

ЭПИГЕНЕТИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ОСТРОГО МИЕЛОИДНОГО ЛЕЙКОЗА**С. К. Эгамова**

Бухарский государственный медицинский институт, Бухара, Узбекистан

Ключевые слова: острый миелоидный лейкоз, общая выживаемость, мутация, эпигенетические маркеры, восстановление ДНК, клеточный цикл.

Таянч сўзлар: ўткир миелоидли лейкоз, умумий яшовчанлик, мутация, эпигенетик маркерлар, ДНК тикланиши, хужайра цикли.

Key words: acute myeloid leukemia, overall survival, mutation, epigenetic markers, DNA repair, cell cycle.

Острый миелоидный лейкоз в основном характеризуется сложной и динамической геномной нестабильностью. Секвенирование нового поколения значительно улучшило возможности диагностических исследований по молекулярной характеристике и стратификации пациентов. Этот детальный результат позволил открыть новые терапевтические мишени и прогностические биомаркеры, что привело к разработке новых соединений (например, ингибиторов IDH 1 и 2), которые в настоящее время широко используются для лечения рецидивирующего или рефрактерного ОМЛ у взрослых. В этом обзоре мы суммируем наиболее важные мутации, влияющие на гены-супрессоры опухолей, которые способствуют возникновению и прогрессированию патологии ОМЛ. Эпигенетические модификации (TET2, IDH1 и IDH2, DNMT3A, ASXL1, WT1, EZH2), нарушение регуляции репарации ДНК (TP53, NPM1), ингибирование клеточного цикла и недостаточность дифференцировки (NPM1, СЕВРА, TP53 и GATA2) как следствие соматических мутаций являются ключевыми элементами острого миелоидного лейкоза и могут способствовать рецидиву и резистентности к терапии. Более того, выявленные в последние годы мутации, даже если в небольшой группе пациентов с острым миелоидным лейкозом, предполагают новую возможность их терапевтического использования.

ЎТКИР МИЕЛОИД ЛЕЙКОЗНИНГ ЭПИГЕНЕТИК МАРКЕРЛАРИ**С. Қ. Эгамова**

Бухоро давлат тиббиёт институти, Бухоро, Ўзбекистон

Ўткир миелоид лейкоз асосан мураккаб ва динамик геномик бекарорлиги билан ажралиб туради. Секвенирлашнинг янги авлоди беморларни стратификациялаш ва молекуляр даражадаги диагностик тадқиқотлар қобилиятини сезиларли даражада яхшилади. Ушбу натижалар янги терапевтик мақсадлар ва прогностик биомаркерларни кашф қилишга имкон берди, бу эса янги бирикмаларни (масалан IDH 1 ва 2 ингибиторлари) аниқлашга имкон берди, улар ҳозирда катталардаги рецидивланувчи ёки рефрактор ўМЛни даволашда кенг қўлланилади. Ушбу шарҳда биз ўМЛ патологиясининг ривожланиши ва авж олишига сабаб бўлувчи ўсма ген-супрессорларни генларга таъсир қилувчи энг муҳим мутацияларни умумлаштирамиз. Соматик мутациялар натижаси каби эпигенетик модификациялар (TET2, IDH1 ва IDH2, DNMT3A, ASXL1, WT1, EZH2), ДНК репарацияси регуляциясининг бузилиши (TP53, NPM1), хужайра цикли ва дифференциация этишмовчилиги ингибиторлари (NPM1, СЕВРА, TP53 ва GATA2) ўткир миелоид лейкознинг рецидивланиши ва терапияга чидамлилигини оширувчи асосий элементлардир. Бундан ташқари, сўнгги йилларда, ҳатто ўткир миелоид лейкоз билан оғриган беморларнинг кичик гуруҳида ҳам аниқланган мутациялар уларни терапевтик қўллашнинг янги имкониятларини тақлиф қилади.

EPIGENETIC MARKERS OF ACUTE MYELOID LEUKEMIA**S. K. Egamova**

Bukhara state medical institute, Bukhara, Uzbekistan

Acute myeloid leukemia is mainly characterized by complex and dynamic genomic instability. Next-generation sequencing has significantly improved the ability of diagnostic studies to molecularly characterize and stratify patients. This detailed finding allowed the discovery of new therapeutic targets and prognostic biomarkers, leading to the development of new compounds (eg, IDH 1 and 2 inhibitors) that are now widely used to treat relapsed or refractory AML in adults. In this review, we summarize the most important mutations affecting tumor suppressor genes that contribute to the initiation and progression of AML pathology. Epigenetic modifications (TET2, IDH1 and IDH2, DNMT3A, ASXL1, WT1, EZH2), dysregulation of DNA repair (TP53, NPM1), cell cycle inhibition and differentiation failure (NPM1, СЕВРА, TP53 and GATA2) as a consequence of somatic mutations are key elements of acute myeloid leukemia and may contribute to relapse and resistance to therapy. Moreover, mutations identified in recent years, even in a small group of patients with acute myeloid leukemia, suggest a new possibility for their therapeutic use.

Острый миелоидный лейкоз (ОМЛ) является наиболее частым острым злокачественным новообразованием крови у взрослых и возникает в результате соматически приобретенных генетических изменений в гемопоэтических стволовых клетках (ГСК) [2]. Заболеваемость ОМЛ увеличивается с возрастом. Хотя в последние годы улучшения в терапии привели к более благоприятному прогнозу для молодых пациентов, у пожилых пациентов исход по-прежнему остается неблагоприятным [3,4]. В большинстве случаев ОМЛ возникает

как заболевание *de novo*, но он также может возникать у пациентов с ранее диагностированным гематологическим заболеванием, таким как миелодиспластический синдром (МДС) или филадельфийско-негативные миелопролиферативные новообразования (Ph-MPN) [5], и в этих случаях он обычно более устойчив к обычному химиотерапевтическому лечению [13]. Патогенез ОМЛ демонстрирует чрезмерную пролиферацию, снижение дифференцировки и снижение апоптоза стволовых клеток миелоидного ряда [8,9]. Нормальные предшественники в костном мозге заменяются чрезмерно пролиферирующими злокачественными лейкозными клетками, что приводит к недостаточности кроветворения. Лейкоцитоз и недостаточность костного мозга являются частыми клиническими признаками ОМЛ, тогда как инфекция или кровотечение являются частой причиной смерти заболевания.

Ведущую роль в развитии заболевания играет нарушение баланса между пролиферацией и дифференцировкой клеток, приводящее к уничтожению основ нормального кроветворения [2]. Изучение хромосомных aberrаций, ведущих к повреждению нормальной экспрессии генов при острых лейкозах, позволило выявить, что изменения обнаруживаются как на генетическом, так и на эпигенетическом уровне, т.е. на уровне регуляции считывания генетической информации с участием белковых и нуклеотидных структур, присутствующих в клетке [2]. По современному определению, к эпигенетически обусловленным относят все унаследованные клеткой в процессе деления (митоза или мейоза) особенности регуляции экспрессии генов, не связанные непосредственно с изменением кода ДНК. Эпигенетическое воздействие на генную экспрессию реализуется за счет процессов, влияющих на степень конденсации хроматина - структуры-носителя генетической информации в клетке, состоящей из ДНК и особых белков-гистонов. При уменьшении конденсации хроматина освобождается доступ факторов транскрипции к ДНК и становится возможной экспрессия генов, т.е. последовательное образование РНК (транскрипция) и белка (трансляция) [2]. Ведущими процессами, регулирующими структуру хроматина, являются метилирование ДНК, ферментная модификация белков-гистонов и РНК-ассоциированное подавление транскрипции и трансляции. Исследования последнего времени выявили устойчивую связь между всеми тремя компонентами эпигенетической регуляции и их способностью к взаимной активации [2].

При ОМЛ встречаются четыре частые транслокации, а именно PML-RAR α , AML1 (RUNX1)-ETO (RUNX1T1), CBFA-MYH11 и MLL-слияния, а также другие гены онкофузии с низкой заболеваемостью [6]. Более того, в большинстве случаев генетические мутации возникают без каких-либо цитогенетических aberrаций [11,12]. Пациенты с ОМЛ разделены на три группы в зависимости от их цитогенетического статуса: благоприятный, промежуточный и неблагоприятный риск (табл.1) [10]. ОМЛ был одним из первых видов рака, изученных с помощью инновационных методов микрочипов и секвенирования [13], делая вывод, что ОМЛ — это сложное заболевание, развивающееся с течением времени [11,12,13]. В проекте Атласа генома рака (TCGA) по ОМЛ было обнаружено, что несколько генов, таких как FLT3, NPM1, DNMT3A, CBFA, IDH1 и IDH2, подвергаются периодическим мутациям, а также другие, никогда ранее не документированные в патогенезе лейкемии, включая EZH2 [4]. Было обнаружено, что некоторые распространенные мутации при ОМЛ непосредственно вовлечены в патогенез заболевания, будучи взаимоисключающими со всеми слитыми онкогенами, включающими транскрипционные факторы. В настоящее время в рутинной клинической практике диагноз ОМЛ подтверждается при количестве бластов $\geq 20\%$ в мазке костного мозга, иммунофенотипировании и цитогенетическом анализе, распознающем хромосомные перестройки (кариотипирование и FISH-анализ) в сочетании с молекулярным анализом мутированных генов, таких как NPM1, CBFA, RUNX1, FLT3 (как внутренняя тандемная дупликация (ITD), так и тирозинкиназный домен (TDK)), ASXL1 и TP53 [10]. Другие мутации следует оценивать в случае доступных клинических испытаний новых препаратов, таких как специфические ингибиторы IDH1 и IDH2 или гипометилирующие агенты при наличии мутаций WT1 и TET2. В этом обзоре мы обрисовываем картину наиболее часто мутирующих генов-супрессоров опухолей при ОМЛ, таких как IDH1, IDH2, TET2, DNMT3A и WT1, NPM1, CBFA и TP53, а также другие, недавно обнаруженные, которые участвуют в заболевании с более низкой частотой мутаций, включая EZH2, GATA2, факторы сплайсинга и микроРНК.

Таблица 1.

Цитогенетический и молекулярный профиль групп прогностического риска.

Прогностическая группа риска	Цитогенетически aberrации и молекулярные аномалии
Благоприятный	t(8:21)(q22;q22) OML1(RUNX1)-ETO(RUNX1T1) inv(16)(p13;1q22)CBF α -MYH11 t(15;17)(q22;q12)PML-RAR α NPM1 мутация без FLT3-ITD или с FLT3-ITD низкий* СЕВРА два аллельные мутации
Промежуточный	NPM1 мутация с FLT3-ITD высокий* NPM1 дикий тип без FLT3-ITD или с FLT3-ITD низкий* (при отсутствии генетических поражений неблагоприятного риска) t(9;11)(p22;q23)MLLT3-KMT2A Другие цитогенетические аномалии, не включенные в другие группы
Неблагоприятный	t(6;9)(p23;q34)DEK/NUP214 inv(3)(q21;q26.2)GATA2, MECOM(EV11) t(9;22)(q34.1;q11.2)BCR-ABL1 t(v;11q23.3)KMT2A(MLL)переставить - 5 или del(5q) - 7 или del(7q) Сложный кариотип Моносомный кариотип NPM1 дикого типа и FLT3-ITD высокий* RUNX1 мутации (при отсутствии генетических поражений благоприятного риска) Мутации ASXL1 (при отсутствии генетических поражений благоприятного риска) Мутации TP53

Примечание: *Низкое, низкое соотношение аллелей (<0,5); * высокое, высокое аллельное соотношение ($\geq 0,5$).

Мутации IDH1 и IDH2. Изоцитратдегидрогеназа (ИДГ) — фермент, катализирующий окислительное декарбоксилирование изоцитрата в кетоглутарат (КГ), необратимую реакцию цикла трикарбоновых кислот (ЦТК). Выделяют три формы, расположенные на трех разных хромосомах, с разной внутриклеточной локализацией и коферментными взаимодействиями: IDH1 располагается в цитоплазме и пероксисомах и является НАДФ⁺-зависимой, тогда как IDH2 и IDH3 являются митохондриальными ферментами, причем первый представляет собой НАДФ⁺-, второй НАД⁺-зависимый [5].

Инактивация TET2 является взаимоисключающей с мутациями IDH1 и IDH2 [5,6]. Гиперметилирование, индуцированное мутациями IDH1 и IDH2, приводит к остановке дифференцировки клеток. Сообщалось о редких случаях пациентов, имеющих мутации как IDH1, так и IDH2. При OML мутации IDH1 и IDH2 обнаруживаются примерно у 10–30% пациентов, причем более высокая частота наблюдается у пациентов с цитогенетически нормальным OML (ЦН-OML). Прогноз для пациентов с мутациями IDH1 и IDH2 обычно плохой, с повышенной вероятностью рецидива. Прогноз может быть еще хуже с уменьшением общей выживаемости (ОВ), если у пациентов есть другие мутации, такие как NPM1, FLT3, DNMT3A, ASXL1, RUNX1 и NRAS. По этой причине мутационный статус IDH1 и IDH2 сам по себе бесполезен для определения прогноза [12,13]. С другой стороны, некоторые исследования предполагают, что мутации IDH1 и IDH2 могут способствовать прогрессированию МДС к OML посредством механизма накопления активных форм кислорода (АФК) и повреждения ДНК, приводящего к стабилизации и активации HIF.

Мутации DNMT3A. Ген метилтрансферазы 3A (DNMT3A) de novo кодирует высококонсервативный белок массой 130 кДа, участвующий в эпигенетической регуляции [6]. DNMT3A может быть обнаружен в ядре в виде димера, тетрамера или более крупных структур и регулирует экспрессию генов посредством метилирования остатка цитозина CpG-островков. Мутации DNMT3A были первоначально выявлены у пациентов с OML в 2010 году [6] и впоследствии при других гематологических раковых заболеваниях у взрослых, часто возникающих как раннее событие патогенеза OML [7,8]. Большинство мутаций DNMT3A, обнаруженных при гематологических раковых заболеваниях, локализованы в до-

мене метилтрансферазы, с более высокой распространенностью (около 65%) гетерозиготных миссенс-мутаций в кодоне R882. Наиболее распространенной мутацией является R882H, которая, как было доказано, действует как доминантно-негативный эффект на DNMT3A дикого типа, теряя способность образовывать гомотетрамеры и тем самым снижая активность метилтрансферазы. Это могло бы объяснить гипометилирование ДНК, наблюдаемое у пациентов, несущих этот тип мутации. Мутации DNMT3A обнаруживаются у 15–30% пациентов с ОМЛ *de novo*, а также при ОМЛ, развивающемся из МДС или Ph-МPN [10,11]. ОМЛ с мутацией DNMT3A часто содержат другие мутации, такие как мутации NPM1 и FLT3 [3,4,12]. Прогноз пациентов с мутацией DNMT3A R882H, по-видимому, хуже, чем у пациентов с DNMT3A дикого типа, хотя крупных проспективных исследований пока нет. До тех пор, чтобы определить прогноз для этих пациентов, следует учитывать другие подтвержденные параметры, такие как возраст, цитогенетические аномалии, минимальная остаточная болезнь (МОБ) и наличие других мутаций. Более того, клетки с мутацией DNMT3A все еще присутствуют у пациентов с ОМЛ с длительной полной ремиссией, и это согласуется с идеей о том, что эпигенетические мутации, в данном случае мутации DNMT3A, могут быть предлейкемическими событиями, что поднимает вопрос о том, следует ли использовать DNMT3A для мониторинга MRD. Это также может поддержать идею о том, что дополнительные мутации, возникающие в качестве второго удара в предлейкемическом клоне с мутацией DNMT3A, могут в некоторых случаях быть ответственными за рецидив [6].

Мутации TET2. Транслокация-2 Ten-Eleven (TET2) — это белок, участвующий в эпигенетической регуляции, поскольку он контролирует гидроксиметилирование путем преобразования 5-метилцитозина в 5-гидроксиметилцитозин, что приводит к деметилированию ДНК [9,10]. TET2 важен в процессе кроветворения, поскольку он способствует самообновлению ЗКП, коммитированию клонов и терминальной дифференцировке моноцитов. Экспрессия вариантов гена TET2 при миелоидном раке было впервые установлено в 2009 г. Мутации, инактивирующие TET2, приводят к снижению уровня 5-гидроксиметилцитозина, и этот параметр был предложен в качестве потенциального диагностического и прогностического маркера гематологического рака. Как гомо-, так и гетерозиготные мутации в гене TET2 могут быть обнаружены при гематологических раковых заболеваниях у пациентов со схожими клиническими признаками и без различий в общей выживаемости, хотя пациенты с гомозиготными мутациями демонстрируют меньшую бессобытийную выживаемость (БВВ) и более высокую частоту рецидивов. Различные комбинации мутаций TET2 и других генов будут предвидеть разные результаты, а прогностическая ценность мутаций TET2 остается спорной. В последнее время с введением в клиническую практику гипометилирующих агентов (ГМА), таких как азацитидин и децитабин, у пациентов из неблагоприятной группы риска, кажется, что клинический прогноз пациентов, несущих мутации TET2, может быть улучшен, поскольку наличие этих мутаций могли бы предвидеть более благоприятный ответ на этот тип лечения [9,10].

Мутации WT1. Опухоль Вильмса 1 (WT1)- ген-супрессор опухоли, ответственный за развитие синдрома Вильмса, опухоль, от которой она получила свое название [13]. Ген WT1 кодирует фактор транскрипции, который содержит четыре мотива цинковых пальцев на С-конце и ДНК-связывающий домен, богатый пролином-глутамином, на N-конце [10,12]. Существует четыре основные изоформы WT1, возникающие в результате двух разных событий сплайсинга: первая вызывает вставку 17 аминокислот в экзоне 5, а вторая вставляет три аминокислоты в конец экзона 9, что приводит к снижению фактора связывания ДНК и транскрипции. способность и повышенное связывание РНК. При нормальном кроветворении экспрессия WT1 выявляется в популяции CD34+CD38-, в то время как в других популяциях уровни WT1 низкие, что позволяет предположить его роль в самообновлении покоящихся клеток. В дополнение к этой онкогенной роли, несколько мутаций в гене WT1 могут быть обнаружены в 6–15% случаев ОМЛ *de novo*, включая замены аминокислот, делеции и инсерции, и обычно встречаются в экзонах 1, 7 и 9. Эти мутации часто являются бессмысленными, и полученный усеченный белок может либо экспрессироваться, либо деградировать посредством нонсенс-опосредованного распада. Мутации WT1 часто обнаруживаются у более молодых пациентов и коррелируют с биаллельными мутациями FLT3-ITD и SEVPA

[4,12].

Мутации ASXL1. Дополнительный ген (ASXL1), на хромосоме 20q11 кодирует белок, связывающий хроматин полисом, который действует как усилитель генов триторакса и полисом [7,8]. Он является гомологом гена дополнительных половых гребней (Asx) дрозофилы, где он играет решающую роль в развитии эмбриона и в определении идентичности сегментов. ASXL1 действует как эпигенетический каркасный белок, связываясь с хроматином и рекрутируя полисомовый репрессивный комплекс 2 (PRC2), состоящий из EZH2, EED и SUZ12. Впервые он был идентифицирован как коактиватор рецептора ретиноевой кислоты (RAR), и среди его мишеней — гены HOX. Мутации в гене ASXL1 описаны при многих подтипах миелоидных злокачественных новообразований и связаны с неблагоприятным прогнозом, более короткой выживаемостью и более высоким риском прогрессирования. Частота немного различается между отдельными группами. Самый высокий процент мутированных пациентов наблюдается при хроническом миеломоноцитарном лейкозе (ХММЛ), за которым следуют миелофиброз, вторичный ОМЛ, МДС и ОМЛ de novo с частотой около 50%, 35%, 30%, 15% и 8% соответственно. Частота мутаций ASXL1 значительно увеличивается с возрастом и коррелирует с хромосомными aberrациями t(8;21), трисомией 8 (+8) и del(7q)-7. В противном случае мутации ASXL1 часто связаны с другими мутациями, такими как RUNX1 и IDH2, что приводит к плохому прогнозу, и гораздо реже с мутантами FLT3 и NPM1.

Выводы. Генетическая гетерогенность пациентов с ОМЛ и сосуществование нескольких субклонов обычно являются наиболее распространенной причиной рецидива. В настоящее время почти у 50% пациентов с ОМЛ возникает рецидив после первого цикла индукционной химиотерапии. Могут возникнуть дополнительные генетические изменения, что приведет к отбору новых устойчивых субклонов. Более того, благодаря своей пластичности субклоны могут легко адаптироваться и избежать стандартного лечения. Точная идентификация мутировавших генов в настоящее время считается важной для стратификации пациентов и, как следствие, для принятия терапевтических решений. С появлением методов, основанных на масс-спектрометрии, выполняемых непосредственно на стволовых клетках человека, отсортированных по ОМЛ, было идентифицировано значительное количество специфичных для лейкемии белков, особенно связанных с мембраной. Основной целью этого подхода была идентификация новых биомаркеров стволовых клеток ОМЛ, которые можно было бы использовать в качестве иммунотерапевтических мишеней для искоренения заболевания. Более того, протеомные профили пациентов могут коррелировать с мутационным статусом и, следовательно, с прогнозом пациентов с ОМЛ, что позволяет предположить, что протеомные подходы могут стать основной целью в ближайшем будущем. Что касается секвенирования нового поколения (NGS), установление точного генетического профиля в начале заболевания позволило разработать индивидуальные методы лечения, направленные на искоренение остаточных мутировавших клонов. В клинической практике выявление мутаций генов-супрессоров опухолей проводится не только для диагностики, но также для контроля и измерения MRD. Действительно, риск рецидива напрямую связан с сохранением MRD после химиотерапии. Профиль генных мутаций повлиял не только на прогноз, как в случае совместного возникновения NPM1 и FLT3, но и на выбор лечения, поскольку некоторые из них становятся терапевтическими мишенями (например, IDH1/2, WT1 и TET2). Кроме того, у здоровых пожилых людей некоторые эпигенетические регуляторы (DNMT3A, TET2, ASXL1) проявляются в виде возрастных мутирующих генов — явление, известное как возрастной клональный гемопоэз. Таким образом, они стали актуальными для прогнозирования возникновения гематологических злокачественных новообразований, но не для мониторинга MRD. В заключение необходимо отметить, что дальнейшие исследования по-прежнему необходимы для изучения динамического взаимодействия между супрессорами опухолей, онкогенами и устойчивостью мутаций, чтобы помочь уточнить классификацию пациентов и определить, кому могут быть полезны дополнительные терапевтические стратегии.

Использованная литература:

1. Демидова И.А. – Эпигенетические нарушение при острых лейкозах – Клиническая онкогематология – 2008 -1(1)-с-16-20.
2. Мисюрин А.В. - Цитогенетические и молекулярно-генетические факторы прогноза острых миелоидных лейкозах- Клиническая онкогематология - 2017 -10(2)-с-227-234.
3. Dawson M.A., Gudgin E.J. - Recurrent mutations, including NPM1c, activate a BRD4-dependent core transcriptional program in acute myeloid leukemia - Leukemia – 2014-28(2)-p-311–20.
4. Green C.L., Koo K.K. - Prognostic significance of CEBPA mutations in a large cohort of younger adult patients with acute myeloid leukemia: impact of double CEBPA mutations and the interaction with FLT3 and NPM1 mutations. - J Clin Oncol -2010-28(16)-2739–p-47.
5. Lu C., Ward P.S.- IDH mutation impairs histone demethylation and results in a block to cell differentiation - Nature 2012- 483(7390) – p -474.
6. Mayle A., Yang L. - DNMT3 a loss predisposes murine hematopoietic stem cells to malignant transformation - Blood - 2015;125(4)- p - 629–38.
7. Mosna F., Gottardi M.- Modeling of Core Binding Factor Acute Myeloid Leukemia - Stem Cells Int – 2016.
8. Papaemmanuil E., Gerstung M. - Genomic classification and prognosis in acute myeloid leukemia - N Engl J Med – 2016- p-358
9. Parikh S.A., Jabbour E. - Adult Acute Myeloid Leukemia Adult Acute Myeloid Leukemia" Introduction Epidemiology, Etiology, and Risk Factors - MD Anderson Manual of Medical Oncology -2014 – p-1–8.
10. Ponnusamy K., Kohrs N. - RUNX1/ETO blocks selectin-mediated adhesion via epigenetic silencing of PSGL-1 – Oncogenesis – 2015-p -146
11. Shigeto S., Matsuda K. - Rapid diagnosis of acute promyelocytic leukemia with the PML-RARA fusion gene using a combination of droplet-reverse transcription-polymerase chain reaction and instant-quality fluorescence in situ hybridization - Clin Chim Acta – 2016-453- p -38–41.
12. Volpe G., Clarke M. - Regulation of the FLT3 Gene in Haematopoietic Stem and Early Progenitor - Cells.PLoS One – 2015-10(9) – p- 257-260.
13. Wong T.N., Ramsingh G.- Role of TP53 mutations in the origin and evolution of therapy-related acute myeloid leukaemia - Nature – 2015- 518(7540) - p -552.