

## МУТАЦИИ В ДНК-МЕТИЛТРАНСФЕРАЗЕ DNMT3A ПРИ ОСТРОМ МИЕЛОИДНОМ ЛЕЙКОЗЕ

### Обзор

Колонтитул: МУТАЦИИ В DNMT3A ПРИ РАЗВИТИИ ОМЛ

© 2020 Д.А. Храброва<sup>1\*</sup>, М.Г. Якубовская<sup>2</sup>, Е.С. Громова<sup>1</sup>

<sup>1</sup> *Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, химический факультет, 119991 Москва, Россия; электронная почта: khrabrova\_da@mail.ru*

<sup>2</sup> *ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 115478 Москва, Россия*

Поступила в редакцию 03.07.2020

После доработки 08.10.2020

Принята к публикации 15.10.2020

У млекопитающих метилирование ДНК является важной эпигенетической модификацией, необходимой для регуляции экспрессии генов, поддержания стабильности генома и других процессов. При канцерогенезе наблюдаются изменения как в генах ДНК-метилтрансфераз (МТаз), так и в паттерне (рисунке) метилирования ДНК, и часто они ассоциированы с плохим прогнозом выживаемости пациентов. МТазы DNMT3A человека, ответственная за *de novo* метилирование ДНК, является одним из ферментов, в котором часто происходят мутации уже на ранних стадиях канцерогенеза. Они часто выявляются при злокачественных гематологических заболеваниях, в особенности при остром миелоидном лейкозе (ОМЛ) с преимущественной распространенностью мутации R882H. Биохимическая характеристика мутантных форм МТазы DNMT3A необходима для понимания потенциальных последствий этих изменений для функционирования фермента. В обзоре описаны известные на сегодняшний день нарушения в DNMT3A, характерные для ОМЛ, с более подробным анализом мутаций в каталитическом домене фермента. Особое внимание уделено молекулярным механизмам функционирования

DNMT3A при наличии R882H и менее распространенных мутаций как на модельных ДНК-субстратах, так и на линиях опухолевых клеток. Понимание общих закономерностей функционирования DNMT3A при наличии различных мутаций будет способствовать совершенствованию ранней диагностики гематологических заболеваний и персонализированной терапии рака.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** ДНК-метилтрансфераза Dnmt3a, метилирование ДНК, мутации, острый миелоидный лейкоз, миелодиспластический синдром, гематологические заболевания.

**DOI:**

---

Принятые сокращения: МТаза – ДНК-метилтрансфераза, AdoMet – S-аденозил-L-метионин, AdoHcy – S-аденозил-L-гомоцистеин, ОМЛ – острый миелоидный лейкоз, МДС – миелодиспластический синдром; ОЛСТ – острый лейкоз смешанного типа; Dnmt3a-CD – каталитический домен ДНК-метилтрансферазы DNMT3A; PWWP – Pro-Trp-Trp-Pro - домен; ADD – ATRX-DNMT3A/3B-DNMT3L-домен; TRD – узнающий домен.

\* Адресат для корреспонденции.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Нарушения в метилировании ДНК были выявлены при различных онкозаболеваниях. В последнее время был опубликован ряд исследований, демонстрирующих, что для злокачественных новообразований системы крови характерны точечные мутации в гене МТазы DNMT3A. При этом мутации локализованы в основном в каталитическом домене DNMT3A. Отдельные виды онкозаболеваний системы крови имеют характерные распределения мутаций, но некоторые мутации могут быть характерными для разных заболеваний этой группы. Это позволяет предположить, что, возможно, при развитии онкозаболеваний системы крови существует некая общность последствий в нарушениях процесса метилирования, ассоциированных с мутациями в гене *DNMT3A*. Наиболее часто мутации в *DNMT3A* наблюдаются при развитии ОМЛ, и проведенные на сегодняшний день исследования позволяют однозначно утверждать, что они приводят к нарушению функционирования МТазы DNMT3A. В случае мутации R882H, известной в качестве «горячей точки мутагенеза», вскрыт ее многосторонний эффект: ухудшение каталитической активности DNMT3A, нарушение специфичности взаимодействия с CpG-сайтом и фланкирующими его нуклеотидными последовательностями [17]. Важно, что и «не-аргининовые» мутации, несмотря на их малую распространенность, вносят значительный вклад в наблюдаемые нарушения в работе DNMT3A, даже когда они не затрагивают функциональные центры этой МТазы [4, 45–48]. Однако выявить молекулярный механизм, лежащий в основе наблюдаемых явлений, удастся лишь в отдельных случаях. Понимание молекулярных механизмов, ведущих к проявлению описанных эффектов, будет способствовать разработке новых подходов к лечению ОМЛ с мутациями в гене *DNMT3A* и, таким образом, совершенствованию персонализированной терапии гематологических онкозаболеваний, а также созданию новых методов ранней диагностики и мониторинга ОМЛ.

**Финансирование.** Написание данного обзора стало возможным благодаря финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант № 19-04-00533-а).

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Соблюдение этических норм.** Настоящая статья не содержит описания каких-либо исследований с участием людей или животных в качестве объектов.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Jurkowska, R. Z., Jurkowski, T. P., and Jeltsch, A. (2011) Structure and function of mammalian DNA methyltransferases, *Chembiochem.*, **12**, 20622, doi: 10.1002/cbic.201000195.
2. Bird, A. (2002) DNA methylation patterns and epigenetic memory *Genes Dev.*, **16**, 621, doi: 10.1101/gad.947102.
3. Jones, P. A. (2012) Functions of DNA methylation: islands, start sites, gene bodies and beyond, *Nat. Rev. Genet.*, **13**, 484-492, doi: 10.1038/nrg3230.
4. Zhang, W., and Xu, J. (2017) DNA methyltransferases and their roles in tumorigenesis, *Biomarker Res.*, **5**, 1-7, doi: 10.1186/s40364-017-0081-z.
5. Ehrlich, M. (2019) DNA hypermethylation in disease: mechanisms and clinical relevance, *Epigenetics*, **14**, 1141-1163, doi: 10.1080/15592294.2019.1638701.
6. Hamidi, T., Singh, A. K., and Chen, T. (2015) Genetic alterations of DNA methylation machinery in human diseases, *Epigenomics*, **7**, 247-265, doi: 10.2217/epi.14.80.
7. Robertson, K. D. (2005) DNA methylation and human disease, *Nat. Rev. Genet.*, **6**, 597-610, doi: 10.1038/nrg1655.
8. Cerami, E., Gao, J., Dogrusoz, U., Gross, B. E., Sumer, S. O., Aksoy, B. A., Jacobsen, A., Byrne, C. J., Heuer, M. L., Larsson, E., Antipin, Y., Reva, B., Goldberg, A. P., Sander, C., and Schultz, N. (2012) The cBio cancer genomics portal: an open platform for exploring multidimensional cancer genomics data, *Cancer Discov.*, **2**, 401-404, doi:10.1158/2159-8290.CD-IT12-05.
9. O'Brien, E. C., Brewin, J., and Chevassut, T. (2014). DNMT3A: the Dionysian Monster of acute myeloid leukaemia, *Ther. Adv. Hematol.*, **5**, 187-196, doi: 0.1177/2040620714554538.
10. Ley, T. J., Ding, L., Walter, M.J., McLellan, M. D., Lamprecht, T., et al. (2010) DNMT3A mutations in acute myeloid leukemia, *N. Engl. J. Med.*, **363**, 2424-2433, doi: 10.1056/NEJMoa1005143.
11. Sun, Y., Shen, H., Xu, T., Yang, Z., Qiu, H., Sun, A., Chen, S., Wu, D., Xu, Y. (2016) Persistent DNMT3A mutation burden in DNMT3A mutated adult cytogenetically normal acute myeloid leukemia patients in long-term remission, *Leukemia res.*, **49**, 102-107, doi: 10.1016/j.leukres.2016.09.001.
12. Hou, H. A., Kuo Y. Y., Liu, C. Y., Chou, W. C., Lee, M. C., Chen, C. Y., Lin, L. I., Tseng, M. H., Huang, C. F., Chiang, Y. C., Lee, F. Y., Liu, M. C., Liu, C. W., Tang, J. L., Yao, M., Huang, S. Y., Ko, B. S., Hsu, S. C., Wu, S. J., Tsay, W., Chen, Y. C., and Tien,