



УДК.: 575.08: 616.15-076.5

ГЕНЕТИЧЕСКОЕ ТЕСТИРОВАНИЕ ПРИ МИЕЛОДИСПЛАСТИЧЕСКИХ СИНДРОМАХ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Мирзоева Л.А

УзР НУУ им. М. Улугбека

Аннотация: *Миелодиспластический синдром (МДС) – онкогематологическое заболевание, характеризующееся цитопенией, связанное с неэффективным кроветворением. В статье освещены методы генетического тестирования и в частности методы цитогенетического исследования (СЦИ и FISH) применяемые при диагностике МДС.*

Ключевые слова: *миелодиспластический синдром, диагностика, цитогенетические методы исследования, FISH, кариотипирование,*

Миелодиспластические синдромы (МДС) связаны с разнообразным набором приобретенных соматических генетических аномалий. Развитие МДС чаще можно наблюдать среди пациентов зрелого и пожилого возраста.

Кариотипирование костного мозга дает важную диагностическую и прогностическую информацию и должно быть предпринято у всех пациентов, у которых подозревается МДС. Практически у половины пациентов с МДС выявляют клональные хромосомные аномалии, которые характеризуются гетерогенностью. Правильная интерпретация выявляемых морфологических признаков – сложная задача.

Исследования флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH) крови или костного мозга также могут быть ценными в отдельных случаях, например, у пациентов с синдромом 5q или у тех, кто перенес трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток.

Целью данной статьи является освещение методов диагностики пациентов с миелодиспластическим синдромом.

Цитогенетические аномалии, связанные с МДС, которые были определены с помощью кариотипирования и исследований FISH, уже внесли значительный вклад в наше текущее понимание биологии злокачественных миелоидных заболеваний, но патобиологическое значение распространенных, рецидивирующих хромосомных поражений, таких как *del(5q)*, *del(20q)* и моносомия 7, до сих пор неизвестно. Большое разнообразие цитогенетических результатов, описанных при МДС, подчеркивает молекулярную гетерогенность этого кластера заболеваний. Мы рассматриваем общие и патофизиологически интересные генетические аномалии, связанные с МДС, уделяя особое внимание клинической полезности обычных цитогенетических анализов и избранных



исследований FISH. Кроме того, мы обсуждаем ряд четко определенных точечных мутаций, связанных с МДС, и обрисовываем потенциал для дальнейшего понимания с помощью новых методов, таких как глобальное профилирование экспрессии генов и сравнительная геномная гибридизация на основе массивов.

Термин миелодиспластические синдромы (МДС) описывает разнообразную группу приобретенных злокачественных новообразований гемопоэтических стволовых клеток, объединенных общим функциональным последствием — неэффективной продукцией зрелых клеток крови [1,2] При МДС цитологическая дисплазия клеток крови и костного мозга связана с функциональными дефектами нейтрофилов и тромбоцитов, которые способствуют развитию инфекционных и кровотечений, соответственно, даже при отсутствии существенного дефицита продукции клеток крови.

Лечение МДС

Текущий спектр методов лечения МДС ограничен; однако обнадеживающие результаты с новыми препаратами в разработке вселяют надежду. Для большинства пациентов лечение в первую очередь поддерживающее, с опорой на переливания и противомикробные препараты, как продиктовано симптомами и инфекционными осложнениями. Отдельные пациенты будут испытывать гематологическое улучшение при использовании рекомбинантных гемопоэтических факторов роста, включая эритропоэтин и гранулоцитарный колониестимулирующий фактор [2]

Стандартное цитогенетическое исследование (СЦИ) при МДС

В настоящее время наиболее широко распространенным генетическим тестом, применяемым при оценке пациентов с МДС, является цитогенетический анализ с помощью обычного метафазного кариотипирования. Кариотипирование широко применяется с 1970-х годов, и метод проведения этих анализов и их ограничения были недавно пересмотрены [3] Вкратце, стандартные цитогенетические анализы при миелодиспластическом синдроме включают световую микроскопическую визуализацию метафазных хромосом, полученных в ходе культивирования костного мозга и периферической крови онкогематологических пациентов, в ходе которого создаются условия для их деления, которое останавливается на стадии метафазы [4].

Показания к проведению СЦИ при МДС

Когда следует проводить кариотипирование пациентов с МДС? Учитывая важность оценки риска согласно международной прогностической балльной системе (IPSS), хромосомное исследование является неотъемлемой частью первоначальной оценки. Приобретение новых хромосомных аномалий (т. е. цитогенетическая эволюция) предвещает прогрессирование заболевания и, следовательно, оправдывает цитогенетическую оценку при рутинном лечении

МДС. Некоторые врачи проводят цитогенетическое исследование каждый раз, когда выполняется аспирация костного мозга во время лечения пациентов с МДС [5].

Для прогностической оценки МДС применяют цитогенетические группы риска, определенные Шанцем и др., которые показали высокие результаты в расширенной когорте IPSS-R и были включены без изменений в IPSS-R.

Цитогенетические группы риска IPSS-R следующие:

1. Очень хорошо — потеря Y или del(11q) как единственные отклонения.
2. Хороший — нормальный кариотип, del(5q), del(12p), del(20q), del(5q) плюс одна дополнительная аномалия.
3. Промежуточные — del(7q), +8, i(17q), +19, +21, другие отдельные независимые клоны, двойные аномалии, за исключением del(5q) и -7/del(7q).
4. Плохо — inv(3), t(3q;var), del(3q), -7, любая двойная аномалия, включая -7/del(7q), сложные кариотипы, содержащие три аномалии.
5. Очень плохо — сложные кариотипы, содержащие >3 аномалий.

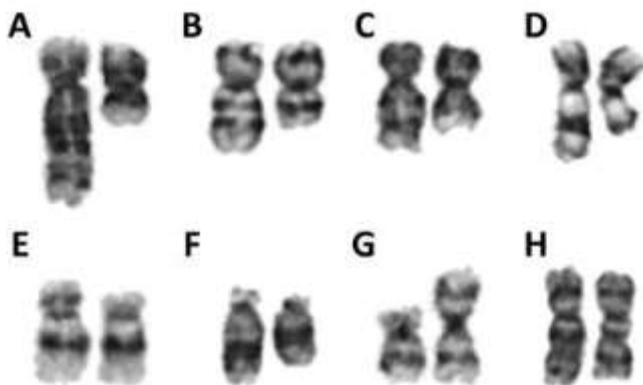


Рисунок 1. Частичные кариотипы с G-полосками несбалансированных структурных аномалий, считающихся предполагаемым доказательством МДС.

Молекулярно-генетические исследования при МДС

Определение патогенетически значимых изменений при МДС на уровне генов, даже для повторяющихся цитогенетических аномалий, оказалось сложной задачей. Так называемый синдром 5q-, возможно один из наиболее известных маркёров МДС. Впервые описанный в начале 1970-х годов, синдром 5q- представляет собой форму рефрактерной анемии, характеризующуюся преобладанием женщин, атипичными мегакариоцитами, эритроидной гипоплазией с зависимостью от переливания эритроцитов и низким риском лейкозной трансформации при длительном

Точечные мутации при МДС

Традиционные цитогенетические исследования и зонды FISH обнаруживают крупные хромосомные перестройки [3]. Однако изолированные изменения пар оснований или так называемые точечные мутации также могут



инактивировать или приводить к конститутивному усилению функции затронутого гена с важными биологическими последствиями. Обнаружение этих мутаций является одним из основных открытых фронтов в молекулярной патологии МДС, причем первоначальные исследования были сосредоточены на признанных генах-супрессорах опухолей.

Ген не обязательно должен быть изменен структурно, чтобы изменить его экспрессию и повлиять на нормальный клеточный гомеостаз. Одним из основных способов, с помощью которых может быть изменена экспрессия гена, является эпигенетическая модификация, включая изменения в том, как ДНК и связанные с ней гистоны упакованы в хроматин, и, как следствие, доступность этой ДНК для транскрипции.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Генетическое тестирование в целом и цитогенетические исследования в частности при МДС в настоящее время является неотъемлемым компонентом обследования и основанием для назначения оптимального протокола терапии пациентов. Методы генетических исследований больных с МДС, вероятно, будут развиваться в ближайшем будущем. В настоящее время обычные цитогенетические исследования остаются важнейшей частью диагностической оценки МДС, а их результаты дают ценную прогностическую информацию. Выявление специфических точечных мутаций, связанных с МДС, и измерение паттернов экспрессии генов пока не являются частью рутинного клинического ухода, но они обещают расширить возможности врачей

ЛИТЕРАТУРА:

1. Fenaux P. et al. Myelodysplastic syndromes: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up //Annals of oncology. – 2014. – Т. 25. – С. iii57-iii69.
2. Fenaux P. et al. Myelodysplastic syndromes: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†☆ //Annals of Oncology. – 2021. – Т. 32. – №. 2. – С. 142-156.
3. Haase D. Cytogenetic features in myelodysplastic syndromes //Annals of hematology. – 2008. – Т. 87. – С. 515-526.
4. Haferlach, T., Schmidts, I. (2020). Molecular Landscape of MDS. In: Nazha, A. (eds) Diagnosis and Management of Myelodysplastic Syndromes. Springer, Cham. https://doi.org/10.1007/978-3-030-51878-3_5.
5. Wall, M. (2017). Recurrent Cytogenetic Abnormalities in Myelodysplastic Syndromes. In: Wan, T. (eds) Cancer Cytogenetics. Methods in Molecular Biology, vol 1541. Humana Press, New York, NY. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-6703-2_18.