из октамера, включающего по две молекулы каждого из них, обернутых вокруг 146 пар оснований ДНК. Гистон H1 имеет вариативность среди различных видов и связывается с линейной межнуклеосомной ДНК, образуя структуру более высокого уровня. Эпигенетическая регуляция, в зависимости от состава хроматина, включает изменения модификаций ДНК, модификаций гистонов, ремоделирование хроматина и некодирующих РНК (нкРНК) [3, 4]. Эпигенетическая регуляция играет важную роль в различных процессах, связанных с ДНК, включая репликацию, репарацию и транскрипцию ДНК. С использованием эпигенетических методов исследования была изучена роль эпигенетической регуляции в процессе кроветворения и описан эпигеном при гематологических злокачественных новообразованиях. Цель данного обзора заключается в рассмотрении влияния модификаций ДНК, модификаций гистонов и нкРНК на гемопоэз и их значимость в целевой терапии гематологических злокачественных новообразований [4].

Изменение метилирования ДНК часто встречается при гематологических злокачественных новообразованиях. Первоначальное обнаружение метилирования ДНК произошло у пневмококков, когда было обнаружено, что ДНК является наследственным материалом у млекопитающих. Метилирование ДНК 1 и 2 происходит путем добавления метильной группы к позиции углерода-5 цитозина, образуя 5-метилцитозин (5mC). 3 Обычно метилирование ДНК происходит на сайтах цитозин-гуанин-динуклеотидов (CpG) под воздействием ферментов ДНК-метилтрансферазы (DNMT) [1–4].

Метилирование ДНК в нормальном геноме

В геноме человека сайты CpG широко распространены и обычно сильно метилированы, за исключением CpG-островков в нормальных соматических клетках. 4–7 Приблизительно 45 % межгенных участков генома млекопитающих состоят из мобильных элементов и ви-

русных элементов, которые подавляются интенсивным метилированием. Однако, CpG-островки, которые представляют собой GC-богатые последовательности длиной от 500 до 2000 п.н., обычно не метилированы в нормальных клетках. Кроме того, около 70 % промоторов генов содержат CpG-островки. Хотя большинство CpG-островков не метилированы, многие онкогены имеют метилированные промоторные CpG-островки в нормальных клетках, что приводит к подавлению их функции. Кроме того, дистальные регуляторные регионы, такие как энхансеры, не содержат CpG-островков и обычно имеют низкий уровень метилирования [2].

Метилирование ДНК в раковых клетках в целом

Однако многие заболевания, включая воспалительные заболевания, предраковые состояния и рак, сопровождаются нарушением нормальных эпигенетических процессов. В таких случаях обычно наблюдается общее снижение или увеличение метилирования всего генома, а также региональное гиперметилирование ДНК или гипометилирование CpG-островков. Нарушение метилирования ДНК мобильных элементов и повторяющихся элементов, сопровождающееся неправильной экспрессией генов, приводит к нарушению регуляции биологических путей. Гиперметилирование ранее неметилированных промоторных CpG-островков связано с подавлением работы генов-супрессоров опухолей и функциональных генов. Однако гипометилирование ранее метилированных промоторных CpG-островков связано с активацией онкогенов, а CpG-бедные области на границах или энхансерах CpG-островков имеют тенденцию быть метилированными в раковых клетках [1, 2, 4, 5].

Изменение метилирования ДНК при гематологических злокачественных новообразованиях

Глубокое изучение вопроса позволило установить, что паттерны метилирования ДНК в регулирующих зонах имеют ключевое значение для роста и функционирования стволовых клеток лейкоза (ЛСК). При онкогематологических изменениях в метилировании ДНК обычно проявляются в двух направлениях: вариации в метилировании генов, кодирующих метилтрансферазы, и мутации этих генов или генов, кодирующих деметилазы. В контексте первого направления, исследования выявили, что промотор гена DNMT1 не подвергается метилированию у большинства пациентов с острым промиелоцитарным лейкозом (APL). Тирдас и его коллеги отметили, что у пациентов с острым лимфобластным лейкозом В и Т (ОЛЛ) промоторы в гене DNMT1 не метилировались, в то время как в контрольной группе промотор был частично метилирован [5, 6]. Было также обнаружено, что у 55,3 % пациентов с острым миелоидным лейкозом (ОМЛ) при-

существовало аномальное гипометилирование гена DNMT3A, что коррелировало с негативным прогнозом у пациентов с цитогенетически нормальным ОМЛ. В отношении второго аспекта, в случае лейкемии были выявлены повторяющиеся мутации DNMT3A и мутации TET2. В частности, у пациентов с мутациями DNMT3A и IDH1/2 обнаруживались отличия в профиле гидрокси-/метилирования ДНК по сравнению с образцами от здоровых людей. У 25 больных острым миелоидным лейкозом с мутациями DNMT3A были зафиксированы более низкие степени метилирования ДНК и меньшее число одновременно гиперметилированных генов. Утрата DNMT3A приводила к гипометилированию энхансера при FLT3-ITD-связанных лейкозах, что было критически важно для подавления лейкоэмического превращения. В ходе исследований были обнаружены соматические мутации при секвенировании экзона при AML-M5, и было установлено, что мутации DNMT3A приводят к снижению ферментативной активности и аномальной аффинности к гистону H3. У пациентов с хроническим миеломоноцитарным лейкозом (ХММЛ) с мутациями TET2 AIM2 и SP140, промоторы не-CpG-островков были гиперметилированы. Выявлено, что TET2 транскрипционно подавляется у 71 % и 17 % пациентов с T-ALL, соответственно. Помимо часто встречающихся изменений метилирования ДНК, были обнаружены и другие изменения в медиаторах метилирования. Например, высокий уровень экспрессии метилтрансферазы DNMT3B коррелировал с негативным прогнозом у пациентов с ОМЛ. Миелодиспластический синдром (МДС) и мезенхимальные стволовые клетки (МСК) ОМЛ проявляли глобальное гипометилирование и низкую экспрессию метилтрансферазы DNMT1 и метилсвязывающего белка UHRF1. Были замечены изменения в метилировании метилсвязывающих белков, MBD2 и MeCP2, при В-хроническом лимфоцитарном лейкозе (ХЛЛ). Регулярные изменения в профиле метилирования ДНК при ОМЛ и ОЛЛ могут служить индикаторами прогноза и эффективности лечения пациентов [5, 6, 7, 8, 9].

Ферменты метилирования ДНК

В процессе метилирования ДНК задействованы разнообразные ферменты, которые можно классифицировать на три типа в соответствии с их ролью. «Писатели» — это белки, которые катализируют и индуцируют определенную модификацию, «ластики» — это белки, которые удаляют уже существующие модификации. Наконец, «считыватели» — это белки, которые определяют текущую модификацию и привлекают другие макромолекулярные комплексы к матричной цепи [2].

Ферменты семейства DNMT, включая DNMT1, DNMT3A и DNMT3B, способны напрямую катализировать процесс метилирования ДНК. Длительное время было известно, что DNMT3A и DNMT3B, которые часто называют *de novo* DNMT, способны формировать новые модели ме-

тилирования на немодифицированной ДНК. Структурно и функционально DNMT3A и DNMT3B очень похожи. В то же время DNMT1 в основном метилирует гемиметилированную ДНК и может восстанавливать метилирование ДНК. Дополнительно, DNMT1 способен поддерживать уже существующую модель метилирования ДНК, копируя её в процессе репликации ДНК. Все три DNMT являются критически важными для эмбрионального и неонатального развития. DNMT3A играет ключевую роль в процессе дифференцировки гемопоэтических стволовых клеток. DNMT2 и DNMT3L не обладают каталитическими функциями. DNMT2 функционирует как РНК-метилтрансфераза, в то время как DNMT3L связывается с DNMT3A и DNMT3B, усиливая их метилтрансферазную активность [2, 8, 9, 10].

DNMT1 играет ключевую роль в поддержании установленного паттерна метилирования ДНК. Усиленная экспрессия DNMT1 может привести к аномальному региональному гиперметилированию и способствовать развитию лейкемии. Изменения в DNMT1 часто встречаются при различных формах лейкоза и лимфом. Исследования указывают на то, что у пациентов с ОМЛ, МДС и хроническим миелогенным лейкозом наблюдается сверхэкспрессия DNMT1 [2, 10]. Метилирование CpG-островков в промоторных областях является общим для лимфом. Высокий уровень экспрессии DNMT1 был обнаружен при лимфоме Беркитта, диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфоме, первичной желудочно-кишечной диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфоме и других видах лимфом. Сверхэкспрессия DNMT1 была определена как независимый фактор риска при PGI-DLBCL. В дополнение к этому, сверхэкспрессия DNMT1 была связана с поздними стадиями заболевания и устойчивостью к терапии DLBCL. DNMT1 может служить маркером для прогнозирования выживаемости и уровня экспрессии Ki-67 у пациентов с DLBCL, проходящих лечение по схеме R-CHOP. Кроме того, уровень экспрессии DNMT1 в клетках миеломы U266 оказался выше, чем в нормальных контрольных клетках [2, 11, 12].

Роль DNMT1 в развитии гематологических малигнизаций представлена неоднозначно. В случае лейкоза, условное отключение DNMT1 сдерживает развитие заболевания, в то время как гаплоинсуффициция DNMT1 замедляет прогрессию лейкоза и нарушает способность к самообновлению у стволовых клеток крови, не влияя при этом на нормальное кроветворение. Свежие исследования указывают, что при остром лимфобластном лейкозе уровень экзосомальных транскриптов мРНК DNMT1 у пациентов повышен, что может перенастроить прогрессию лейкоза. В контексте хронического миелогенного лейкоза, DNMT1 активизируется при помощи BCR-ABLp210 и способствует «пробуждению» опухолевых стволовых клеток, в то время как подавление гена DNMT1 может сдерживать пролиферацию и стимули-

ровать апоптоз клеток K562 ХМЛ. В отношении лимфомы, DNMT1 играет ключевую роль в поддержании MYC-индуцированных Т-клеточных лимфом и лимфомы Беркитта, способствуя аномальному метилированию [9]. Более того, DNMT1 связан с клеточным циклом и наборами генов, отвечающих за репликацию ДНК при DLBCL. В множественной миеломе DNMT1 также способствует метилированию генов SOCS-1 и TJP1 в клетках миеломы, уменьшая их экспрессию и влияя на развитие ММ [11, 12].

Среди разных типов DNMT, DNMT3A наиболее изучен и часто упоминается в контексте гематологических злокачественных образований. Изменения в DNMT3A, связанные с лейкозом, лимфомой и множественной миеломой, представлены ниже.

В случае лейкоза, мутации DNMT3A, особенно R882H, являются одними из наиболее распространенных повторяющихся генетических изменений в ОМЛ. Мутации DNMT3A также обнаруживаются у пациентов с клональным гемопоэзом, миелодиспластическими синдромами, острым лимфобластным лейкозом, хроническим миеломонобластным лейкозом (ХММЛ), острым лейкозом смешанного фенотипа и у детей с ОМЛ. Распространенность мутаций DNMT3A варьируется в зависимости от географического региона и достигает 7,4 % среди взрослых тайских пациентов с ОМЛ, 25 % среди пациентов из США, 19,7 % среди корейских пациентов, 4,0–13,9 % среди китайских пациентов, 6% среди бразильских пациентов, 20,9 % среди немецких пациентов и 17,9 % среди египетских пациентов с ОМЛ. Большинство мутаций DNMT3A ассоциируются с повышенной частотой рецидивов и низкой выживаемостью при ОМЛ, ХММЛ, ОЛЛ. DNMT3A1 и DNMT3A2V считаются основными вариантами при ОМЛ. В отличие от первичного ОМЛ, при терапевтическом и вторичном ОМЛ большинство мутаций происходит в домене метилтрансферазы, отличном от аргинина, на позиции 882 [12, 13, 14].

Кроме того, мутации DNMT3A связаны с различными клиническими характеристиками лейкемии. Исследования показали, что мутация DNMT3A связана не только с цитогенетической группой промежуточного риска при первичном ОМЛ, но и с возрастом; количеством лейкоцитов (WBC), количеством тромбоцитов (PLT) и процентом бластов в периферической крови; иммунофенотипом M4/M5; мутациями FLT3, NPM1, IDH1/2 и CEBPA при ОМЛ. При T-ALL мутация DNMT3A также связана с возрастом, высоким содержанием лейкоцитов, высоким процентом бластных клеток в костном мозге и экстрамедуллярной болезнью. В отношении исходной клетки, мутация DNMT3A R882H чаще встречается в подтипе T-ALL, чем в подтипе B-ALL. Мутации DNMT3A также показали заметную склонность к дифференцировке Т-линии при MPAL. Помимо генетической мутации DNMT3A, сверх-

экспрессия белка DNMT3A также наблюдалась при ОМЛ и острой стадии ХМЛ. Уровни экспрессии у пациентов с ОМЛ были выше, чем у пациентов с ОЛЛ или здоровых доноров, и экспрессия DNMT3A может служить потенциальным прогностическим биомаркером [14, 15, 16].

Кроме того, мутации DNMT3A в сочетании с другими мутациями были связаны с прогнозом у больных лейкемией. Например, мутации FLT3 и/или NPM1 влияли на различия в выживаемости у пациентов с мутацией DNMT3A. Однако ген IDH1/2 мало влиял на выживаемость пациентов с мутацией DNMT3A. Повышение дозы антрациклина в режиме индукции коррелировало с улучшением выживаемости у пациентов с ОМЛ с мутациями DNMT3A. Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) может повысить выживаемость пациентов с ОМЛ с мутациями DNMT3A. У пациентов с полным ответом после алло-ТГСК с полным донорским химеризмом не было обнаружено мутации DNMT3A R882H. Мутант DNMT3A всегда мог быть обнаружен во время ремиссии и не предсказывал прогноз у пациентов с ОМЛ. В то время как DNMT3A R882 / FLT3 -ITD имел плохой прогноз у пациентов с ОМЛ после алло-ТГСК. Варианты DNMT3A также были связаны с прогрессированием ХМЛ после терапии ингибиторами тирозинкиназы (ИТК) [16, 17, 18, 19, 20, 21, 22].

Существуют разногласия в отношении связи между конкретными вариантами мутаций DNMT3A и клиническими результатами у больных лейкемией. В одном исследовании утверждалось, что результаты для пациентов с мутациями R882 и тех, у кого этих мутаций нет, были схожими, в то время как у пациентов с усеченными мутациями результаты были сравнимы с результатами у пациентов с нормальным DNMT3A. Однако, другое исследование показало различия в клинических исходах между пациентами с мутацией R882 и теми, у кого мутации не связаны с R882, пациенты с мутацией R882 имели неблагоприятное прогнозирование рецидива, в то время как у пациентов с другими мутациями общие показатели выживаемости были благоприятными. Кроме того, мутации DNMT3A R882 были связаны с неблагоприятным прогнозом у пожилых пациентов, в то время как другие мутации коррелировали с худшим прогнозом у более молодых пациентов. Было также отмечено, что мутации в 23-м экзоне DNMT3A независимо предсказывают неблагоприятный исход у пожилых пациентов с острым миелобластным лейкозом [13, 17, 18, 20, 23, 24].

Мутации DNMT3A, хотя и встречаются реже, обнаружены также и при лимфомах. Мутации DNMT3A были найдены у 11% пациентов с Т-клеточными лимфомами, 26,6–39 % пациентов с периферическими Т-клеточными лимфомами, 26,1–34 % пациентов с ангиоиммунобластными Т-клеточными лимфомами, а также у пациентов с НК/Т-клеточной лимфомой/лейкемией, анапластиче-

ской крупноклеточной лимфомой, связанной с грудными имплантатами, и лимфомой Беркитта. Однако, мутации DNMT3A были редкими при первичном кожном CD4 + мелко/среднем Т-клеточном лимфопролиферативном заболевании, мономорфной эпителиотропной кишечной Т-клеточной лимфоме и Т-клеточной лимфоме, связанной с энтеропатией. Мутации DNMT3A часто встречались у пациентов африканского происхождения по сравнению с пациентами европейского происхождения. Мутации или экспрессия DNMT3A были связаны с прогнозом у пациентов с лимфомой [2, 24].

Данные о влиянии DNMT3A на множественную миелому неоднозначны. В одном исследовании было показано, что мутации DNMT3A присутствуют как у впервые диагностированных пациентов с множественной миеломой, так и у пациентов, которые проходили аутологичную трансплантацию стволовых клеток. Однако, другие исследования показали, что низкий уровень экспрессии DNMT3A связан с ухудшением общей выживаемости у пациентов с множественной миеломой [22, 25].

DNMT3A играет важную роль в развитии гематологических злокачественных образований различными путями. Во-первых, мутация DNMT3A R882 активирует путь mTOR и реактивирует лейкозный транскрипционный фактор MEIS1, что приводит к развитию острого миелобластного лейкоза. Во-вторых, DNMT3A является гаплинсуффициентным опухолевым супрессором в различных гематологических злокачественных образованиях.

В-третьих, мутации DNMT3A тесно связаны с ответом на лечение [2, 3, 25, 26].

В завершение стоит подчеркнуть, что эпигенетические процессы играют ключевую роль в механизмах формирования крови и развитии гематологических опухолей. Аномалии в паттернах метилирования ДНК, включая общее гипометилирование генома и неправильное гипер- или гипометилирование CpG-островков, часто встречаются при гематологических злокачественных образованиях. Увеличение активности или мутации в генах, кодирующих ферменты метилирования ДНК (DNMT1, DNMT3A и DNMT3B), являются причиной развития острого миелобластного лейкоза. Однако взаимосвязь между эпигенетикой рака и другими взаимодействующими механизмами, такими как иммунная система или метаболизм раковых клеток, требует дополнительного исследования. В будущем, использование передовых геномных технологий может обеспечить более точную диагностику и прогнозирование, что, в свою очередь, может привести к более точным и индивидуализированным подходам к лечению. Кроме того, некодирующие РНК могут стать потенциальными диагностическими и прогностическими биомаркерами в клинической практике. С учетом быстрого развития современных методов и технологий научных исследований, терапия, направленная на некодирующие РНК, может стать реальной перспективой для лечения пациентов с гематологическими опухолями в ближайшем будущем.

ЛИТЕРАТУРА

1. Clonal haematopoiesis and dysregulation of the immune system / Belizaire R, Wong WJ, Robinette ML, Ebert BL // *Nature Reviews Immunology*. — 2023. Vol. 23, N 9. — P. 595–610.
2. Epigenetic regulation in hematopoiesis and its implications in the targeted therapy of hematologic malignancies / Zhao A, Zhou H, Yang J, Li M, Niu T // *Signal Transduction and Targeted Therapy*. — 2023. — Vol. 8, N 1. — P. 71.
3. Hu D, Shilatifard A. Epigenetics of hematopoiesis and hematological malignancies // *Genes and Development*. — 2016. — Vol. 30, N 18. — P. 2021–2041.
4. Zebardast S, et al. The gene expression profile and DNA methylation pattern of *cdh1* and *DNMT1* genes in acute promyelocytic leukemia (APL) // *Reports of Biochemistry & molecular biology*. — 2020. — Vol.8. — P. 454–457.
5. Šestáková Š, et al. DNA methylation and hydroxymethylation patterns in acute myeloid leukemia patients with mutations in *DNMT3A* and *IDH1/2* and their combinations // *Cancer Biomarkers*. — 2019. — Vol. 25. — P. 43–51.
6. Bensberg M, et al. *TET2* as a tumor suppressor and therapeutic target in T-cell acute lymphoblastic leukemia // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. — 2021. — P. 118.
7. Roux B, et al. Aberrant DNA methylation impacts *HOX* genes expression in bone marrow mesenchymal stromal cells of myelodysplastic syndromes and de novo acute myeloid leukemia // *Cancer Gene Therapy*. — 2022. — Vol. 29. — P. 1263–1275.
8. Jiang H, et al. DNA methylation markers in the diagnosis and prognosis of common leukemias. // *Signal Transduction and Targeted Therapy*. — 2020. — Vol. 5. — P. 3.
9. Haque S, Vaiselbuh SR. Exosomal *DNMT1* mRNA transcript is elevated in acute lymphoblastic leukemia which might reprograms leukemia progression // *Cancer Genetics*. — 2022. — P. 260–261.
10. Vicente-Duenas C, et al. *Dnmt1* links BCR-ABLp210 to epigenetic tumor stem cell priming in myeloid leukemia // *Leukemia*. — 2019. — Vol. 33. — P. 249–278.
11. Wu K, et al. Silencing *DNMT1* attenuates the effect of *WIF-1* gene promoter methylation on the biological behavior of chronic myeloid leukemia K562 cells // *Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi*. — 2021. — Vol. 29. — P. 1768–1774.
12. *DNMT1* is associated with cell cycle and DNA replication gene sets in diffuse large B-cell lymphoma / Loo SK, Ab Hamid SS, Musa M, Wong KK // *Pathology Research and Practice*. — 2018. Vol. 214. — P. 134–143.

13. Li M, et al. Methylation of the promoter region of the tight junction protein-1 by DNMT1 induces EMT-like features in multiple myeloma // *Molecular Therapy Oncolytics*. — 2020. — Vol. 19. — P. 197–207.
14. Sasaki K, et al. Impact of the variant allele frequency of ASXL1, DNMT3A, JAK2, TET2, TP53, and NPM1 on the outcomes of patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia // *Cancer*. — 2020 — Vol. 126. P. 765–774.
15. Park DJ, et al. Characteristics of DNMT3A mutations in acute myeloid leukemia // *Blood Research*. — 2020. Vol. 55. — P. 17–26.
16. El Gammal MM, et al. Clinical effect of combined mutations in DNMT3A, FLT3-ITD, and NPM1 among Egyptian acute myeloid leukemia patients // *Clinical Lymphoma Myeloma Leukemia*. — 2019. — Vol. 19. — P. e281–e290.
17. Elrhman H, El-Meligui YM, Elalawi SM. Prognostic impact of concurrent DNMT3A, FLT3 and NPM1 gene mutations in acute myeloid leukemia patients. *Clinical Lymphoma Myeloma Leukemia*. — 2022. — Vol. 21. — P. e960–e969. doi: 10.1016/j.cml.2021.07.011.
18. Chen S, et al. Bioinformatics analysis identifies key genes and pathways in acute myeloid leukemia associated with DNMT3A mutation // *BioMed Research International*. — 2020. — Vol. 2020. — P. 93–116.
19. DNMT3A (R882) mutation features and prognostic effect in acute myeloid leukemia in Coexistent with NPM1 and FLT3 mutations / Kumar D, Mehta A, Panigrahi MK, Nath S, Saikia KK // *Hematol Oncol Stem Cell Therapy*. — 2018. — Vol.11. — P. 82–89.
20. Association between increased mutation rates in DNMT3A and FLT3-ITD and poor prognosis of patients with acute myeloid leukemia / Zhang Q, Wu X, Cao J, Gao F, Huang K // *Experimental and Therapeutic Medicine*. — 2019. — Vol. 18. — P. 3117–3124.
21. Saygin C, et al. Mutations in DNMT3A, U2AF1, and EZH2 identify intermediate-risk acute myeloid leukemia patients with poor outcome after CR1. *Blood Cancer J*. 2018;8:4. doi: 10.1038/s41408-017-0040-9.
22. Bond J, et al. DNMT3A mutation is associated with increased age and adverse outcome in adult T-cell acute lymphoblastic leukemia // *Haematologica*. — 2019. — Vol. 104. — P. 1617–1625.
23. Badar T, Atallah E. Do histone deacetylase inhibitors and azacitidine combination hold potential as an effective treatment for high/very-high risk myelodysplastic syndromes? // *Expert Opinion and Investigational Drugs*. — 2021. — Vol. 30. — P. 665–673.
24. Expression and prognosis analysis of DNMT family in acute myeloid leukemia / Zhang TJ, Zhang LC, Xu ZJ, Zhou JD // *Aging*. — 2020. — Vol. 12. — P. 14677–14690.
25. Zhang X, et al. Clinical and biological implications of IDH1/2 in acute myeloid leukemia with DNMT3A(mut) // *Cancer Management and Research*. — 2018. — Vol. 10. — P. 2457–2466.
26. Gaidzik VI, et al. DNMT3A mutant transcript levels persist in remission and do not predict outcome in patients with acute myeloid leukemia // *Leukemia*. — 2018. — Vol.32. — P. 30–37.

© Аширов Осман Вильдан-оглу (osman.ashirov@mail.ru); Сторожева Валерия Максимовна (valeria.storojeva@gmail.com);
Гаркуша Никита Олегович (nikit2000@mail.ru); Горохова Александра Владимировна (olt.616@yandex.ru);
Ивахненко Полина Игоревна (polina.ivakhnenko.00@mail.ru); Калиберденко Виталий Борисович (kaliberdenkovb@mail.ru)
Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»