УДК: 616.155.392.8.

ХРОНИЧЕСКИЕ МИЕЛОПРОЛИФЕРАТИВНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ: СОСТОЯНИЕ И ПРОБЛЕМЫ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ

Махмудова Азиза Джумановна
Курязов Аминжон Машарипович
Бобоев Кодиржон Тухтабаевич
Бергер Инна Викторовна
Республиканский Специализированный Научно-Практический Медицинский Центр Гематологии (Ташкент, Узбекистан)

РЕЗЮМЕ. Цель. *Обзор литературы для представления современного состояния вопроса, понимания направления исследований и нерешенных проблем в диагностике миелопролиферативных заболеваний.*

Материалы и методы. *Осуществлен анализ публикаций и исследований, определение диагностических критериев различных вариантов миелопролиферативных заболеваний.*

Заключение. *В каждом случае необходимо исключить изменения вторичного характера и диагностика заболеваний должна включать генетический скрининг пациентов*

Ключевые слова: *миелопролиферативные заболевания, мутации генов, диагностика.*

СУРУНКАЛИ МИЕЛОПРОЛИФЕРАТИВ КАСАЛЛИКЛАР: МОЛЕКУЛЯР-ГЕНЕТИК ДИАГНОСТИКАСИНИНГ МУАММОЛАРИ ВА ҲОЛАТИ

ХУЛОСА. Мақсад. *Сурункали миелопролифератив касалликларининг диагностикаси билан боғлиқ адабиётларни таҳлил қилиб, муаммоларни ва ҳозирги вақтдаги йўналишларни аниқлаш.*

Материал ва услублар. *Миелопролифератив касалликлар диагностикасига тегишли баъзи адабиётлар таҳлил қилинди, касалликнинг кучайиши билан юзага келадиган ташҳислаш муаммолар аниқланди.*

Хулоса. *Бу касалликларда беморларга ташҳис қўйишда фақат клиник ва гематологик ўзгаришларга таянмасдан беморларга генетик скрининг ўтказиб ташҳислаш зарур бўлади.*

Калит сўзлар: *миелопролифератив касалликлар, ген мутацияси, диагностика.*

Хронические миелопролиферативные заболевания или миелопролиферативные новообразования (хМПЗ, МПН) представляет собой хронические лейкозы с наличием мутации на уровне гена клетки предшественницы кроветворения, который в определенный период жизни развивается неконтролируемая пролиферация клеток, с характерной для опухоли свойствами. Потомки этих клеток дифференцируются на различные ростки гемопоэза. При этом у больных наблюдаются клональные нарушения полипотентных стволовых клеток костного мозга, это приводят к избытке всех ростков кроветворных клеток, сохраняющих способность к длительной дифференцировке [1,3,15]. Несмотря на это, патологические и структурные изменения происходят в основном в миелоидном ростке кроветворения и приобретают характер избыточной миелопролиферации. На фоне усиленной пролиферации, кроветворные клетки сохраняют способность формирования физиологически и функционально полноцельных форм. На практике, несмотря на происхождение от одного предшественника кроветворных клеток, для эритремии свойственно преобладание красного ростка, для эссенциальной тромбоцитемии — мегакариоцитов и тромбоцитов. Как известно, хронические миелопролиферативные заболевания и другие, менее распространенные варианты являются приобретенными, спорадическими нарушениями гемопоэза, однако известны и наследственные формы миелопролиферативных заболеваний — семейная эритремия и тромбоцитемия. [11,3].

В 1951 г. Уильям Дамешек объединил хронический миелоидный лейкоз (ХМЛ), истинную полицитемию (ИП), эссенциальную тромбоцитемию (ЭТ), первичный миелофиброз (ПМФ) в общую группу миелопролиферативных новообразований (МПН). Учитывая характерные морфофункциональные и патологические критериеви в группу злокачественных миелопролиферативных опухолей включены также хронический нейтрофильный лейкоз, хронический эозинофильный лейкоз, мастоцитоз и неклассифицируемые МПН. Классические Ph-негативные МПН объединяют три заболевания: ИП, ЭТ, ПМФ [1].

Хронические миелопролиферативные заболевания считаются редкими заболеваниями кроветворной системы и встречается несколько случаев на 100000 в год (Kutti J., Ridell B.2001), но при этом эти патологии нередко встречаются в повседневной практике гематолога. Классификация ВОЗ описывает шесть основных групп хМПЗ, К этой группе относится: 1-хронический

миелоидный лейкоз, 2-хронический нейтрофильный лейкоз, 3- хронический эозинофильный лейкоз, 4- истинная полицитемия, 5-эссенциальная тромбоцитемию и 6- хронический идиопатический миелофиброз. Диагноз хронического миелоидного лейкоза и некоторых видов хронического эозинофильного лейкоза основан на обнаружении генов слияния (при хроническом миелоидном лейкозе — гена слияния BCR/ABL, а при хроническом эозинофильном лейкозе — гена FIP1L1-PDGFRalpha). С другой стороны, отсутствуют молекулярные маркеры истинной полицитемии, эссенциальной тромбоцитемии и хронического идиопатического миелофиброза. что затрудняет четкую идентификацию этих нарушений [12,13].

Открытие того, что многие пациенты с истинной полицитемией, эссенциальной тромбоцитемией и первичным миелофиброзом экспрессируют мутацию в гене янус-киназы 2 (JAK2 V617F), киназы, необходимой для нормального развития эритроцитов, гранулоцитов и тромбоцитов, дало молекулярное объяснение типичной для этих нарушений нерегулируемого гемопоэза, диагностического теста, отличающих их от других видов миелопролиферативных нарушений. Данное откркгтие также дало возможность разработать таргетную терапию, которая потенциально могла бы избежать токсичности, связанной с обычными химиотерапевтическими агентами, которые в настоящее время используются для их лечения [13,14]. Понимание генетической основы миелопролиферативных заболеваний началось в 2005 г., когда мутация JAK2 (V617F) была идентифицирована при истинной полицитемии, эссенциальной тромбоцитемии и первичном миелофиброзе. У пациентов были обнаружены мутации экзона 12 JAK2 и экзона 10 MPL, и было обнаружено, что субклональные драйверные мутации в других генах связаны с прогрессированием заболевания. Как известно, в настоящее время соматические мутации в гене CALR, кодирующем кальретикулин, обнаружены у большинства пациентов с эссенциальной тромбоцитемией или первичным миелофиброзом с немутированными JAK2 и MPL. Обнаружение мутаций CALR привело к увеличению молекулярной диагностики ЭТ и ПМФ до 90%. Показано, что JAK2V617F не является уникальным событием в патогенезе заболевания [18]. Путь JAK-STAT, по-видимому, активируется во всех миелопролиферативных новообразованиях, независимо от исходных драйверных мутаций [9,10,16]. Наиболее частая мутация, JAK2 V617F, активирует 3 основных миелоидных рецептора цитокинов (рецептор эритропоэтина, рецептор гранулоцитарного колониестимулирующего фактора и MPL), тогда как мутанты CALR или MPL ограничены активацией MPL. Это объясняет, почему JAK2V617F связан с эритремией, эссенциальной тромбоцитемией (ЭТ) и первичным миелофиброзом (ПМФ), а мутация CALR и MPL выявляются тромбоцитемии и миелофиброза [12,17]. Мутационные изменения JAK2V617F устанавливается почти у 95% больных с эритремией [8] и у 50–60 % больных с тромбоцитемией или миелофиброзом [19]. Мутационное изменения в 12-м экзоне гена JAK2 выявлена у 4 % больных с эритремией [12]. По мнению некоторых авторов ген JAK2, имеющий мутацию V617F, активизирует рекомбиназы V(D)J в миелоидных опухолевых клетках больных хроническими миелопролиферативными заболеваниями [2].

Положительная прогностическая ценность теста ПЦР JAK2 (V617F) составляет 95% для диагностики ИП и около 50% для ИП и МФ. Определенный ВОЗ JAK2(V617F)-положительный ЭТ включает три фенотипа ЭТ на клиническом уровне и уровне костного мозга, когда применяются интегрированные ВОЗ и европейские клинические, молекулярные и патологические (ECMP) критерии: нормоцеллюлярный ЕТ (WHO-ЭТ), гиперклеточная ЭТ из-за повышенного эритропоэза (продромальная ПВ) и гиперклеточная ЭТ, связанная с мегакариоцитарно-гранулоцитарной миелопролиферацией (ЭМГМ). Можно выделить четыре основных молекулярных типа клональной МПН: JAK2(V617F)-положительные ЭТ и ИП; JAK2 ЭТ дикого типа, несущий MPL(515); мутации в генная мутация кальретикулина (CALR) при ЭТ и МФ JAK2/MPL дикого типа, а также у небольшой части пациентов с ЭТ и МФ JAK2/MPL/CALR дикого типа [4].

Предложение по классификации ВОЗ-СМР от 2016 г. определяет широкий спектр фенотипов МПН с мутацией JAK2 V617F: нормоцеллюлярная ЭТ, гиперклеточная ЭТ из-за повышенного эритропоэза (продромальная ИП), гиперклеточная ЭТ с мегакариоцитарно-гранулоцитарной миелопролиферацией и спленомегалией (ЭМГМ или маскированная ИП), эритроцитемическая ИП, ранняя и явная классическая ИП, прогрессирующая ИП с МФ и МФ после ИП. ЭТ гетерозиготный по мутации JAK2 V617F, связан с низкой нагрузкой мутаций JAK2 и нормальной продолжительностью жизни [5,6]. По данным некоторых авторов драйверная мутация определяет патологические особенности МПН, включая линейную гиперплазию, лабораторные данные и клиническую картину [7,17,18]. МПН с мутациями JAK2 проявляли эритроидную, гранулоцитарную и/или мегакариоцитарную гиперплазию, тогда как МПН с мутациями CALR и МПН проявляли гранулоцитарную и/или мегакариоцитарную гиперплазию. Линейная гиперплазия была тесно связана с большим количеством мутантных аллелей и периферическим цитозом [7].

МПН представляет собой сложный патологией, патогенез, который включает системное

воспаление, клональное кроветворение и конститутивную активацию пути JAK-STAT [21]. Диагностические критерии миелопролиферативных новообразований (МПН) с отсутствием филадельфийской хромосомы были установлены Всемирной организацией здравоохранения, и они признаны раком крови. Приобретенные мутации с усилением функции в 1 из 3 генов-драйверов болезни (JAK2, CALR и MPL) являются причинными событиями, которые сами по себе могут инициировать и способствовать заболеванию МПН, не требуя дополнительных кооперирующих мутаций. Факторы, которые контролируют переход от клонального кроветворения к заболеванию МПН, включают наследственную предрасположенность, наличие дополнительных мутаций [20]. Рассматривая ряд других исследований и публикации, можно делать вывод о том, что хронические миелопролиферативные заболевания являются сложными для диагностики патология. Заболевания относящихся этой группы в большинстве случаев проявляются однотипными клиническими признаками, а лаборотоно выявляютс миелопролиферацией. По этому клиницисту необходимо различать характер изменений в гемограмме, причины развития тромбо-, эритро- и лейкоцитоза.

Заключение. Учитывая схожесть клинико-морфологических картины эритремии, тромбоцитемии и миелофиброза, в каждом случае необходимо проводить внутригрупповую дифференциацию. Учитывая специфичность и высокую частоту мутаций JAK2V617F, MPL и CALR в этой группе новообразований, диагноз этих заболеваний не должен ставиться только на основании клинических и гематологических характеристик, а должен включать генетический скрининг пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Меликян А.Л., Суборцева И.Н. Биология миелопролиферативных новообразований. Клиническая онкогематология. 2016;9(3):314–25.

2. Кесаева Л.А., Мисюрина Е.Н., Марьин Д.С.и др. Экспрессия гена BCR-ABL1 у пациентов с хроническими миелопролиферативными заболеваниями с признаками прогрессирования. Клиническая онкогематология. 2018; 11(4): 354 –9.

3. Силютина А.А., Гин И.И., Матюхина Н.М. и др. Модели миелофиброза (обзор литературы и собственные данные). Клиническая онкогематология. 2017;10(1):75–84.

4. Michiels JJ, Berneman Z, Schroyens W, De Raeve H. Changing concepts of diagnostic criteria of myeloproliferative disorders and the molecular etiology and classification of myeloproliferative neoplasms: from Dameshek 1950 to Vainchenker 2005 and beyond. Acta Haematol. 2015;133(1):36-51. doi: 10.1159/000358580. Epub 2014 Aug 7. PMID: 25116092.

5. Michiels JJ, Tevet M, Trifa A, Niculescu-Mizil E, Lupu A, Vladareanu AM, Bumbea H, Ilea A, Dobrea C, Georgescu D, Patrinoiu O, Popescu M, Murat M, Dragan C, Mihai F, Zurac S, Angelescu S, Iova A, Popa A, Gogulescu R, Popov V. 2016 WHO Clinical Molecular and Pathological Criteria for Classification and Staging of Myeloproliferative Neoplasms (MPN) Caused by MPN Driver Mutations in the JAK2, MPL and CALR Genes in the Context of New 2016 WHO Classification: Prognostic and Therapeutic Implications. Maedica (Bucur). 2016 Mar;11(1):5-25. PMID: 28465746; PMCID: PMC5394501.

6. Lyu XD, Li YW, Guo Z, Xin YP, Hu JY, Fan RH, Song YP. [The genetic characteristics of BCR-ABL-negative myeloproliferative neoplasms]. Zhonghua Nei Ke Za Zhi. 2020 Jan 1;59(1):35-39. Chinese. doi: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2020.01.006. PMID: 31887834.

7. Kim Y, Park J, Jo I, Lee GD, Kim J, Kwon A, Choi H, Jang W, Chae H, Han K, Eom KS, Cho BS, Lee SE, Yang J, Shin SH, Kim H, Ko YH, Park H, Jin JY, Lee S, Jekarl DW, Yahng SA, Kim M. Genetic-pathologic characterization of myeloproliferative neoplasms. Exp Mol Med. 2016 Jul 22;48(7):e247. doi: 10.1038/emm.2016.55. PMID: 27444979; PMCID: PMC4973314.

8. Ojeda MJ, Bragós IM, Calvo KL, Williams GM, Carbonell MM, Pratti AF. CALR, JAK2 and MPL mutation status in Argentinean patients with BCR-ABL1-negative myeloproliferative neoplasms. Hematology. 2018 May;23(4):208-211. doi: 10.1080/10245332.2017.1385891. Epub 2017 Oct 9. PMID: 28990497.

9. Cazzola M, Kralovics R. From Janus kinase 2 to calreticulin: the clinically relevant genomic landscape of myeloproliferative neoplasms. Blood. 2014 Jun 12;123(24):3714-9. doi: 10.1182/blood-2014-03-530865. Epub 2014 Apr 30. PMID: 24786775.

10. Greenfield G, McMullin MF, Mills K. Molecular pathogenesis of the myeloproliferative neoplasms. J Hematol Oncol. 2021 Jun 30;14(1):103. doi: 10.1186/s13045-021-01116-z. PMID: 34193229; PMCID: PMC8246678.

11. Rolles B, Mullally A. Molecular Pathogenesis of Myeloproliferative Neoplasms. Curr Hematol Malig Rep. 2022 Dec;17(6):319-329. doi: 10.1007/s11899-022-00685-1. Epub 2022 Nov 7. PMID: 36336766.

12. Thiele J, Kvasnicka HM, Orazi A, Gianelli U, Gangat N, Vannucchi AM, Barbui T, Arber DA, Tefferi A. The international consensus classification of myeloid neoplasms and acute Leukemias: myeloproliferative neoplasms. Am J Hematol. 2023 Jan;98(1):166-179. doi: 10.1002/ajh.26751. Epub 2022 Oct 14. Erratum in: Am J Hematol. 2023 Jan 4: PMID: 36200127.

13. Rajnai H, Bödör C, Reiniger L, Timár B, Csernus B, Szepesi A, Csomor J, Matolcsy A. Uj lehetoség a krónikus myeloproliferativ betegségek diag-

nosztikájában--a JAK2 mutaći6ókimutatása [Novel method in diagnosis of chronic myeloproliferative disorders--detection of JAK2 mutation]. Orv Hetil. 2006 Nov 12; 147(45): 2175-9. Hungarian. PMID: 17402211.

14. Zhan H, Spivak JL. The diagnosis and management of polycythemia vera, essential thrombocythemia, and primary myelofibrosis in the JAK2 V617F era. Clin Adv Hematol Oncol. 2009 May;7(5):334-42. PMID: 19521323.

15. Morsia E, Torre E, Poloni A, Olivieri A, Rupoli S. Molecular Pathogenesis of Myeloproliferative Neoplasms: From Molecular Landscape to Therapeutic Implications. Int J Mol Sci. 2022 Apr 20;23(9):4573. doi: 10.3390/ijms23094573. PMID: 35562964; PMCID: PMC9100530.

16. Dunbar A, Nazir A, Levine R. Overview of Transgenic Mouse Models of Myeloproliferative Neoplasms (MPNs). Curr Protoc Pharmacol. 2017 Jun 22;77:14.40.1-14.40.19. doi: 10.1002/cpph.23. PMID: 28640953; PMCID: PMC6352313.

17. Vainchenker W, Kralovics R. Genetic basis and molecular pathophysiology of classical myeloproliferative neoplasms. Blood. 2017 Feb 9;129(6):667-679. doi: 10.1182/blood-2016-10-695940. Epub 2016 Dec 27. PMID: 28028029.

18. Saeidi K. Myeloproliferative neoplasms: Current molecular biology and genetics. Crit Rev Oncol Hematol. 2016 Feb;98:375-89. doi: 10.1016/j.critrevonc.2015.11.004. Epub 2015 Nov 28. PMID: 26697989.

19. Mejía-Ochoa M, Acevedo Toro PA, Cardona-Arias JA. Systematization of analytical studies of polycythemia vera, essential thrombocythemia and primary myelofibrosis, and a meta-analysis of the frequency of JAK2, CALR and MPL mutations: 2000-2018. BMC Cancer. 2019 Jun 17;19(1):590. doi: 10.1186/s12885-019-5764-4. PMID: 31208359; PMCID: PMC6580484.

20. Luque Paz D, Kralovics R, Skoda RC. Genetic basis and molecular profiling in myeloproliferative neoplasms. Blood. 2023 Apr 20;141(16):1909-1921. doi: 10.1182/blood.2022017578. PMID: 36347013.

21. Tremblay D, Yacoub A, Hoffman R. Overview of Myeloproliferative Neoplasms: History, Pathogenesis, Diagnostic Criteria, and Complications. Hematol Oncol Clin North Am. 2021 Apr;35(2):159-176. doi: 10.1016/j.hoc.2020.12.001. Epub 2021 Jan 26. PMID: 33641861; PMCID: PMC8669599.

CHRONIC MYELOPROLIFERATIVE DISEASES: STATUS AND PROBLEMS OF MOLECULAR GENETIC DIAGNOSIS

SUMMARY. Objective. *A review of the literature to present the current state of the issue, understand the direction of research and unresolved problems in the diagnosis of myeloproliferative diseases.*

Materials and methods. *An analysis of publications and studies was carried out, and diagnostic criteria for various variants of myeloproliferative diseases were determined.*

Conclusion. *In each case, it is necessary to exclude changes of a secondary nature and diagnosis of diseases should include genetic screening of patients.*

Key words: *myeloproliferative diseases, gene mutations, diagnosis.*