



Case Report

<https://doi.org/10.5564/pib.v38i1.2547>

PROCEEDINGS OF
PIB
THE INSTITUTE OF BIOLOGY

White cell deficiency and TET2 and SRSF2 gene mutations

Bumbein Dashnyam

*Laboratory of Molecular Biology, Institute of Biology, Mongolian Academy of Sciences
Ulaanbaatar, Mongolia*

Received 13 October 2022; received in revised form 29 November 2022; accepted 30 November 2022

© 2022 Author(s). This is an open access article under the [CC BY-NC 4.0 license](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/).

Clonal cytopenia of undetermined significance (CCUS) is common among the population. Such cases are diagnosed with detailed blood tests and bone marrow DNA nucleotide sequencing. A patient with a decrease in one of the blood cell types and a mutation in a specific gene in the bone marrow cells is considered to be at high risk of developing a blood tumor. People with clonal cytopenia of undetermined significance (CCUS) have a 75% chance of developing myelodysplastic syndrome MDS [1]. It is a very rare blood tumor, and the number of certain cells in the blood of a person with such a tumor is significantly reduced. It is also called myelodysplasia for short. The number of healthy cells decreases because the immature bone marrow cells cannot fully mature or become inactive. In the first period, there are no specific symptoms, and in some cases, the number of immature blood precursor cells called blasts increases in the blood and bone marrow. As their number increases, they sometimes become unable to transform into complete blood cells.

MDS is a disease that affects blood stem cells. In the first period, blood and bone marrow stem cells undergo dysplasia or specific changes, the blood formation process is impaired, and the risk of acute blood tumors increases. Myelodysplastic syndrome (MDS) affects 4-5 people per 100,000 people per year, making it one of the most common blood diseases [1]. The incidence rate increases to 30 per 100,000 people over the age of 70. Women are less affected by this disease than men. Fatigue, shortness of breath, and lack of blood clotting are characteristic features of the disease.

This time we studied an elderly man who was always tired and sweaty. According to the results of 5 blood tests, the average total number of white blood cells was $3.7 \times 10^9/L$ (the number of white blood cells in a healthy person is $4.00 - 11.00 \times 10^9/L$), the number of platelets was $51 \times 10^9/L$ (in a healthy person the number of platelets is $150.00 - 450.00 \times 10^9/L$), and the number of neutrophils was $0.8 \times 10^9/L$ (the number of neutrophils in a healthy person is $1.50 - 8.00 \times 10^9/L$), respectively.

Specifically, the total number of white blood cells is at the lowest level, 3-9 times less than the number of platelets, and the number of neutrophils is 2-10 times less than it should be. This case could be considered a clonal cytopenia of undetermined significance (CCUS), and to narrow it down, we had to test for mutations in marker genes. As determined by a professional molecular pathology laboratory, two mutations were found in the TET2 gene in our sample, and their frequency was 33% and 63%, respectively. These mutations are found in 20% of people with MDS [2] and in 58% of people with chronic myelomonocytic leukemia (CML). They are also more common in hematopoiesis from single cells depending on age [3]. The gene for Tet methylcytosine deoxygenase 2 (TET2) is located on q24 of human chromosome 4. This enzyme is responsible for the conversion of methylcytosine to 5-hydroxymethylcytosine.

One mutation was found in the SRSF2 gene of splicing factor 2, which is rich in serine and arginine and the mutation was located at the q25.1 band of human chromosome 17. Its frequency was 46%. This mutation coincided with a

hotspot that accounted for 85% of all mutations found in the gene. It occurs in 10-15% of people with MDS and 46% of people with AMML. Mutations in both TET2 and SRSF2 genes are common in people with AML.

Conclusion

The patient we studied also had mutations in the two genes mentioned above. These mutations were accompanied with total leukocyte, platelet, and neutrophil deficiency. So, the disease can be diagnosed as clonal cytopenia of undetermined significance (CCUS).

Acknowledgments

We would like to express our deep gratitude to the staff of Kingston Hospital NHS Trust and The Royal Marsden NHS Foundation Trust for their deep support and participation in the research.

References

- [1] V. Visconte, R. V. Tiu, and H. J. Rogers, "Pathogenesis of myelodysplastic syndromes: an overview of molecular and non-molecular aspects of the disease," *Blood Res.*, vol. 49, no. 4, pp. 216–227, Dec. 2014, <https://doi.org/10.5045/br.2014.49.4.216>.
- [2] E. Papaemmanuil *et al.*, "Clinical and biological implications of driver mutations in myelodysplastic syndromes," *Blood*, vol. 122, no. 22, pp. 3616–3627, Nov. 2013, <https://doi.org/10.1182/blood-2013-08-518886>.
- [3] S. Jaiswal *et al.*, "Age-related clonal hematopoiesis associated with adverse outcomes," *N. Engl. J. Med.*, vol. 371, no. 26, pp. 2488–2498, Dec. 2014, <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1408617>.



Тойм өгүүлэл

<https://doi.org/10.5564/pib.v38i1.2547>

PROCEEDINGS OF
PIB
THE INSTITUTE OF BIOLOGY

Цагаан эсийн дутагдал ба TET2, SRSF2 генийн мутаци

Бүмбэйн Дашням

Шинжлэх ухааны академи, Биологийн хүүрээлэн, Молекул биологийн лаборатори, Улаанбаатар, Монгол Улс

Хүлээн авсан 2022.10.13; хянан тохиолдуулсан 2022.11.29; зөвшөөрсөн 2022.11.30

© 2022 Зохиогчид. [CC BY-NC 4.0 лиценз](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/).

Нэг эсээс гаралтай бөгөөд тодорхой шалтгаангүй эсийн дутагдалд (НГЭД) {Clonal cytopenia of undetermined significance (CCUS)} орох тохиолдол хүн амын дунд нилээд ажиглагддаг. Ийм тохиолдлыг цусны дэлгэрэнгүй шинжилгээ болон ясны чөмөгний (химийн, bone marrow) ДНХ-ийн нуклеотидын дарааллыг тогтоох аргаар оношлодог байна. Цусны аль нэг төрлийн эс цөөрч, ясны химийн эсийн тодорхой генд мутаци үүссэн өвчтөнийг цусны хавдар тусах магадлал өндөртөйд тооцно. НГЭД-тай хүмүүст миелодиспластик хам шинж [1] тусах магадлал 75% орчим гэж үздэг. Энэ нь нилээд ховор тохиолддог цусны хавдар бөгөөд ийм хавдартай хүний цусан дахь зарим эсийн тоо эрс цөөрсөн байдаг байна. Түүнийг товчоор бас миелодисплази хэмээн нэрлэнэ. Ясны химийн боловсроогүй эсүүд гүйцэд боловсорч чадахгүйгээс, эсвэл ажиллагаагүй болсны улмаас эрүүл эсийн тоо цөөрдөг ажээ. Эхний үед ямар нэгэн онцлог шинж илрэхгүй ба зарим тохиолдолд цус болон ясны чөмгөнд (химд) бласт хэмээх боловсроогүй, цусны угтал эсийн тоо өсдөг байна. Тоо нь өсөхийн хэрээр тэд заримдаа цусны гүйцэд эс болж хувирах чадваргүй болдог ажээ.

Миелодиспластик хам шинж нь цусны үүдэл эсүүдэд нөлөөлдөг өвчин юм. Эхний үед цус, ясны чөмөгний үүдэл эсүүдэд дисплази буюу өвөрмөц өөрчлөлтүүд гарч, цус үүсэх үйл явц алдагдаж, цусны цочмог хавдар үүсэх эрсдэл нэмэгддэг. МДХШ-ээр жилд 100,000 хүн тутамд 4-5 хүн өвчилдөг бөгөөд энэ нь хамгийн түгээмэл цусны өвчний нэг юм [1].

70-аас дээш насны 100,000 хүнд ногдох өвчлөлийн тоо 30 болж өсдөг. Эмэгтэйчүүд энэ өвчнөөр эрэгтэйчүүдээс бага өртдөг. Ядаргаа, амьсгал давчдах, цусны бүлэгнэлтийн дутагдал нь өвчний онцлог шинж юм.

Энэ удаад бид үргэлж ядарч, хөлөрч явдаг нэг өндөр настны сүүжний химийг судаллаа. Цусны 5 удаагийн шинжилгээний дүнгээс үзэхэд нийт цагаан эсийн тоо дунджаар 3.7×10^9 /л (эрүүл хүний цусны цагаан эсийн тоо $4.00 - 11.00 \times 10^9$ /л), тромбоцитын тоо 51×10^9 /л (эрүүл хүнд тромбоцитын тоо $150 - 450 \times 10^9$ /л), нейтрофилийн тоо 0.8×10^9 /л байв. Эрүүл хүнд нейтрофилийн тоо $1.50 - 8.00 \times 10^9$ /л байдаг. Тодруулж хэлбэл, нийт цагаан эсийн тоо хамгийн доод хэмжээнд, ялтсан эс хэмжээнээсээ 3-9 дахин цөөн, нейтрофилийн тоо байх ёстойгоосоо 2-10 дахин бага байна. Энэ тохиолдлыг нэг эсээс гаралтай эсийн дутагдал (НГЭД) хэмээн үзэж болох бөгөөд нарийсгаж нотлохын тулд маркер генүүдэд мутаци үүссэн эсэхийг шалгах ёстой байлаа.

Мэргэжлийн молекул патологийн лабораторит тодорхойлсноор манай дээжийн TET2 генд хоёр мутаци олдсон бөгөөд тэдгээрийн давтамж 33%, 63 % тус тус байлаа. МДХШ-тэй хүмүүсийн 20%-д [2], архаг миеломоноцитик лейкоцитэй хүмүүсийн (АММЛ) 58%-д эдгээр мутаци илэрдэг ажээ. Эдгээр нь мөн насжилтгаас хамааран нэг эсээс гаралтай гематопоизын үед олон тохиолддог байна [3]. Tet метилцитозин дезоксигеназ 2-ын ген (TET2) хүний 4-р хромосомын q24-т байрлана. Уг фермент

метилцитозиныг 5-гидроксиметилцитозин болгон хувиргах үйл явцыг хариуцдаг байна.

Хүний 17-р хромосомын q25.1 зурваст байрладаг бөгөөд серин ба аргининаар баялаг, тэрээр сплайсингэд оролцдог хүчин зүйл 2 гэгчийн SRSF2 генд нэг мутаци илэрсэний давтамж нь 46 % байлаа. Энэ мутаци нь уг генд олдсон бүх мутацийн 85 %-ийг бүрдүүлдэг халуун цэг дээр таарч байв. Тэрээр МДХШ-тэй хүмүүсийн 10-15%-д, АММЛ-тэй хүмүүсийн 46%-д тус тус тохиолддог ажээ. TET2, SRSF2 генд хоёуланд нь гарсан мутаци АММЛ-тэй хүмүүст элбэг илэрдэг байна.

Дүгнэлт

Бидний судалсан өвчтөнд нийт цагаан эс, ялтсан эс, нейтрофилын дутагдал дээр дурьдсан хоёр генийн мутацитай хам илэрсэн тул уг өвчнийг нэг эсийн гаралтай эсийн дутагдал (НГЭД) хэмээн оношлож болохоор байна.

Талархал

Судалгаа хийхэд гүн туслалцаа үзүүлж, хамтран оролцсон Kingston Hospital NHS Trust, The Royal Marsden NHS Foundation Trust – ын хамт олонд гүн талархал илэрхийлье.

Ашигласан бүтээл

- [1] V. Visconte, R. V. Tiu, and H. J. Rogers, “Pathogenesis of myelodysplastic syndromes: an overview of molecular and non-molecular aspects of the disease,” *Blood Res.*, vol. 49, no. 4, pp. 216–227, Dec. 2014, <https://doi.org/10.5045/br.2014.49.4.216>.
- [2] E. Papaemmanuil *et al.*, “Clinical and biological implications of driver mutations in myelodysplastic syndromes,” *Blood*, vol. 122, no. 22, pp. 3616–3627, Nov. 2013, <https://doi.org/10.1182/blood-2013-08-518886>.
- [3] S. Jaiswal *et al.*, “Age-related clonal hematopoiesis associated with adverse outcomes,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 371, no. 26, pp. 2488–2498, Dec. 2014, <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1408617>.