

ЛИМФОИДНЫЕ ОПУХОЛИ

LYMPHOID TUMORS

Характеристика цитогенетических и молекулярно-генетических нарушений гена *CIITA* у пациентов с первичной медиастинальной (тимической) В-крупноклеточной лимфомой

Cytogenetic and Molecular Genetic Abnormalities of *CIITA* Gene in Patients with Primary Mediastinal (Thymic) Large B-Cell Lymphoma

С.А. Кузнецова, В.Л. Сурин, Я.К. Мангасарова, Т.Ю. Новикова, Л.А. Гребенюк, А.У. Магомедова, С.К. Кравченко, О.С. Пшеничникова, А.М. Сергеева, Т.Н. Обухова

SA Kuznetsova, VL Surin, YaK Mangasarova, TYu Novikova, LA Grebenyuk, AU Magomedova, SK Kravchenko, OS Pshenichnikova, AM Sergeeva, TN Obukhova

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, Новый Зыковский пр-д, д. 4, Москва, Российская Федерация, 125167

National Research Center for Hematology, 4 Novyi Zykovskii pr-d, Moscow, Russian Federation, 125167

РЕФЕРАТ

Актуальность. Первичная медиастинальная (тимическая) В-крупноклеточная лимфома (ПМВКЛ) относится к агрессивным злокачественным лимфопролиферативным заболеваниям и составляет 2–3 % всех неходжкинских лимфом. В 40 % случаев ПМВКЛ встречаются перестройки гена-активатора МНС II класса *CIITA*. В результате нарушений *CIITA* происходит снижение экспрессии белка и поверхностной экспрессии МНС II класса, что приводит к отсутствию адаптивного клеточного иммунитета, направленного на клетки опухоли.

Цель. Оценить частоту и спектр цитогенетических и молекулярно-генетических нарушений гена *CIITA* у больных ПМВКЛ.

Материалы и методы. В настоящее исследование включено 37 пациентов с диагнозом ПМВКЛ, среди них 10 мужчин и 27 женщин в возрасте 21–61 год (медиана 31 год). Секвенирование по Сэнгеру выполнялось 36 пациентам. FISH-исследование *CIITA*/16p13.13 проведено 20 больным, стандартное цитогенетическое исследование — 15.

Результаты. По результатам секвенирования у 3 (8,3 %) из 36 больных выявлены мутации, нарушающие функцию гена *CIITA*, микроделеция в экзоне 1, делеция донорного сайта сплайсинга и нуклеотидная замена в этом же сайте. Множественные соматические вариации в интроне 1 обнаружены у 21 (58,3 %) больного: в 11 (52,4 %) случаях — делеции и однонуклеотидные варианты (SNV), в остальных 10 (47,6 %) — только SNV. В 13 (61,9 %) из 21 случая нарушения затрагивали промотор IV и/или альтернативный экзон 1. При FISH-исследовании у 5 (25 %) из 20 больных выявлена транслокация гена *CIITA*. По результатам стандартного цитогенетического исследования у 7 (46,6 %) из 15 пациентов выявлен комплексный кариотип. При сопоставлении данных показано, что у 8 из 10 пациентов с хромосомными aberrациями, обнаруженными при FISH-исследовании, наблюдался гипермутагенез, причем у 3 (37,5 %) из них в сочетании с комплексными нарушениями кариотипа.

ABSTRACT

Background. Primary mediastinal (thymic) large B-cell lymphoma (PMBCL) is an aggressive malignant lymphoproliferative disease which accounts for 2–3 % of all non-Hodgkin's lymphomas. In 40 % of PMBCL cases rearrangements of the MHC class II activator, i.e. *CIITA* gene, are observed. *CIITA* abnormalities lead to decreasing protein expression and surface expression of MHC class II, which results in lack of adaptive cell immunity targeted at tumor cells.

Aim. To assess the rate and spectrum of cytogenetic and molecular genetic abnormalities of *CIITA* gene in PMBCL patients.

Materials & Methods. The study enrolled 37 patients with diagnosed PMBCL: 10 men and 27 women aged 21–61 years (median of 31 years). Sanger sequencing was performed in 36 patients. In 20 patients *CIITA*/16p13.13 FISH and in 15 patients standard cytogenetic analysis were carried out.

Results. In 3 (8.3 %) out of 36 patients the sequencing method detected mutations impairing *CIITA* gene function, as well as microdeletion in exon 1, deletion and nucleotide substitution in a splice donor site. Multiple somatic variations in intron 1 were identified in 21 (58.3 %) patients: in 11 (52.4 %) cases there were deletions and single nucleotide variants (SNV); the other 10 (47.6 %) patients showed only SNVs. In 13 (61.9 %) out of 21 cases the abnormalities of promoter IV and/or alternative exon 1 were observed. In 5 (25 %) out of 20 patients the FISH assay identified *CIITA* gene translocation. Standard cytogenetic analysis detected complex karyotype in 7 (46.6 %) out of 15 patients. The comparison of data showed hypermutagenesis in 8 out of 10 patients with FISH-detected chromosome aberrations, and in 3 (37.5 %) of them complex karyotype aberrations were found as well.

Заключение. С помощью молекулярно-генетических методов исследования определены различные соматические вариации в гене *CIITA*, затрагивающие его функционально важные участки, что представляет интерес для дальнейшего изучения биологии опухоли, в т. ч. ПМВКЛ.

Ключевые слова: первичная медиастинальная (тимическая) В-крупноклеточная лимфома, *CIITA*, FISH-исследование, хромосомные aberrации, секвенирование по Сэнгеру.

Получено: 15 декабря 2020 г.

Принято в печать: 11 марта 2021 г.

Для переписки: Светлана Александровна Кузнецова, Новый Зыковский пр-д, д. 4, Москва, Российская Федерация, 125167; тел.: +7(985)170-61-83; e-mail: svetakuznetsova83@mail.ru

Для цитирования: Кузнецова С.А., Сурин В.Л., Мангасарова Я.К. и др. Характеристика цитогенетических и молекулярно-генетических нарушений гена *CIITA* у пациентов с первичной медиастинальной (тимической) В-крупноклеточной лимфомой. Клиническая онкогематология. 2021;14(2):173–8.

DOI: 10.21320/2500-2139-2021-14-2-173-178

Conclusion. Molecular genetic methods identified different somatic variations in *CIITA* gene affecting its functionally important regions, which can be of special interest for further studying the biology of tumors, including PMBCL.

Keywords: primary mediastinal (thymic) B-cell large cell lymphoma, *CIITA*, FISH, chromosomal aberrations, Sanger sequencing.

Received: December 15, 2020

Accepted: March 11, 2021

For correspondence: Svetlana Aleksandrovna Kuznetsova, 4 Novyi Zykovskii pr-d, Moscow, Russian Federation, 125167; Tel.: +7(985)170-61-83; e-mail: svetakuznetsova83@mail.ru

For citation: Kuznetsova SA, Surin VL, Mangasarova YaK, et al. Cytogenetic and Molecular Genetic Abnormalities of *CIITA* Gene in Patients with Primary Mediastinal (Thymic) Large B-Cell Lymphoma. Clinical oncohematology. 2021;14(2):173–8. (In Russ).

DOI: 10.21320/2500-2139-2021-14-2-173-178

ВВЕДЕНИЕ

Первичная медиастинальная (тимическая) В-крупноклеточная лимфома (ПМВКЛ) составляет примерно 2–3 % всех неходжкинских лимфом и 10 % среди В-крупноклеточных лимфом. Медиана возраста больных составляет 35 лет [1, 2]. ПМВКЛ выделена в отдельную нозологическую форму в классификации ВОЗ на основании клинических, иммунофенотипических и молекулярных характеристик. Опухолевые клетки при ПМВКЛ характеризуются уникальным профилем экспрессии генов, имеющим большее сходство с клетками Березовского—Рид—Штернберга, чем с опухолевым субстратом диффузной В-крупноклеточной лимфомы.

Согласно литературным данным, одним из наиболее важных патогенетических механизмов является нарушение регуляции иммунного ответа в микроокружении ПМВКЛ. Опухолевые клетки ПМВКЛ обладают способностью ускользать от иммунного надзора, осуществляемого клетками тимического микроокружения, накапливая генетические повреждения, которые способствуют защите опухоли от распознавания Т-клетками. Механизм ускользания от иммунного контроля заключается в блокировании активации Т-клеток и нарушении экспрессии молекул главного комплекса гистосовместимости II класса (МНС-II) [3]. Транскрипция локуса МНС-II строго контролируется мультибелковым комплексом, включающим *RFX*, *X2BP*, *NF- κ B* и *CIITA*. Последний считается основным транскрипционным регулятором экспрессии МНС-II [4, 5]. Согласно имеющимся публикациям, повторяющиеся перестройки *CIITA* могут быть звеном генетического механизма, лежащего в основе взаимодействия опу-

холи с микроокружением при лимфомах. Последствия перестроек гена *CIITA*, по-видимому, разнообразны, о чем свидетельствует наличие множественных транслокационных партнеров (включая гены *PD-L1* и *PD-L2*), а также сопутствующие хромосомные нарушения. Функциональные последствия слияния *CIITA* с генами-партнерами, согласно данным литературы, представляют собой гиперэкспрессию лигандов рецептора программируемой клеточной гибели (*PD-L1* и *PD-L2*). Это влияет на противоопухолевый иммунный ответ [6] и снижение экспрессии молекул МНС-II [7], что связано со снижением иммуногенности опухолевых клеток [8].

Нарушение функции гена *CIITA*, гиперэкспрессия его транслокационных партнеров и делеция генов-супрессоров опухолей, расположенных в непосредственной близости от гена *CIITA*, могут быть одновременными последствиями одного события — несбалансированной транслокации [3].

Нарушения в гене *CIITA* могут быть представлены транслокациями, которые встречаются в 40–50 % случаев ПМВКЛ [3, 9], а также делециями и мутациями кодирующей последовательности. Вероятной причиной большинства мутаций является деятельность одноцепочечной ДНК-специфической цитидиндезаминазы (AID) [10, 11]. В норме AID опосредует соматическую гипермутацию и рекомбинацию с переключением классов иммуноглобулинов путем преобразования остатков цитозина в остатки урацила. Помимо этого мишенью AID могут выступать и транскрипционно активные гены. Гипермутации, затрагивающие иммуноглобулиновые гены, приводят к aberrантному соматическому гипермутационному и подавлению поверхностной экспрессии МНС-II [12].

Экспрессия гена *CIITA* в разных типах клеток регулируется различными промоторами. Описаны че-

тыре промотора и транскрипты, регулируемые этими промоторами, которые имеют разные первые экзоны. Промотор I активен в дендритных клетках, промотор III (pIII) ограничен В-клетками, тогда как экспрессия *СНТА* от промотора IV (pIV) может индуцироваться при стимуляции интерфероном- γ в самых разных типах клеток, даже без антигена [13]. Согласно исследованиям зарубежных авторов, наиболее часто нарушения в гене *СНТА* затрагивают экзон 1, прилегающий к нему участок интрона 1 и следующий фрагмент интрона 1, который содержит промотор IV и альтернативный экзон 1 [12]. В связи с этим исследование данных областей гена представляется наиболее актуальной задачей.

При ПМВКЛ до настоящего времени не определены значимые прогностические факторы. Проводится поиск генетических маркеров, которые позволят выделить группу пациентов с высоким риском для разработки индивидуальных подходов к лечению. В ряде исследований показано, что наличие реаранжировок гена *СНТА* и снижение экспрессии МНС-II коррелируют с более короткой продолжительностью жизни больных ПМВКЛ, демонстрируя потенциальную клиническую значимость этих перестроек при данном варианте заболевания [14].

С другой стороны, понимание патогенеза опухоли открывает возможности назначения таргетных препаратов [15]. Одним из перспективных направлений является включение ингибиторов иммунных контрольных точек в протокол лечения пациентов с ПМВКЛ, учитывая ключевое участие Т-клеточной анергии в патогенезе заболевания за счет гиперэкспрессии и хромосомных нарушений с участием *PD-L1/2* и *СНТА*.

Цель настоящей работы — оценить частоту и спектр цитогенетических и молекулярно-генетических нарушений гена *СНТА* у больных с ПМВКЛ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В настоящее исследование включено 37 пациентов с диагнозом ПМВКЛ, установленным согласно критериям классификации опухолей кроветворной и лимфоидной тканей ВОЗ 2017 г. Среди них было 10 мужчин и 27 женщин в возрасте 21–61 год (медиана 31 год), которые наблюдались в ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ с июня 2007 г. по июнь 2019 г. (табл. 1).

Исследование проводилось на ретроспективном материале (парафиновые блоки), а также на текущем диагностическом биопсийном/операционном материале.

Секвенирование по Сэнгеру выполнено у 36 из 37 больных. ДНК выделяли из ядерных клеток биопсийного материала после селективного лизиса эритроцитов в 0,8% растворе хлорида аммония по стандартной методике, включающей обработку додецилсульфатом натрия (0,5 %) и протеиназой К (200 мкг/мл) в течение ночи при температуре 37 °С или 2 ч при 65 °С с последующей фенольной экстракцией. Для анализа генетических aberrаций были выбраны две области гена *СНТА*: первый экзон и прилегающий к нему участок интрона 1 (983 пн), а также следующий

Таблица 1. Характеристика больных ПМВКЛ

Показатель	Пациенты, n = 37
Соотношение мужчин/женщин	10:27
Медиана (диапазон) возраста, лет	31 (21–61)
Риск по aalPI	
Низкий/низкий промежуточный	2 (5 %)
Высокий промежуточный/высокий	35 (95 %)
ЛДГ	
Норма	5 (14 %)
Выше нормы	32 (86 %)
Схема химиотерапии	
DA-EPOCH-R	25 (67 %)
mNHL-BFM-90-R	12 (33 %)
Результат лечения	
Ремиссия	28 (76 %)
Прогрессирование	9 (24 %)
Соотношение живых/умерших	32:5
Медиана (диапазон) периода наблюдения, мес.	21 (7–144)

aalPI — международный прогностический индекс, скорректированный по возрасту < 60 лет; ЛДГ — лактатдегидрогеназа.

фрагмент интрона 1, содержащий промотор IV и альтернативный экзон 1 (1104 пн). Амплификацию функционально важных участков в гене *СНТА* проводили в системе PCR Master Mix (ThermoScientific, США) с 0,01–0,02 мкг геномной ДНК и 10 пкмоль каждого из праймеров в усредненных условиях (94 °С — 2 мин, 62 °С — 1 мин, 75 °С — 3 мин, 30 циклов), используя праймеры *СНТА* pD (5'-CTGGAGTGTACAATGGACCTGT-3'), *СНТА* pR (5'-CAGACTTGCTGTGTGACCTTGA-3'), *СНТА* D (5'-TGATCCCTCACTTGTCTTTGCA-3'), *СНТА* R (5'-CCTATGAGCTCAATCCAGTT-3'). Олигонуклеотидные праймеры синтезировали в ЗАО «Синтол» (Москва). Визуализацию продуктов полимеразной цепной реакции (ПЦР) проводили с помощью регистрации в УФ-свете после разделения электрофорезом в 6% полиакриламидном геле и прокрашивания бромистым этидием. ПЦР-фрагменты для секвенирования очищали на колонках Wizard (Promega, USA). Секвенирование проводили в ЦКП «Геном» ИМБ РАН с помощью набора реактивов BigDye Terminator v.3.1 (Applied Biosystems, США) с последующим анализом продуктов реакции на автоматическом секвенаторе ABI PRISM 3100Avant (Applied Biosystems, США).

Флюоресцентная гибридизация *in situ* (FISH) выполнена у 20 из 37 больных в соответствии со стандартными протоколами на фиксированных клеточных препаратах. Для выявления хромосомных нарушений с вовлечением локуса гена *СНТА*/16p13.13 применяли ДНК зонд *СНТА* Breakapart Probe (CYTOCELL, Великобритания). Для анализа препаратов использовали флюоресцентный микроскоп Zeiss Axioscope (Zeiss, Германия) и документировали с использованием системы визуализации ISIS (Metasystems, Германия). В каждом препарате анализировалось по 200 интерфазных ядер с хорошим качеством сигналов.

Стандартное цитогенетическое исследование (СЦИ) выполнено у 15 из 37 больных. Проводили краткосрочное культивирование (18–24 ч) гомогенизированной клеточной взвеси биопсийного материала. Анализ хромосомных препаратов осуществляли с помощью микроскопа Zeiss Axioscope (Zeiss,

Германия), используя систему визуализации IKAROS (Metasystems, Германия). В каждом препарате анализировали не менее 20 метафаз.

РЕЗУЛЬТАТЫ

По результатам секвенирования множественные соматические вариации (соматический гипермутационный генез) в интроне 1 обнаружены у 21 (58,3 %) больного: в 11 (52,4 %) случаях — делеции и однонуклеотидные варианты (SNV), в остальных 10 (47,6 %) — только SNV. В 13 (61,9 %) из 21 случая нарушения затрагивали промотор IV и/или альтернативный экзон 1. У 3 (8,3 %) из 36 больных выявлены мутации, нарушающие функцию гена *СИТА*, микроделеция в экзоне 1, делеция донорного сайта сплайсинга и нуклеотидная замена в этом же сайте. Одно из этих нарушений сочеталось с гипермутационным генезом.

По данным СЦИ у 7 (46,6 %) из 15 пациентов выявлен комплексный кариотип; из них у 4 (57,1 %) пациентов обнаружены перестройки хромосомы 3. В 2 случаях хромосомные aberrации были представлены делециями, в 2 других — дериватами. У 3 (42,8 %) из 7 пациентов выявлены дериваты хромосомы 7. В 1 случае обнаружен дополнительный хромосомный материал на коротком плече хромосомы 9(p24). Повторяющихся точек разрыва хромосом при структурных aberrациях не наблюдалось. Ни в одном из 7 случаев не выявлено aberrаций хромосомы 16, затрагивающих локус гена *СИТА/16p13.13*. У 1 пациента (6,6 %) был нормальный кариотип. У остальных 7 пациентов кариотип проанализировать не удалось, т. к. не было делящихся клеток.

При FISH-исследовании у 5 (25 %) из 20 больных выявлена транслокация гена *СИТА* (рис. 1): у 3 (15 %) — один дополнительный сигнал от локуса гена *СИТА/16p13.13* (трисомия 16 или дупликация *16p13.13/СИТА*); у 1 (5 %) — отсутствие сигнала от центромерной части локуса гена *СИТА/16p13.13* (делеция центромерной части локуса гена *СИТА/16p13.13*?); у 1 (5 %) — один слитный сигнал от локуса гена *СИТА/16p13.13* и два сигнала от центромерной части локуса гена *СИТА/16p13.13* (делеция теломерной части локуса гена *СИТА/16p13.13*?). Результаты представлены в табл. 2.

При сопоставлении результатов, полученных разными методами, показано, что у 8 из 10 пациентов с хромосомными aberrациями, обнаруженными при FISH-исследовании, наблюдался гипермутационный генез, причем у 3 (37,5 %) из них в сочетании с комплексными нарушениями кариотипа. Из 9 больных с прогрессирующим заболеванием в 4 случаях выявлено нарушение функционально значимых участков интрона 1, в 1 — мутация в экзоне 1, еще в 1 — транслокация гена *СИТА*.

ОБСУЖДЕНИЕ

ПМВКЛ представляет собой достаточно редкое и агрессивное заболевание с уникальными клинико-морфологическими особенностями. Генетический ландшафт ПМВКЛ характеризуется часто встреча-

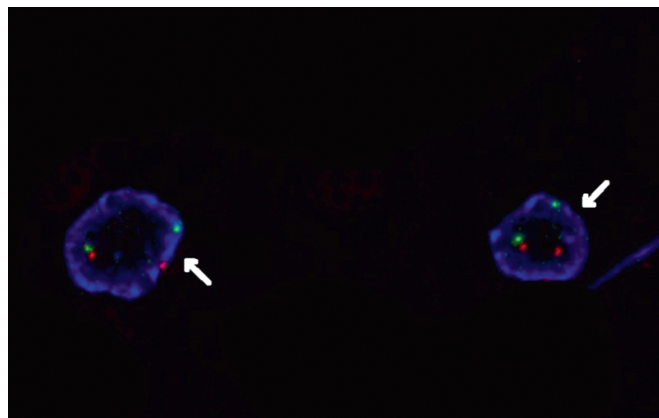


Рис. 1. Транслокация с вовлечением локуса гена *СИТА/16p13.13* (стрелки): один красный сигнал от центромерной части локуса гена *СИТА*, один зеленый сигнал от теломерной части локуса гена *СИТА* и один слитный сигнал от неперестроенного локуса гена *СИТА*

Fig. 1. Translocation involving *СИТА/16p13.13* gene locus (arrows): a red signal from the centromeric part of *СИТА* gene locus, a green signal from the telomeric part of *СИТА* gene locus, and a fusion signal from the non-rearranged *СИТА* gene locus

Таблица 2. Результаты молекулярно-генетических исследований

Метод исследования	Пациенты, n = 37
Стандартное цитогенетическое исследование	
Комплексный кариотип	7/15 (46,6 %)
Нормальный кариотип	1/15 (6,6 %)
Секвенирование по Сэнгеру	
Мутации в экзоне 1	3/36 (8,3 %)
Мутации в промоторе IV и/или альтернативном экзоне	13/36 (36,1 %)
Мутации в интроне 1	8/36 (22,2 %)
Флуоресцентная гибридизация <i>in situ</i>	
Транслокация гена <i>СИТА/16p13.13</i>	5/20 (25,0 %)
Дополнительный сигнал от гена <i>СИТА/16p13.13</i>	3/20 (15,0 %)
Делеция центромерной части локуса гена <i>СИТА/16p13.13</i>	2/20 (10,0 %)

ющейся гиперплоидией [16–18], а также транслокациями с вовлечением локуса 9p24.1, которые приводят к гиперэкспрессии *PD-L1*, *PD-L2*. Кроме того, согласно литературным данным, при ПМВКЛ часто встречаются генетические aberrации, обуславливающие снижение экспрессии гена *СИТА* и МНС-II. Повторяющиеся мутации при ПМВКЛ часто затрагивают гены, кодирующие белки сигнальных путей JAK/STAT и NF-κB [3, 12, 19–21].

В последнее время в патогенезе ПМВКЛ все большее значение придается опухолевому микроокружению, а именно механизмам ускользания от иммунного надзора, которые осуществляются различными подтипами Т-клеток. В нескольких исследованиях было показано, что генетические aberrации гена *СИТА* участвуют в реализации механизма ускользания опухоли от иммунного контроля. Кроме того, наличие генетических нарушений было связано с более неблагоприятным прогнозом для пациентов с ПМВКЛ [12]. На сегодня патогенез ПМВКЛ изучен недостаточно, в связи с чем представляется актуальным исследование генетических aberrаций *СИТА*, что может помочь в

значительной степени расширить понимание биологии и патогенетических механизмов ПМВКЛ.

С целью оценить нарушения гена *СИТА* в нашей работе мы использовали различные лабораторные методы исследования: секвенирование по Сэнгеру, FISH-исследование и кариотипирование. По результатам секвенирования показано, что мутации *СИТА* часто затрагивали промотор IV и в анализируемой когорте встречались в 36,1 % случаев. В нашем исследовании выявлено 3 случая с нарушениями гена *СИТА* в экзоне 1 и прилегающем к нему участке интрона 1, представляющими собой микроделецию в кодирующей области, мутацию сплайсинга и делецию 19 пн, которая захватывает донорный сайт сплайсинга. Микроделеция приводит к полной потере функции гена, а обе сплайсинговые мутации могут в значительной степени снижать его активность. В 1 из этих 3 случаев нарушение в области экзона 1 сочеталось с транслокацией, обнаруженной при FISH-исследовании. Следствием этого, возможно, является гиперэкспрессия гена транслокационного партнера.

В нашей работе при FISH-исследовании хромосомные aberrации были обнаружены в 50 % случаев, что согласуется с литературными данными [3]. Транслокации гена *СИТА* составили 25 % случаев, дополнительный сигнал от гена *СИТА/16p13.13* (трисомия 16 или дупликация *16p13.13/СИТА*) обнаружен в 15 % случаев, делеция центромерной части локуса гена *СИТА/16p13.13* — в 10 %. У 1 пациента выявлена транслокация с делецией центромерной части локуса гена *СИТА/16p13.13*, вероятные последствия которой могут включать сочетание гиперэкспрессии транслокационного партнера *СИТА* и делеции генов-супрессоров опухолей, находящихся в непосредственной близости к гену *СИТА* [3]. Все обнаруженные при секвенировании мутации в сочетании со структурными изменениями локуса *СИТА*, включающими транслокации и делеции, составили 67,5 %.

При кариотипировании у 46,6 % пациентов выявлен комплексный кариотип, в половине случаев характеризующийся полиплоидией со множественными структурными aberrациями. Из повторяющихся хромосомных перестроек отмечались дериваты хромосом 3 и 7. В 1 случае обнаружен дополнительный хромосомный материал на коротком плече хромосомы 9 (локус гена *PD-L1/2*), однако ни в одном случае не было выявлено хромосомных aberrаций, затрагивающих хромосому 16 в локусе гена *СИТА/16p13.13*. СЦИ позволяет получить представление о количественных и структурных нарушениях всего кариотипа, однако ограничено низкой разрешающей способностью. По этой причине для поиска транслокаций *СИТА* и обнаружения субмикроскопических перестроек необходимо обязательное проведение FISH-исследования и секвенирования по Сэнгеру у пациентов с ПМВКЛ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты нашей работы показывают, что генетический ландшафт нарушений гена *СИТА* весьма разнообразен и включает в себя гипермутационный, микроделеции в кодирующей области, мутации

сплайсинга, делеции, захватывающие донорный сайт сплайсинга, а также транслокации, в т. ч. с делецией центромерной части локуса гена *СИТА/16p13*. При СЦИ выявлена высокая частота комплексных кариотипов при ПМВКЛ. Опираясь на данные литературы [3, 6–8], можно говорить о том, что функциональные последствия этих перестроек различные. На данный момент проводить какие-либо клинические параллели в исследуемой нами группе пациентов не представляется возможным из-за ее небольшого размера и широкого разнообразия встречающихся в ней генетических нарушений гена *СИТА*. В связи с этим необходимы дальнейшие исследования для формирования в будущем более многочисленных клинических групп с однообразными генетическими нарушениями.

КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование не имело спонсорской поддержки.

ВКЛАД АВТОРОВ

Концепция и дизайн: С.А. Кузнецова, В.Л. Сурин, Я.К. Мангасарова, Т.Н. Обухова.

Предоставление материалов исследования: Я.К. Мангасарова.

Анализ и интерпретация данных: С.А. Кузнецова, В.Л. Сурин, Т.Н. Обухова.

Подготовка рукописи: С.А. Кузнецова.

Окончательное одобрение рукописи: все авторы.

БЛАГОДАРНОСТИ

Авторы выражают благодарность всем сотрудникам лаборатории кариологии, лаборатории генной инженерии, отделения интенсивной высокодозной химиотерапии гемобластозов ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Cazals-Hatem D, Lepage E, Brice P, et al. Primary Mediastinal Large B-Cell Lymphoma A Clinicopathologic Study of 141 Cases Compared with 916 Nonmediastinal Large B-cell Lymphomas, a GELA ("Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte") Study. *Am J Surg Pathol*. 1996;20(7):877–88. doi: 10.1097/00000478-199607000-00012.
2. Мангасарова Я.К., Магомедова А.У., Нестерова Е.С. и др. Первые результаты терапии первичной медиастинальной В-крупноклеточной лимфомы по программе R-DA-EPOCH-21. *Терапевтический архив*. 2016;88(7):37–42. doi: 10.17116/terarkh201688737-42.
[Mangasarova YaK, Magomedova AU, Nesterova ES, et al. Therapy for primary mediastinal large B-cell lymphoma in accordance with the R-DA-EPOCH-21 program: the first results. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2016;88(7):37–42. doi: 10.17116/terarkh201688737-42. (In Russ)]
3. Steidl C, Gascoyne RD. The molecular pathogenesis of primary mediastinal large B-cell lymphoma. *Blood*. 2011;118(10):2659–69. doi: 10.1182/blood-2011-05-326538.

4. Masternak K, Muhlethaler-Mottet A, Villard J, et al. CIITA is a transcriptional coactivator that is recruited to MHC class II promoters by multiple synergistic interactions with an enhanceosome complex. *Genes Dev.* 2000;14(9):1156–66. doi: 10.1101/gad.14.9.1156.
5. Scholl T, Mahanta SK, Strominger JL. Specific complex formation between the type II bare lymphocyte syndrome-associated transactivators CIITA and RFX5. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1997;94(12):6330–4. doi: 10.1073/pnas.94.12.6330.
6. Blank C, Gajewski TF, Mackensen A. Interaction of PD-L1 on tumor cells with PD-1 on tumor-specific T cells as a mechanism of immune evasion: Implications for tumor immunotherapy. *Cancer Immunol Immunother.* 2005;54(4):307–14. doi: 10.1007/s00262-004-0593-x.
7. Steidl C, Shah SP, Woolcock BW, et al. MHC class II transactivator CIITA is a recurrent gene fusion partner in lymphoid cancers. *Nature.* 2011;471(7338):377–83. doi: 10.1038/nature09754.
8. Rimsza LM, Roberts RA, Miller TP, et al. Loss of MHC class II gene and protein expression in diffuse large B-cell lymphoma is related to decreased tumor immunosurveillance and poor patient survival regardless of other prognostic factors: A follow-up study from the Leukemia and Lymphoma Molecular. *Blood.* 2004;103(11):4251–8. doi: 10.1182/blood-2003-07-2365.
9. Twa DDW, Chan FC, Ben-Neriah S, et al. Genomic rearrangements involving programmed death ligands are recurrent in primary mediastinal large B-cell lymphoma. *Blood.* 2014;123(13):2062–5. doi: 10.1182/blood-2013-10-535443.
10. Jiang Y, Soong TD, Wang L, et al. Genome-wide detection of genes targeted by Non-Ig somatic hypermutation in lymphoma. *PLoS One.* 2012;7(7):e40332. doi: 10.1371/journal.pone.0040332.
11. Khodabakhshi AH, Morin RD, Fejes AP, et al. Recurrent targets of aberrant somatic hypermutation in lymphoma. *Oncotarget.* 2012;3(11):1308–19. doi: 10.18632/oncotarget.653.
12. Mottok A, Woolcock B, Chan FC, et al. Genomic Alterations in CIITA Are Frequent in Primary Mediastinal Large B Cell Lymphoma and Are Associated with Diminished MHC Class II Expression. *Cell Rep.* 2015;13(7):1418–31. doi: 10.1016/j.celrep.2015.10.008.
13. Muhlethaler-Mottet A, Otten LA, Steimle V, et al. Expression of MHC class II molecules in different cellular and functional compartments is controlled by differential usage of multiple promoters of the transactivator CIITA. *EMBO J.* 1997;16(10):2851–60. doi: 10.1093/emboj/16.10.2851.
14. Roberts RA, Wright G, Rosenwald AR, et al. Loss of major histocompatibility class II gene and protein expression in primary mediastinal large B-cell lymphoma is highly coordinated and related to poor patient survival. *Blood.* 2006;108(1):311–8. doi: 10.1182/blood-2005-11-4742.
15. Balzarotti M, Santoro A. Checkpoint inhibitors in primary mediastinal B-cell lymphoma: a step forward in refractory/relapsing patients? *Ann Transl Med.* 2020;8(16):1035. doi: 10.21037/atm.2020.04.06.
16. Rosenwald A, Wright G, Leroy K, et al. Molecular diagnosis of primary mediastinal B cell lymphoma identifies a clinically favorable subgroup of diffuse large B cell lymphoma related to Hodgkin lymphoma. *J Exp Med.* 2003;198(6):851–62. doi: 10.1084/jem.20031074.
17. Miao Y, Medeiros LJ, Li Y, et al. Genetic alterations and their clinical implications in DLBCL. *Nat Rev Clin Oncol.* 2019;16(10):634–52. doi: 10.1038/s41571-019-0225-1.
18. Joos S, Otano-Joos M, Ziegler S, et al. Primary mediastinal (thymic) B-cell lymphoma is characterized by gains of chromosomal material including 9p and amplification of the REL gene. *Blood.* 1996;87(4):1571–8.
19. Feuerhake F, Kutok JL, Monti S, et al. NFκB activity, function, and target-gene signatures in primary mediastinal large B-cell lymphoma and diffuse large B-cell lymphoma subtypes. *Blood.* 2005;106(4):1392–9. doi: 10.1182/blood-2004-12-4901.
20. Guter C, Dusanter-Fourt I, Copie-Bergman C, et al. Constitutive STAT6 activation in primary mediastinal large B-cell lymphoma. *Blood.* 2004;104(2):543–9. doi: 10.1182/blood-2003-10-3545.
21. Lees C, Keane C, Gandhi MK, et al. Biology and therapy of primary mediastinal B-cell lymphoma: current status and future directions. *Br J Haematol.* 2019;185(1):25–41. doi: 10.1111/bjh.15778.

