

МИЕЛОИДНЫЕ ОПУХОЛИ

MYELOID TUMORS

Роль *BAALC*-экспрессирующих лейкозных клеток-предшественниц в патогенезе миелодиспластических синдромов

The Role of *BAALC*-Expressing Leukemia Precursor Cells in the Pathogenesis of Myelodysplastic Syndromes

Н.Н. Мамаев, М.В. Латыпова, А.И. Шакирова, Т.Л. Гиндина, М.М. Канунников, Н.Ю. Цветков, И.М. Бархатов, С.Н. Бондаренко, М.Д. Владовская, Е.В. Морозова

NN Mamaev, MV Latypova, AI Shakirova, TL Gindina, MM Kanunnikov, NYu Tsvetkov, IM Barkhatov, SN Bondarenko, MD Vladovskaya, EV Morozova

НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, ул. Льва Толстого, д. 6/8, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 197022

RM Gorbacheva Research Institute of Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation; IP Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, 6/8 L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, Russian Federation, 197022

РЕФЕРАТ

Представлены данные, указывающие на высокую частоту обнаружения гиперэкспрессии гена *BAALC*, в т. ч. в комбинации с гиперэкспрессией гена *WT1*, у больных с миелодиспластическими синдромами (МДС) с верифицированными методом FISH нарушениями хромосом. При анализе уровней экспрессии генов *BAALC* и *WT1* из 16 больных МДС (у 6 из них выполнена трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток) повышение экспрессии гена *BAALC* выявлено у 14. У 2 пациентов уровень экспрессии был близок к пороговому. Низкие уровни экспрессии зафиксированы у больной, имевшей в кариотипе изолированную делецию 5q, а также при ее комбинации со сложным кариотипом. Напротив, самые высокие уровни экспрессии отмечались у больных с нормальным кариотипом и с вовлечением в перестройки локуса 3q26, что коррелировало с избыточной экспрессией гена *EVII*. Поскольку уровень экспрессии гена *BAALC*, по крайней мере у больных с основными (кроме М3 и М7) FAB-вариантами острых миелоидных лейкозов (ОМЛ), был тесно связан с продуцирующими его клетками-предшественницами лейкозного клона, углубленное изучение этого феномена при МДС представляется важным для понимания тончайших механизмов патогенеза ОМЛ и его рецидивов на уровне клеток-предшественниц.

Ключевые слова: миелодиспластические синдромы, гены *BAALC* и *WT1*, гиперэкспрессия, посттрансплантационные рецидивы, *BAALC*-продуцирующие клетки-предшественницы, патогенез, прогноз.

Получено: 7 июля 2021 г.

Принято в печать: 4 ноября 2021 г.

Для переписки: Николай Николаевич Мамаев, д-р мед. наук, профессор, ул. Льва Толстого, д. 6/8, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 197022; e-mail: nikmamaev524@gmail.com

ABSTRACT

The present paper provides evidence for a high detection rate of *BAALC* gene overexpression, also combined with *WT1* gene overexpression, in patients with myelodysplastic syndromes (MDS) and FISH-verified chromosome defects. The *BAALC* and *WT1* gene expression profiling of 16 MDS patients (6 out of them received allogeneic hematopoietic stem cell transplantation) showed an increased *BAALC* expression in 14 patients. The expression level in 2 patients was near the cut-off. Low expression levels were identified in a female patient with isolated 5q deletion in karyotype and also with its combination with complex karyotype. On the other hand, the highest expression levels were reported in patients with normal karyotype and 3q26 locus rearrangement, which was associated with *EVII* gene overexpression. Since the *BAALC* expression level, at least in patients with the major (except for M3 and M7) FAB-variants of acute myeloid leukemias (AML), was closely associated with *BAALC*-producing precursor cells of leukemia clone, a profound study of this phenomenon in MDS patients seems to be important for understanding the finest mechanisms underlying the pathogenesis of AML and AML relapses on the level of precursor cells.

Keywords: myelodysplastic syndromes, *BAALC* and *WT1* genes, overexpression, post-transplantation relapses, *BAALC*-producing precursor cells, pathogenesis, prognosis.

Received: July 7, 2021

Accepted: November 4, 2021

For correspondence: Prof. Nikolai Nikolaevich Mamaev, MD, PhD, 6/8 L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, Russian Federation, 197022; e-mail: nikmamaev524@gmail.com

Для цитирования: Мамаев Н.Н., Латыпова М.В., Шакирова А.И. и др. Роль BAALC-экспрессирующих лейкозных клеток-предшественниц в патогенезе миелодиспластических синдромов. Клиническая онкогематология. 2022;15(1):62–8.

DOI: 10.21320/2500-2139-2022-15-1-62-68

For citation: Mamaev NN, Latypova MV, Shakirova AI, et al. The Role of BAALC-Expressing Leukemia Precursor Cells in the Pathogenesis of Myelodysplastic Syndromes. Clinical oncohematology. 2022;15(1):62–8. (In Russ).

DOI: 10.21320/2500-2139-2022-15-1-62-68

ВВЕДЕНИЕ

Миелодиспластические синдромы (МДС) представляют собой гетерогенную группу заболеваний крови клональной природы. Для них характерны: а) дисплазия клеток одного, двух или трех ростков кроветворения; б) неэффективный гемопоэз, частично обусловленный выраженным феноменом апоптоза; в) наличие разнообразных неслучайных изменений количества и структуры хромосом; г) отчетливая тенденция к трансформации в острый миелоидный лейкоз (ОМЛ). Время от верификации диагноза до появления мутаций в дебюте и по мере прогрессирования заболевания, а также предикторы трансформации изучены пока недостаточно.

Патогенез МДС, его рецидивов, а также тонкие механизмы его прогрессирования начали активно изучаться недавно [1–3]. В последнее время важное место в этих исследованиях стали отводить драйверным мутациям [4] и таким специфическим молекулярным маркерам, как гены *BAALC* и *WT1* [5].

Наш опыт изучения генов *BAALC* и *WT1* у больных ОМЛ [6–9] говорит о наличии у них прямой связи с экспрессирующими их ранними (*BAALC*) и гипотетически более зрелыми (*WT1*) лейкозными клетками-предшественницами. Данное обстоятельство открывает реальный путь для динамической оценки содержания этих клеток с помощью стандартной количественной полимеразной цепной реакции в реальном времени (РВ-кПЦР), что для клинической практики крайне важно. Вместе с тем такой подход для изучения гемопоэза у больных МДС реализовывался явно недостаточно [5, 10]. Более того, часть этих исследований ограничилась анализом костного мозга на этапе постановки диагноза или перед выполнением трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (аллоТГСК), используя при этом нестандартные, но одинаковые для обоих генов пороговые уровни [5].

Настоящая работа содержит результаты нашего исследования, в котором проведено одновременное определение в костном мозге уровней экспрессии генов *BAALC*, *WT1* и *EVI1*, а также содержания бластных элементов у больных МДС с верифицированными методом флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH) нарушениями хромосом, которые наблюдались в клинике НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой в период с 2008 по 2021 г.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование включает данные цитогенетического и молекулярного анализа клеток костного мозга у 16 больных МДС (табл. 1).

Серийные исследования уровня экспрессии генов *BAALC*, *EVI1* и *WT1* осуществляли в аспиратах костного мозга, полученных до ($n = 16$) и после ($n = 6$) выполнения аллоТГСК с использованием РВ-кПЦР. В качестве пороговых уровней для разграничения наблюдений с нормальными и повышенными показателями экспрессии заявленных генов использовались величины 31 и 10 % для генов *BAALC* и *EVI1* соответственно и 250 копий/ 10^4 копий гена *ABL* для гена *WT1*. На основании этих данных рассчитывали общую выживаемость, а также кумулятивную частоту возникновения посттрансплантационных рецидивов (ПТР).

Цитогенетическое исследование включало стандартное кариотипирование и FISH. Его проводили в клетках костного мозга на этапах постановки диагноза, прогрессирования заболевания, перед выполнением аллоТГСК и при развитии ПТР. Для получения метафазных пластинок использовали краткосрочное 24-часовое культивирование клеток в питательной среде RPMI-1640, обогащенной 20%-й эмбриональной телячьей сывороткой. Дифференциальное окрашивание хромосом выполняли по методу GTG-техники. Анализ структуры хромосом в проходящем свете осуществляли с использованием микроскопа AxioImager (Carl Zeiss, Германия) и программного обеспечения Ikaros (MetaSystems, Германия). В каждом наблюдении оценивали не менее 20 метафазных пластинок. Структурные перестройки и приобретение дополнительных хромосом рассматривали как клоновые, если они были выявлены в двух клетках и более. В то же время при потере хромосом клоновыми считали нарушения, обнаруженные в трех клетках и более. FISH, позволяющую выявить отдельные генетические изменения в делящихся клетках, проводили по протоколам производителей коммерческих ДНК-зондов.

Съемку и анализ флуоресцентных сигналов реализовали на люминесцентном микроскопе AxioImager (Carl Zeiss, Германия), используя программное обеспечение ISIS (MetaSystems, Германия). Анализ результатов флуоресцентных изображений, полученных при многоцветной FISH, проводили на моторизованном микроскопе AxioImager M2 (Carl Zeiss, Германия), оснащенном соответствующим набором узкополосных флуоресцентных фильтров к флуорохромам DAPI, DEAC, FITC, SpO, TXRed, Cy5 и программным обеспечением для анализа флуоресцентных сигналов ISIS (MetaSystems, Германия). Флуоресцентные сигналы оценивали не менее чем в 10 метафазных пластинках. Интерпретацию хромосомных нарушений и флуоресцентных сигналов, а также окончательную запись кариотипа проводили согласно международной цитогенетической номенклатуре ISCN 2013 г. [11].

Изменения хромосом в клетках костного мозга включенных в настоящее исследование пациентов

Таблица 1. Основные клинические и лабораторные данные пациентов с миелодиспластическими синдромами, в т. ч. после аллотГСК

Пациент №	Пол	Возраст, лет	Диагноз	Кариотип*	BAALC, %	WT1, копии	EV11, %	Бластные клетки	ПЖ, дни
					(максимальное значение)	(максимальное значение)	(максимальное значение)	в костном мозге, %	
1	Ж	36	МДС-ИБ1	del(5q)	29	66	2 (3)	3,8	594
2	Ж	54	МДС-ИБ2	del(5q), +8	45 (55)	420 (1759)	1	5,4	1225
3	М	61	МДС-ИБ2	del(5q)/СК	30	234 (975)	9	3,6	1148
4	Ж	63	МДС-ИБ1	del(5q)/СК	64	1384	0	5,6	302
5	Ж	36	МДС-ИБ2	del(5q)/СК	58	111 (6478)	1 (4)	7,4	1444**
6	Ж	68	МДС-ИБ2	del(5q)/СК	74 (262)	173	НД	17,4	354
7	М	52	МДС-ИБ2	i(14)(q10), -Y	45	76	15	9,2	728
8	Ж	59	МДС-ИБ2	+8	52	НД	НД	15,8	191
9	М	56	МДС-ИБ2	+8, +mar	76	21	1	11,8	498
10	Ж	57	МДС-ИБ2	СК/-7	39	1845	15 (24)	15,8	444
11	Ж	44	МДС-ИБ2	inv(3q26)	38 (293)	414 (1239)	23 (115)	3	644
12	Ж	81	МДС-ИБ2	inv(3q26)	119	746	7	18,2	104**
13	М	42	МДС-ИБ2	inv(3q26), -Y	154	813 (1351)	69 (91)	11,6	448
14	Ж	62	МДС-ИБ2	inv(3q26)/СК	217	1441	116	17	170
15	М	48	МДС-ИБ1	Норма	264	547	16 (30)	5,6	341**
16	Ж	41	МДС-ИБ2	Норма	259	2631	1	10,4	199

аллотГСК — трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток; ИБ — с избытком бластных клеток; МДС — миелодиспластический синдром; НД — нет данных; ПЖ — продолжительность жизни (рассчитывалась от момента постановки диагноза); СК — сложный кариотип.

* Кариотипы представлены в упрощенном виде.

** Летальный исход.

носили разнообразный характер. Среди них были больные с изолированной делецией длинного плеча хромосомы 5 (пациент № 1), а также ее сочетания с трисомией 8 (№ 2) и сложными кариотипами разной степени выраженности (№ 3–6). С другой стороны, изученная когорта пациентов включала 5 больных с гиперэкспрессией гена *EV11*, преимущественно связанной с вовлечением в перестройки локуса 3q26 (№ 10–13) или моносомией 7 (№ 14). Кроме того, у одного из пациентов эта патология сочеталась с нормальным кариотипом. Из других нарушений хромосом следует отметить трисомию хромосомы 8 (№ 2, 8 и 9), а также образование изоцентричной хромосомы 14q (№ 7).

Уровни экспрессии генов *BAALC* и *WT1*

По нашим данным, уровень экспрессии гена *BAALC* был увеличен у 14 из 16 включенных в исследование пациентов, а у 2 — был близок к пороговому. Он был выше 200 % у 4 пациентов, в т. ч. у 2 (№ 15 и 16) с нормальным кариотипом, а также у 2 больных с наличием в кариотипе сочетанных перестроек 5q- или 3q26 со сложным кариотипом (№ 3 и 14 соответственно). Из приведенных данных следует, что в этой когорте могут быть выделены две равноценные по числу включенных больных группы: одна — с вовлечением в перестройки длинного плеча хромосомы 5 (№ 1–6), вторая — с гиперэкспрессией гена *EV11* (№ 11–16). Последняя включала пожилую больную в возрасте 81 год (№ 12) с умеренно повышенным уровнем экспрессии гена *EV11* (119 %) и наличием в анамнезе тяжелой патологии сердца. Поскольку перспективы лечения этой категории больных непросты, тактика их ведения будет обсуждена дополнительно. Что касается гиперэкспрессии гена *WT1*, она имела место у 9 из 15 обследованных в этом плане пациентов, варьируя

в пределах 414–2631 копия. Последняя величина, как и высокий уровень экспрессии гена *BAALC*, отмечена у больной МДС с нормальным кариотипом (№ 16).

Дополнительный анализ материала в группе с аллотГСК ($n = 6$) показал следующее (табл. 2). Во-первых, в предтрансплантационный период повышенный уровень экспрессии гена *BAALC* имел место у 5 из 6 пациентов. По нашим данным, он варьировал от 32 до 154 %, достигая максимальной величины у больного с *EV11*-позитивным МДС, связанным с типичным вовлечением в перестройки локуса 3q26 (№ 13). При этом содержание бластных элементов в костном мозге было увеличено до 11,6 %, а экспрессия генов *WT1* и *EV11* находилась на уровне 813 копий и 69 % соответственно. После выполнения аллотГСК от родственного донора все имевшиеся ранее лабораторные изменения нормализовались. В настоящее время пациент находится в полной ремиссии, а срок наблюдения составляет 318 дней.

Не меньший научный интерес представляет молекулярный мониторинг результатов неродственной аллотГСК у пациентки № 5 с прогностически неблагоприятным МДС-ИБ2. Методом стандартного цитогенетического исследования у нее был установлен сложный кариотип, в состав которого входили сбалансированная транслокация t(3;15), несбалансированные транслокации t(5;12), t(1;8), t(1;19) и t(1;22), интерстициальная делеция 5q и делеция 12p. Кроме того, в двух метафазах была выявлена трисомия хромосомы X (рис. 1).

С учетом возраста, течения и прогноза заболевания, а также наличия клеток с неблагоприятным кариотипом этой пациентке было показано выполнение аллотГСК. Поскольку сиблингов в семье не было, встал вопрос о поиске неродственного донора. В этот период (с 23.08.19) проведена терапия гипоме-

Таблица 2. Динамика уровней экспрессии генов *BAALC*, *WT1*, *EVI1* и бластных элементов в костном мозге у 6 больных МДС до и после выполнения аллотГСК

Пациент №	Кариотип	Перед аллотГСК				ТГСК		После аллотГСК				ПЖ, дни
		<i>BAALC</i> , %	<i>WT1</i> , копии	<i>EVI1</i> , %	Бластные клетки в костном мозге, %	Вид	РК	<i>BAALC</i> , %	<i>WT1</i> , копии	<i>EVI1</i> , %	Бластные клетки в костном мозге, %	
15	46,XY[20]	115	182	15	4,8	алло н/р	н/м	НД	НД	НД	НД	341*
10	46,XX, -7, del(17)(q21), +mar[20]	39	1845	15	15,8	алло н/р	н/м	НД	НД	НД	24,6	444
2	46,XX, del(5)(q13q33)[3]/92, idemx2[1]/184, idemx2[1]/47, XX, +8[2]/46, XX[8]	0	42	1	4,2	алло н/р	н/м	0	443	НД	6,2	1225
5	46,XX, t(3;15)(p22;q15), der(5)t(5;12)(p11;q13) del(5)(q13q33), der(8)t(1;8)(q21;p11), del(12)(q13)[9]/46, XX, t(3;15), der(5)t(5;12)del(5), del(12), der(19)t(1;19)(q21;p13)[5]/46, XX, t(3;15), der(5)t(5;12)del(5), del(12), der(22)t(1;22)(q21;p12)[1]/47, idem, +X[2]	32	6478	0	15,8	алло н/р	м	58	111	1	7,6	1444*
11	46,XX, inv(3)(q21q26)[4]/46, XX[16]	38	414	23	3	гапло	н/м	293	1239	115	27,6	666
13	46,XY, inv(3)(q21q26)[11]/45, idem, -Y[6]/46, XY[3]	154	813	69	11,6	алло род	н/м	0	82	5	0	318

аллотГСК — трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток; гапло — гаплоидентичная ТГСК; м — миелоаблативный; МДС — миелодиспластический синдром; НД — нет данных; н/м — немиелоаблативный; н/р — неродственная ТГСК; ПЖ — продолжительность жизни (рассчитывалась от момента постановки диагноза); РК — режим кондиционирования; род — родственная ТГСК.

Полужирным шрифтом выделены показатели выше порогового уровня.

* Летальный исход.

тилирующими агентами в сочетании с гласдегибом. В целом до момента трансплантации было выполнено 3 таких курса, которые больная перенесла удовлетворительно, несмотря на повышенное содержание бластных элементов (14 %) в костном мозге. Запланированная аллотГСК от полностью совместимого неродственного донора женского пола была проведена 11.12.2019 г., хотя ремиссию к этому времени достичь не удалось. Источником трансплантата стали гемопоэтические стволовые клетки периферической крови. В качестве режима кондиционирования выбран миелоаблативный вариант (флударабин 180 мг/м² и бусульфан 10 мг/кг), а для профилактики реакции «трансплантат против хозяина» использовали протокол с циклофосфамидом, такролимусом и микофенолата мофетиллом.

На этом этапе уровень экспрессии гена *BAALC* был в пределах порогового уровня. Однако уровень экспрессии гена *WT1* (6478 копий) по отношению к количеству бластных элементов оказался несоизмеримо высоким. Отсюда правомочно допущение, что в данном наблюдении, в дополнение к ранее опубликованным нами данным [7, 8], весомый вклад в экспрессию гена *WT1* могли внести более зрелые клетки-предшественницы. После выполнения неродственной аллотГСК уровень экспрессии гена *WT1* снизился до 111 копий, что в 2 раза ниже порогового

уровня. В то же время сохранялось повышенное до 7,4 % содержание бластных элементов в этом образце костного мозга, которое сочеталось с увеличенным уровнем (55 %) *BAALC*-экспрессирующих незрелых лейкозных клеток-предшественниц (рис. 2).

В ранний посттрансплантационный период в условиях панцитопении течение заболевания осложнилось присоединением мукозита ротовой полости II степени, нейтропенической лихорадки, отвечавшей на антибактериальную терапию, остро возникшей гипонатриемии и лабораторных признаков печеночной токсичности II степени. Приживление трансплантата было зафиксировано на Д+19. Однако в связи с гипофункцией трансплантата пациентка продолжала получать (вплоть до Д+61) не только заместительную гемокомпонентную терапию, но и ростовые факторы.

Первый морфологический ПТР был диагностирован 12.02.2020 г. Для проведения противорецидивного курса по протоколу Aza + Ida + AraC (азациитидин + идарубицин + цитарабин) с добавлением интерлейкина-2 в дозе 2 млн ЕД/сут больная была переведена по месту жительства в отделение гематологии Красноярской КБ № 2. Противорецидивный курс выполнялся с 13.03 по 29.03.2020 г., который осложнился развитием гематологической токсичности IV степени с фебрильной нейтропенией, тромбоцитопенией тяжелой (IV) степени и анемиче-

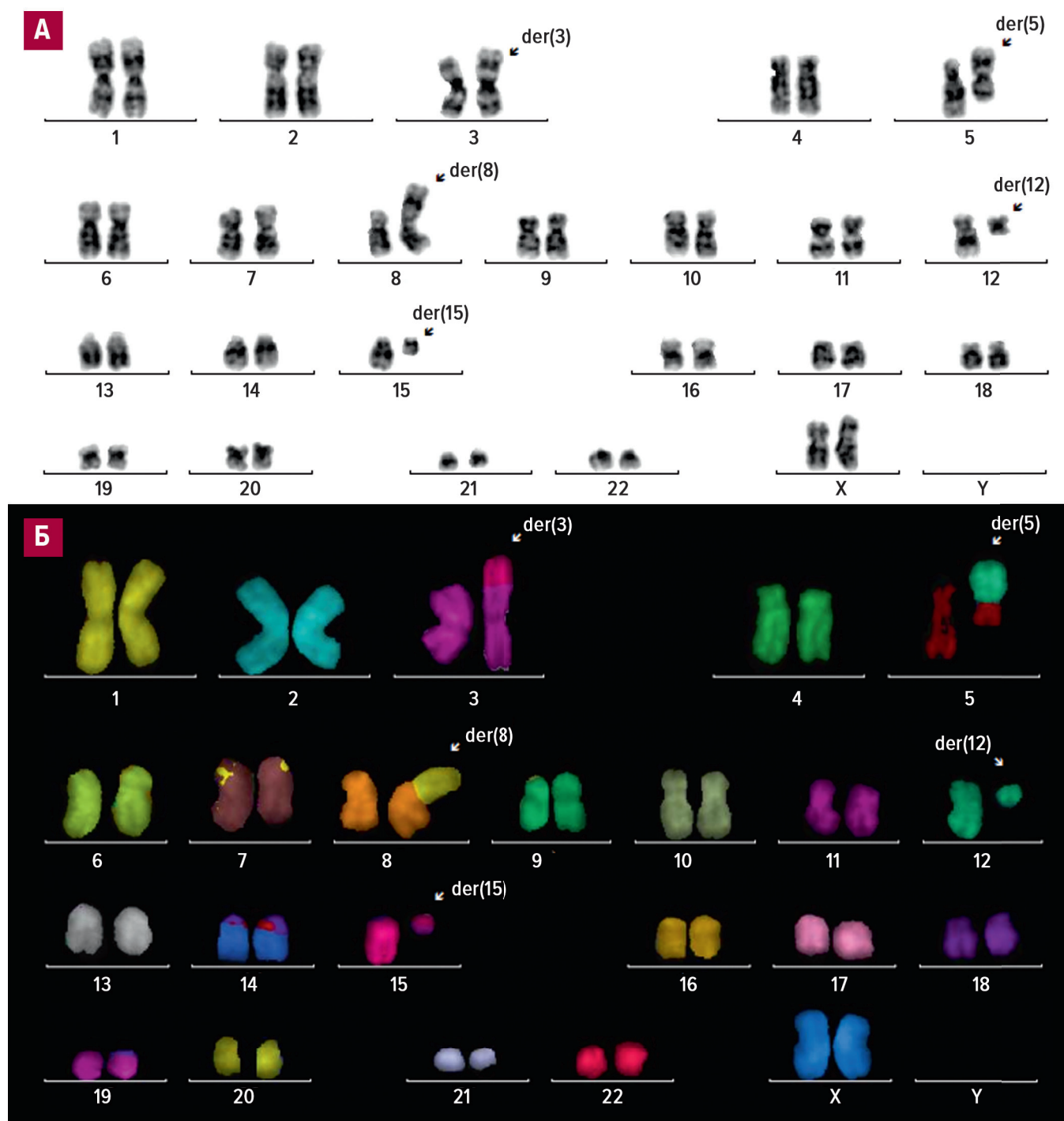


Рис. 1. Сложный кариотип в клетках костного мозга больной МДС (№ 5), идентифицированный с помощью (А) GTG и (Б) многоцветной FISH. $2n=46,XX, t(3;15)(p22;q15), der(5)t(5;12)(p11;q13), del(5)(q13q33), der(8)t(1;8)(q21;p11), del(12)(q13)$. В результате анализа выявлена «прыгающая» транслокация части длинного плеча (1q21) хромосомы 1 на хромосомы 8, 9 и 19, а также установлена интерстициальная делеция 5q–

Fig. 1. Complex karyotype in bone marrow cells of a MDS female patient (No. 5), identified by (A) GTG and (B) multicolor FISH. $2n=46,XX, t(3;15)(p22;q15), der(5)t(5;12)(p11;q13), del(5)(q13q33), der(8)t(1;8)(q21;p11), del(12)(q13)$. The analysis detected a 'jumping' translocation of a part of chromosome 1 long arm (1q21) to chromosomes 8, 9, and 19, and also determined an interstitial deletion of 5q–

ским синдромом средней степени тяжести. По этому поводу проводились трансфузии тромбоконцентрата и эритроцитной массы, а также комбинированная антибактериальная, противовирусная, антигрибковая и гепатопротективная терапия. На фоне такого лечения отмечалась положительная динамика. Анемический, геморрагический и интоксикационный синдромы регрессировали. Восстановление костномозгового кро-

ветворения в виде прироста показателей лейкоцитов и гемоглобина, но без увеличения количества тромбоцитов произошло на 16-й день после завершения химиотерапии. Общее состояние больной ухудшилось утром 14.04.2020 г, что было связано с нарастанием астении. Проведены трансфузии эритроцитной массы и тромбоконцентрата, которые не вызвали осложнений, а насыщение крови кислородом достигало

94–95 %. На этом фоне при выполнении плановых медицинских мероприятий произошла потеря сознания. Реанимационные мероприятия проводились в течение 30 мин и к успеху не привели. В отсутствие данных секционного исследования одной из причин летального исхода этой пациентки могло быть кровоизлияние в мозг.

ОБСУЖДЕНИЕ

Главный вывод нашего исследования заключается в доказательстве важной роли *BAALC*-экспрессирующих незрелых лейкозных клеток-предшественниц в патогенезе МДС. В пользу этого заключения свидетельствует повышенный уровень экспрессии гена *BAALC* у подавляющего большинства обследованных нами пациентов, в т. ч. на пред- и посттрансплантационном этапах. Кроме того, эти данные дают основание предполагать наличие определенной связи уровня экспрессии данного гена с некоторыми цитогенетическими и молекулярными профилями изучаемых опухолевых элементов. В частности, создается впечатление, что *BAALC*-экспрессирующих предшественников при изолированном синдроме 5q- может быть меньше. Наоборот, высокая экспрессия гена *BAALC* характерна для больных с повышенной экспрессией гена *EVI1*, что имело место и при других патологических состояниях [9]. Как известно, в клинике МДС имеет своеобразное торпидное течение, что давало основание использовать для его обозначения термин «дремлющий лейкоз», при котором трансформация в ОМЛ происходит в замедленном темпе. Данное обстоятельство может быть частично связано с наличием в патогенезе МДС иных, чем при ОМЛ, патогенетических механизмов, что в какой-то мере объясняет успешность сдерживания прогрессирования заболевания гипометилирующими агентами [12]. С другой стороны, хорошо установленный факт медленного прогрессирования МДС в ОМЛ при наличии в нем таких же, как при ОМЛ, общих цитогенетических и молекулярных механизмов патогенеза делает МДС хорошей клинической моделью для изучения и ОМЛ.

Одним из ожидаемых направлений этой работы может быть активное использование при *EVI1*-положительных вариантах МДС полностью транс-ретиноевой кислоты (АТРА) [13], эффект которой связан с непосредственным действием ретиноидных рецепторов на ранние лейкоз-иницирующие клетки [14]. В связи с этим было бы интересно оценить этот эффект АТРА в условиях активно используемой нами молекулярной панели *BAALC/WT1*, которая непосредственно ориентирована на количественное измерение уровня *BAALC*-экспрессирующих незрелых лейкозных предшественников с помощью стандартной РВ-кПЦР. Однако, принимая во внимание тот факт, что наблюдаемый при *EVI1*-положительных вариантах МДС эффект АТРА имеет временную эпигенетическую основу, есть все основания использовать для его закрепления возможности аллоТГСК [14]. При этом следует иметь в виду, что у большинства таких пациентов, как у выше упомянутой больной № 12, риск аллоТГСК для жизни

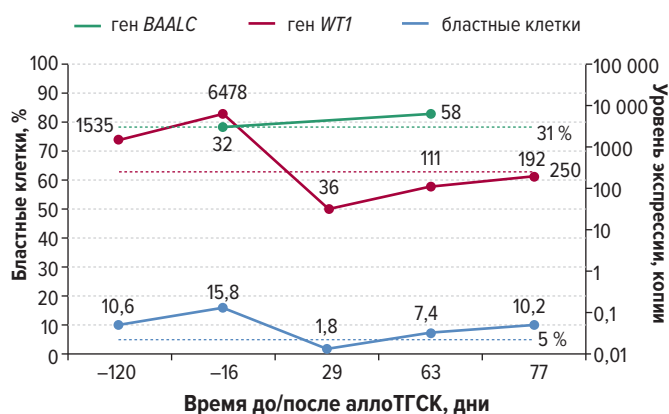


Рис. 2. Серийное измерение уровней экспрессии генов *BAALC* и *WT1*, а также содержания бластных элементов в аспиратах костного мозга больной МДС (№ 5), отягощенным наличием в патологических элементах сложного кариотипа (см. рис. 1) и нарастанием в посттрансплантационный период экспрессии гена *BAALC* на фоне отчетливого снижения до порогового уровня гена *WT1*

аллоТГСК — трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток.

Fig. 2. Series measurements of *BAALC* and *WT1* expression levels and of blast count in bone marrow aspirates of a MDS female patient (No. 5), burdened by complex karyotype in pathological elements (see Fig. 1) and increasing *BAALC* expression during post-transplantation period with a distinct *WT1* decrease to the cut-off

аллоТГСК — allogeneic hematopoietic stem cell transplantation.

может быть слишком высоким. Отсюда правомочно допущение, что для сдерживания прогрессирования заболевания у таких пациентов ретиноиды могут применяться изолированно и постоянно, причем даже в отсутствие полной ремиссии [15]. Ответ на вопрос, насколько полезна и опасна будет такая терапия для пожилых пациентов, могут дать результаты параллельно проводимого мониторинга количества *BAALC*-экспрессирующих предшественников с помощью успешно тестируемой нами стандартной РВ-кПЦР.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, МДС представляет особую группу онкогематологических заболеваний клональной природы. Подобно наиболее частым вариантам ОМЛ, при МДС имеет место высокий уровень *BAALC*-экспрессирующих предшественников, что может рассматриваться в качестве оптимальной клинической модели для дальнейшего изучения тонких механизмов формирования ОМЛ и их рецидивов на уровне лейкоз-иницирующих клеток.

КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование не имело спонсорской поддержки.

ВКЛАД АВТОРОВ

Концепция и дизайн: Н.Н. Мамаев.

Предоставление материалов исследования: М.В. Латыпова, Т.Л. Гиндина, А.И. Шакирова, И.М. Бархатов, Н.Ю. Цветков, М.М. Канунников, С.Н. Бондаренко, М.Д. Владовская.

Анализ и интерпретация данных: Н.Н. Мамаев, М.В. Латыпова, Т.Л. Гиндина, Е.В. Морозова.

Подготовка рукописи: Н.Н. Мамаев, М.В. Латыпова.

Окончательное одобрение рукописи: Н.Н. Мамаев, М.В. Латыпова, Е.В. Морозова.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Gadjji M, Pozzo AR. From cellular morphology to molecular and epigenetic anomalies of myelodysplastic syndromes. *Genes Chromos Cancer*. 2019;58(7):474–83. doi: 10.1002/gcc.22689.
2. Schanz J, Cevik N, Fonatsch C, et al. Detailed analysis of clonal evolution and cytogenetic evolution patterns in patients with myelodysplastic syndromes (MDS) and related myeloid disorders. *Blood Cancer J*. 2018;8(3):28. doi: 10.1038/s41408-018-0061-z.
3. Bersanelli M, Travaglino E, Meggendorfer M, et al. Classification and Personalized Prognostic Assessment on the Basis of Clinical and Genomic Features in Myelodysplastic Syndromes. *J Clin Oncol*. 2021;39(11):1223–33. doi: 10.1200/JCO.20.01659.
4. Papaemmanuil E, Gerstung M, Malcovati L, et al. Clinical and biological implications of driver mutations in myelodysplastic syndromes. *Blood*. 2013;122(22):3616–27. doi: 10.1182/blood-2013-08-518886.
5. Minetto P, Guolo F, Cavio M, et al. Combined assessment of WT1 and BAALC gene expression at diagnosis may improve leukemia-free survival prediction in patients with myelodysplastic syndromes. *Leuk Res*. 2015;39(8):866–73. doi: 10.1016/leukres.2015/04/011.
6. Мамаев Н.Н., Шакирова А.И., Бархатов И.М. и др. Ведущая роль BAALC-экспрессирующих клеток-предшественниц в возникновении

и развитии посттрансплантационных рецидивов у больных острыми миелоидными лейкозами. *Клиническая онкогематология*. 2020;13(1):75–88. doi: 10.21320/2500-2139-2020-13-1-75-88.

[Mamaev NN, Shakirova AI, Barkhatov IM, et al. Crucial Role of BAALC-Expressing Progenitor Cells in Emergence and Development of Post-Transplantation Relapses in Patients with Acute Myeloid Leukemia. *Clinical oncohematology*. 2020;13(1):75–88. doi: 10.21320/2500-2139-2020-13-1-75-88. (In Russ)]

7. Mamaev NN, Shakirova AI, Barkhatov IM, et al. Crucial role of BAALC-expressing leukemic precursors in origin and development of posttransplant relapses in patients with acute myeloid leukemias. *Int J Hematol*. 2020;8(6):127–31. doi: 10.15406/htij.2020.08.00240.

8. Mamaev NN, Shakirova AI, Barkhatov IM, et al. New opportunities for assay of leukemia initiating cells (LICs) participating in post-transplant relapse development in the patients with acute myeloid leukemia. 3rd Annual IACH Meeting, 1–3 October, 2020, Paris. Report #12.

9. Mamaev NN, Shakirova AI, Gindina TL, et al. Quantitative study of BAALC- and WT1-expressing cell precursors in the patients with different cytogenetic and molecular AML variants treated with Gemtuzumab ozogamicin and hematopoietic stem cell transplantation. *Cell Ther Transplant*. 2021;10(1):55–62. doi: 10.18620/ctt-1866-8836-2021-10-1-55-62.

10. Thol F, Kade S, Schlarman C, et al. Frequency and prognostic impact of mutations in SRSF2, U2AF1, and ZRSR2 in patients with myelodysplastic syndromes. *Blood*. 2012;119(15):3578–84. doi: 10.1182/blood-2011-12-399337.

11. Haferlach T, Nagata Y, Grossmann V, et al. Landscape of genetic lesions in 944 patients with myelodysplastic syndromes. *Leukemia*. 2014;18(2):241–7. doi: 10.1038/leu.2013.336.

12. Pauebelle E, Piesa A, Hayette S, et al. Efficacy of all-trans-retinoic acid in high risk acute myeloid leukemia with overexpression of EVI1. *Oncol Ther*. 2019;7(2):121–30. doi: 10.1007/s40487-019-0095-9.

13. Field T, Perkins KJ, Huang Y, et al. 5-Azacytidine for myelodysplasia before allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2010;45(2):255–60. doi: 10.1038/bmt.2009.134.

14. Мамаев Н.Н., Шакирова А.И., Морозова Е.В., Гиндина Т.Л. EVI1-позитивные лейкозы и миелодиспластические синдромы: теоретические и клинические аспекты (обзор литературы). *Клиническая онкогематология*. 2021;14(1):103–17. doi: 10.21320/2500-2139-2021-14-1-103-117.

[Mamaev NN, Shakirova AI, Morozova EV, Gindina TL. EVI1-Positive Leukemias and Myelodysplastic Syndromes: Theoretical and Clinical Aspects (Literature Review). *Clinical oncohematology*. 2021;14(1):103–17. doi: 10.21320/2500-2139-2021-14-1-103-117. (In Russ)]

15. Geoffroy M-C, Esnault C, de The H. Retinoids in hematology: a timely revival? *Blood*. 2021;137(18):2429–37. doi: 10.1182/blood.2020010100.

