
Физиология и клеточная биология

PHYSIOLOGY AND CELL BIOLOGY

УДК 577.29:616-006.446.8

РАСШИРЯЯ ГИПОТЕЗУ «ДВУХ УДАРОВ»: МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ *RUNX1-RUNX1T1*-ОПОСРЕДОВАННОГО ЛЕЙКОЗОГЕНЕЗА

И. Н. ИЛЬЮШЁНОК¹⁾, А. А. САВРИЦКАЯ¹⁾, Н. Н. ЯЦКОВ¹⁾, В. В. СКАКУН¹⁾, В. В. ГРИНЕВ¹⁾

¹⁾Белорусский государственный университет, пр. Независимости, 4, 220030, г. Минск, Беларусь

Считается, что гибридный онкоген *RUNX1-RUNX1T1*, образующийся в результате транслокации t(8;21)(q22;q22), является одним из ключевых драйверов развития острого миелоидного лейкоза, однако, несмотря на более чем 20-летнюю историю исследований, его роль в процессе лейкозогенеза изучена не до конца. Распространенная концепция «двух ударов» предлагает рассматривать продукт *RUNX1-RUNX1T1* в качестве конкурента интактного транскрипционного фактора RUNX1, главного регулятора дифференцировки клеток крови. Между тем

Образец цитирования:

Ильющёнок И. Н., Саврицкая А. А., Яцков Н. Н., Скакун В. В., Гринев В. В. Расширяя гипотезу «двух ударов»: молекулярные механизмы *RUNX1-RUNX1T1*-опосредованного лейкозогенеза // Журн. Белорус. гос. ун-та. Биология. 2017. № 2. С. 3–16.

For citation:

Ilyushonak I. M., Sauryskaya H. A., Yatskov N. N., Skakun V. V., Grinev V. V. Extending the «two-hits» hypothesis: the molecular mechanisms of *RUNX1-RUNX1T1*-mediated leukemogenesis. *J. Belarus. State Univ. Biol.* 2017. No. 2. P. 3–16 (in Russ.).

Авторы:

Илья Николаевич Ильющёнок – магистр биологических наук; ассистент кафедры генетики биологического факультета.

Анна Андреевна Саврицкая – студентка биологического факультета. Научный руководитель – В. В. Гринев.

Николай Николаевич Яцков – кандидат физико-математических наук, доцент; доцент кафедры системного анализа и компьютерного моделирования факультета радиопизики и компьютерных технологий.

Виктор Васильевич Скакун – кандидат физико-математических наук; заведующий кафедрой системного анализа и компьютерного моделирования факультета радиопизики и компьютерных технологий.

Василий Викторович Гринев – кандидат биологических наук, доцент; доцент кафедры генетики биологического факультета.

Authors:

Ilya Ilyushonak, masters of science (biology); assistant at the department of genetics, faculty of biology.
nov.ilyushonok@gmail.com

Hanna Sauryskaya, student at the faculty of biology.
anna.kassy.s@gmail.com

Nikolai Yatskov, PhD (physics and mathematics), docent; associate professor at the department of system analysis and computer modeling, faculty of radiophysics and computer technologies.

yatskou@bsu.by

Viktor Skakun, PhD (physics and mathematics); head of the department of system analysis and computer modeling, faculty of radiophysics and computer technologies.

skakun@bsu.by

Vasily Grinev, PhD (biology), docent; associate professor at the department of genetics, faculty of biology.

grinev_vv@mail.ru

в настоящей работе акцент сделан на то, что накопленная к этому времени информация не позволяет оценивать данную гипотезу как самодостаточную в существующем виде. В частности, показано, что, помимо онкогенных свойств, этот генетический локус *RUNX1-RUNX1T1* может проявлять противолейкозную активность. Установлено, что гибридный белок способен не только подавлять, но и активировать транскрипцию генов-мишеней. Кроме того, он функционально кооперируется с интактным геном *RUNX1*. В представленном обзоре обобщаются современные данные о месте и роли онкогена *RUNX1-RUNX1T1* в развитии острого миелоидного лейкоза и предлагается несколько магистральных направлений, позволяющих усовершенствовать модели *RUNX1-RUNX1T1*-опосредованного лейкозогенеза.

Ключевые слова: острый миелоидный лейкоз; гибридный онкоген *RUNX1-RUNX1T1*; гипотеза «двух ударов».

Благодарность. Работа получила финансовую поддержку со стороны Министерства образования Республики Беларусь: грант № 3.08.3 (947/54).

EXTENDING THE «TWO-HITS» HYPOTHESIS: THE MOLECULAR MECHANISMS OF *RUNX1-RUNX1T1*-MEDIATED LEUKEMOGENESIS

I. M. ILYUSHONAK^a, H. A. SAURYTSKAYA^a, N. N. YATSKOV^a, V. V. SKAKUN^a, V. V. GRINEV^a

^aBelarusian State University, Niezaliežnasci Avenue, 4, 220030, Minsk, Belarus

Corresponding author: I. M. Ilyushonak (nov.ilyushonok@gmail.com)

The fusion oncogene *RUNX1-RUNX1T1* is a main outcome of t(8;21)(q22;q22) nonhomologous translocation. To date, this oncogene is considered as one of the key drivers of acute myeloid leukemia. However, despite more than 20 years of study, the role of *RUNX1-RUNX1T1* oncogene in development of leukemia still unclear. According to commonly accepted «two-hits» hypothesis, the fusion protein RUNX1-RUNX1T1 is dominant negative regulator of target genes for intact transcription factor RUNX1, the master regulator of hematopoietic differentiation. Meanwhile, current empirical data does not allow considering this hypothesis as self-sufficient in the existing form. In particular, it was shown that the fusion oncogene *RUNX1-RUNX1T1* possesses anti-leukemia activity. This oncogene can also work not only as repressor but as transcription activator as well and it needs a functional cooperation with intact *RUNX1*. In this review, we considered a modern data about role of *RUNX1-RUNX1T1* oncogene in development of acute myeloid leukemia and we also proposed some general ideas how to improve a model of *RUNX1-RUNX1T1*-mediated leukemogenesis.

Key words: acute myeloid leukemia; fusion oncogene *RUNX1-RUNX1T1*; the «two-hits» hypothesis.

Aknowlegements. This work was funded by the Ministry of Education of the Republic of Belarus: grant No. 3.08.03 (947/54).

Введение

Острый миелоидный лейкоз (ОМЛ) – это группа неопластических заболеваний, характеризующихся неконтролируемым ростом популяции незрелых и аномально дифференцированных лейкоцитов, проникающих в костный мозг, кровяное русло и образующих инфильтраты в других органах и тканях [1]. В Беларуси ОМЛ в детском возрасте встречается в 14–19 % всех случаев острых лейкозов у детей (при общей доле острых лейкозов у данной возрастной группы 30–35 %). Частота острых лейкозов среди взрослого населения составляет 3 %, из них 75 % – случаи ОМЛ [2].

Наиболее часто встречающаяся цитогенетическая аномалия, ассоциированная с ОМЛ, – транслокация t(8;21)(q22;q22), которая фиксируется в 4–12 % случаев *de novo* ОМЛ у взрослых и 12–30 % – у детей [3], а также в образцах здоровых доноров [4; 5]. Ее результатом является образование гибридного онкогена *RUNX1-RUNX1T1*, одного из драйверов малигнизации клеток крови при ОМЛ. Согласно традиционным представлениям он рассматривается как доминантный ингибитор функции интактного гена *RUNX1*, кодирующего один из ключевых транскрипционных факторов, управляющих дифференцировкой незрелых предшественников клеток крови. В рамках парадигмальной для онкогематологии гипотезы «двух ударов» такая мутация, блокирующая дифференцировку клеток, способна малигнизировать клетку в кооперации с мутацией – драйвером пролиферации. Однако эта достаточно простая схема, предложенная еще в 2002 г. [6], перестает быть удовлетворительной в свете накопленных за последние годы экспериментальных данных.

Цель настоящего обзора – попытка расширить концепцию «двух ударов» и скорректировать устоявшиеся представления о роли *RUNX1-RUNX1T1* в процессах лейкозогенеза.

Структура гибридного онкогена *RUNX1-RUNX1T1*

В результате негомологичной реципрокной транслокации t(8;21)(q22;q22), в процессе которой хромосомы 8 и 21 человека обмениваются участками, образуются две деривативные хромосомы – der8 и der21. Это сопряжено с объединением двух неродственных геномных локусов, кодирующих белки RUNX1 (хромосома 21) и RUNX1T1 (хромосома 8) (рис. 1, а). Два гибридных гена, получающихся путем такого объединения, называются *RUNX1-RUNX1T1* и *RUNX1T1-RUNX1*. Последний локализован на der21 и является молчащим [7].

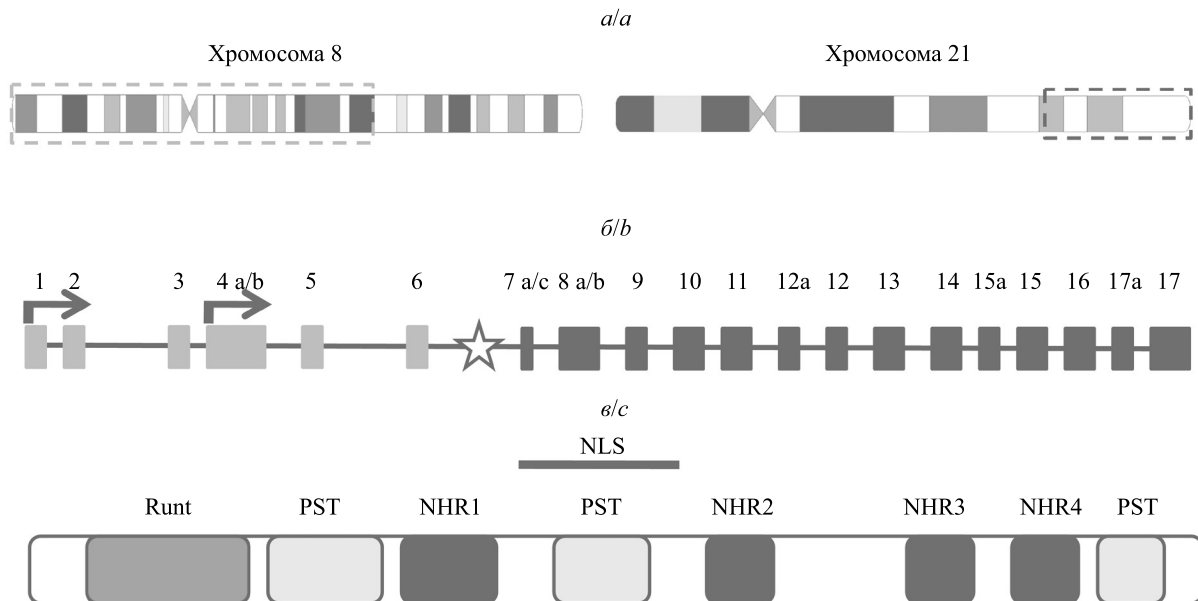


Рис. 1. Организация геномного локуса, кодирующего гибридный онкоген *RUNX1-RUNX1T1*:
а – идеограммы 8-й и 21-й хромосом человека, участвующих в транслокации. Прерывистой линией отмечены фрагменты хромосом, образующие der8; б – структура гибридного онкогена *RUNX1-RUNX1T1*. Экзоны *RUNX1*-части показаны серыми прямоугольниками, экзоны *RUNX1T1*-части – черными прямоугольниками. Точка разрыва-воссоединения обозначена звездочкой, канонические промоторы – черными стрелками; в – доменная структура полноразмерного белка *RUNX1-RUNX1T1*

Fig. 1. Organization of the *RUNX1-RUNX1T1* genomic locus:
а – ideograms of chromosomes 8 and 21. Parts of chromosomes that form der8 are marked by dashed boxes;
б – the structure of the fusion oncogene *RUNX1-RUNX1T1*. *RUNX1* exons are shown as gray rectangles, *RUNX1T1* exons are depicted by black rectangles. The breakpoint is marked with asterisk and canonical transcription start sites are located with black arrows; в – domain organization of the full-length *RUNX1-RUNX1T1* fusion protein

Считывание гена *RUNX1-RUNX1T1* осуществляется с минус-цепи der8. На его 5'-конце, до точки разрыва-воссоединения, локализован участок, содержащий первые шесть экзонов гена *RUNX1*. Ниже точки разрыва-воссоединения расположена область, содержащая ген *RUNX1T1* начиная с экзона 7а (см. рис. 1, б).

Экспрессия гибридного онкогена *RUNX1-RUNX1T1* находится под контролем двух промоторов гена *RUNX1*. Для мРНК, которые транскрибируются с внешнего промотора, 5'-концевым является экзон 1, с внутреннего промотора – экзон 4а. Различия в структуре 5'-конца не приводят к различиям в структуре функциональных областей транслируемых белков, однако такие мРНК задействуют разные механизмы инициации трансляции: обычную кэп-зависимую инициацию в случае внешнего промотора и IRES-зависимую – для внутреннего промотора [8]. Обе промоторные области важны для нормального функционирования интактного гена *RUNX1* в процессе эмбриогенеза [9; 10] и сохраняют активность в лейкозных бластах, при этом наиболее активной является область внутреннего промотора [11]. Кроме того, существуют экспериментальные данные, которые подтверждают наличие у гибридного онкогена дополнительных, неаннотированных промоторных областей, лежащих вблизи от точки рекомбинации между двумя хромосомами [12].

RUNX1-локус кодирует N-концевую часть белка RUNX1, содержащую Runt-домен. Данная область способна связываться с ДНК в специфических сайтах, а также взаимодействовать с рядом белков. На С-конце гибридный белок несет в себе фактически полноразмерный белок RUNX1T1 (см. рис. 1, в).

Его основными функциональными участками являются четыре области NHR, гомологичные белку NERVY D. *melanogaster*. NHR1 имеет структурные сходства с TAF-белками, кофакторами базального фактора транскрипции TFIID [13]. Область NHR2 обеспечивает гомо- и гетеродимеризацию белков семейства RUNX1T1. Считается, что олигомеризация критична для функционирования гибридного белка [14–16]. Это позволяет рассматривать NHR2 как мишень для разработки противолейкозных молекулярных терапевтиков [16]. NHR3 и NHR4 содержат в себе специфические домены, обеспечивающие взаимодействие с другими белками. Для NHR3 это домен типа *coiled coil*, для NHR4 – типа «цинковые пальцы» [17]. Эта же область включает в себя три пролин-серин-треонин богатых участка PST, являющихся потенциальными мишенями киназного фосфорилирования [18], и сигнал ядерной локализации NLS.

Разнообразие альтернативных транскриптов гибридного онкогена *RUNX1-RUNX1T1*

Традиционно внимание исследователей было сосредоточено на немногих мажорных изоформах мРНК гибридного онкогена. Разнообразие альтернативных сплайсинговых событий в их *RUNX1*-части обуславливается главным образом различиями в точке начала транскрипции. При синтезе с внешнего промотора в состав мРНК входят экзоны *RUNX1* с 1-го по 6-й, при транскрипции с внутреннего промотора – с 4-го по 6-й. В последнем случае в мРНК включается вариант 4-го экзона, обозначаемый как 4a. Он имеет большую длину с 5'-конца [17].

В *RUNX1T1*-части гибридного онкогена обнаружены дополнительные кассетные экзоны 12a, 15a и 17a, включение которых в мРНК приводит к образованию преждевременных стоп-кодона. Белок, транслирующийся с мРНК 17a, лишен домена «цинковые пальцы», кодируемого NHR4, и обладает сниженной репрессорной активностью [19]. Напротив, экспрессия сплайсингового варианта 15a, кодирующего лишенный NHR3 и NHR4 белок, ассоциирована с быстрым развитием лейкоза [20–22]. Наконец, включение в мРНК экзона 12a приводит к добавлению в состав зрелого белка, помимо Runt-домена, лишь области NHR1 [23].

Однако потенциальное разнообразие альтернативных сплайсинговых событий для мРНК гибридного онкогена не исчерпывается немногими альтернативными экзонами, указанными выше. Транскрипция с неканонических промоторных областей, вероятно, может приводить к образованию полноразмерных *RUNX1T1*-транскриптов, лишенных Runt-домена [12]. Кроме того, обнаружено большое количество сплайсинговых вариантов, включающих в себя экзоны с делециями, экзоны, использующие альтернативные 5'- и 3'-сайты сплайсинга, а также мРНК с выпадениями нескольких экзонов подряд.

Комбинируясь, указанные события могут порождать более 130 изоформ транскриптов гибридного онкогена *RUNX1-RUNX1T1* [24; 25]. При этом число уникальных событий сплайсинга, в которых может принимать участие экзон, распределяется согласно степенному закону: около 80 % экзонов имеют небольшое количество потенциальных соседей (не превышающее трех), в то время как оставшиеся 20 % способны сплайсироваться с четырьмя и более различными экзонами [25]. Тем не менее уровень экспрессии многих изоформ, вероятно, в большинстве случаев остается сравнительно невысоким. Так, в клетках модельной клеточной линии ОМЛ Kasumi-1 по результатам анализа данных RNA-seq не менее 60 % суммарной фракции мРНК гибридного онкогена составляют всего два альтернативных транскрипта [26].

Механизмы *RUNX1-RUNX1T1*-опосредованной регуляции клеточных процессов

Эффекты гибридного белка RUNX1-RUNX1T1 могут реализовываться с помощью двух механизмов: взаимодействия с регуляторными областями генов-мишеней и непосредственного белок-белкового взаимодействия с продуктом целевого гена. Рассмотрим их более детально.

Взаимодействие белка RUNX1-RUNX1T1 с ДНК, по сути, представляет собой связывание с ней *RUNX1T1*-части белка через Runt-домен. За счет NHR-областей гибридный белок способен рекрутировать к ДНК корепрессоры mSin3A и NCoR/SMRT, образующие комплексы с HDAC [27–29]. HDAC деацетилирует гистоны, тем самым вызывая гетерохроматинизацию области связывания и репрессию транскрипции целевого гена. Показательно, что обработка ингибиторами HDAC снимает арест клеточного цикла, индуцируемый эктопической экспрессией гибридного белка в некоторых типах клеток [30]. HDAC могут рекрутироваться и непосредственно самим гибридным белком без участия NCoR/SMRT. Однако, несмотря на это, точечные мутации, приводящие к нарушению связывания NCoR и RUNX1-RUNX1T1, снижают способность последнего репрессировать экспрессию генов [31].

Лейкозогенные свойства гибридного белка зависят от ацетилирования по Lys24 и Lys43, которое осуществляется ацетилтрансферазами p300/CBP, также способными ацетилировать гистоны [32–35].

Установлено, что p300 колокализуется с гибридным белком в промоторных областях, которые, в свою очередь, у активных генов-мишеней RUNX1-RUNX1T1 имеют повышенный уровень ацетилирования. Связывание же гибридного белка в дистальных регуляторных областях ассоциировано с репрессией транскрипции и более низкими уровнями ацетилирования. Интересно, что ChIP-seq-профили посадки на ДНК связанных с гибридным белком HDAC и p300 оказываются идентичными [36]. Среди других белков-модификаторов, опосредующих RUNX1-RUNX1T1-зависимую активацию транскрипции, присутствуют метилтрансфераза аргинина PRMT1 [37], рекрутируемая к промотору гибридным белком, транслирующимся с включающей в себя экзон 9а мРНК, и деметилаза гистонов JMJD1C [38].

Функционирование RUNX1-RUNX1T1 как репрессора реализуется также через прямые белок-белковые взаимодействия. Как правило, в таком случае он использует механизм замещения коактиваторов, например упомянутого выше p300. Однако возможны исключения. Так, блокирование активности белков семейства E (E2A, HEB и E2-2) осуществляется двояко [39–41]: во-первых, через замещение p300/CBP; во-вторых, RUNX1-RUNX1T1 способен связываться с особой DES-областью белков и механически препятствовать посадке на промотор целевого гена базального фактора транскрипции TFIID.

Мишени регуляции *RUNX1-RUNX1T1*

Как упоминалось выше, в рамках концепции «двух ударов» онкоген *RUNX1-RUNX1T1* рассматривается в качестве ингибитора дифференцировки незрелых гемопоэтических предшественников. Действительно, гибридный белок подавляет нормальное функционирование ряда ключевых факторов гемопоэтической дифференцировки (как на уровне транскрипции, так и на уровне прямых взаимодействий с белком). К таким белкам относятся следующие:

- SPI1 (PU.1), опосредующий функционирование путей дифференцировки моноцитов и взаимодействующих с коактиватором c-Jun [42; 43];
- фактор гранулоцитарной дифференцировки C/EBP α , нуждающийся в коактивации p300/CBP [44; 45];
- GATA-1, опосредующий эритроидную и мегакариоцитарную дифференцировку и также взаимодействующий с p300/CBP [43; 46];
- члены упомянутого выше семейства E-белков, задействованные в программировании развития В-клеток и созревания Т-клеток [47].

Однако подавлением дифференцировки вклад RUNX1-RUNX1T1 в малигнизацию клетки не ограничивается. Например, RUNX1-RUNX1T1 негативно регулирует экспрессию генов систем репарации, таких как *RAD51*, *OGG1*, *POLE*, *BRCA1*, *BRCA2* и *ATM* [48–50]. Это увеличивает скорость накопления мутаций в лейкозных клетках [51] и в конечном итоге способствует прогрессированию малигнизации.

Экспрессия *RUNX1-RUNX1T1* может также изменять паттерн альтернативного сплайсинга в клетке [52]. Точные механизмы этого явления неизвестны, но, по всей вероятности, один из них реализуется через взаимодействие с белком SON [53; 54]. Наконец, кооперируясь с HIF1 α , гибридный белок RUNX1-RUNX1T1 активирует транскрипцию гена ДНК-метилтрансферазы DNMT3a, что приводит к гиперметилированию ДНК [55].

Ряд мишеней регулируются белком RUNX1-RUNX1T1 непосредственно, путем связывания с регуляторными участками ДНК, в то время как экспрессия других мишеней контролируется опосредованно, через сигнальные пути и кластеры регуляторных микроРНК (как, например, miR-24 и miR-126) [56]. Рассмотрим это на примере двух классов генов – мишеней гибридного онкогена: протоонкогенов и супрессоров опухолей. Белок RUNX1-RUNX1T1 является антагонистом интактного RUNX1 в отношении транскрипции гена *p14^{ARF}*, экспрессия которого ускоряет старение клеток и, как следствие, тормозит их рост и снижает выживаемость. Он ингибирует транскрипцию этого гена, связываясь с его областью промотора [57]. Прямая активация транскрипции гена γ -катенина (понтин), одного из компонентов сигнального пути Wnt, опосредует экспрессию протоонкогена *C-MYC* и гена циклина D1, что, напротив, усиливает клеточный рост [58]. Аналогично, через активацию компонентов тромбопоэтинового сигнального пути, в t(8;21)-положительных клетках запускается экспрессия гена супрессора апоптоза *Bcl-xL* [59]. В то же время, как ни парадоксально, белок RUNX1-RUNX1T1 положительно регулирует экспрессию супрессора опухолей EGR1 [60; 61].

Кооперация t(8;21) и других мутаций

Исследования, выполненные на клеточных линиях и модельных животных, демонстрируют неспособность гибридного онкогена индуцировать злокачественную трансформацию клеток без кооперации с дополнительными мутациями [62–66]. Несмотря на то что вопрос о природе таких мутаций остается дискуссионным, генетические аномалии, ассоциированные с t(8;21)-положительной формой ОМЛ, можно разделить на три большие категории.

Первая группа – это гены клеточного сигналинга, среди которых особо стоит выделить протоонкоген *KIT*, кодирующий мембранный рецептор фактора роста тучных клеток. Его мутации присутствуют не менее чем в 20 % случаев *RUNX1-RUNX1T1*-положительного ОМЛ [56]. Более того, гемопоэтические стволовые клетки с мутациями в этом гене, вероятно, элиминируются в ходе терапии и не обнаруживаются у пациентов в стадии устойчивой ремиссии [67]. К данной категории также относятся *KRAS*, *NRAS*, *JAK2*, *FBL*, мутантные варианты *FLT3* и ген тирозиновой фосфатазы *PTPN11* [68].

Вторую группу составляют гены эпигенетических регуляторов, среди которых модификаторы хроматина *ASLX1* и *ASLX2*, относящиеся к семейству Polycomb, а также ген деоксигеназы метилцитозина *TET2* [69].

К третьей группе относятся крупные хромосомные aberrации, такие как потеря X-хромосомы [70]. Эти наблюдения свидетельствуют о том, что именно нарушения в функционировании клеточного сигналинга и систем эпигенетической регуляции в кооперации с *RUNX1-RUNX1T1* обеспечивают формирование лейкозного фенотипа.

RUNX1-RUNX1T1 и интактный RUNX1: конкуренция или кооперация?

Традиционная точка зрения на взаимодействие интактного RUNX1 и гибридного белка подразумевает их конкуренцию за сайты связывания в регуляторных областях генов, причем RUNX1 рассматривается как активатор транскрипции, а RUNX1-RUNX1T1 – как доминантный репрессор по отношению к его мишеням [17; 71]. Эту идею подкрепляют несколькими группами аргументов: 1) гибридный белок гетерохроматинизирует регуляторные участки мишеней интактного гена через рекрутирование HDAC; 2) изменения профилей экспрессии генов в клетках с нокдауном *RUNX1* и *RUNX1-RUNX1T1* отрицательно коррелируют друг с другом [72]; 3) индуцируемая *RUNX1-RUNX1T1* эмбриональная смерть у мышей фенотипически напоминает гибель лишенных интактного RUNX1 зародышей. Однако накопленные к настоящему моменту данные рисуют более сложную картину взаимодействия этих белков.

Во-первых, как указывалось выше, белок RUNX1-RUNX1T1 способен не только блокировать транскрипцию целевых генов, но и активировать ее. Во-вторых, было обнаружено, что, в отличие от других супрессоров опухолей, при развитии лейкозов *RUNX1* никогда не инактивируется в двух копиях [73]. Это может свидетельствовать о неких неизвестных функциях интактного белка, обеспечивающих успешную малигнизацию клетки и/или ее выживание в ходе этого процесса. Действительно, выяснилось, что нокдаун интактного гена *RUNX1* приводит к подавлению и последующему апоптозу *RUNX1-RUNX1T1*-положительных клеток [72]. Вероятно, связывание RUNX1 и ERG в промоторных областях гена *RUNX1-RUNX1T1* балансирует его экспрессию в лейкозных клетках, что необходимо для предотвращения гибели клеток [36]. Наконец, с помощью ChIP-seq-анализов было установлено, что профили геномной локализации белков RUNX1 и RUNX1-RUNX1T1 не перекрываются целиком. Более того, белки могут узнавать отличающиеся друг от друга консенсусные последовательности [36; 75–77]. Помимо областей, за связывание в которых белки могут конкурировать между собой, существуют уникальные для каждого белка сайты, причем часть из них обнаруживается лишь в клетках с нокдауном *RUNX1-RUNX1T1*. Скорее всего, *in vivo* оба белка могут колокализовываться в одних и тех же областях хроматина и даже взаимодействовать друг с другом за счет Runt-доменов [77]. В качестве примера функциональной кооперации двух белков можно привести подавление экспрессии сериновой протеазы катепсина G, разрушающей гибридный белок [78].

Таким образом, можно предположить, что жизнеспособность лейкозных бластов, содержащих транслокацию t(8;21), зависит от активности как гибридного белка RUNX1-RUNX1T1, так и интактного белка RUNX1, между эффектами которых поддерживается сложное равновесие.

Двойственная роль RUNX1-RUNX1T1 в лейкозогенезе

Экспрессия онкогена *RUNX1-RUNX1T1* существенно влияет на ключевые процессы, обеспечивающие формирование лейкозного клона. Прямо или косвенно гибридный белок подавляет нормальное функционирование главных факторов дифференцировки гемопоэтических клеток, способствуя накоплению в организме незрелых бластов. Он активирует экспрессию протоонкогена *C-MYC* и подавляет экспрессию супрессора опухолей *p14^{ARF}*, одновременно стимулируя транскрипцию обладающих антиапоптотическим эффектом *BCL2* и *BCL-xL*. Ингибирование белков, участвующих в процессах репарации и рекомбинации, приводит к росту скорости накопления мутаций, что способствует окончательному перерождению клеток. Наконец, некоторые из альтернативных транскриптов гена индуцируют быстрое развитие лейкоза.

Однако некоторые исследования свидетельствуют о том, что определенные эффекты данного онкогена способствуют не развитию, а, наоборот, подавлению лейкозного фенотипа. Так, эктопическая экспрессия

RUNX1-RUNX1T1 в клетках U937 стимулирует арест клеточного цикла в G1-фазе и последующий апоптоз [79–81], а также остановку роста в клетках фибробластов [82]. Кроме того, экспрессирующие его CD34⁺-клетки подвержены p53-зависимому апоптозу и высокочувствительны к повреждающим ДНК агентам [49]. В лейкозных клетках гибридный онкоген участвует в запуске индуцированного гипоксией апоптоза [83]. Среди его мишеней для активации присутствует как минимум один ген – супрессор опухолей, а именно *EGR1*, обладающий проапоптотической активностью [61]. В клетках ОМЛ линии Kasumi-1 нокдаун экспрессии гибридного онкогена приводит к активации ряда проапоптотических генов и подавлению экспрессии *KIT*, что угнетает рост клеток. В то же время снятие репрессии с ряда мишеней гибридного онкогена может активировать генные сети, обеспечивающие прямо противоположные эффекты: усиление пролиферации, повышение жизнеспособности и блокирование апоптоза [84]. Наконец, просто повышение уровня экспрессии *RUNX1-RUNX1T1* также стимулирует апоптоз [36].

Эти данные позволяют предположить существование дихотомии про- и противолейкозной активности гибридного гена [79]. Настоящий тезис не содержит в себе противоречия. Метафора эволюции как «мастера-самоучки», предложенная Ф. Жакобом [85], подразумевает, что естественный отбор не формирует некие тщательно спланированные и инженерно безупречные биологические системы, а комбинирует существующий в его распоряжении подручный материал вне зависимости от качества последнего, чтобы создать механизм, который способен хоть в какой-то степени функционировать.

Если экспрессия гибридного онкогена оказывает смешанное влияние на клетку, вполне возможно, что даже небольшой перевес, повышающий вероятность малигнизации, может быть выгоден для лейкозогенеза [86]. Воздействие же побочных функций, тормозящих процесс перерождения клетки, в таком случае может быть компенсировано за счет контекста, в котором функционирует данный ген: возникновения дополнительных мутаций или использования эпигенетических модификаций.

Заключение

Устоявшаяся точка зрения на роль гибридного онкогена *RUNX1-RUNX1T1* в процессе лейкозогенеза предполагает его функционирование как доминантного ингибитора экспрессии мишеней RUNX1, блокирующего дифференцировку гемопоэтических предшественников в зрелые клетки крови. В рамках концепции «двух ударов» такая мутация относится к классу II и нуждается в дополнительных мутациях, которые обеспечат усиленную пролиферацию незрелых бластов [67]. Данная модель хорошо объясняет неспособность гибридного белка инициировать развитие лейкоза самостоятельно. Однако приходится констатировать, что эта упрощенная схема нуждается в расширении (рис. 2).

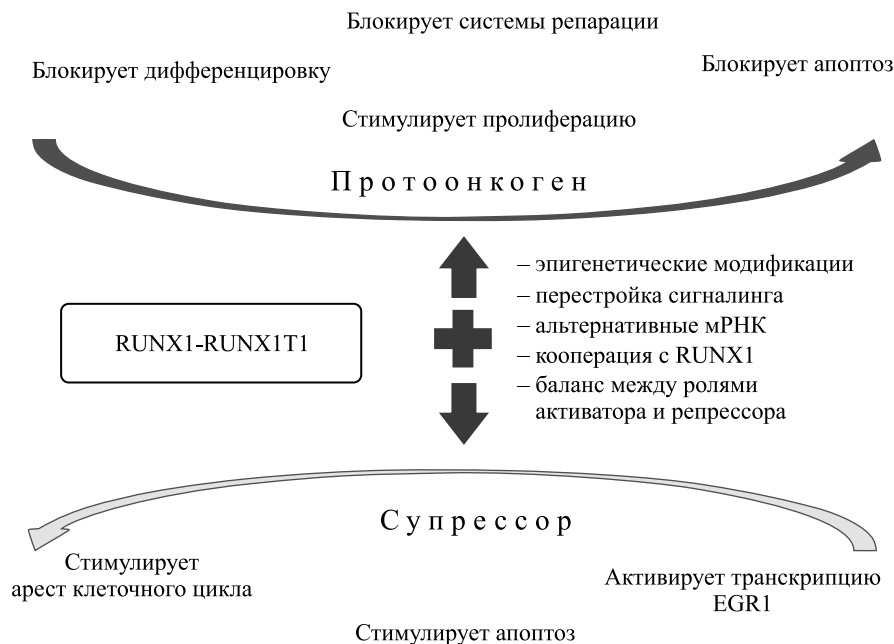


Рис. 2. Принципиальная схема *RUNX1-RUNX1T1*-опосредованного лейкозогенеза. На уровне физиологии гибридный онкоген проявляет себя одновременно как онкоген и супрессор опухолей. Кооперативное взаимодействие дополнительных молекулярных механизмов определяет, какая из этих активностей будет доминировать

Fig. 2. The general scheme of the *RUNX1-RUNX1T1*-mediated leukemogenesis. The fusion oncogene can demonstrate protooncogenic as well as oncosuppressor properties and final mode of its activity is determined by cooperation with some additional molecular mechanisms

Белковый продукт гибридного онкогена, помимо репрессорной активности, обладает способностью непосредственно активировать транскрипцию генов-мишеней. Его воздействие на регуляторные сети лейкозной клетки является двойственным: он как способствует развитию лейкоза (через подавление экспрессии супрессоров опухолей, усиление пролиферации, нарушение дифференцировки и работы систем репарации), так и препятствует этому (индуцируя преждевременное старение клеток, запуская арест клеточного цикла и апоптоз). Анализируя перечень известных генов, мутации в которых ассоциированы с t(8;21)-положительной формой ОМЛ, можно обнаружить большое количество генов, кодирующих участников клеточного сигналинга и эпигенетические модификаторы. Это позволяет предположить, что компенсация противолейкозных эффектов *RUNX1-RUNXIT1* осуществляется за счет перенастройки именно этих систем поддержания клеточного гомеостаза. Данные типы мутаций невозможно четко отнести к мутациям I или II класса в рамках гипотезы «двух ударов» [87; 88].

Вероятно, один из регуляторных механизмов, компенсирующих негативные эффекты гибридного онкогена, – его кооперация с интактным геном *RUNX1*. К настоящему времени очевидно, что роль гибридного белка не сводится к конкуренции с интактным *RUNX1* за сайты связывания.

Еще одной важной темой, фактически до сих пор не изученной, является разнообразие альтернативных транскриптов *RUNX1-RUNXIT1*, а также механизмы их генерации. Как было отмечено ранее, потенциальное разнообразие альтернативных мРНК гибридного онкогена крайне велико. Логичной выглядит попытка объяснить этот феномен нефункциональным биологическим шумом, однако присутствие в нем явных математических закономерностей [25] вынуждает поднять вопрос об их источнике. Известно, что нарушения альтернативного сплайсинга – один из факторов канцерогенеза [89], а «абберрантные» транскрипты (в частности, распознаваемые как мишени NMD) могут использоваться клеткой в качестве резервуара фенотипической пластичности, способствуя ее выживанию в стрессовых условиях [90]. Исследование глобальных закономерностей сплайсинга пре-мРНК гибридного гена позволит не только углубить наше понимание его роли в лейкозогенезе, но и предсказать структуру новых, неизвестных ранее, транскриптов, обладающих высоким лейкозогенным потенциалом и являющихся хорошими мишенями для разработки терапевтиков.

Суммируя все вышесказанное, можно заключить, что обновленная концепция t(8;21)-зависимого развития ОМЛ должна учитывать следующие положения: 1) мутации-драйверы процесса малигнизации в t(8;21)-положительных клетках относятся к различным классам; 2) *RUNX1-RUNXIT1* может проявлять как пролейкозную, так и противолейкозную активность, причем последняя, вероятно, компенсируется за счет дополнительных мутаций и эпигенетических эффектов; 3) функциональная кооперация между *RUNX1-RUNXIT1* и *RUNX1* является критичной для выживания малигнизированных клеток; 4) белок *RUNX1-RUNXIT1* может функционировать и как репрессор, и как активатор; 5) минорные альтернативные транскрипты гибридного гена могут играть важную роль в лейкозогенезе. Исследования по данным направлениям будут способствовать дальнейшему прогрессу в понимании механизмов генезиса ОМЛ и разработке эффективных стратегий терапии этого заболевания.

Библиографические ссылки

1. Döhner H., Weisdorf D. J., Bloomfield C. D. Acute Myeloid Leukemia // New Engl. J. Med. 2015. Vol. 373, issue 12. P. 1136–1152.
2. Алейникова О. В., Сыцкевич О. Н., Потапов М. П. и др. Современные методы диагностики острых лейкозов у детей и взрослых. Минск, 2001.
3. Müller A. M. S., Duque J., Shizuru J. A., et al. Complementing mutations in core binding factor leukemias: from mouse models to clinical applications // Oncogene. 2008. Vol. 27. P. 5759–5773.
4. Basecke J., Ceppek L., Mannhalter C., et al. Transcription of AML1/ETO in bone marrow and cord blood of individuals without acute myelogenous leukemia // Blood. 2002. Vol. 100, № 6. P. 2267–2268.
5. Mori H., Colman S. M., Xiao Z., et al. Chromosome translocations and covert leukemic clones are generated during normal fetal development // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2002. Vol. 99, № 12. P. 8242–8247.
6. Gilliland D. G., Griffin J. D. The roles of FLT3 in hematopoiesis and leukemia // Blood. 2002. Vol. 100, № 5. P. 1532–1542.
7. Peterson L. F., Boyapati A., Ahn E.-Y., et al. Acute myeloid leukemia with the 8q22;21q22 translocation: secondary mutational events and alternative t(8;21) transcripts // Blood. 2007. Vol. 110, № 3. P. 799–805.
8. Pozner A., Goldenberg D., Negreanu V., et al. Transcription-coupled translation control of AML1/RUNX1 is mediated by cap- and internal ribosome entry site-dependent mechanisms // Mol. Cell. Biol. 2000. Vol. 20, issue 7. P. 2297–2307.
9. Pozner A., Lotem J., Xiao C., et al. Developmentally regulated promoter-switch transcriptionally controls RUNX1 function during embryonic hematopoiesis // BMC Dev. Biol. 2007. Vol. 7, № 84.
10. Bee T., Swiers G., Muroi S., et al. Nonredundant roles for Runx1 alternative promoters reflect their activity at discrete stages of developmental hematopoiesis // Blood. 2010. Vol. 115, № 15. P. 3042–3050.
11. Markova E. N., Kantidze O. L., Razin S. V. Transcription of the AML1/ETO chimera is guided by the P2 promoter of the AML1 gene in the Kasumi-1 cell line // Gene. 2012. Vol. 510, issue 2. P. 142–146.

12. Migas A. A., Mishkova O. A., Ramanouskaya T. V., et al. RUNX1T1/MTG8/ETO gene expression status in human t(8;21) (q22;q22)-positive acute myeloid leukemia cells // *Leuk. Res.* 2014. Vol. 38, issue 9. P. 1102–1110.
13. Erickson P. F., Robinson M., Owens G., et al. The ETO portion of acute myeloid leukemia t(8;21) fusion transcript encodes a highly evolutionarily conserved, putative transcription factor // *Cancer Res.* 1994. Vol. 54, issue 7. P. 1782–1786.
14. Liu Y., Cheney M. D., Gaudet J. J., et al. The tetramer structure of the Nervi homology two domain, NHR2, is critical for AML1/ETO's activity // *Cancer Cell.* 2006. Vol. 9, issue 4. P. 249–260.
15. Kwok C., Zeisig B. B., Qiu J., et al. Transforming activity of AML1-ETO is independent of CBF β and ETO interaction but requires formation of homo-oligomeric complexes // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2009. Vol. 106, № 8. P. 2853–2858.
16. Bartel Y., Grez M., Wichmann C. Interference with RUNX1/ETO leukemogenic function by cell-penetrating peptides targeting the NHR2 oligomerization domain // *BioMed Res. Int.* 2013. Vol. 2013.
17. Lam K., Zhang D.-E. RUNX1 and RUNX1-ETO: roles in hematopoiesis and leukemogenesis // *Front. Biosci.* 2012. Vol. 17, issue 3. P. 1120–1139.
18. Erickson P. F., Dessev G., Lasher R. S., et al. ETO and AML1 phosphoproteins are expressed in CD34+ hematopoietic progenitors: implications for t(8;21) leukemogenesis and monitoring residual disease // *Blood.* 1996. Vol. 88, № 5. P. 1813–1823.
19. Kozu T., Fukuyama T., Yamami T., et al. MYND-less splice variants of AML1-MTG8 (RUNX1-CBFA2T1) are expressed in leukemia with t(8;21) // *Genes. Chromosomes Cancer.* 2005. Vol. 43, issue 1. P. 45–53.
20. Wolford J. K., Prochazka M. Structure and expression of the human MTG8/ETO gene // *Gene.* 1998. Vol. 212, issue 1. P. 103–109.
21. Yan M., Kanbe E., Peterson L. F., et al. A previously unidentified alternatively spliced isoform of t(8;21) transcript promotes leukemogenesis // *Nat. Med.* 2006. Vol. 12, № 8. P. 945–949.
22. Link K. A., Lin S., Shrestha M., et al. Supraphysiologic levels of the AML1-ETO isoform AE9a are essential for transformation // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2016. Vol. 113, № 32. P. 9075–9080.
23. Mannari D., Gascoyne D., Dunne J., et al. A novel exon in AML1-ETO negatively influences the clonogenic potential of the t(8;21) in acute myeloid leukemia // *Leukemia.* 2010. Vol. 24, issue 4. P. 891–894.
24. LaFiura K. M., Edwards H., Taub J. W., et al. Identification and characterization of novel AML1-ETO fusion transcripts in pediatric t(8;21) acute myeloid leukemia: a report from the Children's Oncology group // *Oncogene.* 2008. Vol. 27, № 36. P. 4933–4942.
25. Grinev V. V., Migas A. A., Kirsanova A. D., et al. Decoding of exon splicing patterns in the human RUNX1-RUNX1T1 fusion gene // *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 2015. Vol. 68. P. 48–58.
26. Ильишёнков И. Н., Гринев В. В. Структурно-функциональная характеристика гибридного онкогена RUNX1-RUNX1T1 человека методами биоинформатики // *Международный конгресс по информатике: информационные системы и технологии : материалы Междунар. науч. конгр. (Минск, 24–27 окт. 2016 г.). Минск, 2016. С. 155–159.*
27. Shibata H., Nawaz Z., Tsai S. Y., et al. Gene silencing by chicken ovalbumin upstream promoter-transcription factor I (COUP-TFI) is mediated by transcriptional corepressors, nuclear receptor-corepressor (N-CoR) and silencing mediator for retinoic acid receptor and thyroid hormone receptor (SMRT) // *Mol. Endocrinol.* 1997. Vol. 11, № 6. P. 714–724.
28. Hildebrand D., Tiefenbach J., Heinzel T., et al. Multiple regions of ETO cooperate in transcriptional repression // *J. Biol. Chem.* 2001. Vol. 276, issue 13. P. 9889–9895.
29. Dannenberg J.-H., David G., Zhong S., et al. mSin3A corepressor regulates diverse transcriptional networks governing normal and neoplastic growth and survival // *Genes Dev.* 2005. Vol. 19, № 13. P. 1581–1595.
30. Amann J. M., Nip J., Strom D. K., et al. ETO, a target of t(8;21) in acute leukemia, makes distinct contacts with multiple histone deacetylases and binds through its oligomerization domain // *Mol. Cell. Biol.* 2001. Vol. 21, issue 19. P. 6470–6483.
31. DeKelver R. C., Yan M., Ahn E.-Y., et al. Attenuation of AML1-ETO cellular dysregulation correlates with increased leukemogenic potential // *Blood.* 2013. Vol. 121, № 18. P. 3714–3717.
32. Wang L., Gural A., Sun X. J., et al. The leukemogenicity of AML1-ETO is dependent on site-specific lysine acetylation // *Science.* 2011. Vol. 333, issue 6043. P. 765–769.
33. Ogryzko V. V., Schiltz R. L., Russanova V., et al. The transcriptional coactivators p300 and CBP are histone acetyltransferases // *Cell.* 1996. Vol. 87, issue 5. P. 953–959.
34. Bedford D. C., Brindle P. K. Is histone acetylation the most important physiological function for CBP and p300? // *Aging.* 2012. Vol. 4, issue 4. P. 247–255.
35. Gao X., Lin J., Ning Q. Y., et al. A histone acetyltransferase p300 inhibitor C646 induces cell cycle arrest and apoptosis selectively in AML1-ETO-Positive AML cells // *PLoS One.* 2013. Vol. 8, № 2. P. e55481.
36. Mandoli A., Singh A. A., Prange K. H., et al. The hematopoietic transcription factors RUNX1 and ERG prevent AML1-ETO oncogene overexpression and onset of the apoptosis program in t(8;21) AMLs // *Cell Rep.* 2016. Vol. 17, issue 8. P. 2087–2100.
37. Shia W.-J., Okumura A. J., Yan M., et al. PRMT1 interacts with AML1-ETO to promote its transcriptional activation and progenitor cell proliferative potential // *Blood.* 2012. Vol. 119, № 21. P. 4953–4962.
38. Chen M., Zhu N., Liu X., et al. JMJD1C is required for the survival of acute myeloid leukemia by functioning as a coactivator for key transcription factors // *Genes Dev.* 2015. Vol. 29, № 20. P. 2123–2139.
39. Zhang J., Kalkum M., Yamamura S., et al. E protein silencing by the leukemogenic AML1-ETO fusion protein // *Science.* 2004. Vol. 305, issue 5688. P. 1286–1289.
40. Guo C., Hu Q., Yan C., et al. Multivalent binding of the ETO corepressor to e proteins facilitates dual repression controls targeting chromatin and the basal transcription machinery // *Mol. Cell. Biol.* 2009. Vol. 29, № 10. P. 2644–2657.
41. Sun X. J., Wang Z., Wang L., et al. A stable transcription factor complex nucleated by oligomeric AML1-ETO controls leukemogenesis // *Nature.* 2013. Vol. 500, issue 7460. P. 93–97.
42. Vangala R. K., Heiss-Neumann M. S., Rangatia J. S., et al. The myeloid master regulator transcription factor PU.1 is inactivated by AML1-ETO in t(8;21) myeloid leukemia // *Blood.* 2003. Vol. 101, № 1. P. 270–277.
43. Burda P., Laslo P., Stopka T. The role of PU.1 and GATA-1 transcription factors during normal and leukemogenic hematopoiesis // *Leukemia.* 2010. Vol. 24, № 7. P. 1249–1257.
44. Pabst T., Mueller B. U., Harakawa N., et al. AML1-ETO downregulates the granulocytic differentiation factor C/EBP α in t(8;21) myeloid leukemia // *Nat. Med.* 2001. Vol. 7, № 4. P. 444–451.
45. Ohlsson E., Schuster M. B., Hasemann M., et al. The multifaceted functions of C/EBP α in normal and malignant haematopoiesis // *Leukemia.* 2016. Vol. 30, № 4. P. 767–775.

46. Choi Y., Elagib K. E., Delehanty L. L., et al. Erythroid inhibition by the leukemic fusion AML1-ETO is associated with impaired acetylation of the major erythroid transcription factor GATA-1 // *Cancer Res.* 2006. Vol. 66, issue 6. P. 2990–2996.
47. Quong M. W., Romanow W. J., Murre C. E protein function in lymphocyte development // *Annu. Rev. Immunol.* 2002. Vol. 20. P. 301–322.
48. Alcalay M., Meani N., Gelmetti V., et al. Acute myeloid leukemia fusion proteins deregulate genes involved in stem cell maintenance and DNA repair // *J. Clin. Invest.* 2003. Vol. 112, issue 11. P. 1751–1761.
49. Krejci O., Wunderlich M., Geiger H., et al. p53 signaling in response to increased DNA damage sensitizes AML1-ETO cells to stress-induced death // *Blood.* 2008. Vol. 111, № 4. P. 2190–2199.
50. Esposito M. T., Zhao L., Fung T. K., et al. Synthetic lethal targeting of oncogenic transcription factors in acute leukemia by PARP inhibitors // *Nat. Med.* 2015. Vol. 21, № 12. P. 1481–1490.
51. Forster V. J., Nahari M. H., Martinez-Soria N., et al. The leukemia-associated RUNX1/ETO oncoprotein confers a mutator phenotype // *Leukemia.* 2016. Vol. 30, № 1. P. 251–254.
52. Гринев В. В., Ильющёнок И. Н., Накжайн С. и др. Детекция дифференциальных сплайсинговых событий в транскриптом клеток человека с помощью высокопроизводительного секвенирования // *Международный конгресс по информатике: информационные системы и технологии : материалы Междунар. науч. конгр. (Минск, 24–27 окт. 2016 г.). Минск, 2016. С. 140–144.*
53. Ahn E.-Y., Yan M., Malakhova O. A., et al. Disruption of the NHR4 domain structure in AML1-ETO abrogates SON binding and promotes leukemogenesis // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2008. Vol. 105, № 44. P. 17103–17108.
54. Hickey C. J., Kim J.-H., Ahn E.-Y. New discoveries of old SON: a link between RNA splicing and cancer // *J. Cell. Biochem.* 2014. Vol. 115, № 2. P. 224–231.
55. Gao X. N., Yan F., Lin J., et al. AML1/ETO cooperates with HIF1 α to promote leukemogenesis through DNMT3a transactivation // *Leukemia.* 2015. Vol. 29, № 8. P. 1730–1740.
56. Lin S., Mulloy J. C., Goyama S. RUNX1-ETO Leukemia // *RUNX proteins in development and cancer : advances in experimental medicine and biology / eds.: Y. Groner [et al.]. 2017. Vol. 962. P. 151–173.*
57. Linggi B., Müller-Tidow C., van de Locht L., et al. The t(8;21) fusion protein, AML1-ETO, specifically represses the transcription of the *p14ARF* tumor suppressor in acute myeloid leukemia // *Nat. Med.* 2002. Vol. 8, № 7. P. 743–750.
58. Müller-Tidow C., Steffen B., Cauvet T., et al. Translocation products in acute myeloid leukemia activate the wnt signaling pathway in hematopoietic cells // *Mol. Cell. Biol.* 2004. Vol. 24, issue 7. P. 2890–2904.
59. Chou F.-S., Griesinger A., Wunderlich M., et al. The thrombopoietin/MPL/Bcl-xL pathway is essential for survival and self-renewal in human preleukemia induced by AML1-ETO // *Blood.* 2012. Vol. 120, № 4. P. 709–719.
60. Krones-Herzig A., Mittal S., Yule K., et al. Early growth response 1 acts as a tumor suppressor *in vivo* and *in vitro* via regulation of p53 // *Cancer Res.* 2005. Vol. 65, issue 12. P. 5133–5143.
61. Fu L., Huang W., Jing Y., et al. AML1-ETO triggers epigenetic activation of early growth response gene 1, inducing apoptosis in t(8;21) acute myeloid leukemia // *FEBS J.* 2014. Vol. 281, issue 4. P. 1123–1131.
62. Rhoades K. L., Hetherington C. J., Harakawa N., et al. Analysis of the role of AML1-ETO in leukemogenesis, using an inducible transgenic mouse model // *Blood.* 2000. Vol. 96, № 6. P. 2108–2115.
63. Yuan Y., Zhou L., Miyamoto T., et al. AML1-ETO expression is directly involved in the development of acute myeloid leukemia in the presence of additional mutations // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2001. Vol. 98, № 18. P. 10398–10403.
64. Higuchi M., O'Brien D., Kumaravelu P., et al. Expression of a conditional AML1-ETO oncogene bypasses embryonic lethality and establishes a murine model of human t(8;21) acute myeloid leukemia // *Cancer Cell.* 2002. Vol. 1, № 1. P. 63–74.
65. Mulloy J. C., Cammenga J., MacKenzie K. L., et al. The AML1-ETO fusion protein promotes the expansion of human hematopoietic stem cells // *Blood.* 2002. Vol. 99, № 1. P. 15–23.
66. Mulloy J. C., Cammenga J., Berguido F. J., et al. Maintaining the self-renewal and differentiation potential of human CD34+ hematopoietic cells using a single genetic element // *Blood.* 2003. Vol. 102, № 13. P. 4369–4376.
67. Shima T., Miyamoto T., Kikushige Y., et al. The ordered acquisition of Class II and Class I mutations directs formation of human t(8;21) acute myelogenous leukemia stem cell // *Exp. Hematol.* 2014. Vol. 42, issue 11. P. 955–965. Article number: e5.
68. Zhao S., Zhang Y., Sha K., et al. KRAS (G12D) Cooperates with AML1/ETO to initiate a mouse model mimicking human acute myeloid leukemia // *Cell. Physiol. Biochem.* 2014. Vol. 33, № 1. P. 78–87.
69. Hatlen M. A., Arora K., Vacic V., et al. Integrative genetic analysis of mouse and human AML identifies cooperating disease alleles // *J. Exp. Med.* 2016. Vol. 213, № 1. P. 25–34.
70. Krauth M.-T., Eder C., Alpermann T., et al. High number of additional genetic lesions in acute myeloid leukemia with t(8;21)/RUNX1-RUNX1T1: frequency and impact on clinical outcome // *Leukemia.* 2014. Vol. 28, № 7. P. 1449–1458.
71. Goyama S., Mulloy J. C. Molecular pathogenesis of core binding factor leukemia: current knowledge and future prospects // *Int. J. Hematol.* 2011. Vol. 94, issue 2. P. 126–133.
72. Ben-Ami O., Friedman D., Leshkowitz D., et al. Addition of t(8;21) and inv(16) acute myeloid leukemia to native RUNX1 // *Cell Rep.* 2013. Vol. 4, issue 6. P. 1131–1143.
73. Tang J.-L., Hou H.-A., Chen C.-Y., et al. AML1/RUNX1 mutations in 470 adult patients with de novo acute myeloid leukemia: prognostic implication and interaction with other gene alterations // *Blood.* 2009. Vol. 114, № 26. P. 5352–5361.
74. Goyama S., Schibler J., Cunningham L., et al. Transcription factor RUNX1 promotes survival of acute myeloid leukemia cells // *J. Clin. Invest.* 2013. Vol. 123, № 9. P. 3876–3888.
75. Ptasinska A., Assi S. A., Mannari D., et al. Depletion of RUNX1/ETO in t(8;21) AML cells leads to genome-wide changes in chromatin structure and transcription factor binding // *Leukemia.* 2012. Vol. 26, № 8. P. 1829–1841.
76. Ptasinska A., Assi S. A., Martinez-Soria N., et al. Identification of a dynamic core transcriptional network in t(8;21) AML that regulates differentiation block and self-renewal // *Cell Rep.* 2014. Vol. 8, issue 6. P. 1974–1988.
77. Li Y., Wang H., Wang X., et al. Genome-wide studies identify a novel interplay between AML1 and AML1/ETO in t(8;21) acute myeloid leukemia // *Blood.* 2016. Vol. 127, № 2. P. 233–242.
78. Jin W., Wu K., Li Y.-Z., et al. AML1-ETO targets and suppresses cathepsin G, a serine protease, which is able to degrade AML1-ETO in t(8;21) acute myeloid leukemia // *Oncogene.* 2013. Vol. 32, № 15. P. 1978–1987.

79. Burel S. A., Harakawa N., Zhou L., et al. Dichotomy of AML1-ETO functions: growth arrest versus block of differentiation // *Mol. Cell. Biol.* 2001. Vol. 21, № 16. P. 5577–5590.
80. Li X., Xu Y.-B., Wang Q., et al. Leukemogenic AML1-ETO fusion protein upregulates expression of connexin 43: The role in AML1-ETO-induced growth arrest in leukemic cells // *J. Cell. Physiol.* 2006. Vol. 208, issue 3. P. 594–601.
81. Zhuang W.-Y., Cen J.-N., Zhao Y., et al. Epigenetic silencing of Bcl-2, CEBPA and p14ARF by the AML1-ETO oncoprotein contributing to growth arrest and differentiation block in the U937 cell line // *Oncol. Rep.* 2013. Vol. 30, issue 1. P. 185–192.
82. Wolyniec K., Wotton S., Kilbey A., et al. RUNX1 and its fusion oncoprotein derivative, RUNX1-ETO, induce senescence-like growth arrest independently of replicative stress // *Oncogene*. 2009. Vol. 28, issue 27. P. 2502–2512.
83. Barbetti V., Tusa I., Cipolleschi M. G., et al. AML1/ETO sensitizes via TRAIL acute myeloid leukemia cells to the pro-apoptotic effects of hypoxia // *Cell Death Dis.* 2013. Vol. 4, № 3. Article number: e536.
84. Spirin P. V., Lebedev T. D., Orlova N. N., et al. Silencing AML1-ETO gene expression leads to simultaneous activation of both pro-apoptotic and proliferation signaling // *Leukemia*. 2014. Vol. 28, № 11. P. 2222–2228.
85. Jacob F. Evolution and tinkering // *Science*. 1977. Vol. 196, issue 4295. P. 1161–1166.
86. Grove C. S., Vassilou G. S. Acute myeloid leukaemia: a paradigm for the clonal evolution of cancer? // *Dis. Model. Mech.* 2014. Vol. 7, № 8. P. 941–951.
87. Зуховицкая Е. В., Фиясь А. Т. Молекулярные механизмы лейкозогенеза и проблемы терапии острых лейкозов. Гродно, 2015.
88. Kitamura T., Inoue D., Okochi-Watanabe N., et al. The molecular basis of myeloid malignancies // *Proc. Jpn. Acad. Ser. B: Phys. Biol. Sci.* 2014. Vol. 90, № 10. P. 389–404.
89. Biamonti G., Catillo M., Pignataro D., et al. The alternative splicing side of cancer : RNA biogenesis & TGFβ signalling in embryonic development // *Semin. Cell Dev. Biol.* 2014. Vol. 32. P. 30–36.
90. Grinev V. V., Ramanouskaya T. V., Gloushen S. V. Multidimensional control of cell structural robustness // *Cell Biol. Int.* 2013. Vol. 37, issue 10. P. 1023–1037.

References

1. Döhner H., Weisdorf D. J., Bloomfield C. D. Acute Myeloid Leukemia. *New Engl. J. Med.* 2015. Vol. 373, issue 12. P. 1136–1152. DOI: 10.1056/NEJMra1406184.
2. Aleinikova O. V., Sitskevich O. N., Potapnev M. P., et al. [The modern diagnostics approaches of children and adult acute leukemia]. Minsk, 2001 (in Russ.).
3. Müller A. M. S., Duque J., Shizuru J. A., et al. Complementing mutations in core binding factor leukemias: from mouse models to clinical applications. *Oncogene*. 2008. Vol. 27. P. 5759–5773. DOI: 10.1038/onc.2008.196.
4. Basecke J., Cepek L., Mannhalter C., et al. Transcription of AML1/ETO in bone marrow and cord blood of individuals without acute myelogenous leukemia. *Blood*. 2002. Vol. 100, No. 6. P. 2267–2268. DOI: 10.1182/blood-2002-06-1673.
5. Mori H., Colman S. M., Xiao Z., et al. Chromosome translocations and covert leukemic clones are generated during normal fetal development. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2002. Vol. 99, No. 12. P. 8242–8247. DOI: 10.1073/pnas.112218799.
6. Gilliland D. G., Griffin J. D. The roles of FLT3 in hematopoiesis and leukemia. *Blood*. 2002. Vol. 100, No. 5. P. 1532–1542. DOI: 10.1182/blood-2002-02-0492.
7. Peterson L. F., Boyapati A., Ahn E.-Y., et al. Acute myeloid leukemia with the 8q22;21q22 translocation: secondary mutational events and alternative t(8;21) transcripts. *Blood*. 2007. Vol. 110, No. 3. P. 799–805. DOI: 10.1182/blood-2006-11-019265.
8. Pozner A., Goldenberg D., Negreanu V., et al. Transcription-coupled translation control of AML1/RUNX1 is mediated by cap- and internal ribosome entry site-dependent mechanisms. *Mol. Cell. Biol.* 2000. Vol. 20, issue 7. P. 2297–2307.
9. Pozner A., Lotem J., Xiao C., et al. Developmentally regulated promoter-switch transcriptionally controls RUNX1 function during embryonic hematopoiesis. *BMC Dev. Biol.* 2007. Vol. 7, No. 84. DOI: 10.1186/1471-213X-7-84.
10. Bee T., Swiers G., Muroi S., et al. Nonredundant roles for Runx1 alternative promoters reflect their activity at discrete stages of developmental hematopoiesis. *Blood*. 2010. Vol. 115, No. 15. P. 3042–3050. DOI: 10.1182/blood-2009-08-238626.
11. Markova E. N., Kantidze O. L., Razin S. V. Transcription of the AML1/ETO chimera is guided by the P2 promoter of the AML1 gene in the Kasumi-1 cell line. *Gene*. 2012. Vol. 510, issue 2. P. 142–146. DOI: 10.1016/j.gene.2012.09.028.
12. Migas A. A., Mishkova O. A., Ramanouskaya T. V., et al. RUNX1T1/MTG8/ETO gene expression status in human t(8;21) (q22;q22)-positive acute myeloid leukemia cells. *Leuk. Res.* 2014. Vol. 38, issue 9. P. 1102–1110. DOI: 10.1016/j.leukres.2014.06.002.
13. Erickson P. F., Robinson M., Owens G., et al. The ETO portion of acute myeloid leukemia t(8;21) fusion transcript encodes a highly evolutionarily conserved, putative transcription factor. *Cancer Res.* 1994. Vol. 54, issue 7. P. 1782–1786.
14. Liu Y., Cheney M. D., Gaudet J. J., et al. The tetramer structure of the Nrvy homology two domain, NHR2, is critical for AML1/ETO's activity. *Cancer Cell*. 2006. Vol. 9, issue 4. P. 249–260. DOI: 10.1016/j.ccr.2006.03.012.
15. Kwok C., Zeisig B. B., Qiu J., et al. Transforming activity of AML1-ETO is independent of CBFβ and ETO interaction but requires formation of homo-oligomeric complexes. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2009. Vol. 106, No. 8. P. 2853–2858. DOI: 10.1073/pnas.0810558106.
16. Bartel Y., Grez M., Wichmann C. Interference with RUNX1/ETO leukemogenic function by cell-penetrating peptides targeting the NHR2 oligomerization domain. *BioMed Res. Int.* 2013. Vol. 2013. DOI: 10.1155/2013/297692.
17. Lam K., Zhang D.-E. RUNX1 and RUNX1-ETO: roles in hematopoiesis and leukemogenesis. *Front. Biosci.* 2012. Vol. 17, issue 3. P. 1120–1139. DOI: 10.2741/3977.
18. Erickson P. F., Dessev G., Lasher R. S., et al. ETO and AML1 phosphoproteins are expressed in CD34+ hematopoietic progenitors: implications for t(8;21) leukemogenesis and monitoring residual disease. *Blood*. 1996. Vol. 88, No. 5. P. 1813–1823.
19. Kozu T., Fukuyama T., Yamami T., et al. MYND-less splice variants of AML1-MTG8 (RUNX1-CBFA2T1) are expressed in leukemia with t(8;21). *Genes. Chromosomes Cancer*. 2005. Vol. 43, issue 1. P. 45–53. DOI: 10.1002/gcc.20165.
20. Wolford J. K., Prochazka M. Structure and expression of the human MTG8/ETO gene. *Gene*. 1998. Vol. 212, issue 1. P. 103–109.
21. Yan M., Kanbe E., Peterson L. F., et al. A previously unidentified alternatively spliced isoform of t(8;21) transcript promotes leukemogenesis. *Nat. Med.* 2006. Vol. 12, No. 8. P. 945–949. DOI: 10.1038/nm1443.

22. Link K. A., Lin S., Shrestha M., et al. Supraphysiologic levels of the AML1-ETO isoform AE9a are essential for transformation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2016. Vol. 113, No. 32. P. 9075–9080. DOI: 10.1073/pnas.1524225113.
23. Mannari D., Gascoyne D., Dunne J., et al. A novel exon in AML1-ETO negatively influences the clonogenic potential of the t(8;21) in acute myeloid leukemia. *Leukemia*. 2010. Vol. 24, issue 4. P. 891–894. DOI: 10.1038/leu.2009.288.
24. LaFiura K. M., Edwards H., Taub J. W., et al. Identification and characterization of novel AML1-ETO fusion transcripts in pediatric t(8;21) acute myeloid leukemia: a report from the Children's Oncology group. *Oncogene*. 2008. Vol. 27, No. 36. P. 4933–4942. DOI: 10.1038/onc.2008.134.
25. Grinev V. V., Migas A. A., Kirsanova A. D., et al. Decoding of exon splicing patterns in the human RUNX1-RUNX1T1 fusion gene. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 2015. Vol. 68. P. 48–58. DOI: 10.1016/j.biocel.2015.08.017.
26. Ilyushonak I. M., Grinev V. V. Structural and functional characterization of the human fusion oncogene RUNX1-RUNX1T1 with bioinformatics approaches. *International congress on computer science: information systems and technologies* : proc. of the Int. sci. Congr. (Minsk, 24–27 Oct., 2016). Minsk, 2016. P. 155–159 (in Russ.).
27. Shibata H., Nawaz Z., Tsai S. Y., et al. Gene silencing by chicken ovalbumin upstream promoter-transcription factor I (COUP-TFI) is mediated by transcriptional corepressors, nuclear receptor-corepressor (N-CoR) and silencing mediator for retinoic acid receptor and thyroid hormone receptor (SMRT). *Mol. Endocrinol.* 1997. Vol. 11, No. 6. P. 714–724. DOI: 10.1210/mend.11.6.0002.
28. Hildebrand D., Tiefenbach J., Heinzel T., et al. Maurer A.B. Multiple regions of ETO cooperate in transcriptional repression. *J. Biol. Chem.* 2001. Vol. 276, issue 13. P. 9889–9895. DOI: 10.1074/jbc.M010582200.
29. Dannenberg J.-H., David G., Zhong S., et al. mSin3A corepressor regulates diverse transcriptional networks governing normal and neoplastic growth and survival. *Genes Dev.* 2005. Vol. 19, No. 13. P. 1581–1595. DOI: 10.1101/gad.1286905.
30. Amann J. M., Nip J., Strom D. K., et al. ETO, a target of t(8;21) in acute leukemia, makes distinct contacts with multiple histone deacetylases and binds mSin3a through its oligomerization domain. *Mol. Cell. Biol.* 2001. Vol. 21, issue 19. P. 6470–6483.
31. DeKelder R. C., Yan M., Ahn E.-Y., et al. Attenuation of AML1-ETO cellular dysregulation correlates with increased leukemogenic potential. *Blood*. 2013. Vol. 121, No. 18. P. 3714–3717. DOI: 10.1182/blood-2012-11-465641.
32. Wang L., Gural A., Sun X. J., et al. The leukemogenicity of AML1-ETO is dependent on site-specific lysine acetylation. *Science*. 2011. Vol. 333, issue 6043. P. 765–769. DOI: 10.1126/science.1201662.
33. Ogryzko V. V., Schiltz R. L., Russanova V., et al. The transcriptional coactivators p300 and CBP are histone acetyltransferases. *Cell*. 1996. Vol. 87, issue 5. P. 953–959. DOI: 10.1016/S0092-8674(00)82001-2.
34. Bedford D. C., Brindle P. K. Is histone acetylation the most important physiological function for CBP and p300? *Aging*. 2012. Vol. 4, issue 4. P. 247–255. DOI: 10.18632/aging.100453.
35. Gao X., Lin J., Ning Q., et al. A histone acetyltransferase p300 inhibitor C646 induces cell cycle arrest and apoptosis selectively in AML1-ETO-Positive AML cells. *PLoS One*. 2013. Vol. 8, No. 2. Article number: e55481. DOI: 10.1371/journal.pone.0055481.
36. Mandoli A., Singh A. A., Prange K. H., et al. The hematopoietic transcription factors RUNX1 and ERG prevent AML1-ETO oncogene overexpression and onset of the apoptosis program in t(8;21) AMLs. *Cell Rep.* 2016. Vol. 17, issue 8. P. 2087–2100. DOI: 10.1016/j.celrep.2016.08.082.
37. Shia W.-J., Okumura A. J., Yan M., et al. PRMT1 interacts with AML1-ETO to promote its transcriptional activation and progenitor cell proliferative potential. *Blood*. 2012. Vol. 119, No. 21. P. 4953–4962. DOI: 10.1182/blood-2011-04-347476.
38. Chen M., Zhu N., Liu X., et al. JMJD1C is required for the survival of acute myeloid leukemia by functioning as a coactivator for key transcription factors. *Genes Dev.* 2015. Vol. 29, No. 20. P. 2123–2139. DOI: 10.1101/gad.267278.115.
39. Zhang J., Kalkum M., Yamamura S., et al. E protein silencing by the leukemogenic AML1-ETO fusion protein. *Science*. 2004. Vol. 305, issue 5688. P. 1286–1289. DOI: 10.1126/science.1097937.
40. Guo C., Hu Q., Yan C., et al. Multivalent binding of the ETO corepressor to e proteins facilitates dual repression controls targeting chromatin and the basal transcription machinery. *Mol. Cell. Biol.* 2009. Vol. 29, No. 10. P. 2644–2657. DOI: 10.1128/MCB.00073-09.
41. Sun X. J., Wang Z., Wang L., et al. A stable transcription factor complex nucleated by oligomeric AML1-ETO controls leukemogenesis. *Nature*. 2013. Vol. 500, issue 7460. P. 93–97. DOI: 10.1038/nature12287.
42. Vangala R. K., Heiss-Neumann M. S., Rangatia J. S., et al. The myeloid master regulator transcription factor PU.1 is inactivated by AML1-ETO in t(8;21) myeloid leukemia. *Blood*. 2003. Vol. 101, No. 1. P. 270–277. DOI: 10.1182/blood-2002-04-1288.
43. Burda P., Laslo P., Stopka T. The role of PU.1 and GATA-1 transcription factors during normal and leukemogenic hematopoiesis. *Leukemia*. 2010. Vol. 24, No. 7. P. 1249–1257. DOI: 10.1038/leu.2010.104.
44. Pabst T., Mueller B. U., Harakawa N., et al. AML1-ETO downregulates the granulocytic differentiation factor C/EBP α in t(8;21) myeloid leukemia. *Nat. Med.* 2001. Vol. 7, No. 4. P. 444–451. DOI: 10.1038/86515.
45. Ohlsson E., Schuster M. B., Hasemann M., et al. The multifaceted functions of C/EBP α in normal and malignant haematopoiesis. *Leukemia*. 2016. Vol. 30, No. 4. P. 767–775. DOI: 10.1038/leu.2015.324.
46. Choi Y., Elagib K. E., Delehanty L. L., et al. Erythroid inhibition by the leukemic fusion AML1-ETO is associated with impaired acetylation of the major erythroid transcription factor GATA-1. *Cancer Res.* 2006. Vol. 66, issue 6. P. 2990–2996. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-05-2944.
47. Quong M. W., Romanow W. J., Murre C. E protein function in lymphocyte development. *Annu. Rev. Immunol.* 2002. Vol. 20. P. 301–322. DOI: 10.1146/annurev.immunol.20.092501.162048.
48. Alcalay M., Meani N., Gelmetti V., et al. Acute myeloid leukemia fusion proteins deregulate genes involved in stem cell maintenance and DNA repair. *J. Clin. Invest.* 2003. Vol. 112, issue 11. P. 1751–1761. DOI: 10.1172/JCI17595.
49. Krejci O., Wunderlich M., Geiger H., et al. p53 signaling in response to increased DNA damage sensitizes AML1-ETO cells to stress-induced death. *Blood*. 2008. Vol. 111, No. 4. P. 2190–2199. DOI: 10.1182/blood-2007-06-093682.
50. Esposito M. T., Zhao L., Fung T. K., et al. Synthetic lethal targeting of oncogenic transcription factors in acute leukemia by PARP inhibitors. *Nat. Med.* 2015. Vol. 21, No. 12. P. 1481–1490. DOI: 10.1038/nm.3993.
51. Forster V. J., Nahari M. H., Martinez-Soria N., et al. The leukemia-associated RUNX1/ETO oncoprotein confers a mutator phenotype. *Leukemia*. 2016. Vol. 30, No. 1. P. 251–254. DOI: 10.1038/leu.2015.133.
52. Grinev V. V., Ilyushonak I. M., Nakjang S., et al. Detection of the differential splicing events in transcriptome of human cells using next-generation sequencing. *International congress on computer science: information systems and technologies* : proc. of the Int. sci. Congr. (Minsk, 24–27 Oct., 2016). Minsk, 2016. P. 140–144 (in Russ.).

53. Ahn E.-Y., Yan M., Malakhova O. A., et al. Disruption of the NHR4 domain structure in AML1-ETO abrogates SON binding and promotes leukemogenesis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2008. Vol. 105, No. 44. P. 17103–17108. DOI: 10.1073/pnas.0802696105.
54. Hickey C. J., Kim J.-H., Ahn E.-Y. New discoveries of old SON: a link between RNA splicing and cancer. *J. Cell. Biochem.* 2014. Vol. 115, No. 2. P. 224–231. DOI: 10.1002/jcb.24672.
55. Gao X. N., Yan F., Lin J., et al. AML1/ETO cooperates with HIF1 α to promote leukemogenesis through DNMT3a transactivation. *Leukemia*. 2015. Vol. 29, No. 8. P. 1730–1740. DOI: 10.1038/leu.2015.56.
56. Lin S., Mulloy J. C., Goyama S. RUNX1-ETO Leukemia. *RUNX proteins in development and cancer : advances in experimental medicine and biology*. 2017. Vol. 962. P. 151–173. DOI: 10.1007/978-981-10-3233-2_11.
57. Linggi B., Müller-Tidow C., van de Locht L., et al. The t(8;21) fusion protein, AML1-ETO, specifically represses the transcription of the *p14^{ARF}* tumor suppressor in acute myeloid leukemia. *Nat. Med.* 2002. Vol. 8, No. 7. P. 743–750. DOI: 10.1038/nm726.
58. Müller-Tidow C., Steffen B., Cauvet T., et al. Translocation products in acute myeloid leukemia activate the wnt signaling pathway in hematopoietic cells. *Mol. Cell. Biol.* 2004. Vol. 24, issue 7. P. 2890–2904.
59. Chou F.-S., Griesinger A., Wunderlich M., et al. The thrombopoietin/MPL/Bcl-xL pathway is essential for survival and self-renewal in human preleukemia induced by AML1-ETO. *Blood*. 2012. Vol. 120, No. 4. P. 709–719. DOI: 10.1182/blood-2012-01-403212.
60. Kronen-Herzig A., Mittal S., Yule K., et al. Early growth response 1 acts as a tumor suppressor *in vivo* and *in vitro* via regulation of p53. *Cancer Res.* 2005. Vol. 65, issue 12. P. 5133–5143. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-04-3742.
61. Fu L., Huang W., Jing Y., et al. AML1-ETO triggers epigenetic activation of early growth response gene 1, inducing apoptosis in t(8;21) acute myeloid leukemia. *FEBS J.* 2014. Vol. 281, issue 4. P. 1123–1131. DOI: 10.1111/febs.12673.
62. Rhoades K. L., Hetherington C. J., Harakawa N., et al. Analysis of the role of AML1-ETO in leukemogenesis, using an inducible transgenic mouse model. *Blood*. 2000. Vol. 96, No. 6. P. 2108–2115.
63. Yuan Y., Zhou L., Miyamoto T., et al. AML1-ETO expression is directly involved in the development of acute myeloid leukemia in the presence of additional mutations. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2001. Vol. 98, No. 18. P. 10398–10403. DOI: 10.1073/pnas.171321298.
64. Higuchi M., O'Brien D., Kumaravelu P., et al. Expression of a conditional AML1-ETO oncogene bypasses embryonic lethality and establishes a murine model of human t(8;21) acute myeloid leukemia. *Cancer Cell*. 2002. Vol. 1, No. 1. P. 63–74.
65. Mulloy J. C., Cammenga J., MacKenzie K. L., et al. The AML1-ETO fusion protein promotes the expansion of human hematopoietic stem cells. *Blood*. 2002. Vol. 99, No. 1. P. 15–23.
66. Mulloy J. C., Cammenga J., Berguido F. J., et al. Maintaining the self-renewal and differentiation potential of human CD34⁺ hematopoietic cells using a single genetic element. *Blood*. 2003. Vol. 102, No. 13. P. 4369–4376. DOI: 10.1182/blood-2003-05-1762.
67. Shima T., Miyamoto T., Kikushige Y., et al. The ordered acquisition of Class II and Class I mutations directs formation of human t(8;21) acute myelogenous leukemia stem cell. *Exp. Hematol.* 2014. Vol. 42, issue 11. P. 955–965. Article number: e5. DOI: 10.1016/j.exphem.2014.07.267.
68. Zhao S., Zhang Y., Sha K., et al. KRAS (G12D) Cooperates with AML1/ETO to initiate a mouse model mimicking human acute myeloid leukemia. *Cell. Physiol. Biochem.* 2014. Vol. 33, No. 1. P. 78–87. DOI: 10.1159/000356651.
69. Hatlen M. A., Arora K., Vacic V., et al. Integrative genetic analysis of mouse and human AML identifies cooperating disease alleles. *J. Exp. Med.* 2016. Vol. 213, No. 1. P. 25–34. DOI: 10.1084/jem.20150524.
70. Krauth M.-T., Eder C., Alpermann T., et al. High number of additional genetic lesions in acute myeloid leukemia with t(8;21)/RUNX1-RUNX1T1: frequency and impact on clinical outcome. *Leukemia*. 2014. Vol. 28, No. 7. P. 1449–1458. DOI: 10.1038/leu.2014.4.
71. Goyama S., Mulloy J. C. Molecular pathogenesis of core binding factor leukemia: current knowledge and future prospects. *Int. J. Hematol.* 2011. Vol. 94, issue 2. P. 126–133. DOI: 10.1007/s12185-011-0858-z.
72. Ben-Ami O., Friedman D., Leshkowitz D., et al. Addiction of t(8;21) and inv(16) acute myeloid leukemia to native RUNX1. *Cell Rep.* 2013. Vol. 4, issue 6. P. 1131–1143. DOI: 10.1016/j.celrep.2013.08.020.
73. Tang J.-L., Hou H.-A., Chen C.-Y., et al. AML1/RUNX1 mutations in 470 adult patients with de novo acute myeloid leukemia: prognostic implication and interaction with other gene alterations. *Blood*. 2009. Vol. 114, No. 26. P. 5352–5361. DOI: 10.1182/blood-2009-05-223784.
74. Goyama S., Schibler J., Cunningham L., et al. Transcription factor RUNX1 promotes survival of acute myeloid leukemia cells. *J. Clin. Invest.* 2013. Vol. 123, No. 9. P. 3876–3888. DOI: 10.1172/JCI68557.
75. Ptasinska A., Assi S. A., Mannari D., et al. Depletion of RUNX1/ETO in t(8;21) AML cells leads to genome-wide changes in chromatin structure and transcription factor binding. *Leukemia*. 2012. Vol. 26, No. 8. P. 1829–1841. DOI: 10.1038/leu.2012.49.
76. Ptasinska A., Assi S. A., Martinez-Soria N., et al. Identification of a dynamic core transcriptional network in t(8;21) AML that regulates differentiation block and self-renewal. *Cell Rep.* 2014. Vol. 8, issue 6. P. 1974–1988. DOI: 10.1016/j.celrep.2014.08.024.
77. Li Y., Wang H., Wang X., et al. Genome-wide studies identify a novel interplay between AML1 and AML1/ETO in t(8;21) acute myeloid leukemia. *Blood*. 2016. Vol. 127, No. 2. P. 233–242. DOI: 10.1182/blood-2015-03-626671.
78. Jin W., Wu K., Li Y.-Z., et al. AML1-ETO targets and suppresses cathepsin G, a serine protease, which is able to degrade AML1-ETO in t(8;21) acute myeloid leukemia. *Oncogene*. 2013. Vol. 32, No. 15. P. 1978–1987. DOI: 10.1038/onc.2012.204.
79. Burel S. A., Harakawa N., Zhou L., et al. Dichotomy of AML1-ETO functions: growth arrest versus block of differentiation. *Mol. Cell. Biol.* 2001. Vol. 21, No. 16. P. 5577–5590. DOI: 10.1128/MCB.21.16.5577-5590.2001.
80. Li X., Xu Y.-B., Wang Q., et al. Leukemogenic AML1-ETO fusion protein upregulates expression of connexin 43: The role in AML1-ETO-induced growth arrest in leukemic cells. *J. Cell. Physiol.* 2006. Vol. 208, issue 3. P. 594–601. DOI: 10.1002/jcp.20695.
81. Zhuang W.-Y., Cen J.-N., Zhao Y., et al. Epigenetic silencing of Bcl-2, CEBPA and p14ARF by the AML1-ETO oncoprotein contributing to growth arrest and differentiation block in the U937 cell line. *Oncol. Rep.* 2013. Vol. 30, issue 1. P. 185–192. DOI: 10.3892/or.2013.2459.
82. Wolyniec K., Wotton S., Kilbey A., et al. RUNX1 and its fusion oncoprotein derivative, RUNX1-ETO, induce senescence-like growth arrest independently of replicative stress. *Oncogene*. 2009. Vol. 28, issue 27. P. 2502–2512. DOI: 10.1038/onc.2009.101.
83. Barbetti V., Tusa I., Cipolleschi M. G., et al. AML1/ETO sensitizes via TRAIL acute myeloid leukemia cells to the pro-apoptotic effects of hypoxia. *Cell Death Dis.* 2013. Vol. 4, No. 3. Article number: e536. DOI: 10.1038/cddis.2013.49.

84. Spirin P. V., Lebedev T. D., Orlova N. N., et al. Silencing AML1-ETO gene expression leads to simultaneous activation of both pro-apoptotic and proliferation signaling. *Leukemia*. 2014. Vol. 28, No. 11. P. 2222–2228. DOI: 10.1038/leu.2014.130.
85. Jacob F. Evolution and tinkering. *Science*. 1977. Vol. 196, issue 4295. P. 1161–1166. DOI: 10.1242/dmm.015974.
86. Grove C. S., Vassilou G. S. Acute myeloid leukaemia: a paradigm for the clonal evolution of cancer?. *Dis. Model. Mech.* 2014. Vol. 7, No. 8. P. 941–951. DOI: 10.1242/dmm.015974.
87. Zuchovickaya E. V., Fiyas' A. T. [Molecular mechanisms of leukemogenesis and challenges in acute leukemia treatment]. Grodno, 2015 (in Russ.).
88. Kitamura T., Inoue D., Okochi-Watanabe N., et al. The molecular basis of myeloid malignancies. *Proc. Jpn. Acad. Ser. B: Phys. Biol. Sci.* 2014. Vol. 90, No. 10. P. 389–404. DOI: 10.2183/pjab.90.389.
89. Biamonti G., Catillo M., Pignataro D., et al. The alternative splicing side of cancer : RNA biogenesis & TGF β signalling in embryonic development. *Semin. Cell Dev. Biol.* 2014. Vol. 32. P. 30–36. DOI: 10.1016/j.semcdb.2014.03.016.
90. Grinev V. V., Ramanouskaya T. V., Gloushen S. V. Multidimensional control of cell structural robustness. *Cell Biol. Int.* 2013. Vol. 37, issue 10. P. 1023–1037. DOI: 10.1002/cbin.10128.

Статья поступила в редакцию 30.05.2017.
Received by editorial board 30.05.2017.